

Complicaciones infecciosas del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Parte I

Rosana Jordán¹, Ernesto David Efrón¹

Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o *stem cells* (TCPH) se asocia con múltiples complicaciones infecciosas. El presente trabajo de revisión (Parte I) describe la patogenia de éstas en las diferentes etapas del TCPH, las infecciones más frecuentes, los métodos diagnósticos y su manejo terapéutico.

Palabras clave: hematopoyético, trasplante de células madre, infección.

Introducción

El TCPH es utilizado como un recurso terapéutico en enfermedades oncohematológicas, anemia aplásica, síndromes de inmunodeficiencia y tumores sólidos. Consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas –*stem cells* (SC)– de médula ósea (TMO), sangre periférica movilizada o sangre de cordón umbilical. El TCPH es autólogo (AUT) si las células progenitoras hematopoyéticas provienen del mismo paciente, o alogéneo (ALO) si provienen de un donante; puede ser relacionado (donante familiar), singéneo (de un dador genéticamente idéntico –hermano gemelo univitelino–) o no relacionado. El riesgo de infección se asocia al tipo de TCPH: es menor en el AUT que en el ALO, y mayor en el no relacionado y con depleción de linfocitos T. El TCPH de cordón umbilical se asocia con menor riesgo de enfermedad injerto versus huésped (GVHD) severa comparado con el TMO o de sangre periférica, pero con mayor riesgo de infecciones.

También se pueden efectuar trasplantes con dosis no mieloablativas de quimioterapia sola o con dosis no mieloablativas de irradiación corporal total. Este trasplante no mieloablativo se asocia con neutropenias cortas pero con igual riesgo de infección una vez superado este período.

La inmunosupresión de un paciente sometido a TCPH es multicausal: la enfermedad de base, los tratamientos

previos al trasplante, el tipo de trasplante, el régimen condicionante pre TCPH, duración de la neutropenia, la profilaxis de la GVHD, el desarrollo de GVHD y su tratamiento, etc.

La GVHD es una agresión inmunológica de células inmunocompetentes provenientes del donante contra órganos blanco del receptor (TCPH ALO). Se denomina aguda cuando se presenta en los primeros 100 días del TCPH, o crónica más allá de ese período.

La inmunidad celular y humoral se restablecen aproximadamente a los dos años del TCPH, período que se prolonga en pacientes con GVHD. Las infecciones y el GVHD son las causas más frecuentes de morbilidad en pacientes sometidos a TCPH.¹⁻⁵

Etapas del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH puede ser dividido en 3 etapas; en cada una de ellas, ciertas alteraciones de los mecanismos de defensa se asocian con predisposición a determinadas infecciones (**Tabla 1**).

Etapa I o *pre-engraftment* (0 a 30 días luego del TCPH)

Esta etapa transcurre desde la infusión de SC, o día 0, hasta el *engraftment*. Las alteraciones de los mecanismos de defensa son la neutropenia prolongada

Tabla I. Etapas del TCPH.

Etapas	Alteración de los mecanismos de defensa	Causa(s) principal(es)	Infecciones y agentes más frecuentes
Pre-engraftment (día 0 a 30 post-TCPH)	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia Barreras anatómicas anormales 	<ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia Radioterapia Catéteres tipo Hickman 	<ul style="list-style-type: none"> Bacteriemias Neumonías Sinusitis Infecciones de piel y mucosas Infecciones gastrointestinales <p>Agentes: bacterias, hongos y HSV</p>
Post-engraftment (día 30 a 100 post-TCPH)	<ul style="list-style-type: none"> Alteración de inmunidad celular Alteración de barreras anatómicas 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxis del GVHD GVHD agudo y su tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía intersticial Bacteriemias Diarreas Cistitis Micosis invasivas <p>Agentes: CMV, HHV6, virus respiratorios, <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>P. jiroveci</i>, otros hongos inusuales</p>
Tardía (> 100 días post-TCPH)	<ul style="list-style-type: none"> Alteración de inmunidad celular Asplenia funcional Alteración de barreras anatómicas 	<ul style="list-style-type: none"> GVHD crónico y su tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Neumonías Bacteriemias Sinusitis Infecciones de piel y partes blandas. Síndromes linfoproliferativos <p>Agentes: VZV, CMV, bacterias capsuladas, EBV</p>

y crítica, y la alteración de piel y mucosas (orofaríngea, respiratoria, gastrointestinal y vesical) como consecuencia del régimen condicionante.

Etapa II o *post-engraftment* (días 30 a 100 luego del TCPH)

A pesar de que la neutropenia ya se ha resuelto, continúan marcadas anormalidades inmunológicas (fundamentalmente depresión de la inmunidad celular). Los mayores determinantes de infección son el grado de reconstitución del sistema inmune, la presencia de GVHD agudo, y el uso de agentes inmunosupresores para la profilaxis o su tratamiento. La GVHD aguda se manifiesta habitualmente con rash cutáneo, daño mucoso intestinal (diarrea) y daño hepático. El daño de las barreras anatómicas asociado a la GVHD aguda también aumenta la predisposición a infecciones bacterianas o micóticas.

Etapa III o *tardía* (desde el día 100 luego del TCPH)

Los factores que más predisponen a las infecciones en esta etapa son el daño que la GVHD crónica (GVHDc) produce en diferentes órganos y la demora en la recuperación del sistema inmune que éste provoca. La GVHDc se manifiesta como un proceso autoinmune. Los órganos más frecuentemente comprometidos son: piel, hígado, boca, ojos, pulmón, senos paranasales y esófago. La función inmune, que normalmente se recupera alrededor de los 2 años del TCPH, persiste deteriorada en presencia de GVHDc, y el 90% de estos pacientes presentan asplenia funcional sumada a la depresión de la inmunidad celular. En esta etapa las infecciones más frecuentes son provocadas por VZV, bacterias y hongos^{1,2}.

Infecciones bacterianas

Etapa I

Bacteriemias. Presentan bacteriemias entre el 15 y el 50% de los pacientes. La frecuencia de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, y los patrones de sensibilidad, varían en diferentes centros. Del conocimiento actualizado de estos datos dependerá el esquema antimicrobiano empírico inicial a utilizar¹⁻⁵.

Focos de infección bacteriana. Las neumonías precoces en general son de etiología bacteriana. Debe evaluarse la realización de lavado broncoalveolar (BAL) si no existen contraindicaciones para su realización. Deben considerarse otras causas no infecciosas de infiltrado pulmonar en esta etapa, como edema pulmonar, hemorragia alveolar difusa y toxicidad por drogas o radioterapia.

Los catéteres semipermanentes o permanentes pueden ser focos de infección. Existen guías claras para el manejo de las infecciones asociadas a estos dispositivos.

Jerarquizamos también las infecciones de partes blandas (por ejemplo perineales) y la enteritis neutropénica, ya que aunque habitualmente ambas se resuelven con antibióticos solos, ocasionalmente requieren tratamiento quirúrgico.¹⁻⁵

Etapas II y III

Se observan infecciones por cocos grampositivos o bacilos gramnegativos en relación fundamentalmente con la permanencia de catéteres implantables o semiimplantables y/o la presencia de GVHD. La GVHDc predispone a infecciones por gérmenes capsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)

por el déficit de inmunoglobulina G (subclase 2), por lo que disminuye la respuesta a antígenos polisacáridos. Esto es acompañado por la alteración en la opsonización y la disminución de la función reticuloendotelial del hígado y el bazo.

En presencia de GVHDc, las infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis) y neumonías son las más frecuentes.

Inusualmente *Nocardia* o micobacterias pueden ser responsables de infecciones, habitualmente meses después del TCPH.¹⁻⁵

Infecciones micóticas

Los hongos más frecuentemente implicados son *Candida* spp y *Aspergillus* spp.¹⁻⁶

Los cambios en la práctica del trasplante, entre ellos la fuente de *stem cells*, los regímenes condicionantes y las estrategias para diagnosticar y tratar las infecciones fúngicas invasivas (IFI), han impactado en la epidemiología y evolución de las IFI.

Ha disminuido la frecuencia de infecciones por *Candida* spp debido a la utilización de profilaxis antifúngica con fluconazol, y han aumentado las infecciones por hongos filamentosos.

La mortalidad de la aspergilosis invasiva (AI) históricamente era del 80%. Algunos datos actuales sugieren mejor evolución: según ellos, mortalidad a las 6 semanas es de 21,5% y a las 12 semanas de 35,5%. Probablemente esto se deba al diagnóstico precoz y al tratamiento más efectivo con nuevas drogas antifúngicas como voriconazol.

Las infecciones por candidas, zigomicetos y otros hongos filamentosos continúan asociándose con alta mortalidad.

Las infecciones por *Candida* spp pueden ser superficiales (compromiso de piel y mucosas) o diseminadas (candidemia y candidiasis diseminada crónica). Aunque *C. albicans* continúa siendo el patógeno más frecuentemente aislado, datos recientes muestran la importancia creciente de *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei* en algunos centros.

La candidiasis diseminada crónica (o hepatoesplénica) generalmente se presenta en la etapa posterior al *engraftment*. Se debe sospechar en aquellos pacientes que habiendo recuperado los neutrófilos se presentan con fiebre, dolor abdominal y aumento de los niveles de fosfatasa alcalina sérica.

Las infecciones por hongos filamentosos tienen una distribución bimodal en los pacientes con TCPH ALO. El primer pico se presenta durante la primera etapa relacionada con la neutropenia inicial crítica y prolongada; el segundo con la presencia de GVHDc y su tratamiento. Actualmente se observa con menor frecuencia la aparición de AI en la etapa precoz, dado que los períodos de neutropenia son más cortos debido a varios fac-

tores: uso de SC periféricas, TCPH no mieloablativo, uso de factores estimulantes de colonias y la utilización de filtros HEPA en la habitación durante el período de neutropenia.

Dentro de los TCPH ALO, los trasplantes haploidénticos, no relacionados y *mismatched*, tienen mayor riesgo de padecer IFI.

Las infecciones por *Aspergillus* spp (neumonía, sinusitis o forma diseminada en cerebro, corazón, riñón, piel y tiroides, etc.) se presentan en porcentajes variables según diferentes centros. La mayoría son causadas por *A. fumigatus*, y menos frecuentemente por *A. flavus*, *niger* o *terreus*.

Un grupo de hongos con baja virulencia, que se consideraban habitualmente contaminantes, han emergido como patógenos y se asocian con significativa morbimortalidad (*Trichosporon* spp, *Fusarium* spp, *Rhodotorula* spp, *Alternaria* spp, *Pseudoallescheria boydii*, *Curvularia* spp, *Zygomycetes* spp, etc).

Además, recientemente se ha documentado la emergencia de infecciones por zigomicetos durante el tratamiento o profilaxis con voriconazol.

El diagnóstico de la infección fúngica invasiva es dificultoso ya que los hemocultivos son positivos en el 50% de los pacientes con infecciones por *Candida* spp y *Fusarium*, y raramente positivos en infecciones por *Aspergillus* spp.

El aislamiento de *A. fumigatus* o *flavus* en el lavado broncoalveolar (BAL) de pacientes con TCPH es altamente sugestivo de la AI pulmonar. La sensibilidad del BAL depende del tipo de lesión: focal 50% y difusa > 90%. Los cultivos positivos de sitios no estériles no permiten diferenciar infección de colonización.

La radiografía de tórax (RxTx) puede ser normal en el 60% de los pacientes con IFI; la tomografía axial computada (TAC) de tórax de alta resolución y métodos diagnósticos como el galactomanano,¹⁻³ beta glucano y la PCR (RT) pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de la IFI.

La TAC de tórax de alta resolución tiene un valor predictivo negativo alto (97%) de AI pulmonar. Un indicador precoz de AI es el signo del halo, un macronódulo rodeado por un área de vidrio esmerilado.

El galactomanano es un exoantígeno del *Aspergillus* que se libera a la sangre en la AI; la sensibilidad y especificidad del test de ELISA es variable según diferentes estudios (sensibilidad 76-100% y especificidad 90-99%). Diferentes estudios de detección de galactomanano en BAL mostraron sensibilidad variable (57-100%) pero alta especificidad.

El (1-3) beta glucano y la PCR (RT) detectan antígenos de varios hongos (panfúngicos), con sensibilidad de 78-100 % y especificidad de 88-100 %. Este test no detecta *Cryptococcus* ni *Zygomycetes*.

El *Pneumocystis jirovecii* (ex *P. carinii*) era responsable del 5 al 32% de los casos de neumonía intersticial. Con la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-

SMX) su incidencia se ha reducido al 0,15%. En series más recientes la mayoría de los casos se han presentado más tardíamente (entre los 7 a 12 meses post TCPH) en pacientes con GVHDc, en tratamiento con corticoides, o con recaída de la enfermedad de base.¹⁻⁶

Infecciones virales

Herpes simplex (HSV)

El agente infeccioso viral más frecuente en la etapa I, es el HSV. La infección se produce habitualmente por reactivación. Sin profilaxis antiviral el 80% de los pacientes con serología positiva para HSV pre TCPH desarrollarán enfermedad clínica. El 80% de los casos son producidos por el HSV tipo 1. La manifestación clínica más frecuente es la gingivostomatitis. Otras formas clínicas de presentación como hepatitis, encefalitis y neumonía han sido documentadas infrecuentemente.¹⁻⁵

Varicela zoster (VZV)

El riesgo de desarrollar VZV es del 10-68% en pacientes con TCPH ALO y AUT con serología positiva previa al trasplante según diferentes series. El riesgo de infección por VZV es mayor durante los primeros 24 meses post-TCPH. Aquellos pacientes que continúan con inmunosupresión y/o presentan GVHD pueden padecer esta infección más allá de los dos primeros años. La mayoría de las infecciones son por reactivación. El 85% de ellas se presenta como herpes zoster, y el 15% como varicela. Los pacientes con cuadro clínico de varicela tienen más riesgo de diseminación a otros órganos (encefalitis, hepatitis, o neumonía). La diseminación visceral puede ocurrir inclusive sin la presencia de vesículas. La elevación de las enzimas hepáticas pueden ser el primer signo de reactivación del VZV después del TCPH.

El diagnóstico se puede realizar en material de las lesiones vesiculares por inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales o PCR; este último es el mejor método diagnóstico por su elevada sensibilidad y especificidad en muestras de lesiones vesiculares, costras, hisopados faríngeos, muestras de tejidos y LCR. La mortalidad de la varicela y del herpes zoster diseminado no tratados es del 30%, y se reduce con tratamiento al 10%. Los factores que predisponen a la infección por VZV son: GVHD agudo y crónico, enfermedad de base leucemia y otros síndromes linfoproliferativos, edad >50 años, régimen mieloablatoivo con irradiación corporal total, uso de busulfán, thiotepa y carboplatino en AUT, y deficiencia en linfocitos CD4 y CD8 después del día 30 post-TCPH AUT¹⁻⁷.

Herpes humano 6 (HHV6)

La infección por HHV6 se produce por reactivación, o a través de las células mononucleares del donante. Es difícil diferenciar entre infección y enfermedad. Tienen ma-

yor riesgo de enfermedad el TCPH ALO, el ALO no relacionado, el TCPH *mismatched*, TCPH de cordón umbilical y en aquellos en que se utiliza alentuzumab para la prevención de la GVHD.

Puede manifestarse como reactivación asintomática, rash, fiebre de origen desconocido, neumonía, encefalitis, supresión de la médula ósea, púrpura trombocitopénica trombótica y hepatitis. Se asociaría con retraso en el *engraftment* de plaquetas y monocitos, incremento en la transfusión de plaquetas, GVHD agudo grado 3-4 y encefalitis.

El diagnóstico se puede efectuar con PCR cualitativa y cuantitativa y cultivo.⁸⁻¹¹

La PCR cualitativa no permite diferenciar entre infección activa y latente. La PCR cuantitativa es más adecuada, pero no hay puntos de corte estandarizados.^{12,13}

La detección de HHV6 DNA en muestras libres de células como suero o plasma se asocia con replicación activa.

Hay trabajos que demostraron que el HHV6 inhibe la respuesta inmune específica para CMV, por lo que contribuye a infección por CMV más prolongada y severa. Se necesitan más estudios para determinar el rol del HHV6 en la reactivación y enfermedad por CMV.

Herpesvirus humano 8 (HHV-8)

Se conoce poco acerca de los factores de riesgo de enfermedad por HHV8 postrasplante, y son escasos los informes publicados acerca de las infecciones por este virus en esta población; se han reportado fiebre, esplenomegalia, mielosupresión, rash y hepatitis.⁹

Citomegalovirus (CMV)

La presencia de CMV puede manifestarse como infección –primaria o por reactivación– (excreción viral asintomática en orina, fauces o sangre) o como enfermedad (compromiso de diferentes parénquimas, como pulmón o tubo digestivo).

La infección por CMV se presenta entre los días 30 a 100 post-TCPH en el 70% de los pacientes con serología positiva pre-TCPH, y en el 25 al 40% de los pacientes con serología negativa pre-TCPH pero que reciben un donante CMV positivo o sangre no testada.

Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar infección por CMV son: serología positiva para CMV pretrasplante, GVHD, edad avanzada, régimen condicionante con radiación corporal total (TBI) y transfusiones con productos de la sangre no testados para CMV.

La enfermedad por CMV se manifiesta como neumonía, fiebre, leucopenia, trombocitopenia, esofagitis, gastritis, enterocolitis, cistitis hemorrágica y con menor frecuencia encefalitis y retinitis.¹⁴

La incidencia de enfermedad por CMV antes del *engraftment* es menor al 1%.¹⁴ Entre el *engraftment* y el día 100 postrasplante se documentaban la mayoría de las infeccio-

nes (neumonía por CMV en 1-10% de TCPH AUT y 10-40% de ALO). En la actualidad, por el uso de terapia preventiva, esta incidencia es menor en esta etapa, pero se ha documentado más enfermedad por CMV tardía. Esta última ocurre aproximadamente en 4-15% de los TCPH ALO entre los 4 y 12 meses post-TCPH. Los factores de riesgo de enfermedad tardía por CMV son: tratamiento por enfermedad o infección por CMV durante los primeros 3 meses post-TCPH, tener CD4 menor a 50 células/mm³, donantes CMV negativos en receptores CMV positivos, el uso de trasplante haploidéntico, de cordón o deplecionados de células T, y la presencia de GVHD.¹⁵ La mortalidad de la neumonía es mayor del 86% sin tratamiento y se reduce al 30-50% con tratamiento asociado de ganciclovir y gammaglobulina intravenosa. El diagnóstico de neumonía por CMV se realiza detectando la presencia de antígeno temprano (EA) por IFI con anticuerpos monoclonales de muestras de BAL y/o biopsia pulmonar.

Virus BK y JC

La infección ocurre más frecuentemente por reactivación. En TCPH la tasa de reactivación del virus BK es del 60 al 80%, y del JC del 7%, medidas por excreción viral en orina. La excreción de virus BK se asocia en el 5 al 15% de los casos con cistitis hemorrágica entre las 3-6 semanas después del TCPH. Debe diferenciarse de la cistitis hemorrágica producida por otros virus y la que se manifiesta por toxicidad por drogas utilizadas durante el régimen condicionante.¹⁶

Virus influenza, sincicial respiratorio (VSR), parainfluenza y adenovirus

Generalidades. Se ha informado una frecuencia de infección respiratoria viral del 3,5% en TCPH ALO y del 0,4% en AUT. Pueden ser de adquisición intrahospitalaria o extrahospitalaria. La forma clínica más frecuente es la infección respiratoria alta (IA).

Virus influenza. La incidencia en TCPH varía, según diferentes trabajos, del 2 al 29%. En una serie, el 82% de los pacientes se presentó como infección respiratoria alta (IA), 10% como infección respiratoria baja (IB) y 8% como IB e IA simultáneamente. De los pacientes que se presentaron con IA, el 13,7% progresó a neumonía 11 días después.

La neumonía se puede presentar asociada a otros copatógenos (CMV, *Aspergillus* spp, VSR, etc.).

Los factores de riesgo que se asocian a progresión de IA a neumonía son: linfopenia (≤ 200 linfocitos) y TCPH ALO. La mortalidad atribuible a la IB por influenza varía de 10 a 43% según diferentes autores.^{17,18}

Una publicación reciente que incluye 37 pacientes con TCPH con influenza A H1N1 pandémica documentó una incidencia de neumonía del 52%, una mortalidad global del 22%, y del 43% en pacientes con neumonía.¹⁸

Virus sincicial respiratorio (VSR). VSR produce el 35-40% de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad en los pacientes con TCPH. Habitualmente se presenta como IA, aunque puede manifestarse como IB. La progresión de IA a IB se asocia con una mortalidad del 30%.¹⁷

Los factores de riesgo asociados a la progresión son: linfopenia, enfermedad pulmonar previa, inmunosupresión concomitante y comienzo de la enfermedad antes del *engraftment*.¹⁹

Parainfluenza. Se ha documentado en el 2-5% de los pacientes con TCPH. Se presenta en cualquier época del año, pudiendo ser de adquisición intra o extrahospitalaria. La mayoría (87%) se presenta como IA, 6% como IA e IB concomitantes y 7% como IB. Se ha descrito como factor de riesgo de progresión a neumonía el uso de corticoides. La mortalidad asociada a neumonía es del 35%.¹⁷

Adenovirus. Las infecciones por este virus se producen por reactivación o por infección primaria. En pacientes sometidos a TCPH, se ha reportado excreción viral asintomática en orina y fauces en porcentajes que oscilan desde el 3 a más del 20%, y enfermedad clínicamente manifiesta entre 0,9 y 6,5%. Puede ser de adquisición extra o intrahospitalaria.^{19, 20}

Se consideran de alto riesgo de reactivación los TCPH con depleción de células T ≥ 2 a 3 log₁₀, relacionado o no relacionado, *mismatched* HLA, pacientes con GVHD que reciben corticoides, pacientes pediátricos, GVHD refractario, TCPH de cordón umbilical, trasplantes haploidénticos y uso de anticuerpos anticélulas T (gammaglobulina antitimocítica y alemtuzumab).^{21,22}

La media de aparición de la infección es aproximadamente el día + 44 (13-199). Se pueden manifestar como infección respiratoria superior, enteritis, neumonía, cistitis hemorrágica, enfermedad diseminada, hepatitis, e infección del SNC. La mortalidad global es del 26 % (neumonía 73% y forma diseminada 50%). La coinfección con otros patógenos como *Aspergillus* spp, CMV y bacterias es frecuente.^{17,19,20}

Virus Epstein-Barr (EBV)

La reactivación asintomática de la infección por EBV luego de TCPH ALO es frecuente. El desarrollo de síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPPT) está asociado a la infección por EBV.

El tipo de inmunosupresión, su intensidad y el tiempo de administración son factores independientes que se asocian al desarrollo de SLPPT. El riesgo se incrementa en los TCPH no relacionados o *mismatched*, en los trasplantes deplecionados de linfocitos T, uso de globulina antitimocítica (ATG) para profilaxis o tratamiento de la GVHD aguda, y el uso de alemtuzumab. Se ha informado incidencia de SLPPT de 0,07% en TCPH AUT, de 0,45% en

ALO, de 1,3% después de tratamiento con alemtuzumab, de 4% después de TCPH ALO no relacionado, de 4,5% en TCPH de cordón umbilical, de hasta 25% en TCPH haploidénticos y entre 11,5 y 29% en TCPH deplecionados de células T.

Los SLPPT se pueden presentar como una infección semejante a una mononucleosis, con adenopatías cervicales o en los pacientes muy inmunosuprimidos como una enfermedad diseminada con infiltración de múltiples órganos, simulando una sepsis, o puede estar circunscripta a un sitio anatómico con pocos síntomas sistémicos (enfermedad extranodal y visceral). Se observa más frecuentemente en los primeros 6 meses del trasplante.

El diagnóstico de SLPPT se basa en síntomas y/o signos clínicos de proceso linfoproliferativo, más la detección de EBV por métodos específicos de los tejidos comprometidos. El diagnóstico definitivo requiere de un examen histológico.^{23,24}

La observación de altos niveles de ADN de EBV por PCR en sangre entera, leucocitos y plasma se puede utilizar para detección precoz en el seguimiento de pacientes de alto riesgo y para controlar el tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento consiste en la administración de rituximab (anti-CD20), reducción de la inmunosupresión o tratamiento con inmunoterapia activa con linfocitos T citotóxicos del donante (EBV-CTL). Generalmente se requieren 4-8 dosis de rituximab.

Infecciones parasitarias

Toxoplasmosis

Es poco frecuente, y se han comunicado incidencias del 0,3 al 5%. Los factores de riesgo para desarrollar toxoplasmosis son: serología positiva del receptor, TCPH ALO, GVHD e irradiación corporal total. Se presenta como lesión focal cerebral o como enfermedad diseminada (encefalitis, neumonía, miocarditis). Generalmente se presenta entre los 30 y 100 días post TCPH.

La PCR en sangre, tejidos, LCR u otros fluidos corporales podría contribuir al diagnóstico, si bien no hay datos de sensibilidad y especificidad en esta población de pacientes. El aislamiento del parásito en sangre o médula ósea es dificultoso. La serología no es útil dado el deterioro inmunológico en estos pacientes. La mortalidad es del 66%, mayor en la forma diseminada.^{1-4, 25}

Enfermedad de Chagas

Luego del TCPH se puede producir reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con serología positiva previa. Un receptor seronegativo puede adquirir la infección como infección primaria a través de un donante seropositivo.²⁶

Se puede manifestar como síndrome febril, acompañado por miocarditis y/o meningoencefalitis y compromiso de piel.

En una serie de 4 centros de Argentina la incidencia de enfermedad de Chagas fue de 1,8%. La reactivación se detectó en un 27,3% de los TCPH (16,6% AUT y 40% ALO).²⁷

Strongyloides stercoralis

Por el riesgo de síndrome de hiperinfestación en pacientes con TCPH, se sugiere que a los pacientes que residen o hayan viajado a un área endémica de strongiloidosis (Mesopotamia, Chaco, Formosa, norte de Santa Fe) o tengan eosinofilia periférica se les efectúe serología por método de ELISA (sensibilidad y especificidad >90%) y examen parasitológico seriado de materia fecal (> o = a tres muestras en materia fecal: 60 a 70% de especificidad).¹⁹

Otros síndromes

Cistitis hemorrágica

La incidencia es del 17-20%; puede ser de etiología no infecciosa asociada al uso de ciclofosfamida o infecciosa, generalmente producida por virus (adenovirus, BK, CMV, HVS) o, con menor frecuencia por bacterias u hongos.²⁸

Diarreas

La diarrea es una complicación frecuente luego de un TCPH. Durante las primeras semanas, la quimioterapia es la principal responsable. Después del día 20, aproximadamente, debe pensarse en otras etiologías como las infecciones, la GVHD y las drogas. Para algunos autores, los agentes infecciosos más frecuentes son virus (astrovirus, adenovirus, rotavirus, CMV) y *Clostridium difficile*.²⁹

Tratamiento de infecciones (Tabla 2)

Etapas de neutropenia

Los antibióticos recomendados como monoterapia en el tratamiento empírico inicial en esta etapa son cefepime, meropenem, imipenem y piperacilina-tazobactam. Para la elección del esquema empírico inicial cada centro debe considerar los datos de sensibilidad locales.

Se recomienda indicar vancomicina en el régimen empírico inicial en las siguientes situaciones: sospecha de infección del catéter, hemocultivos positivos por cocos grampositivos, inestabilidad hemodinámica, antecedente de colonización por SAMR y/o neumococo resistente a penicilina, mucositis severa, neumonía grave e infección de piel y partes blandas. En aquellos pacientes con persistencia de la fiebre después del cuarto a séptimo día de haber iniciado el tratamiento

Tabla 2. Tratamiento de infecciones oportunistas en TCPH.

Tipo de infección	Droga de elección	Dosis niños	Dosis adultos	Droga alternativa	
Aspergilosis	Voriconazol	3-4 mg/ kg c/12 hs. ^(a)	Carga (IV): 6 mg/kg/cada 12 hs; luego 4 mg/kg/ cada 12 hs (IV). Pasaje a VO: 200 mg cada 12 hs.	AMB deoxicolato. AMB liposomal. Caspofungina.	
Candidiasis ^(b) invasora/ candidemia	Fluconazol ^(c)	6-2 mg/kg/día.	6-12 mg/kg/día.	AMB liposomal. Voriconazol. ^(e)	
	AMB deoxicolato	0,6-0,7 mg/kg/día.	0,7 mg/kg/día.		
	Caspofungina ^(d)	0,8-1,6 mg/kg/día.	Carga: 70 mg el primer día. Luego: 50 mg/día.		
<i>Pneumocystis jiroveci</i> • Neumonía	Triptoprima-sulfa- metoxazol (TMS)	15 mg/kg/día de trimetoprima VO o EV c/6-8 hs. Duración: 14 días.	Idem.	Pentamidina EV.	
Citomegalovirus • Neumonía	Ganciclovir más IVIG	5 mg/kg c/12 hs + 500 mg/ kg de IVIG administrada día por medio por 14- 21 días.	Idem.	Foscarnet.	
	Ganciclovir	Inducción: 5 mg/kg/cada 12 hs por 2-3 semanas. Mantenimiento: 5 mg/kg/día por 3 a 4 semanas más.	Idem.	Foscarnet.	
HSV • Mucocutáneo (enfermedad localizada).	Aciclovir	40-80 mg/kg/día en 3 o 4 dosis (máx 1000 mg/día) VO, o 15-30 mg/kg/día en 3 dosis IV. Duración: 7-14 días.	200-400 mg 5 veces al día (VO), o 5 mg/kg c/8 hs EV. Duración: 7-14 días.	Valaciclovir. ^(f) Foscarnet (ante resistencia al aciclovir).	
	• Enfermedad diseminada.	Aciclovir	30 mg/kg/ día IV en 3 dosis. Duración: 14-21 días.		10 mg/kg/día cada 8 hs (IV). Duración: 14-21 días.
	• Enfermedad gastrointestinal (esofagitis).	Aciclovir	40-80 mg/kg/día en 3 o 4 dosis (VO) o 15-30 mg/kg/día en 3 dosis (IV). Duración: 14-21 días.		400 mg 5 veces al día (VO) o 5 mg/kg cada 8 hs (IV). Duración: 14-21 días.
Herpes zoster • Localizado ^(g)	Aciclovir	20 mg/kg 5 veces al día VO. Duración: 7-10 días o hasta que las lesio- nes resuelvan.	800 mg/5 veces al día VO. Duración: 7-10 días o hasta que las lesiones resuelvan.	Valacyclovir ^(h) 1000 mg tres veces por día VO en adultos.	
	• Varicela	Aciclovir	500 mg/m ² c/ 8 hs EV. Duración: 7-10 días o hasta que las lesio- nes resuelvan.		10 mg/kg c/ 8 hs EV. Duración: 7-10 días o hasta que las lesiones resuelvan.
Toxoplasmosis ⁽ⁱ⁾	Pirimetamina + sulfadiazina + leucovorina.	Pirimetamina: 2 mg/kg/día c/24 hs durante 2 días. Luego: 1 mg/kg/día c/24 hs + sulfadiazina 100 mg/kg/día en 4 dosis + ác fólnico 5-10 mg c/3 días VO. Duración: hasta que los signos y síntomas resuelvan.	Carga: pirimetamina 100-200 mg el primer día. Luego: 50 a 75 mg/ día + 4 g de sulfadiazina/día en 4 dosis + 5-10 mg ác fólnico/día VO. Duración: hasta que los signos y síntomas resuelvan.	Pirimetamina + clindamicina.	
<i>Strongiloides stercoralis</i> • Síndrome de hiperinfestación y strongiloidiasis diseminada	Ivermectina	200 µg/kg/día. Duración: 7 o más días.	Idem.	Tiabendazol: 50 mg/ kg/día en 2 dosis (máx 3 g/d) por 7 o más días en niños y adultos.	

(a). Se ha evaluado la eficacia del voriconazol en niños con aspergilosis invasora e IFI refractarias o intolerantes al tratamiento convencional en estudios no aleatorizados. (b). Para el tratamiento empírico de la candidemia o candidiasis invasora se debe tener en cuenta el estado hemodinámico del paciente, el uso de azoles previos y la frecuencia de aislamientos de especies de *Candida* spp. resistentes en cada centro. (c). La dosis de fluconazol dependerá del tipo de *Candida* spp. aislada. *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. Parapsilosis*: 6 mg/kg/día. *C. glabrata*: 12 mg/kg/día (800 mg/día). (d). Caspofungina es una alternativa para el tratamiento de especies de *Candida* spp. resistentes al fluconazol y/o AMB deoxicolato (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitania*). No se han publicado estudios clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de caspofungina en pediatría. (e). Voriconazol se licenció en Europa pero no en EE.UU. para el tratamiento de infecciones invasoras por *Candida* resistentes al fluconazol. (f). Se reportó la asociación de púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico con el uso de valaciclovir en dosis altas en TCPH. (g). Si bien la enfermedad por VZV puede tratarse por vía oral, los pacientes deben ser controlados para evaluar la aparición de nuevas lesiones fuera de la metámera comprometida (que indica diseminación). Si la evolución clínica mostrara diseminación, se rotará a la vía IV en dosis sugeridas para tratamiento de varicela. (h). No existe experiencia con valaciclovir en TCPH en pediatría. (i). El tratamiento supresivo crónico (profilaxis secundaria) luego de haber completado el tratamiento de la fase aguda, debe efectuarse mientras dure la inmunosupresión, con las drogas citadas como régimen de profilaxis.

antibiótico, está indicado el uso empírico de antifúngicos como anfotericina B deoxicolato o caspofungina o anfotericina B liposomal.

Ante foco inicial sugestivo de infección polimicrobiana con anaerobios (enteritis neutropénica, foco perianal, dolor abdominal, diarrea, etc.), utilizar esquema útil frente a estos microorganismos.³⁰

Infecciones micóticas

Para el tratamiento de candidiasis invasora y candidemia en adultos, fluconazol, AMB-d y caspofungina son alternativas eficaces. Para la elección del esquema empírico inicial se debe tener en cuenta la frecuencia de aislamientos de especies de *Candida* resistentes al fluconazol de cada centro, el uso previo de triazoles y el estado hemodinámico del paciente.

Caspofungina es la alternativa en adultos para el tratamiento de especies de *Candida* resistentes a fluconazol y/o AMB-d. (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*).

Voriconazol demostró mayor efectividad y sobrevida en el tratamiento de aspergilosis invasora (AI) en adultos, comparado con AMB-d.³¹ Se recomienda vigilar los niveles de voriconazol durante el tratamiento. Algunos mostraron mejor respuesta con niveles de 3-4 mg/l. Niveles mayores a 5-6 mg/l se asocian con toxicidad de SNC y hepatitis.³²

Las formulaciones lipídicas de AMB mostraron ser igual de efectivas pero menos tóxicas que AMB-d. Las guías actuales para el tratamiento de AI recomiendan al voriconazol como droga de elección y a la AMB L como alternativa.

Caspofungina, voriconazol, AMB-L y posaconazol son alternativas eficaces y seguras para el tratamiento de aspergilosis refractarias o para pacientes intolerantes a otros antifúngicos.

Voriconazol fue aprobado por la FDA para el tratamiento de *Scedosporium* spp y *Fusarium* spp en pacientes refractarios a otros antifúngicos.

Para el tratamiento de zigomicosis, las drogas de elección son AMB-d y AMB-L. El posaconazol podría ser una alternativa para continuar el tratamiento o en caso de intolerancia o refractariedad.

La caspofungina ha sido aprobada en niños para el tratamiento de infecciones invasivas por *Candida* spp en no neutropénicos, en el tratamiento empírico antifúngico en pacientes neutropénicos persistentemente febriles y como tratamiento de segunda línea en aspergilosis invasiva.³³ Un estudio retrospectivo multicéntrico de infección fúngica invasiva en niños tratados con caspofungina sugiere que este agente podría ser una alternativa eficaz y segura.³⁴

Walsh T y cols. evaluaron la eficacia del voriconazol en 58 niños con IFI refractaria o intolerante al tratamiento convencional. La respuesta al tratamiento fue del 45%.³⁵ Existen pocos estudios clínicos aleatorizados de tratamiento combinado para IFI. Algunos estudios re-

trospectivos mostraron beneficio con tratamiento combinado antimicótico en paciente con falla al tratamiento de AI.³⁶

Se han propuesto también combinaciones de antifúngicos con terapia inmunomoduladora como: interferón, factores estimulantes del crecimiento de colonias (G-CSF, GM-CSF, M-CSF), transfusión de granulocitos e inhibidores de la calcineurina, y quelantes del hierro como deferasirox.

El tratamiento quirúrgico debe ser considerado en lesiones contiguas a grandes vasos o pericardio, lesiones que causan hemoptisis de un único foco, lesiones que causan erosión dentro del espacio pleural o costillas, lesiones de SNC, sinusitis, y en ciertas lesiones residuales pulmonares antes del TCPH.

Infecciones virales

Citomegalovirus. El tratamiento de la neumonía por CMV incluye el uso combinado de ganciclovir más altas dosis de gamaglobulina intravenosa. Algunos trabajos muestran que si bien el uso de ganciclovir más gamaglobulina mejoró la sobrevida, la mortalidad asociada a la neumonía continúa siendo de alrededor del 50%.¹⁻⁵

El ganciclovir solo sin gamaglobulina ha sido utilizado para el tratamiento de la gastroenteritis y retinitis por CMV.

Herpes simplex virus y herpes varicela zoster. El tratamiento con aciclovir es altamente efectivo para el tratamiento de estas infecciones en los pacientes con TCPH.^{1-5,19}

Influenza. No existen estudios prospectivos de tratamiento de influenza en TCPH. Un trabajo del Fred Hutchinson Reserch Cancer Center sugiere que el tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) podría prevenir la progresión a neumonía y disminuir la excreción viral, lo cual prevendría la mortalidad relacionada a influenza y la transmisión nosocomial a otros pacientes.³⁷

La neumonía por influenza debe tratarse con antivirales; la elección del tratamiento antiviral dependerá de la sensibilidad de los subtipos virales circulantes en la comunidad. Los pacientes con TCPH e infección por influenza, requieren tratamientos más prolongados y, según ciertos autores, dosis de antivirales superiores a las estándar.

Parainfluenza. No hay estudios prospectivos de tratamiento o prevención en pacientes TCPH. Se recomienda reducir la inmunosupresión durante la infección por parainfluenza.³⁸

Adenovirus: No existen trabajos controlados de tratamiento antiviral específico en infecciones por adenovirus. Trabajos no controlados con cidofovir han mostrado beneficio en el tratamiento de la infección establecida. Ribavirina y ganciclovir mostraron resultados variables. Se recomienda reducir la inmunosu-

presión, ya que existe una fuerte asociación entre reconstitución inmune y el control de la infección. Se han reportado trabajos con infusión de linfocitos del donante.^{39,40}

Virus sincicial respiratorio. Se ha utilizado ribavirina aerosolizada, IV y oral, anticuerpos intravenosos (IVIG de pool o con altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes anti-VSR), anticuerpos monoclonales humanizados de VSR –palivizumab– y transfusión de linfocitos del donante.

No hay estudios controlados, aleatorizados, con adecuado número de pacientes para evaluar el tratamiento de la infección por VSR en TCPH.

Datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento temprano de la neumonía con ribavirina aerosolizada previo a la falla respiratoria severa se asocia con mejor evolución.

El uso combinado de ribavirina con IVIG o VSR-IVIG, o palivizumab para el tratamiento de la neumonía está poco definido. La mayoría de los centros de TCPH utilizan ribavirina inhalatoria para el tratamiento de la neumonía. Algunos expertos sugieren adicionar palivizumab.^{17,19,38,41}

Otras infecciones

Pneumocystis jiroveci. El tratamiento de elección es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). Si hay intolerancia a la ésta puede utilizarse pentamidina intravenosa.¹⁻⁵

Toxoplasmosis. El tratamiento se debe indicar en los pacientes con diagnóstico de certeza o sospecha de *infección aguda*. El tratamiento supresivo crónico (profilaxis secundaria) luego de completado el tratamiento de la etapa aguda, debe efectuarse mientras dure la inmunosupresión, con las drogas citadas anteriormente como regímenes de profilaxis.¹⁻⁵

Strongyloides stercoralis. La ivermectina se considera la droga de elección. Como drogas alternativas en esta parasitosis, se recomiendan tiabendazol (en niños y adultos) y albendazol en adultos. En cuanto a la duración del tratamiento, algunos autores proponen continuar el tratamiento hasta que los síntomas se resuelvan y la larva no sea detectada en materia fecal durante por lo menos 2 semanas.¹⁻⁵

Abstract

Infection in the bone marrow transplant recipient

Hematopoietic stem cells or stem cells transplantation (HSCT) is associated with multiple infectious complications. The present review (Part I) describes their pathogenesis at different stages of HSCT, the most frequent infections, diagnostic tools and therapeutic management.

Key words: *hematopoietic, stem cell transplant, infection.*

Bibliografía

1. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:273-284.
2. Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin N Am* 1995; 9:823-847.
3. Armitage O. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1995; 330:827-38.
4. Boeck M, Marr KA. Infection in hematopoietic stem cell transplantation. En: Clinical approach to infection in the compromised Host. Editor: Rubin R H and Young L S. 4a. Edición 2002; 527-571.
5. Luján-Zilberman J, Patrick Ch. Infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. En: Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. Editor: Patrick Ch. C. 2001; 195-211.
6. Asano-Mori Y. Fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010; 91: 576-87.
7. Leug TF, Chik KW, Li CK, et al. Incidence, risk factors and outcome of Varicella-Zoster virus infection in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:167-172.
8. Caserta M, Mock D, Dewhurst S. Human Herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 829-33.
9. Tetsushi Y. Significance of human Herpesviruses to transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 601-606.
10. Zerr D, Corey L, Kim H, Huang M, Nugy L, Boeck M. Clinical outcomes of human Herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 932-40.
11. Ljungman P, Wang F, Clark D, et al. High levels of human Herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2000; 111: 774-81.
12. Allen UD, Tellier R, Doyle J, et al. The utility of plasma polymerase chain reaction for human Herpes Virus-6 among pediatric bone marrow transplant recipients: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 473-7.
13. Yoshikawa T, Asano Y, Ihira M, et al. Human Herpes Virus 6 viremia in bone marrow transplant recipients: clinical features and risk factors. *J Infect Dis* 2002; 185: 847-53.
14. Limaye AP, Bowden RA, Myerson D. Cytomegalovirus disease occurring before engraftment in marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 830-5.
15. Boeck M, Leisenring W, Riddell S, et al. Late Cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003; 101: 407-14.
16. Erard V, Storer B, Corey L, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1861-5.
17. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 278-87.
18. Taplitz R, Espinosa-Aguilar L, Green J, et al. Novel H1N1 Influenza in hematopoietic stem cell transplant recipients. Two centers experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010. August 2010.

19. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic stem cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.
20. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 331-9.
21. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002; 100: 1619-27.
22. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, et al. Molecular monitoring of Adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003; 102: 1114-20.
23. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 145-55.
24. Aalto SM, Juvonen E, Tarkkanen J, et al. Lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation -pre-emptive diagnosis by quantification of Epstein-Barr virus DNA in serum-. *J Clin Virol* 2003; 28: 275-83.
25. Mele A, Peterson PJ, Prentice HG, Leoni P, Kibbler CC. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 617-8.
26. Dictar M, Sinagra A, Veron MT, et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 391-3.
27. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 123-9.
28. El-Zimaity M, Saliba R, Chan K, Shahjahan M, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: donor type matters. *Blood* 2004; 103: 4674-80.
29. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1398-1407.
30. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, 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.
31. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
32. William W. Hopea, Eliane M. Billaudb, Jodie Lestnera and David W. Denning Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:580-86
33. Groll A, Traglannidis A. Update on antiungal agents for paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1343-53.
34. Groll AH, Attarbaschi A, Schuster FR, et al. Treatment with Caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicenter survey. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 527-35.
35. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 240-8.
36. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802.
37. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300-6.
38. Nichols WG, Boeckh M. Community-acquired Respiratory Syncytial and Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 115-55
39. Bordigoni P, Carret A, Venard V, Witz F, Le Faour A. Treatment of Adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1290-7.
40. Walls T, Hawrami K, Ushiro-Lumb I, Shingadia D, Saha V, Shankar AG. Adenovirus after pediatric bone marrow transplantation: is treatment always necessary? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1244-9.
41. Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al. Respiratory Syncytial Virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 402-12.

