



## Infecciones en el paciente onco-hematológico.

Dr. José Luis Aparicio Suárez.  
[jlaparicio@infomed.sld.cu](mailto:jlaparicio@infomed.sld.cu)

### Déficits en las defensas del paciente con malignidad hematológica que predisponen a enfermedades infecciosas.

---

**D**éficits producidos por la propia malignidad, enfermedades concomitantes o factores externos como la terapia específica.

**E**l déficit en el número de neutrófilos y sus alteraciones funcionales predisponen a infecciones bacterianas, fúngicas u oportunistas, que pueden comprometer la vida.

**F**recuentemente existe déficit en la producción de inmunoglobulinas (daño de la respuesta inmune humoral), particularmente en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple y algunos tipos de linfoma no Hodgkin (LNH).

**E**n pacientes esplenectomizados, además de disminuir la producción de anticuerpos, se reducen los niveles de tuftsin (activador natural de células fagocíticas) y aumenta el riesgo de infecciones, fundamentalmente por organismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

**N**atural killer (células), macrófagos y linfocitos T ( $CD4^+$   $Th_1$ ) pueden estar disfuncionales en el contexto de las malignidades hematológicas, con el consecuente incremento de infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos y virus.

**S**e daña con frecuencia la capacidad fagocítica y bactericida de los neutrófilos, con reducción de las concentraciones de lactoferrina, elastasa, colagenasa y peroxidasa.

**A**umento de mieloblastos o linfoblastos deteriora las defensas del huésped, dado que, además de infiltrar la médula ósea y afectar la hematopoyesis normal, estas células malignas no actúan frente a las infecciones.

**S**e produce injuria adicional con las enfermedades concomitantes, las transfusiones sanguíneas, la ruptura de barreras naturales y la quimioterapia/radioterapia frente a la malignidad.

---

## Neutropenia como complicación de enfermedad hematológica.

---

**N**eutropenia es común en el contexto de la leucemia aguda y se agrava con el tratamiento.

**E**n leucemia mieloide crónica (LMC), típicamente se presenta la neutropenia con el desarrollo de la crisis blástica, al evolucionar hacia mielofibrosis o como consecuencia de la terapia.

**U**na neutropenia ligera se puede constatar en pacientes con mielofibrosis.

**T**ratamiento de pacientes con mieloma múltiple puede ocasionar neutropenia.

**R**esultado de infiltración de la médula ósea en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

**O**ccurre neutropenia si se produce infiltración de la médula ósea en pacientes con linfoma no Hodgkin.

**P**uede existir neutropenia, asociada a otras citopenias, si ocurre fibrosis medular en el curso evolutivo de la enfermedad de Hodgkin o el linfoma no Hodgkin.

**E**n pacientes con leucemia de células vellosas puede haber neutropenia secundaria a invasión medular por células tumorales, esplenomegalia o ambas condiciones, además de un mecanismo inmune o el tratamiento.

**N**eutropenia puede ser evidente en el contexto del síndrome mielodisplástico (SMD).

**I**nfiltración medular ocurre en el curso de la leucemia linfocítica de células T grandes granulares.

**A**compaña a otras citopenias en el hiperesplenismo.

---

## Complicaciones de la neutropenia.

---

**N**eutropenia es una condición que condiciona infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

**E**s posible que surjan súper-infecciones en pacientes hospitalizados.

**U**n incremento de infecciones por staphylococcus aureus resistentes a metilicina.  
**T**iflitis.

**R**epercute en el aumento de infecciones por staphylococcus coagulasa negativos.

**O**curre sinusitis.

**P**rolongada neutropenia puede conducir a aspergilosis.

**E**s posible la colitis por clostridium difficile.

**N**o se descarta la posibilidad de infecciones virales, como herpes virus (virus del herpes simple -VHS-, por ejemplo).

**I**ncremento del riesgo de infecciones severas con conteos de neutrófilos  $0.1 \times 10^9/L$  y duración de la neutropenia  $2$  semanas.

**A**bsceso peri rectal.

---

## Complicaciones comunes en malignidades.

---

**Múltiples infecciones** (bacterianas, fúngicas, virales, parasitarias, oportunistas como strongyloides stercoralis y P. jiroveci) debido a neutropenia (LMA, LLA), defectos funcionales de neutrófilos, déficit de la inmunidad celular (HCL, LLC, HDG, LLA), hipogammaglobulinemia (LLC), disfunción inmune (LLA, MM, Linfoma) y/o esplenectomía.

**Alteraciones hemorrágicas**, debido a: trombocitopenia (LMA, por ejemplo), CID (LPA, por ejemplo), trombocitosis (LMC), poliposis colónica (Linfoma de células del manto), paraproteinemia IgM (MW).

**Lisis tumoral y leucostasis**, debido a hiperleucocitosis (LMA, LLA, Linfoma linfoblástico T).

**Incremento del riesgo de trombosis** por trombocitosis (LMC), disfunción plaquetaria (LMC), CID.

**Generación, por disfunción inmune, de fenómenos autoinmunes:** Anemia hemolítica autoinmune (LLC, Leucemia de linfocitos T grandes granulares y HDG); Trombocitopenia inmune (LLC, Leucemia de linfocitos T grandes granulares y HDG); Aplasia pura de células rojas; Poliarteritis nudosa (HCL); Vasculitis linfocítica (HCL). Puede hallarse positividad de Factor reumatoide y ANA.

**Neoplasia a nivel del mediastino** (HDG, Linfoma linfoblástico B, LDCGB) puede originar **síndrome de la vena cava superior** (SVCS).

**Infiltración pericárdica** en enfermedad mediastinal (LDCGB).

**Daño gastrointestinal** (obstrucción, perforación, etc.) debido a afectación tumoral primaria (Linfoma de Burkitt).

**Aumento de paraproteínas** (MM, MW) puede producir **síndrome de hiperviscosidad y hemorragia**.

**Derivadas de la hipercalcemia** por hiperactividad osteoclástica (MM) o proteína relacionada con hormona paratiroidea (Leucemia/linfoma de células T del adulto).

**Es posible un síndrome hemofagocítico** por aumento progresivo de citoquinas (Linfoma de células T periféricas, LAI, Paniculitis subcutánea).

**Síntomas B, prurito y eosinofilia** (HDG, Linfoma de células T periféricas), debido a la producción de citoquinas por las células tumorales e hipermetabolismo.

---

## Observaciones:

- **HCL:** Leucemia de células vellosas. Predisposición a *P. jiroveci* y micobacterias atípicas.
- **LLC:** Leucemia linfoide crónica. Predisposición a micobacterias, hongos, virus (herpéticos).
- **HDG:** Linfoma de Hodgkin. Predisposición a virus (virus de herpes zóster), *P. jiroveci*, hongos, micobacterias, listeriosis, salmonellas.
- **LLA:** Leucemia linfoblástica aguda. Predisposición a *Pneumocystis jiroveci*, varicela diseminada.
- **Esplenectomía:** Predisposición a infecciones por organismos encapsulados (neumococos, *H. influenzae*, meningococos).
- **MM:** Mieloma múltiple.
- **MW:** Macroglobulinemia de Waldenström.
- **LAI:** Linfoma T angioinmunoblástico.
- **CID:** Coagulación intravascular diseminada.
- Puede producirse afectación del SNC en pacientes con linfoma linfoblástico y linfoma de Burkitt.
- Las infecciones oportunistas, como *strongyloides stercoralis* y *P. jiroveci*, son frecuentes en pacientes con Leucemia/linfoma de células T del adulto.

## Infecciones oportunistas asociadas a neoplasias hematológicas.

---

**O**rganismos bacterianos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), debido a daño en la inmunidad humoral.

**P**seudomonas, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli* (**bacterias gram negativas**), debido a neutropenia.

**O**curre infección bacteriana por **Listeria monocytogenes**, debido a daño en la inmunidad celular.

**R**elacionadas con daño de la inmunidad celular se pueden originar infecciones por especies de **Legionella**.

**T**ambién por especies de **Salmonella** pueden ser las infecciones secundarias a deterioro de la inmunidad celular.

**U**n incremento de infecciones por **Micobacterias** puede generarse por daño de la inmunidad celular.

**N**ocardia (especies bacterianas), debido a daño en la inmunidad celular.

**I**nfecciones por **virus del herpes simple** (VHS) y **varicela zóster** (VVZ), por deterioro de la inmunidad celular.

**S**incicial respiratorio, para-influenza y citomegalovirus.

**T**oxoplasma gondii y strongyloides stercoralis son parásitos oportunistas que se establecen cuando está dañada la inmunidad celular.

**A**umenta la frecuencia de **infecciones fúngicas** por **Cryptococcus neoformans** y **Coccidioides immitis** por el daño de la inmunidad celular.

**S**e pueden producir otras infecciones fúngicas: **Histoplasma capsulatum**, **Pneumocystis jiroveci**.

---

## Paciente neutropénico o inmunocomprometido febril.

---

**F**iebre como clave más importante para sospechar un proceso infeccioso.

**E**n más de la mitad de los pacientes pueden estar ausentes los síntomas y signos característicos de infección.

**B**ásicamente, los cultivos rutinarios son frecuentemente negativos.

**R**esulta esencial el interrogatorio cuidadoso y el examen físico completo, con énfasis en los sitios más comunes de infección (piel; orofaringe; nariz; pulmones; tracto gastrointestinal, incluyendo área perianal; tejidos blandos; sitio de inserción del catéter).

**I**nfección establecida u oculta en 60 % de los pacientes neutropénicos con fiebre.

**L**os factores que confieren alto riesgo son:

**R**esultados analíticos: neutropenia > 7 días de duración y profunda (CAN <math>0.1 \times 10^9/L</math>).

**I**mportantes comorbilidades, incluyendo hipotensión, neumonía, dolor abdominal nuevo, cambios neurológicos.

**E**ntermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**S**íntomas y signos de deshidratación.

**G**rupos etarios > 60 años.

**O**tras infecciones previamente (fúngicas, por ejemplo).

---

### Observaciones.

- Determinación del riesgo de complicaciones serias en paciente con neutropenia febril ("The MASCC risk index score"):
  - 1.- Asintomático o síntomas ligeros ("Burden of illness"): 5 puntos.
  - 2.- No hipotensión: 5 puntos.
  - 3.- No EPOC: 4 puntos.
  - 4.- Tumor sólido o no invasión fúngica invasiva previa: 4 puntos.
  - 5.- Condición ambulatoria: 3 puntos.
  - 6.- Síntomas moderados ("Burden of disease"): 3 puntos.
  - 7.- No deshidratación: 3 puntos.
  - 8.- Edad > 60 años: 2 puntos.

Score teórico máximo = 26 puntos.

**Score 21: Riesgo bajo de complicaciones.**

- **Causas no infecciosas en pacientes con fiebre persistente:** reacción a drogas; mucositis; enfermedad de injerto contra huésped (EICH).
- Ante fiebre persistente, **considerar también:** súper-infección por hongos o clostridium difficile.

### Evaluación del paciente inmunocomprometido con fiebre.

**E**s esencial una buena historia clínica (anamnesis + examen físico).

**V**aloración hematológica completa: conteos sanguíneos y diferencial de leucocitos; coagulograma.

**A**nálisis microbiológicos: cultivos de nariz, garganta, orina, heces fecales, sangre, catéteres (de cada lumen), en dependencia de la sintomatología y la valoración médica.

**L**íquido cefalorraquídeo (LCR) si existen síntomas o signos, especialmente en paciente con fiebre persistente.

**U**n estudio de citomegalovirus (CMV) por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o si existen síntomas sugestivos.

**A**nálisis de virus de Epstein Barr (VEB) por PCR si síntomas sugestivos, fundamentalmente en trasplantados, niños o adultos con SIDA.

**C**línica sugestiva de afección torácica; paciente con alto riesgo o trasplante, esplenectomizado o con SIDA: Indicado el estudio radiográfico de tórax.

**I**ncluir radiografía de senos perinasales si síntomas en paciente con alto riesgo o trasplante, en la infancia, o con SIDA.

**O**tros estudios (especiales) si la condición clínica los justifica: TAC (senos perinasales, tórax, abdomen), RMN. Los estudios del abdomen pueden evidenciar candidiasis hepatoesplénica en pacientes recuperados de neutropenia que tienen fiebre reciente o persistente.

**N**o se excluye la tinción de Gram en orina, ni la química sanguínea, para evaluar la función hepática y renal. Además, debe considerarse el estudio de material aspirado u obtenido por biopsia de sitios accesibles aparentemente infectados.

### **Observaciones.**

- La meta de la terapia antimicrobiana empírica inicial es prevenir la morbilidad y la mortalidad por patógenos bacterianos.
- Suelen usarse regímenes con  $\beta$ -lactámicos e inhibidor de  $\beta$ -lactamasas como ticarcilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam.
- La combinación, como la monoterapia, debe incluir: actividad bactericida, actividad anti-pseudomona, toxicidad mínima.

## Prescripción, al inicio, de antibióticos en pacientes de alto riesgo.

---

**I**ncio con monoterapia, a base de lactámico de amplio espectro, con actividad anti-pseudomonas, es tan efectivo como los regímenes de combinación de antibióticos (lactámico + aminoglucósido).

**N**orma recomendada como **monoterapia**: cefepime; imipenem-cilastatina; meropenem; piperacilina-tazobactam.

**I**ndicación de ceftazidima como monoterapia empírica no es razonable porque reduce la potencia frente a organismos Gram negativos y tiene pobre actividad ante muchos patógenos Gram positivos, tales como estreptococos.

**C**omplicaciones como hipotensión y neumonía, así como sospecha de infecciones relacionadas con catéteres, infecciones de piel o tejidos blandos, o resistencia antimicrobiana sospechada o probada, son **indicaciones para añadir otros antimicrobianos**: aminoglucósido, fluoroquinolona y/o "vancomicina".

**I**ncio con **terapia de combinación empírica** ante casos con sepsis severa o shock séptico, o alta prevalencia de bacilos Gram negativos resistentes a múltiples drogas. Las combinaciones efectivas incluyen un **lactámico + un aminoglucósido** (típicamente amikacina, o basado en la resistencia local).

**O**tra variante es el uso de **fluoroquinolona como alternativa del aminoglucósido**, en instituciones donde es baja la prevalencia de bacterias resistentes a quinolona, o en pacientes con insuficiencia renal.

---

### Observaciones.

- Cubrir, además, con **terapia anti-fúngica**, si candiduria o lesiones orales sospechosas en paciente neutropénico febril.
- Si el **paciente neutropénico febril** tiene **bajo riesgo**: ciprofloxacino + amoxicilina-clavulánico (solo en adultos), vía oral (puede ser un tratamiento ambulatorio, con seguimiento médico regular), o monoterapia (cefepime, ceftazidima o carbapenem) o dos drogas por vía intravenosa (aminoglucósido + penicilina anti-pseudomona, cefepime, ceftazidima o carbapenem).
- Las fluoroquinolonas constituyen la única clase de antibióticos orales con actividad frente a pseudomona aeruginosa.
- Si el **paciente neutropénico febril** es de **alto riesgo**:
  - a).- Sin necesidad de vancomicina: dos drogas (aminoglucósido + penicilina anti-pseudomona, cefepime, ceftazidima o carbapenem).
  - b).- Con necesidad de vancomicina: "vancomicina" + cefepime, ceftazidima o carbapenem +/- aminoglucósido.

- Existe controversia con respecto al uso empírico de "**vancomicina**". Este fármaco disminuye el número de días con fiebre; pero no siempre mejora la sobrevida y se asocia con elevada incidencia de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, así como aumento de organismos resistentes.
- **La "vancomicina" empírica debe ser reservada para contextos específicos durante la neutropenia:**
  1. Hipotensión o shock séptico sin un patógeno identificado.
  2. Infección aparentemente relacionada con el catéter.
  3. Cultivos de sangre positivos con un organismo Gram positivo previo a la identificación y prueba de susceptibilidad. Linezolid o Daptomicina son alternativas razonables en ambientes con alta prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina (ERV).
  4. Colonización conocida con cepas MRSA o *S. pneumoniae* resistentes a penicilina.
- Se debe discontinuar la vancomicina luego de 2-3 días, si los cultivos al inicio son negativos.
- **El régimen vancomicina + aztreonam es aceptable en pacientes neutropénicos febriles con alergia a lactámicos.**
- Modificaciones del régimen antimicrobiano inicial (luego de 3-5 días) se basan en:
  1. Nuevos hallazgos físicos.
  2. Datos microbiológicos.
  3. Persistencia de fiebre, que suele indicar un organismo resistente.
- **Duración del tratamiento antimicrobiano:** Como mínimo 7 días o hasta que la infección documentada ha sido erradicada. Es preferible hasta la recuperación de los neutrófilos ( $CAN < 0.5 \times 10^9/L$ ) por dos días consecutivos, siempre luego de 48 horas afebril, o luego de 5-7 días afebril si  $CAN < 0.5 \times 10^9/L$  el día 7 de tratamiento empírico en paciente de bajo riesgo y clínicamente estable. **Si el paciente continúa con fiebre 3-5 días después del inicio de la terapia empírica se consideran tres alternativas:**
  1. Continuar con los mismos antimicrobianos si el paciente está estable y no se ha encontrado una fuente de infección.
  2. Cambiar o añadir antimicrobiano si el paciente desarrolla una nueva complicación, hay nuevos hallazgos en la evaluación (enfermedad progresiva) o el paciente parece empeorar clínicamente.
  3. Añadir una droga anti-fúngica si 3-5 días con tratamiento empírico sin resolución de la neutropenia,  $CAN < 0.5 \times 10^9/L$  el día 7 de tratamiento empírico y alto riesgo inicial en paciente afebril desde los días 3-5.
- **Cobertura antimicrobiana en el tiempo:** Continuar si  $CAN < 0.1 \times 10^9/L$ , mucositis o signos inestables. Si fiebre persistente y  $CAN < 0.5 \times 10^9/L$  por dos días consecutivos, se debe continuar la cobertura por 4-5 días; si fiebre persistente y  $CAN < 0.5 \times 10^9/L$  el día 7 de tratamiento, continuar por dos semanas y determinar entonces si no existe infección y la condición del paciente es estable.

- El **anfotericín B empírico ha sido reemplazado por el uso de anti-fúngicos menos tóxicos**, tales como caspofungina, micafungina, voriconazol, posaconazol, formulaciones lipídicas de anfotericín B.
- El **riesgo de infección fúngica** (aspergillus y cándida) aumenta precipitadamente en pacientes con neutropenia profunda y fiebre persistente después de 7-10 días. La terapia anti-fúngica empírica reduce la mortalidad por infección en pacientes con fiebre nueva o persistente que se evidencia después de una semana de tratamiento antimicrobiano. El **fluconazol** es altamente efectivo en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica, y puede ser tan efectivo como el anfotericín B para candidiasis sistémica en pacientes que están hemodinámicamente estables y no han recibido profilaxis anti-fúngica.
- Los agentes **anti-fúngicos de amplio espectro**, dada la ausencia o pobre actividad del fluconazol, **están indicados en el contexto de:**
  1. Sospecha de aspergillus.
  2. Hongos atípicos.
  3. Especies de cándida clínicamente relevantes: *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *torulopsis glabrata*.
- Se recomienda **ecocardiografía si infección sanguínea por *S. aureus***, para determinar la presencia o ausencia de endocarditis y así poder clarificar la necesidad o no de terapia antimicrobiana prolongada. La **ecocardiografía transesofágica** es más sensible y se prefiere sobre la transtorácica.
- Los factores estimulantes del crecimiento granulocíticos (FEC-G) y granulo-monocíticos (FEC-GM) permiten reducir el tiempo de recuperación de los neutrófilos, la duración de la fiebre y la hospitalización. El uso empírico no es práctica estándar y no se ha demostrado beneficio, en términos de morbilidad y mortalidad, entre pacientes con neutropenia febril. **No se recomiendan rutinariamente los factores de crecimiento, salvo en pacientes con alto riesgo de complicaciones relacionadas con infecciones, tales como:**
  1. Edad > 65 años.
  2. Neutropenia prolongada (> 10 días) y profunda (CAN <math>0.1 \times 10^9/L</math>); riesgo de neutropenia febril > 20 % tras el régimen de quimioterapia planificada.
  3. Infección activa.
  4. Hipotensión y/o disfunción multiorgánica.
  5. Enfermedad avanzada, historia previa de neutropenia febril, pobre "performance status", déficit nutricional, enfermedad hepática, renal o cardiovascular, hemoglobina <math>< 120 \text{ g/L}</math>.

## Efectos adversos de los factores de crecimiento mieloide (FEC-G o FEC-GM).

---

**F**iebre; dolor óseo.

**E**levación de transaminasas hepáticas; serositis; retención de fluido.

**C**on el uso intravenoso de FEC-GM se reportan: síndrome de hipoxemia; flushing; inestabilidad cardiovascular; dolor musculoesquelético; náuseas y vómitos.

**G**eneración de trombosis venosa; reactivación de enfermedad autoinmune.

**M**ialgias.

---

- El rol de las transfusiones de granulocitos en el manejo del paciente neutropénico febril está pobremente definido.

## Eventos adversos de la transfusión de granulocitos.

---

**G**eneración de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), relacionada con granulocitos no irradiados.

**R**efractoriedad a transfusiones de plaquetas.

**A**loinmunización HLA.

**N**o se excluye la posibilidad de transmisión de infecciones, comúnmente por citomegalovirus.

**U**na reacción febril.

---

- La sepsis severa y el shock séptico están asociados con un elevado índice de mortalidad (20-60 %). Las secuelas comunes incluyen síndrome de distrés respiratorio del adulto e insuficiencia orgánica multisistémica, con una alta mortalidad. La fuente de septicemia no es aparente en 30 % de los casos, aún con la identificación positiva de un microorganismo.
- La **sepsis** se define por la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, asociada con un proceso infeccioso confirmado.
- El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede ser auto limitado o puede progresar a sepsis severa y shock séptico. A lo largo de este continuum, las anormalidades circulatorias (depleción del volumen intravascular, vasodilatación periférica, depresión miocárdica, e incremento del metabolismo) conduce a un desbalance entre liberación sistémica y demanda de oxígeno, resultando en hipoxia tisular global o shock.

- **Los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica** incluyen dos o más de los siguientes:
  1. Temperatura  $38^{\circ}\text{C}$  o  $36^{\circ}\text{C}$ .
  2. Frecuencia cardíaca  $90/\text{minuto}$ .
  3. Frecuencia respiratoria  $20/\text{minuto}$  o  $\text{PCO}_2 > 32$ .
  4. Leucocitos  $12 \times 10^9/\text{L}$ , o  $4 \times 10^9/\text{L}$ , o la presencia de neutrófilos inmaduros en banda  $0.1 \times 10^9/\text{L}$ .
- **Fuentes comunes de infección en el torrente sanguíneo:**
  1. Lesión de piel.
  2. Catéter intravenoso.
  3. Tracto digestivo.
  4. Tracto respiratorio.
- Especies de **estafilococos** son las causas más comunes de bacteriemia. El estafilococo aureus es una bacteria coagulasa positiva que comúnmente coloniza las fosas nasales y la piel, y puede causar enfermedad local (infección de herida, celulitis) y enfermedad sistémica (bacteriemia, endocarditis, artritis séptica, osteomielitis). **La remoción de catéter intravenoso debe ser considerada en pacientes con bacteriemia por S. aureus.** Un curso de dos semanas con antimicrobianos por vía intravenosa puede ser suficiente para bacteriemia por S. aureus con un eco-cardiograma transesofágico negativo. **Nafcillin** es la droga de elección para tratar pacientes con S. aureus susceptibles a meticilina, mientras que la **vancomicina** debe ser reservada para cepas MRSA (resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos o resistencia cruzada a múltiples clases de antibióticos) o el tratamiento de pacientes alérgicos a la penicilina.
- Las **cepas MRSA adquiridas en la comunidad** son generalmente susceptibles a clindamicina y trimetoprim/sulfametoxazol.
- **El tratamiento estándar para las cepas MRSA es la vancomicina.**
- En pacientes que reciben cursos prolongados de vancomicina pueden originarse cepas de S. aureus resistentes.
- Para evitar el desarrollo de resistencia a vancomicina, sus concentraciones séricas deben mantenerse por encima de  $10 \text{ mg/L}$ .
- **Linezolid y Daptomicina son activos frente a la mayoría de los organismos Gram positivos, incluyendo cepas MRSA.**
- El **Linezolid** debe ser usado con precaución en pacientes con función medular comprometida, dado que la mielosupresión se ha asociado al uso prolongado. La trombocitopenia ocurre en  $0.3\text{-}10\%$  y aumenta con la duración del tratamiento. No está aprobado para las infecciones relacionadas con catéteres o gérmenes Gram negativos. Es al menos tan efectivo como la vancomicina frente a neumonía nosocomial por cepas MRSA.

- La **Daptomicina** es un lipopéptido bactericida que a la dosis de 6 mg/Kg/día deviene opción aceptable frente a bacteriemia por *S. aureus*. Es inactivada por el surfactante pulmonar y, por tanto, no debe usarse para tratar a pacientes con neumonía.
- Los **pacientes neutropénicos con mucositis severa** tienen un riesgo incrementado para bacteriemia por **estreptococos del grupo viridans** (EGV), un comensal de la flora oral normal. Otros factores de riesgo para EGV son: profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol o fluoroquinolona y uso de bloqueadores H<sub>2</sub> (de histamina). La fiebre de grado bajo y el flushing facial son pródromos, seguidos por fiebre alta y escalofríos. Las complicaciones incluyen a un síndrome que semeja al del shock tóxico, caracterizado por:

**S**íntomas y signos de distrés respiratorio.

**H**ipotensión arterial.

**O**curre insuficiencia renal.

**C**entrífugo es el rash maculopapular, que comienza en el tronco, con descamación subsecuente de las palmas de las manos y las plantas de los pies.

**K**<sup>+</sup> (potasio) elevado (hiperpotasemia) es uno de los hallazgos comunes en la insuficiencia renal, además del aumento de la creatinina y BUN séricos, acidosis progresiva e hiponatremia, entre otras alteraciones.

\* El shock séptico suele ser más común en niños que en adultos.

\* La resistencia de los estreptococos del grupo viridans a  $\beta$ -lactámicos ha sido reconocida y el uso empírico de vancomicina como terapia inicial es recomendado, pendiente de las pruebas de susceptibilidad.

- Los **enterococos resistentes a la vancomicina** (ERV) en el torrente sanguíneo, como *faecium* y *faecalis*, causan importante morbilidad. La puerta de entrada de la bacteriemia enterococal puede ser un catéter venoso central o la mucositis debido a quimioterapia y/o radioterapia. Los factores de riesgo incluyen: hospitalización prolongada, neutropenia, mucositis inducida por la quimioterapia y el uso de vancomicina, cefalosporina o metronidazol. En pacientes con neoplasia se asocia a disminución significativa de la sobrevida. La terapia óptima no está bien definida. La conducta recomendada ante enterococos resistentes a vancomicina (ERV) es:

**E**valuar el uso de Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin (mezcla 30:70 de dos antibióticos semisintéticos streptogramin), o Daptomicina.

**R**emover el catéter.

**V**itro (in): Se ha demostrado actividad de Tigeciclina.

Los efectos adversos de Quinupristin/Dalfopristin son, principalmente:

Quejas por artralgias y mialgias.

Directa o conjugada hiperbilirrubinemia.

- **Bacterias Gram negativas:** Los bacilos Gram negativos típicamente afectan a los pulmones, el tracto urinario y el torrente sanguíneo, y son una causa importante de morbilidad y mortalidad (20-60 %). Las bacterias Gram negativas que más comúnmente producen infección son:

**N**eumoniae: **Klebsiella pneumoniae**.

**E**scherichia coli.

**G**rupos de **pseudomona aeruginosa** y **serratia marcescens**.

**A**cinetobacter.

\* La bacteria más peligrosa y letal, entre los patógenos Gram negativos en pacientes neutropénicos, es la pseudomona aeruginosa.

\* Es un problema serio la infección por pseudomona aeruginosa resistente, siendo la ectima gangrenosa la lesión cutánea más característica.

\* Las **alternativas terapéuticas** incluyen:

1. -lactámico + aminoglucósido. Aunque se ha reportado que el aminoglucósido incrementa la toxicidad y no mejora la sobrevida, por lo que se debe reservar para pacientes hemodinámicamente inestables y con alta sospecha de infección bacteriana por Gram negativo resistente.
2. Fluoroquinolona con adecuada actividad anti-pseudomona, como parte de un régimen de combinación (con -lactámico), dependiendo de la susceptibilidad.
3. Los antibióticos profilácticos frente a E. coli y Klebsiella, como ciprofloxacino o trimetoprim/sulfametoxazol, pueden incrementar la prevalencia de organismos entéricos resistentes, tales como enterobacter, citrobacter y especies de serratia, que pueden portar betalactamasas inducibles que contribuyen al fallo de la terapia con cefalosporinas de tercera generación similares a ceftazidima. En este contexto, pueden ser usados: carbapenems, fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam.

\* En pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro, o que tienen catéter venoso central, deviene causa común de infección, que se incrementa, el "**stenotrophomonas maltophilia**". El tratamiento de elección para pacientes con esta infección es el trimetoprim/sulfametoxazol; pero Ticarcilina/clavulánico o Moxifloxacino pueden ser efectivos en pacientes que no lo toleran.

\* La bacteriemia por **Acinetobacter baumannii** está frecuentemente asociada con catéter venoso central infectado y suele ser resistente a múltiples antibióticos,

incluyendo imipenem/cilastatina. Puede ser efectivo el tratamiento con Ampicilina/sulbactam, Tigeciclina o Colistina.

- **Fungemia** (hongos patogénicos tipo *Candida* y *Aspergillus*):

- \* Las **especies de *Candida*** (*C. albicans* y otras, presuntamente como consecuencia de amplia profilaxis con fluconazol), que forman parte de la flora normal, ganan el torrente sanguíneo a través de la ruptura de barreras anatómicas (mucositis o catéteres). Constituyen la cuarta causa de infección nosocomial en Estados Unidos, con una mortalidad de 20-40 %.

- \* La **aspergilosis** es común en pacientes con cáncer.

- \* También se han reportado otros hongos patogénicos: **zygomycetes**, especies de ***Fusarium*** y ***Scedosporium***.

- \* El cuadro clínico de la candidemia puede expresarse desde asintomático hasta el shock séptico. Se recomienda evaluación oftalmológica.

1. La *C. tropicalis* es altamente virulenta en el huésped neutropénico.
2. La *C. krusei* es generalmente resistente a fluconazol.
3. La *C. glabrata* tiene susceptibilidad variable.
4. La *C. parapsilosis* está asociada con catéter venoso central y formulaciones lipídicas usadas durante la nutrición parenteral total.

- \* El **tratamiento de la candidemia** incluye alternativas:

1. Remover el catéter venoso central.
2. Fluconazol (menor toxicidad) o anfotericín B.
3. Anidulagina, similar a fluconazol, en el tratamiento de la candidiasis invasiva.
4. Voriconazol, de beneficio equivalente y menos nefrotoxicidad. Recomendado frente a *C. krusei*, generalmente resistente a fluconazol.
5. Caspofungina. Respuesta ligeramente mayor y menor toxicidad que anfotericín B.
6. Micafungina: Tan efectivo como anfotericín B.
7. Echinocandina (caspofungina, micafungina o anidulafungina): Se recomiendan para el tratamiento de la candidemia en pacientes neutropénicos.
8. Anfotericín B en formulación lipídica: Recomendado en infección complicada como endocarditis y meningitis, o en pacientes hemodinámicamente inestables donde se sospecha infección invasiva.

- \* La **aspergilosis** se asocia a **neumonía**.

- \* Zygomycosis (**mucormicosis**) se asocia a **infección de senos perinasales**.

- \* La **criptococosis** se asocia a **infección del sistema nervioso central** (meningitis, encefalitis). Clínicamente, los pacientes se presentan con fiebre, cefalea, fotofobia, cambios en estado mental, pérdida de conocimiento, déficit neurológico, etc. La evaluación inicial incluye: TAC (para descartar sangrado intracraneal); RMN; punción lumbar (si no hay contraindicaciones) y estudio del líquido cefalorraquídeo (conteo

celular con diferencial, glucosa, proteínas, tinción para Gram, antígenos de criptococos, cultivo de hongos y bacterias).

### Causas de meningitis.

---

**M**ediada por infección bacteriana.

**E**n el contexto de una infección fúngica (cándidas, criptococos).

**N**eoplásica (meningitis carcinomatosa).

**I**mmunoglobulinas intravenosas como génesis de enfermedad del suero.

**N**exo con globulina anti-timocítica (GAT), como desencadenante de enfermedad del suero.

**G**enerada por antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

**I**diopática.

**T**ratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol.

**I**ntervención quirúrgica.

**S**ecundaria a enfermedades sistémicas no infecciosas.

---

- **Tratamiento del paciente con meningitis bacteriana sospechada:**

1. Agentes antimicrobianos que penetren la barrera hematoencefálica y entren en el líquido cefalorraquídeo, tales como ceftriaxona, ampicilina o vancomicina, que ofrecen cobertura contra las causas más comunes de meningitis bacteriana, incluyendo neumococos resistentes a penicilina y listeriosis.
2. La combinación de vancomicina y trimetoprim/sulfametoxazol puede usarse en pacientes alérgicos a penicilina.
3. Dexametasona como tratamiento adyuvante en meningitis por *H. influenzae* en niños y meningitis por neumococos en adultos.

- Ante el **riesgo de meningitis por pseudomona aeruginosa** (por ejemplo neutropenia, neurocirugía en los últimos dos meses, trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, historia previa de infecciones por pseudomona aeruginosa): cefepime o meropenem en lugar de ceftriaxona.

- **Frente a infección bacteriana por listeria:** tratamiento con meropenem.

## Encefalitis.

- Es fundamentalmente causada por virus del herpes simple (VHS).
- Produce fiebre, cambios en el estado mental, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR), cambios focales en el EEG o RMN, especialmente en los lóbulos temporales.
- El estudio del LCR debe incluir PCR para VHS y citología. Debe considerarse PCR para arbovirus en pacientes con exposición en áreas endémicas. También debe enviarse LCR para: amplificación de ácidos nucleicos, nivel de ADA, cultivo para bacilo de la tuberculosis, PCR para citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VVZ), HHV-6 y toxoplasmosis, cultivo para nocardia en pacientes con daño severo de la inmunidad celular (trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, SIDA en estado avanzado).
- La mayoría de los casos con encefalitis son pacientes trasplantados y se deben a reactivación de infecciones latentes por virus (VHS, VVZ, CMV, VEB, VHH-6, adenovirus), bacterias (micobacterias) o parásitos (toxoplasma gondii).
- **Herpes virus**

**VHS**: Meningoencefalitis asociada con:

**V**ejez.

**H**istoria de irradiación cerebral.

**S**usceptibilidad a la terapia con esteroides.

Diagnóstico: PCR viral del LCR.

Tratamiento: Aciclovir intravenoso.

**VEB** (encefalitis y mielitis): Diagnóstico por PCR viral del LCR.

**VHH-6**: Produce un síndrome característico en pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, consistente en confusión, letargo, fiebre, rash y evidencias en RMN a nivel del hipocampo.

Diagnóstico: Detección por PCR de ADN del VHH-6 en LCR.

Tratamiento con Ganciclovir o foscarnet.

**Adenovirus** (encefalitis en pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas): Encefalitis como parte de una infección diseminada por adenovirus. Tratamiento con cidofovir.

**Virus del Nilo Occidental** (encefalitis): Transmitido por mosquitos. La edad avanzada y el cáncer son factores de riesgo. Tratamiento: no probado.

### **Absceso cerebral en paciente con neutropenia:**

1. Típicamente causado por hongos (comúnmente aspergillus y cándida).
2. Puede ocurrir como una extensión local de infección en senos perinasales o caries dentales.
3. Con frecuencia se produce por una flora mixta (aerobia y anaerobia): estreptococos, estafilococos, bacteroides.
4. Otras causas infecciosas, en el contexto de daño de la inmunidad celular: toxoplasmosis (parásitos intracelulares obligados) debido a un protozoo extra intestinal (*Toxoplasma gondii*); nocardiosis (bacilos Gram negativos); criptococosis (hongos); micobacterias (bacilos aerobios de crecimiento lento).
5. Etiología no infecciosa: Malignidad del sistema nervioso central, incluyendo linfoma secundario y enfermedad linfoproliferativa postrasplante, asociada al VEB en paciente con daño de la inmunidad celular.
6. Pruebas diagnósticas: biopsia cerebral (si es factible); cultivos y tinciones para bacterias, hongos, micobacterias, especies de nocardia; "galactomannan" sérico y del LCR + prueba de "beta-d-glucan", para facilitar el diagnóstico de aspergilosis del SNC.
7. Clínica: cefalea, hallazgos neurológicos focales, etc. En aspergilosis puede existir hemiparesia, parálisis de nervios craneales e infartos hemorrágicos debido a invasión vascular.
8. RMN: lesiones únicas o múltiples, con edema y reforzamiento anular. Los abscesos por aspergillus son típicamente múltiples e hipo densos, con pequeño efecto de masa.

### **Síntesis de la etiología del absceso cerebral.**

**A** spergillus y cándidas (hongos).

**B** acteroides.

**S** treptococcus, estafilococos.

**C** riptococosis (infección fúngica)

**E** nfermedad linfoproliferativa asociada al VEB o neoplasia del sistema nervioso central.

**S** epsis por micobacterias o nocardiosis.

**O** casionado por toxoplasmosis.

9. **Tratamiento inicial:** ceftriaxona + metronidazol en paciente inmunocomprometido; meropenem o cefepime + metronidazol y voriconazol en paciente con neutropenia prolongada. El trimetoprim/sulfametoxazol, en altas dosis empíricas, debe ser considerado para cubrir toxoplasmosis y nocardiosis en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y pacientes con daño severo de las células T.

## Criptocosis

- Factores principales de riesgo: malignidad linfoide y terapia con corticosteroides.
- Subyace un defecto de la inmunidad dependiente de células T.
- La neutropenia aislada raramente se asocia a infección por criptococos.
- La puerta principal de entrada al organismo es la inhalación, y luego pasa a la sangre y al sistema nervioso central, produciendo meningitis por criptococos (forma de presentación más común).

- **Formas de presentación de la infección por criptococos:**

**F**ungemia.

**O**ccurre neumonía.

**R**epercusión cutánea.

**M**anifestaciones viscerales (por la diseminación).

**A**nivel del SNC, la meningitis es la presentación más común.

**S**e refiere endoftalmitis (lesión que ocupa espacio en la vía óptica), invasión directa del nervio óptico y elevación de la presión intraocular.

- **Tratamiento de la infección por criptococos:** anfotericín B (0.7-1 mg/Kg/día) + 5-fluorocitosina (100 mg/Kg/día) durante las primeras dos semanas, seguido por terapia de mantenimiento indefinido con fluconazol en meningitis por criptococos asociada al SIDA o no. En casos no asociados al SIDA, se acepta el tratamiento por 10 semanas o hasta que se descontinúen los agentes inmunosupresores. Se debe evaluar la reducción de dosis de 5-fluorocitosina para minimizar el retardo en la recuperación mieloide en pacientes neutropénicos.

## **Toxoplasmosis**

- La reactivación de infecciones previamente adquiridas es responsable de la mayoría de las infecciones oportunistas del sistema nervioso central causadas por toxoplasma gondii.
- Puede ser adquirida por ingestión de alimentos insuficientemente cocidos o a través del contacto con heces de felinos.
- La toxoplasmosis del sistema nervioso central está típicamente asociada con infección diseminada y son diversos los factores de riesgo.

### **Factores de riesgo para toxoplasmosis.**

**R**adioterapia.

**I**ndicación de tratamiento con corticosteroides.

**E**l uso de agentes citotóxicos.

**S**ecundario al tratamiento con alentuzumab.

**G**enerados por la malignidad pobremente controlada.

**O**curre, no comúnmente, en el contexto del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en pacientes previamente seropositivos, en presencia de enfermedad de injerto contra huésped moderada a severa (aproximadamente el día 64 postrasplante).

- Los **hallazgos clínicos comunes de toxoplasmosis del sistema nervioso central** incluyen:

**S**ignos de estado mental alterado.

**N**ervios craneales afectados y debilidad motora.

**C**oma.

- La **RMN** típicamente muestra dos o más lesiones que pueden ser "ring-enhancing".
- **Diagnóstico diferencial en paciente con sospecha de toxoplasmosis del SNC:** infección bacteriana; aspergilosis invasiva; nocardiosis; malignidad.
- Puede ser particularmente difícil diferenciar la toxoplasmosis del linfoma. La **PET** con fluoro-deoxi-glucosa típicamente muestra elevación del metabolismo en pacientes con linfoma.
- El **LCR** en paciente con toxoplasmosis es usualmente normal; pero la pleocitosis mononuclear y los niveles de proteínas elevados pueden estar presentes.

- **Presentación de la toxoplasmosis:**

**T**rasorno o afectación del sistema nervioso central.

**O**curre miocarditis.

**X**es signo de incógnita ante sepsis con cultivos negativos.

**O**rigina neumonitis intersticial.

**P**uede presentarse como síndrome hemofagocítico.

- **Diagnóstico definitivo:** Demostración de "tachyzoites" y quistes en secciones histopatológicas; pero la prueba de PCR en suero y LCR puede facilitar el diagnóstico temprano.
- **Tratamiento inicial de elección:** sulfadiacina oral (1-1.5 g cada 6 horas) + pirimetamina (dosis de carga 200 mg, seguido por 75 mg/día) + ácido fólico (10-20 mg/día), para reducir la toxicidad mieloide.
- A las 4-6 semanas después de la resolución de los síntomas y signos de infección y mejoría radiológica, cambiar a **régimen de mantenimiento:** sulfadiacina (0.5-1 g 4 veces/día) + pirimetamina (50 mg/día), mientras dure la inmunosupresión y hasta la resolución radiológica.
- **Alternativas terapéuticas:** clindamicina + primaquina, luego de verificar la actividad normal de G6PD en pacientes intolerantes a sulfonamidas. También se puede usar atovacuona.

### Demencias

- El poliomavirus humano JC produce una infección lítica de oligodendrocitos y **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**, que deviene enfermedad desmielinizante:

**L**a demencia es rápidamente progresiva.

**M**otora y focal es la neuropatía.

**P**uede existir degeneración cerebelar.

- La LMP es constatada principalmente en pacientes con SIDA en estado avanzado. Sin embargo, puede evidenciarse en inmunocomprometidos severamente con malignidad hematológica y en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se refiere posible asociación con el uso de rituximab, belatacept, brentuximab, efalizumab, fludarabina, infliximab y micofenolato.
- La RMN muestra enfermedad de la sustancia blanca unilateral o bilateral, sin efecto de masa o "enhancement".

- El diagnóstico es generalmente confirmado por detección del virus JC en LCR (90 % de sensibilidad) o biopsia cerebral.
- No se ha establecido terapia específica.
- Pronóstico pobre.

### **Infecciones de origen mucosal**

**(Orofaringea y de senos perinasales; respiratoria y de tracto gastrointestinal)**

**M**ucosas dañadas propician invasión de la flora local, con bacteriemia y candidemia.

**U**na enfermedad de injerto contra huésped compromete la inmunidad mucosal, incluyendo afectación de la secreción de inmunoglobulina (Ig) salival.

**C**ausan **lesiones en mucosas**: VHS, CMV, especies de cándidas y otros hongos de manera ocasional (histoplasma, por ejemplo); patógenos bacterianos, tales como estreptococos del grupo viridans y anaerobios orales (especies de pseudomonas, etc.).

**O**curre **candidiasis de la mucosa oral o aftas** en pacientes con inmunodeficiencia de células T, tratados con quimioterapia, corticosteroides y antibióticos. La **mucositis puede extenderse al esófago** y producir molestias retro esternales.

**S**e visualizan comúnmente, en la candidiasis oral, placas adherentes sobre paladar y mucosas bucal, lingual o gingival. Se recomiendan los colutorios con clotrimazol o fluconazol oral.

**A**nte **candidiasis esofágica**, que puede ocasionar disfagia, se debe usar fluconazol o, en casos resistentes, incluir una Echinocandin, voriconazol, posaconazol, o anfotericín B.

**L**a congestión, la fiebre y las molestias a nivel de senos son los signos comunes más específicos de **sinusitis**, cuyos patógenos, en inmunocomprometidos, incluyen pseudomona aeruginosa, S. aureus, enterobacteriaceae y "molds", a diferencia de los patógenos bacterianos respiratorios en pacientes inmunocomprometidos (S. pneumoniae, H. influenzae, y moraxella catarrhalis). Se recomiendan estudios de imágenes (Rx y TAC de senos perinasales), además de la valoración por ORL, que puede incluir endoscopia con o sin biopsia de mucosa.

- **Tratamiento de la sinusitis en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.**

**S**e usan antibióticos estándar en pacientes inmunocompetentes.

**I**ncluyen, los regímenes de antimicrobianos, amoxicilina/clavulánico, azitromicina, claritromicina.

**N**o se excluye la posibilidad de usar una cefalosporina con actividad frente a patógenos respiratorios.

**U**na terapia empírica anti fúngica o antiviral suele usarse en pacientes inmunocomprometidos y, si no hay existe respuesta o hay deterioro clínico, se debe realizar consulta con el otorrinolaringólogo.

**S**e prefiere la terapia sistémica con un azol o anfotericín B en pacientes con SIDA o neoplasia con neutropenia, candidiasis perineal recurrente u orofaríngea probada y refractaria.

**I**nvasión fúngica en senos puede expresarse por una masa heterogénea o erosión ósea en la TAC, además de molestias peri orbitales y diplopía. Suelen aislarse aspergillus, así como zygomycetes (mucor, rhizopus), fusarium.

**T**ratamiento anti fúngico de amplio espectro y desbridamiento quirúrgico agresivo son requeridos para optimizar la recuperación.

**I**mportante puede ser el uso de una formulación lipídica de anfotericín B (5 mg/Kg/día), frente a especies de aspergillus y zygomycetes, durante semanas o meses, incluso si todos los tejidos necróticos visualizados han sido resecados. Los zygomycetes (mucor, rhizopus) no son susceptibles a voriconazol.

**S**e recomienda el posaconazol frente a zygomycetes, como alternativa al anfotericín B liposomal. Se precisa de una adecuada alimentación, para una absorción óptima del fármaco.

## Infecciones pulmonares

- La neumonía es la causa infecciosa más común de muerte en pacientes inmunocomprometidos.
- Numerosos procesos no infecciosos también deben ser considerados en pacientes con infiltrados pulmonares: malignidad o su tratamiento (toxicidad de las drogas, neumonitis por radiación); insuficiencia cardíaca congestiva; hemorragia pulmonar, embolismo pulmonar con infarto; neumonía criptogénica (a partir de bronquiolitis obliterante); síndrome de distrés respiratorio.
- Diagnóstico diferencial de un infiltrado pulmonar en el paciente inmunocomprometido.

**I**nfecciones: Son varias las causas infecciosas de infiltrado.

**N**eumonía bacteriana o por citomegalovirus.

**F**recuentemente, precedidas por rinorrea, dolor de garganta y tos, con patrón intersticial difuso, se presentan otras neumonías virales (por virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza, adenovirus).

**I**nvasiva por aspergillus pulmonar, con hallazgos característicos en TAC, ensayo galactomannan positivo, aislamiento del aspergillus en cultivo del lavado bronco-alveolar y evidencia patológica de invasión del tejido pulmonar.

**L**egionella: neumonía con cultivo positivo para especies de legionella en esputo, lavado bronco-alveolar o fluido pleural, o prueba positiva para antígeno de legionella.

**T**uberculosis (micobacterium).

**R**equiere 5-21 días el cultivo para nocardia.

**A** cándida u otros hongos puede deberse la neumonía. Se evidencia histológicamente la invasión tisular.

**D**e origen no infeccioso: hemorragia alveolar difusa (macrófagos cargados de hemosiderina en lavado bronco-alveolar o tejido pulmonar); neumonitis inducida por quimioterapia o radioterapia; insuficiencia cardíaca congestiva; embolismo pulmonar, reacción por leuco aglutininas.

**O**tras causas no infecciosas: síndrome de distrés respiratorio (SDRA)/daño alveolar difuso (comienzo agudo, infiltrado pulmonar bilateral en Rx de tórax, presión en cuña de la arteria pulmonar  $\geq 18$  mmHg, o ausencia de evidencia clínica de hipertensión de aurícula izquierda, y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  = injuria pulmonar aguda = o  $\leq 200$  en SDRA); neumonitis no específica (biopsia pulmonar); infiltrado pulmonar de etiología imprecisa.

- Ante la sospecha se debe establecer de inmediato un tratamiento empírico.
- En la **neumonía bacteriana** suele identificarse un infiltrado pulmonar + cultivo positivo (sangre, lavado bronco-alveolar, fluido pleural). En la **neumonía ocasionada por citomegalovirus** se observan inclusiones intranucleares o intracitoplasmáticas en

células epiteliales pulmonares en espécimen de biopsia transbronquial o fluido bronco alveolar, o cultivo del lavado bronco-alveolar positivo para citomegalovirus; la PCR cuantitativa puede ser monitoreada para evaluar respuesta.

- **Tuberculosis:** cultivo positivo para *M. tuberculosis* en esputo, lavado bronquial, lavado bronco-alveolar, o biopsia pulmonar con granuloma caseificante con organismos resistentes a ácido. La neumonía puede ser por micobacterias no tuberculosas.
- **Nocardia:** El diagnóstico presuntivo puede ser hecho si se visualizan organismos filamentosos ácido-resistentes. En 1/3 de los pacientes se disemina la enfermedad, con absceso cerebral como el sitio más común.
- **Neumonía por cándida:** Se evidencia histológicamente la invasión tisular por cándida u otras especies de hongos.
- **Neumonitis inducida por quimioterapia:** Historia de quimioterapia; lavado bronco-alveolar o biopsia pulmonar que muestra neumocitos tipo II atípicos, con hallazgos clínicos consistentes, sin evidencia de infección pulmonar.
- **Neumonitis por radiación:** Historia de radioterapia; linfocitosis en lavado bronco-alveolar; hallazgos clínicos y radiológicos, sin evidencia de infección pulmonar.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Diagnóstico clínico (estertores bibasales, tercer sonido ventricular izquierdo, evidencia radiológica de edema pulmonar con resolución de los síntomas con diuréticos) o presión de oclusión de la arteria pulmonar  $\geq 18$  mmHg. Son factores contribuyentes la edad avanzada y la quimioterapia previa, particularmente con antraciclinas.
- El **embolismo pulmonar** se sospecha por los hallazgos clínicos, el incremento del dímero D y los resultados del estudio V/Q. Se confirma con angiografía pulmonar o TAC helicoidal.
- **Reacción por leuco aglutinación:** Comienzo repentino del distrés respiratorio después de transfusión. La incidencia de injuria pulmonar relacionada con transfusiones (TRALI) es 0.04-0.1 % y la mortalidad estimada de 5-8 %.

## Hongos endémicos

**E**xisten en la naturaleza en el estadio "mycelial" (frutas) y son convertidos a levadura a la temperatura corporal.

**N**ormalmente incluyen *histoplasma capsulatum*, *coccidioides immitis* y *blastomyces dermatitidis*. Son hongos dimórficos.

**D**esde asintomático hasta un cuadro de fiebre aguda, infiltrado pulmonar e hipoxia, puede presentar el paciente inmunocompetente tras la inhalación de *histoplasma microconidia*.

**E**l paciente inmunocomprometido tiene un riesgo mayor de **histoplasmosis diseminada**, incluyendo bazo, hígado, ganglios linfáticos, médula ósea, glándulas adrenales, tejidos mucocutáneos, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central.

**M**edios diagnósticos para histoplasmosis: Rx de tórax (aparición reticulonodular miliar similar a tuberculosis); cultivos de sangre (pueden ser positivos en histoplasmosis diseminada); detección de antígenos en sangre, orina y lavado bronco-alveolar (prueba sensible y específica); detección de anticuerpos (puede haber falsos negativos en inmunocomprometidos). La biopsia puede ser útil.

**I**mportante es el tratamiento oportuno de la histoplasmosis pulmonar severa o diseminada con anfotericín B. La terapia prolongada con itraconazol puede ser iniciada después de estabilizar la enfermedad y debe ser continuada mientras dure la inmunosupresión.

**C***occidioides immitis* es endémico en algunas regiones (sureste de Estados Unidos, por ejemplo) y es patógeno fundamentalmente en pacientes con compromiso de la inmunidad celular.

**O**ccurren elevados índices de fallo terapéutico y muerte por *coccidioides immitis* en pacientes con malignidad hematológica. El diagnóstico es establecido tras el hallazgo del hongo en lavado bronco-alveolar, esputo o biopsia. La serología es positiva en solo 55 % de los pacientes. Puede afectar virtualmente cualquier órgano en la enfermedad diseminada; pero tiene tropismo por hueso y sistema nervioso central.

**S**e recomienda tratamiento de la enfermedad generalizada por *coccidioides immitis* con anfotericín B, seguido por mantenimiento con fluconazol.

## Neumonía por pneumocystis jiroveci

- El pneumocystis jiroveci es clasificado como **hongo**, más que protozoo, basado en los datos de la secuencia génica, aún cuando pierde ergosterol, el componente principal de la pared celular.
- Los **factores de riesgo** que pueden favorecer un curso fulminante, con rápida progresión a insuficiencia respiratoria, en pacientes inmunocomprometidos son: defecto en la inmunidad celular y uso de esteroides.
- Usualmente, los pacientes se presentan, **clínicamente**, con inicio brusco de disnea, tos no productiva, hipoxemia y fiebre.
- **Rx de tórax:** infiltrados intersticiales, difusos, bilaterales; pero puede mostrar infiltrados focales. La efusión pleural no es común.
- **Diagnóstico:** Visualización microscópica del organismo, fundamentalmente en lavado bronco-alveolar o esputo inducido; no crece en cultivo. La tinción inmunofluorescente, con anticuerpos monoclonales, es más sensible que la tinción argéntica o de Wright-Giemsa. Con frecuencia, la prueba de beta-glucan sérico es positiva.
- **Tratamiento:** Debe iniciarse, ante la sospecha, con trimetoprim/sulfametoxazol, a 5 mg/Kg, vía intravenosa, cada 8 horas (tratamiento de elección) + prednisona como tratamiento empírico asociado, si PO<sub>2</sub> es < 70 mmHg. Como alternativas al trimetoprim/sulfametoxazol, en pacientes alérgicos o intolerantes, son: dapsona, atovacuona, o clindamicina-primaquina, para infecciones de severidad moderada; y pentamidina, para infecciones de alta severidad.

## Neumonía viral

- La neumonía por virus respiratorios (virus sincitial respiratorio - VSR-, influenza, parainfluenza, adenovirus) es más común en pacientes con defecto de la inmunidad celular.
- **Tratamiento:** Rivabirina (en pacientes con **VSR o parainfluenza**), con o sin inmunoglobulina (Ig) o cidofovir (**adenovirus**), no ha mostrado cambios en el desenlace. Estudio piloto de tratamiento inmediato de enfermedad respiratoria superior por VSR, en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con una combinación de rivabirina en aerosol + Ig IV para prevenir la progresión de la neumonía. Oseltamivir y zanamivir son efectivos en pacientes trasplantados e inmunocomprometidos con influenza.

## Neumonía por citomegalovirus (CMV)

**C**omplicación significativa del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, generalmente entre 40-100 días postrasplante, y se presenta con fiebre, disnea, hipoxemia e infiltrados intersticiales difusos. Se está haciendo más común la neumonía por CMV después del día + 100, en pacientes con historia de reactivación previa del CMV.

**M**ediante la identificación del síndrome clínico compatible en pacientes trasplantados, y la detección del CMV en lavado bronco-alveolar (por cultivo o histopatología característica, que consiste en inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares).

**V**alorar, como tratamiento de primera línea en pacientes con el cuadro típico, el uso de ganciclovir, a 5 mg/Kg, vía intravenosa, cada 12 horas, con Ig IV (500 MG/Kg, cada 48 horas x 3 semanas), aunque el foscarnet (90 mg/Kg cada 12 horas) es una alternativa aceptable al ganciclovir.

- **Observación:** La neumonía por CMV es rara en pacientes no trasplantados y el cultivo sólo no se considera suficiente para hacer el diagnóstico, dado que el CMV puede estar en las secreciones pulmonares sin causar enfermedad invasiva.

## Neumonía adquirida en el hospital

**N**osocomial es la neumonía adquirida en el hospital, en los primeros 4 días de admisión ("**temprana**") o luego de 5 días ("**tardía**").

**O**curre tardíamente, por lo general, como consecuencia de patógenos resistentes a múltiples drogas.

**S**e consideran **factores de riesgo para neumonía nosocomial tardía**, por gérmenes multirresistentes, el uso previo de antimicrobianos en los últimos 90 días, la hospitalización por dos días o más en los últimos 90 días, entre otros.

**O**tros **factores de riesgo**: convivencia con una enfermera, diálisis crónica, cuidados de herida y exposición a otros patógenos multirresistentes.

**C**onsiderar, para la terapia inicial, la severidad de la enfermedad, la exposición previa a antimicrobianos y las hospitalizaciones.

**O**tro elemento a considerar es el resultado del antibiograma institucional.

**M**RSA (estafilococos aureus resistentes a meticilina): Posibilidad que debe evaluarse.

**I**nicialmente, la terapia empírica debe incluir un beta-lactámico anti-pseudomona + una fluoroquinolona anti- pseudomona.

**A**lternativa terapéutica empírica inicial: aminoglucósido + linezolid o vancomicina, para cubrir MRSA.

**L**as **medidas profilácticas** resultan esenciales en los pacientes inmunocomprometidos.

## Infecciones gastrointestinales

- Enterocolitis neutropénica (**Tiflitis**)

**T**iflitis se refiere a la inflamación del ciego y resulta de una combinación de neutropenia y defectos en la mucosa intestinal, relacionados con la quimioterapia citotóxica.

**I**njuria más allá del ciego deviene enterocolitis.

**F**undamentalmente considerar, en el **diagnóstico diferencial**: colitis por clostridium difficile; enteritis por citomegalovirus; isquemia intestinal; enfermedad de injerto contra huésped con afectación gastrointestinal.

**L**a tiflitis se caracteriza, **patológicamente**, por ulceración y necrosis de la pared intestinal, hemorragia, y masas de microorganismos.

**I**ncluyen los **signos clínicos**: fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas (sanguinolentas o no), como los síntomas más comunes. Evidencias radiológicas de inflamación colónica derecha.

**T**ambién puede detectarse distensión abdominal, ocupación del cuadrante inferior derecho o masa. Puede ocurrir bacteriemia con flora intestinal, P. aeruginosa y sepsis poli microbiana. **Las especies de clostridium son los patógenos anaeróbicos más comunes.**

**I**mportante resulta **sospechar tiflitis ante dolor en el cuadrante inferior derecho + diarrea sanguinolenta**. Ante sospecha, debe realizarse **TAC de abdomen y pelvis**. En aproximadamente 80 % de los pacientes se halla una masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho, fluido peri cecal, cambios inflamatorios en tejido blando, engrosamiento localizado de la pared intestinal, edema de la mucosa e íleo paralítico.

**S**e requiere un tratamiento de amplio espectro a base de **antibióticos con actividad frente a bacilos Gram negativos aeróbicos y anaeróbicos**, tales como ceftazidima + metronidazol, imipenem, meropenem o piperacilina/tazobactam, además de **cuidados de soporte**, incluyendo líquidos IV o nutrición parenteral total y **reposo intestinal**. La intervención quirúrgica puede ser necesaria ante una catástrofe intraabdominal.

- Las **indicaciones de la intervención quirúrgica** son:

**C**uadro de sangramiento gastrointestinal persistente después de la resolución de neutropenia, trombocitopenia y anomalías de la coagulación.

**I**nequívocas evidencias de perforación intraperitoneal.

**R**epentino proceso intraabdominal con criterio quirúrgico.

**U**na apendicitis aguda.

**G**rave sepsis intraabdominal no controlada, a pesar del uso de antibióticos, fluidos y vasopresores.

**I**njuria intraabdominal catastrófica.

**A**nte cuadro abdominal que requiere laparotomía exploradora urgente.

## Colitis por clostridium difficile

---

**C**lostridium difficile es causa de **enterocolitis pseudomembranosa**.

**L**a colitis se produce como complicación de la terapia antibiótica, y se debe proceder al **estudio de las heces fecales para identificar la toxina del clostridium difficile**.

**O**curre **variabilidad en la presentación**: portador asintomático; colitis sin o con formación de pseudomembranas; colitis fulminante con megacolon tóxico.

**S**e puede producir, en la enfermedad severa, íleo paralítico, dilatación tóxica del colon y perforación intestinal.

**T**est de cito toxina en heces fecales, inmunoensayo enzimático o PCR para el gen de la toxina permiten el diagnóstico al detectar la **toxina A**, la **toxina B** o ambas del clostridium difficile.

**R**x de abdomen: dilatación no específica del colon, con edema mucosal.

**I**mportante sensibilidad, 95 %, tiene la **amplificación del ADN**, mientras que el inmunoensayo enzimático tiene sensibilidad variable.

**D**ebe instaurarse **tratamiento ante la sospecha de enterocolitis por clostridium difficile**, independientemente de ser negativas las muestras de heces fecales, con metronidazol (oral o IV) o vancomicina oral.

**I**nicialmente, se recomienda el metronidazol oral como terapia de primera línea para casos no complicados. También puede usarse la vía IV.

**U**n tratamiento con vancomicina oral es más efectivo en colitis severa y refractaria por clostridium difficile.

**M**uestra equivalencia con la con la vancomicina oral el uso de fidaxomicín para tratar la diarrea asociada a clostridium difficile, mientras que nitrazoxanide y rifaximin están bajo investigación.

---

- En casos con **dilatación tóxica del colon o perforación**: colectomía subtotal, ileostomía o colostomía.

## Infecciones genitourinarias

---

**G**eneralmente, el paciente neutropénico con infección del tracto urinario no muestra piuria.

**E**s probable que se produzca bacteriemia.

**N**o se debe obviar el tratamiento, incluso en pacientes neutropénicos con bacteriuria asintomática.

**I**nserción de catéter urinario puede favorecer una colonización, con candiduria subsecuente.

**T**ratamiento con antibióticos de amplio espectro deviene factor de riesgo para la candiduria en pacientes con catéter urinario.

**O**portuno resulta, y con frecuencia suficiente, remover el catéter urinario.

**U**n paciente con neutropenia febril y candiduria debe recibir terapia anti fúngica sistémica, considerando el potencial para candidiasis invasiva,

**R**esulta útil el fluconazol a 400 mg/día x 1-2 semanas (tratamiento de elección para candiduria).

**I**dentificación de cándida no albicans es criterio para usar otro azol o anfotericín.

**N**o son efectivas las equinocandinas en el tratamiento de la candiduria, dado que se hallan mínimamente en la orina.

**A**demás de la infección, puede haber sangramiento, no necesariamente relacionado con cistitis hemorrágica.

**R**eceptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas u otros pacientes inmunocomprometidos pueden tener hematuria de etiología viral.

**I**nfecciones por adenovirus, polio virus BK y citomegalovirus han sido asociadas con cistitis hemorrágica.

**A**denovirus suelen producir cistitis hemorrágica auto limitada; pero dosis bajas de cidofovir (1-3 mg/Kg/semana, sin probenecid) ayudan a prevenir la **enfermedad diseminada por adenovirus**.

**S**e pueden reactivar los **virus BK** después de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas; pero solo en una minoría de pacientes (aquellos con elevadas cargas virales) se desarrolla cistitis hemorrágica. El tratamiento consiste en cuidados de soporte y, si es posible, en la reducción de los inmunosupresores.

---

## Infecciones cutáneas.

---

**C**onviene examinar cuidadosamente las líneas o accesos vasculares y la región perineal, además de toda la piel. Se recomienda biopsia temprana de las lesiones en piel/tejido blando para histología y cultivo.

**U**n grupo de situaciones debe ser diferenciado de la erupción de piel causado por infección, e incluye el **diagnóstico diferencial**: reacción a drogas (síndrome mano-pie inducido por quimioterapia, etc.), síndrome de Sweet, eritema multiforme, vasculitis, infiltración cutánea por células leucémicas, pioderma gangrenoso (típicamente por *P. aeruginosa* u otros bacilos Gram negativos), tumor, enfermedad de injerto contra huésped.

**T**ratamiento antibiótico debe considerar los microorganismos probables: estafilococos y estreptococos en procesos asociados a catéter; Gram negativos y anaeróbicos para procesos perineales. Ante pioderma gangrenoso (típicamente por *P. aeruginosa*) se recomienda tratamiento con agente anti-pseudomona + desbridamiento.

**A**nte celulitis, pápulas/lesiones diseminadas e infección de heridas se usa vancomicina, mientras que para lesiones vesiculares después de diagnóstico apropiado para VHS o VVZ, se utiliza aciclovir, famciclovir o valaciclovir. VHS y VVZ generalmente se presentan como lesiones vesiculares y pueden ser indistinguibles.

**N**o es igual el tratamiento en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes con VHS y VVZ. En los primeros deviene tratamiento de elección el aciclovir IV, mientras que en los segundos se usa aciclovir oral, valaciclovir o famciclovir.

**E**s posible que se evidencien infecciones causadas por bacterias Gram positivas (estreptococos del grupo A y B, estafilococos aureus) o bacilos Gram negativos con propensión a causar infección dermatológica (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila* y *Vibrio vulnificus*), que pueden originar septicemia y celulitis secundaria con bulas hemorrágicas siguiendo la ingestión de alimentos contaminados en pacientes con enfermedad hepática subyacente.

**A**nte infección de tejido blando profundo, rápidamente progresiva, con formación de gas, pensar en mionecrosis por clostridium (o fascitis necrotizante poli microbiana) <sup>\*\*\*</sup> causada por especies de clostridium. Las lesiones pueden hacerse necróticas, bulosas y hemorrágicas. La toxicidad sistémica incluye fiebre, malestar y cambios tempranos en el estado mental.

**S**e debe sospechar, ante mialgias recurrentes, una miositis por cándida. La biopsia y la tinción para hongos, de las lesiones cutáneas, pueden proveer una clave diagnóstica inmediata, para iniciar rápidamente la terapia anti fúngica. Los cultivos suelen ser negativos.

- 
- <sup>\*\*\*</sup> En mionecrosis por clostridium (o fascitis necrotizante poli microbiana) causada por especies de clostridium, el tratamiento consiste en desbridamiento quirúrgico extenso (puede salvar la vida) + metronidazol y cefalosporina anti-pseudomonas o terapia única con imipenem, meropenem o piperacilina/tazobactam en el paciente neutropénico, dado que la sepsis poli microbiana con flora entérica es común en asociación con infección sanguínea por clostridium.

## Infecciones virales

- Las infecciones virales incluyen: influenza, sincitial respiratorio, meta-pneumovirus humano, adenovirus, rinovirus, coronavirus.
- La mayoría de los virus respiratorios suelen causar infección auto limitada en individuos saludables; pero causan significativa morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos con enfermedades hematológicas malignas y receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- El rol de la terapia empírica en paciente neutropénico febril no está bien definido.
- Las drogas antivirales están indicadas en el manejo de la fiebre neutropénica solo si hay evidencias clínicas y de laboratorio de infección viral activa.
- A los pacientes con síntomas respiratorios superiores (coriza y tos) se les debe indicar: Rx de tórax + pruebas para virus respiratorios (influenza, parainfluenza, sincitial respiratorio, meta-pneumovirus humano, adenovirus).
- Tratamiento: Rivabirina (aerosol u oral). No se ha demostrado efectividad frente a parainfluenza y es dudosa frente a sincitial respiratorio.

## Virus de la influenza

---

**I**nfluenza (enfermedad respiratoria) suele ser epidémica durante cada invierno.

**N**o es inusual un curso más agresivo en pacientes inmunocomprometidos, a diferencia de la enfermedad ligera y auto limitada de pacientes inmunocompetentes.

**F**ármacos antivirales frente al virus de la influenza están disponibles.

**L**a amantadina y la rimantadina son activas frente a influenza A; pero no frente a la influenza B.

**U**na resistencia de los virus de influenza A y B puede desarrollarse durante el tratamiento.

**E**fectivos en la duración de la enfermedad por influenza A y B, cuando se usan tempranamente después del inicio de los síntomas, son los **inhibidores de neuraminidasa**: oseltamivir y zanamivir.

**N**o se pueden obviar los patrones de susceptibilidad en el momento de decidir el tratamiento.

**Z**anamivir u oseltamivir resulta útil, como terapia empírica, ante la sospecha de influenza, mientras se esperan los resultados de las pruebas.

**A**demás, tienen un beneficio profiláctico en la comunidad.

---

## Virus sincitial respiratorio

---

**S**incitial respiratorio es un virus que causa una elevada mortalidad en pacientes con leucemia aguda y receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**I**nicio con síntomas respiratorios superiores, que preceden a los del tracto respiratorio inferior.

**N**otable coriza, rinorrea y sinusitis suelen caracterizar el inicio del cuadro respiratorio.

**C**uando se afecta el tracto respiratorio inferior aparece disnea y neumonía, que puede estar ausente.

**I**nsuficiencia respiratoria puede aparecer.

**T**ratamiento con rivabirina (aerolizada) e Ig IV, oportunamente, puede prevenir la insuficiencia respiratoria y mejorar el desenlace.

**I**mmunoglobulina (Ig) IV y rivabirina inhalada deben considerarse en pacientes con infección por virus sincitial respiratorio y riesgo elevado de complicaciones.

**A**lto riesgo tienen los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**L**os pacientes con leucemia aguda y aquellos con neutropenia persistente también son de elevado riesgo.

---

## Adenovirus

---

Adenovirus afecta fundamentalmente a pacientes inmunocomprometidos.

Desde asintomáticos hasta enfermedad multisistémica fatal puede ser el espectro.

El cuadro puede incluir infecciones del tracto respiratorio superior u otras manifestaciones.

Neumonía puede presentarse en este contexto.

Otras expresiones: enfermedad del parénquima renal, cistitis hemorrágica, hepatitis, enfermedad del intestino delgado y grueso, encefalitis.

Virus deben ser buscados en secreciones de la garganta, orina y heces.

Incidencia mayor en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (de donantes no relacionados o que reciben trasplante depletado de células T), fundamentalmente jóvenes.

Resultan usualmente auto limitadas la gastroenteritis y la cistitis hemorrágica.

Una enfermedad diseminada y neumonía se asocian a elevada mortalidad.

Se pueden beneficiar con cuidados de soporte y cidofovir.

---

## Parvovirus

---

**P**arvovirus B19 es un virus ADN que se transmite por secreciones de la vía respiratoria.

**A**demás, puede transmitirse mediante productos sanguíneos.

**R**epresenta un riesgo mayor en pacientes inmunocomprometidos.

**V**irus de este tipo **puede producir** fiebre prolongada, aplasia pura de células rojas, trombocitopenia o pancitopenia.

**O**casionan **predisposición al parvovirus B19**: leucemia aguda, leucemia crónica, síndrome mielodisplástico, linfoma, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**V**ale reconocer como condiciones predisponentes, además, a la terapia con esteroides sistémicos y la potente quimioterapia antineoplásica.

**I**nfección por parvovirus B19 se diagnostica mediante **PCR** (detección del ADN viral en suero).

**R**ealmente, los pacientes pueden ser incapaces de producir anticuerpos.

**S**una gran suspicacia se necesita para sospechar y diagnosticar el parvovirus B19.

**S**e trata con inmunoglobulina IV.

---

## **Bibliografía y lecturas sugeridas.**

- Moore AJ, Vu MA, Strickland SA. Supportive Care in Hematologic Malignancies. Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> Edition, 2014.
- Donnelly J, Blijlevens N, De Pauw B. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier. 2009:3781-3791.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011; 52:e56-e93.
- Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9:365-370.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18:3038-3051.
- Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. Infect Dis Clin North Am 2007; 21:1055-1090.
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2012; 30:4427-4438.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2013.
- Nguyen TD, Williams B, Trang E. Cefepime therapy and all-cause mortality. Clin Infect Dis 2009;
- Gomez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with cefepime therapy among neutropenic patients. Clin Infect Dis 2009; 49:987.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46:327-360.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111:e394-e434.
- Dekker A, Bulley S, Beyene J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. J Clin Oncol 2006; 24:5207-5215.

- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187-3205.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47:8-32.
- Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005339.
- Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:43-49.
- Hamalainen S, Kuitinen T, Matinlauri I, et al. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: causes and consequences. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 495-501.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
- Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(Suppl 1):16-23.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:82-98.
- Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597-607.
- Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:175-180.
- Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135-142.
- Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1017-1026.
- Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:923-929.
- Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653-665.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 979-995.

- Park SY, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12:308.
- Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, et al. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist* 2010; 16:209-215.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-2482.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435-1442.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519-1527.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-2029.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-893.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-535.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-1284.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-327.
- van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010; 9:254-263.
- Kremer S, Matern JF, Bilger K, et al. EBV limbic encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Neuroradiol* 2010; 37:189-191.
- Kinch A, Oberg G, Arvidson J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation after introduction of monitoring of viral load by polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:235-244.
- Chamberlain MC, Chowdhary S. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 2008; 70:491-492; author reply 492-493.
- Pohlmann C, Schetelig J, Reuner U, et al. Cidofovir and foscarnet for treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a neutropenic stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2007; 44:e118-e120.
- Murray K, Baraniuk S, Resnick M, et al. Risk factors for encephalitis and death from West Nile virus infection. *Epidemiol Infect* 2006; 134:1325-1332.
- Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain

abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23:609-623.

- Bernardini GL. Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:448-456.
- Gabelmann A, Klein S, Kern W, et al. Relevant imaging findings of cerebral aspergillosis on MRI: a retrospective case- based study in immunocompromised patients. *Eur J Neurol* 2007; 14:548-555.
- Jansson AK, Enblad P, Sjolín J. Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:7-14.
- Hope WW, Billaud EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:580- 586.
- Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, et al. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:630-634.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:291-322.
- Martino R, Maertens J, Bretagne S, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1188-1195.
- Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol* 2007; 79:317- 321.
- Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 2006; 5:937-948.
- Lewis JS Jr, Khoury H, Storch GA, et al. PCR for the diagnosis of toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2:616-624.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV- negative patients: a report of 57 cases from the research on adverse drug events and reports project. *Blood* 2009; 113:4834-4840.
- Grinyo J, Charpentier B, Pestana JM, et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010; 90:1521-1527.
- von Geldern G, Pardo CA, Calabresi PA, et al. PML-IRIS in a patient treated with brentuximab. *Neurology* 2012; 79:2075-2077.
- Kothary N, Diak IL, Brinker A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:546-551.
- Vidarsson B, Mosher DF, Salamat MS, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fludarabine therapy for low-grade lymphoproliferative disease. *Am J Hematol* 2002; 70:51-54.
- Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3191-3195.
- Manfro RC, Vedolin L, Cantarelli M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a

kidney transplant recipient after conversion to mycophenolic acid therapy. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:189-190.

- Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery* 2008; 62(Suppl 2): 661-669.
- Slavin MA, Szer J, Grigg AP, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. *Intern Med J* 2004; 34:192-200.
- Hussaini T, Ruping MJ, Farowski F, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy* 2011; 31:214-225.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27-S72.
- Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44:373-379.
- Rovira M, Jimenez M, De La Bellacasa JP, et al. Detection of *Aspergillus galactomannan* by enzyme immunoabsorbent assay in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Transplantation* 2004; 77:1260-1264.
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654-659.
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1417-1427.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-415.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-359.
- Karthaus M. Prophylaxis and Treatment of Invasive Aspergillosis With Voriconazole, Posaconazole and Caspofungin - Review of the Literature. *Eur J Med Res* 2011; 16:145-152.
- Hage CA, Davis TE, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest* 2010; 137:623- 628.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45:807-825.
- Blair JE, Smilack JD, Caples SM. Coccidioidomycosis in patients with hematologic malignancies. *Arch Intern Med* 2005; 165:113-117.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1217-1223.
- Marty FM, Koo S, Bryar J, et al. (1→3) beta-D-glucan assay positivity in patients with *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pneumonia. *Ann Intern Med* 2007; 147:70-72.
- Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:108-113.

- Ghosh S, Champlin RE, Englund J, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:751-755.
- Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003-1032.
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1094-1097.
- Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999;28:618-623.
- Reusser P. Challenges and options in the management of viral infections after stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2002; 10:197-203.
- Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003; 226:668-674.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-455.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45:302-307.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364:422-431.
- Malani AN, Kauffman CA. *Candida* urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:277- 284.
- Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2006; 43:331-339.
- Jancel T, Penzak SR. Antiviral therapy in patients with hematologic malignancies, transplantation, and aplastic anemia. *Semin Hematol* 2009; 46:230-247.
- Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg* 2008; 6:328-338.
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977-987.
- Koch WC, Massey G, Russell CE, et al. Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr* 1990; 116:355-359.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143-1238.
- Komanduri KV, St John LS, de Lima M, et al. Delayed immune reconstitution after cord blood transplantation is characterized by impaired thymopoiesis and late

memory T-cell skewing. *Blood* 2007; 110:4543-4551.

- Zaia JA. Cytomegalovirus infection. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 4th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2008:1367-1381.
- Gentile G, Picardi A, Capobianchi A, et al. A prospective study comparing quantitative cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction in plasma and pp65 antigenemia assay in monitoring patients after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis* 2006; 6:167.
- Lilleri D, Gerna G, Furione M, et al. Use of a DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of preemptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared with qualitative pp65 antigenemia. *Blood* 2007; 110:2757-2760.
- Springer KL, Chou S, Li S, et al. How evolution of mutations conferring drug resistance affects viral dynamics and clinical outcomes of cytomegalo-virus-infected hematopoietic cell transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2005; 43:208-213.
- Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2001; 97:388-392.
- Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood* 2008; 111:5403-5410.
- Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:284-292.
- Liesveld JL, Abboud CN, Ifthikharuddin JJ, et al. Oral valacyclovir versus intravenous acyclovir in preventing herpes simplex virus infections in autologous stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:662-665.
- Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25:5471-5489.
- De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:879-883.
- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5684-5688.
- DeMille D, Deming P, Lupinacci P, et al. The effect of the neutropenic diet in the outpatient setting: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2006; 33:337-343.
- Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:525- 531.
- Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45:321-346.

- Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:53-63.
- Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988-998.
- Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 Years—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:1-4.
- Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:358-373.
- Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:453-558.
- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091-1100.
- Chang CC, Athan E, Morrissey CO, et al. Preventing invasive fungal infection during hospital building works. *Intern Med J* 2008; 38:538-541.
- Partridge-Hinckley K, Liddell GM, Almyroudis NG, et al. Infection control measures to prevent invasive mould diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2009; 168:329-337.
- Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 4):S239.
- Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1401-1408.
- van Burik JA. Role of new antifungal agents in prophylaxis of mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:479-483.
- Erard V, Wald A, Corey L, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007; 196:266-270.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1159-1171.
- Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011; 78:26-30.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e162-e193.
- Tragiannidis A, Bisping G, Koehler G, et al. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. *Mycoses* 2010; 53:187-195.