

Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico

Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría*

ÍNDICE

I.

Abordaje del paciente neutropénico febril

1. Introducción.
2. Definiciones.
3. Factores que predisponen a la infección.
4. Metodología diagnóstica.
5. Tratamiento empírico inicial.
6. El diagnóstico microbiológico: virus, hongos y parásitos. Técnicas de recolección, transporte y conservación de muestras.
7. Manejo de catéteres venosos centrales, arteriales y periféricos.
8. Guías de aislamiento.

II.

Prevención de infecciones en el huésped inmunocomprometido oncológico

1. Precauciones generales.
 - 1.1. Precauciones basadas en el mecanismo de transmisión
 - 1.1.1. Transmisión por contacto.
 - 1.1.2. Transmisión por gotas
 - 1.1.3. Transmisión por vía aérea.
2. Inmunizaciones en huéspedes de riesgo.
3. Cuidado de la cavidad oral.
4. Huésped inmunocomprometido y mascotas.

I.

ABORDAJE DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL

1. INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbimortalidad en los niños con cáncer. Entre los factores que condicionan la aparición de las infecciones en este grupo de pacientes, las alteraciones en los mecanismos de defensa causadas por la enfermedad de base o por los agentes antineoplásicos son las más representativas. La neutropenia y la fiebre son urgencias infectológicas en el paciente oncológico. Tanto los tumores sólidos como las neoplasias con infiltración de médula ósea predisponen a este tipo de complicaciones. Hoy sabemos que la gravedad de estas infecciones está claramente determinada por el grado y la duración de la neutropenia.

2. DEFINICIONES

Se consideran pacientes granulocitopénicos a aquellos que presentan una cifra menor o igual a 500 neutrófilos/mm³ o un recuento entre 500 y 1.000/mm³ con descenso brusco (25-50%) producido en la última semana.

En 1966, Bodey y col. establecieron que cuando el número de neutrófilos circulantes era bajo aumentaba en forma signi-

Participantes del Consenso: Dres. José Marcó del Pont (H. Italiano), Hugo Paganini (H. Nacional de Pediatría Prof. "Dr. J.P. Garrahan"), Roberto Debbag (H. Nacional de Pediatría Prof. "Dr. J.P. Garrahan"), Claudia Sarquis (Sanatorio Mitre), Víctor Pebe Florian (Hosp. Gandulfo), María José Rial (H. P. de Elizalde), Enrique Casanueva (Hosp. de Niños de San Justo), Adriana Procopio (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Néilda Saredi (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Aldo Cancelara (H. P. de Elizalde), Paula Capece (H. Posadas), Adriana Di Bella (H. Posadas), Adriana Fernández Lausi (H. Posadas), Noemí Rivas (H. de Niños "R. Gutiérrez"), María T. Rodríguez Brieschke (H. Santojanni), María Teresa Rosanova (H. Nac. de Pediatría Prof. "Dr. J.P. Garrahan"), Gabriela Gregorio (H. Posadas), Jorge Lattner (H. Fernández), Santiago López Papucci (Rosario), Héctor Freilij (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Jorge Finkelievich (H. Británico), Nora Tiraboschi (H. de Clínicas), Rina Moreno (H. Posadas), Elizabeth Bogdanowicz (H. de Clínicas), Jaime Altcheh (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Claudia Hernández (H. Nac. de Pediatría Prof. "Dr. J.P. Garrahan"), Ruth Kiman (H. Posadas), Virginia Bazán (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Alejandro Ellis (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Gloria Califano (H. P. de Elizalde), Angela Gentile (H. de Niños "R. Gutiérrez"), Carlota Russ (Policlínico Bancarios), Marisol Michelet (Fundaleu), Miriam Bruno (H. Durand).

* Secretaria del Comité Nacional: Dra. Carlota Russ
Prosecretario del Comité Nacional: Dr. Alejandro Ellis
Coordinador del Consenso: José Marcó del Pont.

ficativa el riesgo de padecer infecciones graves considerándose mayor el riesgo cuando su recuento absoluto es menor de 500 neutrófilos/mm³. Los episodios más graves se presentan cuando el recuento de granulocitos es menor de 100/mm³. La gravedad de las infecciones se correlaciona también con la rapidez de la disminución del número de granulocitos y la duración de la fase aplásica (más de 7 días).

Fiebre: se define como un registro axilar mayor de 38,5 ° C o dos registros mayores de 38,1° C en un periodo de 12 a 24 horas.

3. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN

Los pacientes neutropénicos febriles conforman un grupo heterogéneo de enfermos, con diferente riesgo de padecer infecciones bacterianas, motivo por el cual es de fundamental importancia clasificar a cada niño de acuerdo con su riesgo para racionalizar su manejo. Diferentes estudios han demostrado que existen factores del examen clínico y de laboratorio que permiten predecir ese riesgo. Sobre la base de esta clasificación se puede realizar una terapia dirigida en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo, alternativas terapéuticas menos agresivas, como el tratamiento oral, la suspensión de antibióticos (ATB), y dar el alta del enfermo en forma precoz.

Definición de riesgo:

1. Pacientes de bajo riesgo:

- a) Al ingreso del paciente:
 - Buen estado general.
 - Enfermedad de base controlada.
 - Predicción de neutropenia, menor de 7 días.
 - Sin signos de comorbilidad grave asociada (sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento, hipertensión arterial o endocraneana, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, síndrome de dificultad respiratoria (SDR).
 - Ausencia de los siguientes focos clínicos: mucositis grave (grados 3-4), enteritis, celulitis de la zona del catéter, perianal o de cara, distrés respiratorio del tipo adulto, neumonía, abscesos perianales u odontógenos, gingivitis necrosante, otitis externa con supuración.

- Estado nutricional: eutrófico o desnutrido de primero o segundo grados.

b) En el seguimiento a las 48-72 horas:

- Hemocultivos negativos.
- Proteína C reactiva (PCR) baja (método y valor dependientes de cada lugar).
- Foco clínico controlado.
- Sin aparición de signos de comorbilidad grave agregada.
- Afebril.

2. Pacientes de alto riesgo:

Se considera a todo paciente neutropénico febril que no cumpla con las características antes mencionadas.

a) Al ingreso del paciente:

- Regular a mal estado general.
- Enfermedad de base no controlada: segundo tratamiento, recaída o segundo tumor. Leucemia en inducción, trasplante autólogo de médula ósea (TA-MO), compromiso de médula ósea (MO) (linfoma o tumores sólidos), tratamiento intenso con reconocido efecto mieloblástico. Es importante considerar la consulta con el oncólogo para categorizar al paciente.
- Expectativa de prolongación de la neutropenia mayor de 7 días.
- Presencia de signos de comorbilidad grave no controlados.
- Foco clínico: mucositis grave grados 3 o 4, enteritis, celulitis de cara, perianal, del catéter, distrés respiratorio del tipo adulto grave, neumopatía, absceso perianal u odontógeno, gingivitis necrosante, otitis externa con supuración.
- Episodios de origen intrahospitalario y recaídas (reaparición de la fiebre en el curso de la neutropenia).
- Estado nutricional: desnutrido grado 3.
- Sepsis.

b) A las 48-72 horas:

- Hemocultivos positivos.
- Aparición de signos de comorbilidad.
- Foco clínico no controlado.
- Aparición de signos clínicos (punto A).
- Persistencia de la fiebre.

4. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El objetivo del manejo del paciente neutropénico y febril es la detección temprana

de cualquier foco infeccioso probable y la instauración precoz del tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro. En alrededor del 50-70% de los episodios no tendremos un diagnóstico microbiológico claro.

- Es imprescindible el examen físico minucioso diario, manteniendo especial atención en los tejidos blandos, sistema nervioso central (SNC), pulmones y mucosas (oral/anal) en busca de mucositis, abscesos perianales, fisuras, visión directa de los sitios de salida de catéteres, etc.
- El fondo de ojo es un examen que no puede omitirse por su importancia en determinadas patologías sistémicas.
- En la evaluación de laboratorio se deben incluir un hemograma completo con recuento de plaquetas, dos hemocultivos periféricos separados en su extracción por 30 segundos y, si el paciente tiene catéter central, se incluyen también cultivos de cada uno con recuento de colonias.
- Orina completa.
- Urocultivo, recuento de colonias, tipificación y antibiograma.
- Realizar estado ácido-base y saturometría ante la sospecha de una infección respiratoria baja.
- Se debe solicitar una radiografía de tórax en forma rutinaria.
- PCR cuantitativa: es una proteína sintetizada por el hígado, que aumenta rápidamente (6-8 horas) en respuesta a la infección y sigue un curso paralelo a ella. Es de utilidad en la "estratificación de riesgos". Tiene escasa especificidad para identificar pacientes con probabilidad de sepsis o bacteriemia. Los valores elevados se relacionan con infección bacteriana. Es útil, además, para el seguimiento a fin de decidir la conducta antibiótica a seguir, debido a que su descenso es rápido. Los valores dependen de cada laboratorio.

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

Materia fecal: ante un episodio de diarrea debemos pensar en gérmenes no habituales, buscando toxina de *Clostridium difficile* y, obviamente, bacterias, virus y parásitos. La búsqueda de polimorfonucleares puede ser negativa en estos pacientes. Debido a la prevalencia de parasitosis intestinales en nuestro país, es recomendable pedir el estudio

parasitológico cuando se diagnostica la enfermedad de base.

Piel: en toda lesión que parezca infectada deberá realizarse cultivo, biopsia o ambos.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): no de rutina, aunque debe plantearse ante la sospecha de meningitis.

Tomografía computada: en los pacientes sintomáticos con Rx normal en quienes persiste la fiebre y se sospecha foco pulmonar este estudio puede ser de utilidad.

Rx de senos paranasales: si hay sintomatología.

Ecocardiografía: en aquellos pacientes con catéteres vasculares centrales (endocarditis infecciosa).

Serología para virus: virus herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV), etc.

Detección de antígeno temprano o antigenemia. PCR.

Procedimientos invasivos, como endoscopia digestiva o respiratoria, con biopsia o sin ella: deberán evaluarse en cada paciente en particular.

Otros métodos con marcadores: centellograma con galio –es de limitado valor en pacientes granulocitopénicos–, granulocitos marcados con Indio 111, inmunoglobulinas marcadas con Indio 111.

Es importante guardar suero ante la posibilidad de tener que ampliar estudios.

5. TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

Los pacientes neutropénicos febriles deben recibir tratamiento con antibióticos de amplio espectro, con niveles bactericidas apropiados, baja toxicidad y en lo posible, de bajo costo. No existe el tratamiento empírico inicial ideal, se deben considerar varios factores antes de instituirlo. Se debe clasificar al paciente de acuerdo con su riesgo y valorar la situación epidemiológica del lugar donde se encuentra internado el niño (con conocimiento de prevalencia de los patrones de resistencia).

Se han estudiado diferentes esquemas antibióticos, pero la combinación de un beta-lactámico más un aminoglucósido es la más utilizada.

Alrededor de 20 a 30% de los pacientes neutropénicos febriles requerirán algún cambio en el esquema empírico inicial, especialmente en aquellos con sospecha o evidencia

de foco clínico y en los de alto riesgo.

A continuación mencionaremos las indicaciones de tratamiento empírico en cada una de las distintas situaciones; éstas se adecuarán de acuerdo con la evolución clínica y los resultados de laboratorio.

Vancomicina: Se indicará empíricamente sólo en caso de celulitis sobre la zona del catéter, sepsis, distrés respiratorio del tipo adulto.

Carbapenems (imipenem, meropenem): Se indicarán empíricamente en caso de sepsis, infección intrahospitalaria o recaída del episodio.

Antianaeróbicos (metronidazol, ornidazol, clindamicina): sólo se indicarán en pacientes con enteritis, abscesos odontógenos o perianales, gingivitis necrosante y mucositis grave.

Antivirales (aciclovir): Se indicarán en las situaciones de sospecha clínica o confirmación microbiológica de infección herpética (Herpes simple o zoster, varicela).

Antifúngicos (anfotericina B): Se indicarán en forma empírica a todos los pacientes que persistan con neutropenia y fiebre entre el quinto y el séptimo día de iniciado el episodio, en los pacientes con antecedentes de infección micótica documentada microbiológicamente y con afectación orgánica (por ejemplo, candidiasis hepatoesplénica, aspergilosis invasiva, shock séptico), y en los pacientes en quienes se sospeche infección fúngica, como aparición de infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia.

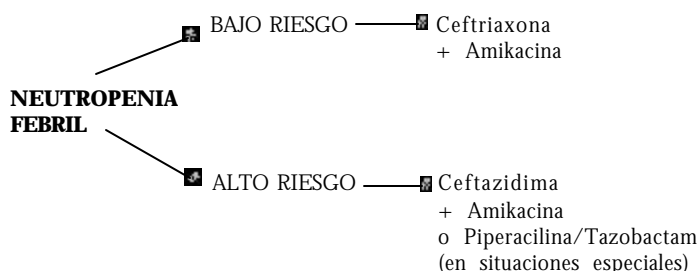
Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMZ), macrólidos (eritromicina, claritromicina): Se utilizarán en forma empírica en los pacientes que tengan infiltrado pulmonar intersticial bilateral, con hipoxemia o sin ella, en quienes se sospeche infección por *Pneumocystis carinii* o *Mycoplasma pneumoniae*.

Antibióticos y dosis

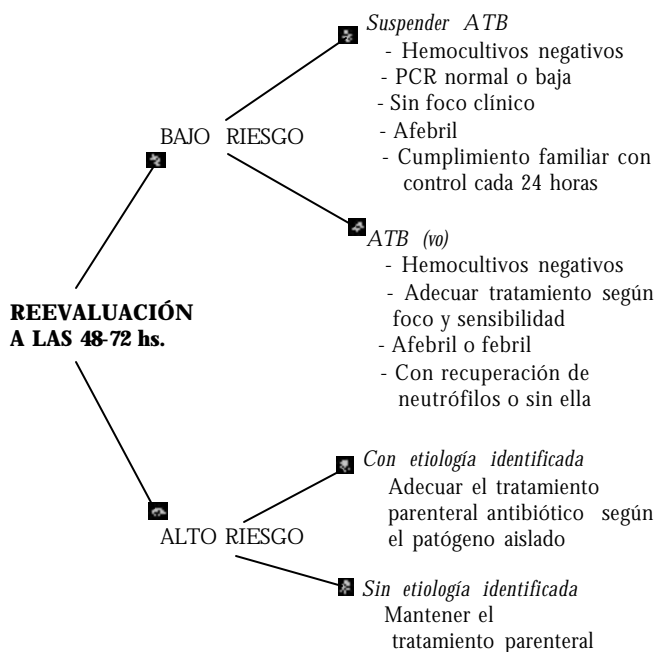
Antimicrobiano	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo (horas)	Vía de administración
Ceftriaxona	100	24	EV-IM
Ceftazidima	100	8	EV
Cefoperazona	100	8	EV
Imipenem	40-60	6-8	EV
Amikacina	15	24	EV-IM
Aciclovir	15-30	8	EV
Anfotericina B	0,5-1,5	24	EV
Metronidazol	30	8	VO-EV
TMP-SMZ	10 (TMP)	12	VO-EV
Eritromicina	40	6	VO

Algoritmo de tratamiento

ENFOQUE INICIAL DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL



REEVALUACIÓN DEL PACIENTE A LAS 48-72 HORAS DEL INGRESO



Necesidad de cambios en el tratamiento empírico inicial

Una vez instaurado el plan terapéutico, el paciente es revalorado desde un punto de vista clínico y microbiológico dentro de las 48-72 horas, ante la necesidad de tener que plantear modificaciones o agregados al esquema inicial.

- Paciente de bajo riesgo, afebril, sin foco y sin agente bacteriano documentado; se puede suspender el tratamiento antibiótico si se asegura un control clínico cercano.
- Paciente de bajo riesgo, afebril, con foco clínico controlado con recuperación de neutrófilos o sin ella; se indicará tratamiento antibiótico según el foco, por vía oral o parenteral.
- Paciente con hemocultivos positivos, con recuperación de neutrófilos; se indicará tratamiento parenteral según la sensibilidad del organismo aislado.
- Paciente con hemocultivos positivos, sin recuperación de neutrófilos; se indicará tratamiento parenteral según la sensibilidad del microorganismo y completará el tratamiento hasta que recupere neutrófilos.
- Si el paciente continúa febril y neutropénico entre el 5º y el 7º día de tratamiento, se modificará el esquema antibiótico y se considerará el agregado de antifúngicos previa toma de los cultivos correspondientes.
- Si continúa febril, neutropénico, con mala evolución y sin rescate microbiológico, se planteará la realización de nuevos cultivos y rotación antibiótica.
- Ante la documentación microbiológica de cocos grampositivos, se adecuará el esquema terapéutico según antibiograma; si persistiera la neutropenia febril debería considerarse mantener cobertura para microorganismos gramnegativos (por ejemplo: aminoglucósidos).
- Todo paciente con falta de mejoría o agravamiento del estado general requerirá modificación del tratamiento instaurado.
- Con etiología identificada se adecuará el tratamiento según la sensibilidad microbiológica.
- Ante la aparición de infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia, considérese el agregado empírico de anfotericina B.

Opciones de tratamiento oral para infecciones bacterianas

Actualmente, los pacientes de bajo riesgo correctamente clasificados pueden cumplir el tratamiento por vía oral, luego de un breve tratamiento parenteral. Los antibióticos utilizados en pediatría son cefixima y ciprofloxacina.

Alternativas:

- Cefixima 8 mg/kg/día cada 24 horas.
- Ciprofloxacina 20 mg/kg/día cada 12 horas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento antibiótico depende de cada paciente en particular; los determinantes críticos incluyen el estado general, la aparición de foco clínico, el rescate microbiológico, la recuperación de neutrófilos y la curva térmica, sobre cuya base se adecuará su duración.

En principio, todos los pacientes deben recibir el tratamiento empírico en forma parenteral, posteriormente se modificará según los factores antes mencionados.

En aquellos pacientes con documentación de foco o aislamiento microbiológico se completará el tratamiento según el organismo aislado.

En los últimos años se produjeron avances significativos en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes. La posibilidad del alta en forma temprana es beneficiosa, ya que evita el hospitalismo y el riesgo de infección intrahospitalaria. En la actualidad, los pacientes clasificados como de bajo riesgo pueden realizar tratamiento por vía oral luego de un curso corto de tratamiento parenteral.

En general se considera entre 7 a 10 días de tratamiento según la clasificación del paciente.

Tratamiento específico de infecciones micóticas

El 30% de los pacientes que continúan con neutropenia y fiebre, que no responden a la terapéutica antibiótica, tiene invasión sistémica de agentes micóticos, la mayoría causados por *Candida* spp y *Aspergillus* spp. Una vez iniciado el tratamiento antibiótico y si el paciente continúa con fiebre entre el quinto y séptimo día, se agrega anfotericina B 1 mg/kg/día. Ante

la aparición de un infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia, considérese también el agregado empírico de anfotericina B. Con documentación microbiológica se ajusta el tratamiento según el germen aislado.

En aquellos pacientes con antecedentes de infección micótica deberán incluirse en el esquema fármacos antifúngicos hasta tener los resultados de estudios microbiológicos efectuados. Menos frecuentemente estos eventos son causados por *Hialomicetes* o *Fehifomicetes*.

En pacientes con antecedentes de aspergilosis documentada y candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica) deberá incluirse anfotericina B 1 mg/kg diariamente o en días alternos, según su función renal.

Antes del comienzo del tratamiento empírico deberán buscarse agentes micóticos en sangre, en orina y efectuar biopsia con toma para anatomía patológica y cultivo de lesiones cutáneas sospechosas si correspondiera. Ante la sospecha clínica, también pueden realizarse una TAC o ecografía de abdomen en busca de abscesos hepatoesplénicos, con el fin de decidir su punción dirigida para estudios microbiológicos y anatomía patológica. Según la variedad de *Candida* recuperada (*albicans* o *parapsilosis*) se deberá evaluar la rotación a fluconazol.

También debe considerarse la realización de una TAC de tórax en busca de imágenes compatibles con aspergilosis pulmonar. Ambos eventos pueden ser causa de fiebre persistente, aun después de la recuperación de la neutropenia.

La candidiasis invasiva con compromiso hepático es una enfermedad potencialmente mortal. Aun con leucocitos normales, estos pacientes requieren llegar a dosis de anfotericina B de 2,5 a 3 mg/kg.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B tienen el beneficio de poder utilizarse en altas dosis, con mejor tolerancia y menor toxicidad renal, aunque son mucho más costosas. Su acción terapéutica es la misma que la anfotericina común.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se deben utilizar en pacientes que presentan intolerancia grave a la administración de anfotericina B clásica (desoxicolato) o que presentan alteración de la función renal inducida por el fármaco.

La dosis recomendada de las formula-

ciones lipídicas es de 3 a 5 mg/kg.

En pacientes con enfermedad micótica documentada, sin respuesta a la anfotericina B clásica, puede considerarse:

- Utilizar formulaciones lipídicas.
- Evaluar la resolución del foco, que en algunas situaciones supone la toma de una conducta quirúrgica (por ejemplo: esplenectomía en la candidiasis hepatoesplénica).
- Itraconazol en solución oral, a razón de 7 a 10 mg/kg/día.
- Caspofungin 7 mg/kg/día (únicamente como tratamiento compasivo).

El *Pneumocystis carinii*, considerado actualmente un agente micótico, es poco frecuente y cuando aparece afecta principalmente al pulmón. El tratamiento de elección es TMS: TMP 15 mg/kg/día y SMX 75 mg/kg/día por vía oral o EV por 14 a 21 días. Debe recordarse, además, la necesidad de administrar ácido folínico para evitar el desarrollo de cambios megaloblásticos durante este tratamiento. En pacientes con hipoxia grave $< 70 \text{ PO}_2$ se indicarán corticoides.

Tratamiento específico de infecciones virales

Los herpes virus I y II pueden producir infecciones como gingivitis, estomatitis, esofagitis, conjuntivitis, lesiones vesiculares en piel y tracto genital, neumonías y encefalitis. Cada una de ellas debe ser fehacientemente documentada utilizando las técnicas rápidas de diagnóstico virológico para poder implementar de esa manera el tratamiento antiviral preciso y dirigido. Es importante destacar que los antivirales deben utilizarse frente a una clara sospecha clínica (por ejemplo: esofagitis que no mejora con antifúngicos) o frente a una infección documentada (por ejemplo: varicela, herpes zóster diseminado).

Las infecciones graves por HSV I y II se debe tratar con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas durante 14 a 21 días.

En pacientes de bajo riesgo puede utilizarse aciclovir por VO.

En infecciones por VZV se utilizan dosis de aciclovir de 800 mg, cinco veces por día durante 5 a 7 días. La dosis en pediatría es de 80 mg/kg/día repartida en 4 o 5 tomas. En esta situación también puede considerarse el uso de valaciclovir.

Ante una infección por CMV se indica

ganciclovir, 10 mg/kg/día EV por 14 a 21 días, según el órgano afectado (pulmón, hígado, MO). El uso de gammaglobulina hiperinmune en neutropénicos no trasplantados es controvertido.

Ante una infección por virus Influenza se recomienda amantadina o rimantadina (mayores de 1 año) a 5 mg/kg/día en una o dos tomas.

Tratamiento específico de infecciones parasitarias

Las parasitosis intestinales, presentes en aproximadamente el 15% de los pacientes oncológicos, en forma similar al resto de la población en Argentina, requerirán tratamiento según el agente etiológico.

Debe remarcarse la necesidad de tratamiento para Chagas ante la posibilidad cierta de Chagas vectorial y transfusional en la Argentina.

Otros tratamientos

- Transfusión de neutrófilos: no hay indicaciones específicas estandarizadas para la transfusión de neutrófilos.
- Factor estimulante de colonias: no se recomienda su uso en forma rutinaria, debe consensuarse su uso con el hematólogo en aquellos pacientes que sabemos que entrarán rápidamente en aplasia y aquellos con una infección grave en quienes persiste la neutropenia pese a un adecuado tratamiento.
- No recomendamos el uso profiláctico de antibióticos, excepto en aquellos pacientes con riesgo de padecer enfermedad por *P. carinii*, o los que presentan antecedentes de infección con este agente (profilaxis secundaria).
- El uso de fluconazol o itraconazol en forma profiláctica no está recomendado, excepto en situaciones muy puntuales (*Candida-Aspergillus*).

6. EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO: BACTERIAS, VIRUS, HONGOS Y PARÁSITOS: TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN, TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS

Normas generales para la obtención y transporte de las muestras microbiológicas

- Es muy importante el examen directo de los materiales procesados.
- Hay que jerarquizar cualquier tipo de germen aislado independientemente del recuento de colonias.
- Recordar que la reacción inflamatoria en este grupo de pacientes puede ser escasa.
- Se debe evitar la contaminación del material obtenido con la flora saprófita autóctona del paciente.
- El material recogido debe ser representativo del proceso infeccioso; por lo tanto, es importante obtener un volumen suficiente de muestra para realizar la microscopía y el cultivo correspondiente.
- En lo posible, recoger el material antes del inicio de la terapéutica antimicrobiana.
- Según el tipo de muestra, se recogerá en recipiente estéril de tapa a rosca o en medio de transporte (Stuart, Cary-Blair, Amies, etc.).
- Se debe enviar la muestra lo antes posible al laboratorio.
- El bacteriólogo debe saber el tipo de huésped para poder procesar adecuadamente el material.
- La muestra se debe remitir con los siguientes datos: fecha, nombre y apellido, fecha de nacimiento, material, tipo de muestra (punción, etc), tipo de huésped, diagnóstico presuntivo, tratamiento antibiótico.

Hemocultivos

Toma de muestras

- a) Lavado de manos, guantes. Cuando se manipule el catéter venoso central es necesario el uso de guantes, barbijo, camisolín y campos (todos estos elementos deben ser estériles).
- b) Limpieza del sitio de extracción; tintura de yodo al 1-2% o yodopovidona al 10%, dejar secar un minuto, luego remover con

- alcohol etílico al 70%. La desinfección del Bactect se realizará con alcohol al 70%.
- c) Número de muestras: 2 como mínimo, de venas distintas y en tiempos diferentes.
 - d) Proporción de sangre y medio de cultivo: 1/10 a 2/10.
Neonato: 1 a 2 ml
Lactante: 2 a 3 ml
Niños: 3 a 5 ml
Adolescentes: 10 ml.
 - e) Momento de la toma de muestra: en lo posible, antes de administrar antibióticos. Si está recibiendo antibióticos, lo más lejano posible de la siguiente dosis.
 - f) Conservación y transporte: deberán conservarse a temperatura ambiente hasta su llegada al laboratorio. Enviar lo más rápidamente posible.

Hemocultivo con recuento diferencial

- a) Hemocultivo periférico: 1,5 a 2 ml de sangre; colocar en tubo estéril con heparina. Colocar el resto en frasco de hemocultivo.
- b) Retrocultivo del catéter: procesar de la misma forma que el anterior.

Muestras para hemocultivos por lisis-centrifugación

Es un complemento útil del hemocultivo tradicional cuando se desean buscar hongos, ya que aumenta su recuperación, sobre todo en la recuperación de pacientes inmunocomprometidos.

Utilizar la misma técnica de asepsia anterior; se deberá sacar igual volumen de sangre en frascos según instrucciones de la institución.

Hemocultivos para micobacterias

Extraer 2 a 5 ml de sangre en condiciones estériles y colocarlos en frascos Bactec para micobacterias. Estos frascos deben solicitarse al laboratorio de microbiología. Tomar dos muestras en distintos tiempos de venas diferentes.

Cultivo de punta de catéter

- Antes de la remoción del catéter, extraer dos muestras de hemocultivos periféricos de venas diferentes al catéter y retrocultivo de cada luz.
- Debe realizarse la antisepsia de la zona con yodopovidona, antes de la remoción

del catéter.

- Cortar a 2 cm de la punta, en forma antiséptica y colocar en tubo seco estéril.
- Enviar inmediatamente al laboratorio junto a los hemocultivos para poder dar mayor significancia a los resultados obtenidos.
- Fuera del horario de recepción: conservar en heladera a 4-8° C con solución fisiológica estéril (sumergido), consignar fecha de extracción y hora.

Líquidos de punción

(articular, pleural, ótico, colecciones supuradas, etc.).

Toma de muestra

- Recoger sobre tubo estéril. Cantidad suficiente.

Aclarar al bacteriólogo el tipo de paciente y la sospecha diagnóstica a fin de poder procesar adecuadamente el material.

Transporte y recolección

- Remitir de inmediato al laboratorio.
- Fuera del horario de recepción: Otras punciones: colocar parte de la muestra en frasco Britania o similar. LCR: colocar parte de la muestra en frasco Bact/alert o similar.

Enviar a estufa de guardia. De no contar con estufa, mantener a temperatura ambiente en lugar cálido.

Guardar el resto de la muestra en la heladera y enviar en horario de recepción para exámenes directos, aclarando su forma de conservación.

Urocultivo

1. Pacientes que controlan esfínteres

- Higienizar los genitales con jabón nuevo.
- Enjuagar con agua potable.
- No secar.
- Descartar el primer chorro de orina y juntar en frasco estéril.
- Enviar al menos 10 ml.

2. Pacientes que no controlan esfínteres

- a) En cualquier momento por el método del chorro medio. Higienizar los genitales externos con agua potable y jabón nuevo. Enjuagar bien, no secar y recoger la orina en frasco estéril. No utilizar bolsas colectoras. Descartar la última porción.
- b) Sondajes intermitentes:

Utilizar sonda nueva estéril, recoger sobre tubo o frasco estéril (tiempo mínimo de retención: 3 hs).

c) Con sonda permanente:

De ser factible, cambiar la sonda por una nueva.

Pinzar la sonda por 1 a 3 horas, a 1 cm de la inserción en el meato urinario. Desinfectar con yodopovidona.

- Punzar la sonda lo más cerca posible del meato urinario con aguja y jeringa estéril. No debe tomarse material de la bolsa de drenaje. Colocar el material en frasco estéril.

Transporte y conservación

- Remitir inmediatamente al laboratorio, de no ser así guardar en puerta de heladera entre 4 y 8° C (no refrigerar); de esta manera puede conservarse hasta 24 horas.
- No usar frasco de hemocultivo.

3. Punción suprapúbica: si las condiciones clínicas y hematológicas lo permiten.

- Recoger en tubo o frasco estéril. Enviar inmediatamente al laboratorio.
- Fuera del horario de recepción, colocar la muestra en la heladera entre 4-8° C.
- No usar botellas de Bact/Alert.

Exudado de fauces

- Frotar ambas amígdalas y retrofaringe, preferentemente en exudado visible, no tocar la lengua, usar bajalenguas.

Transporte y conservación:

- Colocar el hisopo en tubo seco estéril y remitir al laboratorio.
- Fuera de horario de recepción, colocar el hisopo en tubo seco estéril a temperatura ambiente hasta 24 horas.

Coprocultivo

- Recoger cantidad suficiente de materia fecal, preferentemente recién emitida, de zonas purulentas o sanguinolentas, con hisopo estéril y colocar en tubo con medio de transporte Clary Blair. Mantener a temperatura ambiente.

La muestra debe ser enviada y sembrada dentro de las 2 horas.

Biopsias y tejidos

Se deben enviar en tubo estéril con tapa a rosca. No deben recogerse con heparina. En

infecciones en las que se sospecha la presencia de anaerobios lo ideal es colocar la muestra, por punción y evitando formación de burbujas, en un frasco TAB (Transporte de Anaerobios Britania). El mismo contiene un anticoagulante y una atmósfera inerte. Esta es una forma efectiva de mantener viables bacterias aerobias facultativas y anaerobias durante 24 horas. La muestra remitida debe mantenerse a temperatura ambiente. Otra alternativa es colocarla en frasco de hemocultivo a 37° C, pero puede haber un sobre desarrollo de microorganismos de rápido crecimiento en perjuicio de los más lentos y limita el número de estudios posibles de realizar.

Líquido cefalorraquídeo

La muestra tomada por punción lumbar debe ser colocada en tubo estéril con tapa a rosca que provee el laboratorio. Se debe remitir rápidamente al laboratorio, sin refrigeración.

Si se desea aislar específicamente en una muestra agentes micóticos enviar cantidad suficiente, ya que el inóculo habitualmente es bajo, y solicitarlo específicamente.

Es conveniente guardar un frasco ante la necesidad de ampliar estudios (serología, PCR, etc.).

Virus respiratorios

El aspirado nasofaríngeo es la única muestra válida para este estudio, se deben aspirar las secreciones con sonda K30 o K33. Inyectar las secreciones aspiradas en frasco estéril con tapón a rosca arrastrándolas con 1 ml de solución fisiológica estéril. Debe conservarse en heladera a 4 ° C hasta enviar al laboratorio. Las muestras se estudiarán luego del procesamiento con técnicas de inmunofluorescencia directa o indirecta, con anticuerpos monoclonales para el virus respiratorio que se considere más probable: sincicial respiratorio, adenovirus, Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3.

Búsqueda de agentes específicos

El diagnóstico virológico dependerá también del agente a buscar:

1. IFI con anticuerpos monoclonales para HSV I y II en material de lesiones cutáneas, en fluidos orgánicos.
2. Citomegalovirus: para estudiar la in-

fección por citomegalovirus (CMV) en fluidos orgánicos o en tejidos es conveniente el pp65, cultivo rápido (Shell vial 24-48 horas). En algunas situaciones se deberá realizar la PCR-CMV.

3. Virus de Epstein Barr: La detección de infecciones por Epstein Barr puede realizarse por serología mediante la detección de anticuerpos IgM e IgG VCA; la utilización conjunta con EBNA sirve para descartar enfermedad pasada. Ante la sospecha de reactivación de infección latente o en presencia de síndrome linfoproliferativo, realizar PCR EBV cuantitativa.

Para el diagnóstico micológico es importante contar con hemocultivos. Las técnicas

de hemoconcentración como la lisis-centrifugación podrían mejorar el rendimiento diagnóstico.

Las técnicas de observación directa y cultivo de materiales de biopsia son importantes para el diagnóstico de sobreinfección micótica.

El hallazgo de *Aspergillus* en el cultivo de hisopado nasal de un paciente con neutropenia orienta a la búsqueda de este agente causal en senos paranasales y en pulmón y permite iniciar un tratamiento precoz.

La detección serológica de la infección aspergilar aún está sujeta a controversias.

De acuerdo con la sintomatología, lugar de origen del paciente u otro factor de riesgo se solicitará un examen parasitológico seriado de materia fecal.

Agentes etiológicos más frecuentes en el curso de la granulocitopenia:

Bacterias		Virus	Hongos	Parásitos
Gram+	Gram-			
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Herpes	<i>Candida</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>	CMV	<i>Aspergillus</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>S. grupo viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EBV	<i>Mucorales</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Serratia</i>	VZV	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Strongyloides</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	Hepatitis C	<i>Fusarium spp.</i>	<i>stercoralis</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Acinetobacter</i>			<i>Tripanosoma cruzi</i>
	<i>Salmonella</i>			
	<i>Stenotrophomona maltophila</i>			

Localizaciones más frecuentes de los focos infecciosos detectados al ingreso:

Localización de la lesión y su relación con el posible agente etiológico

Órgano o sistema	Bacterias	Hongos	Virus	Parásitos
Cavidad oral	<i>S. grupo viridans</i> Anaerobios	<i>Candida spp.</i>	Herpes simplex	
Esófago		<i>Candida spp.</i>	Herpes simplex CMV	
Gastrointestinal	(Enterobacterias) <i>Salmonella</i> <i>Campylobacter</i> Anaerobios	<i>Candida spp.</i>	CMV	Coccidios
Senos paranasales	<i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Anaerobios	<i>Aspergillus</i> Mucor Hialohifomicosis Feohifomicosis		

Órgano o sistema	Bacterias	Hongos	Virus	Parásitos
Foco respiratorio	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Aspergillus</i> Mucor Hialohifomicosis Feohifomicosis <i>Pneumocystis carinii</i>	VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus CMV	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> β-hemolíticos A, C o G. Enterobacterias <i>Pseudomonas</i>	<i>Candida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> Mucor Hialohifomicosis Feohifomicosis	HSV VZV	<i>Sarcoptes</i>
Foco urinario	Enterococcus Enterobacterias	<i>Candida albicans</i> y <i>no albicans</i>	Adenovirus CMV	
SNC	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	HSV VZV CMV	Toxoplasmosis <i>Tripanosoma cruzi</i> <i>Naegleria</i>

7. MANEJO DE CATÉTERES VENOSOS CENTRALES, ARTERIALES Y PERIFÉRICOS

Recomendaciones generales para el manejo de dispositivos intravasculares

Colocación de catéteres venosos centrales y arteriales

1. Criterios para la indicación de terapia intravenosa:

Es importante priorizar el uso de la vía enteral sobre la parenteral. Hay que seleccionar el catéter basado en el propósito de su uso, duración estimada, conocimiento de sus complicaciones, experiencia de la institución.

2. Sitio de inserción del catéter:

La colocación de un catéter femoral presenta mayor tasa de infección con respecto a la región yugular o subclavia. En pacientes de mayor edad será de elección la colocación en miembros superiores y subclavia.

3. Preparación de la piel:

Se realiza la limpieza de piel con jabón antiséptico, si es necesario se corta el vello con tijera evitando el rasurado con bisturí o similares. Como antisépticos locales se prefiere clorhexidina al 2%, que es mejor que la yodopovidona al 10% y que el alcohol al 70%. Se debe aplicar el antiséptico suavemente sin frotar la piel, desde el centro hacia la

periferia, con doble cobertura, sin pasar por el mismo sitio y dejando actuar por un lapso de 1 minuto.

4. Lavado de manos:

Se realiza con jabón antiséptico, de tipo quirúrgico.

Uso de guantes estériles, camisolín estéril, barbijo, gafas y campo quirúrgico amplio, fenestrado, estéril.

5. Modo de inserción:

Se prefiere la colocación por punción a la canalización por la alta tasa de infección relacionada con esta última. Es importante que la persona más entrenada sea la responsable en la colocación del catéter.

6. Cobertura y fijación:

Es importante una buena hemostasia, limpiar la piel con antiséptico, dejar secar y cubrir con apósito transparente del tipo Becace, que asegure una fijación adecuada al sitio de inserción para evitar el desplazamiento. Se pueden utilizar apósitos transparentes de poliuretano para la fijación del catéter.

Se debe colocar claramente la fecha de colocación del catéter, así como la fecha de su última curación. Nunca se colocará tela adhesiva en forma directa para la fijación.

Colocación de vías periféricas

- Adecuado lavado de manos antiséptico antes del procedimiento.

- b. Uso de guantes limpios. En pacientes inmunocomprometidos usar guantes estériles.

Duración de la permanencia de catéteres

1. Periféricos: se deberán cambiar preferentemente cada 3 días. Los colocados en situaciones de emergencia, a las 24 horas.
2. Arteriales: se cambiarán cada 4 días. El transductor, cada 4 días.
3. Centrales: se cambiarán si se produjeran complicaciones. Si se determina una disfunción del catéter se retirará o cambiará por cuerda de piano.
El cambio bajo cuerda de piano se podrá realizar siempre que no haya evidencias de infección local; el catéter retirado se enviará a bacteriología para cultivo por técnica de Maki. Si el resultado fuera positivo se deberá retirar el catéter colocado con este método. Si fuera negativo puede dejarse en ese sitio.
4. Los catéteres colocados en emergencia o fuera del hospital deberán rotarse dentro de las 24 horas de colocados o del ingreso al hospital.
5. Reemplazar los prolongadores cuando se reemplaza el catéter.
6. Remover el catéter cuando clínicamente no se justifica su uso.

Cuidado de los sitios de inserción vascular

El cuidado efectivo de los sitios de inserción de catéteres y demás elementos accesorios (tubuladuras, llaves de tres vías, etc.) es fundamental para preservar la integridad del sistema y la piel, disminuyendo con esto las posibles complicaciones resultantes de un manejo inadecuado (infección).

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

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

Recomendaciones para la curación del catéter

1. Lávese las manos con técnica aséptica, durante un minuto con secado adecuado.
2. Colóquese un barbijo y retire los apósitos con guantes limpios.
3. Lávese nuevamente las manos con la mis-

ma técnica y colóquese guantes estériles.

4. Limpie la piel utilizando una gasa embebida en antiséptico, desde la zona de inserción hacia la periferia en forma circular, sin volver a pasar sobre la zona limpia; deje secar la piel.
5. Limpie el catéter utilizando otra gasa embebida en antiséptico, desde la base proximal hacia la zona distal. Para realizar este procedimiento sujete el catéter en la zona de inserción con una gasa seca.
6. Coloque un apósito transparente tipo Becace en la zona de inserción del catéter fijándolo adecuadamente. La zona distal del catéter se puede fijar con tela adhesiva hipoalérgica.
7. Colocar fecha y hora de la curación. Registre la acción en la hoja de enfermería.
8. La curación de los catéteres venosos se debe realizar cada 7 días o cuando el apósito se encuentre flojo, húmedo, con sangre, sucio, o cuando se sospeche infección.
9. Cada vez que se cambie la tubuladura o la llave de tres vías se debe utilizar el mismo procedimiento. Las tubuladuras se cambiarán cada 3 días o cada 24 horas si hubo pasaje de hemoderivados (sangre, plaquetas, etc.) o lípidos.
10. Toda medicación a administrarse en forma no continua (cada 4, 6, 8, 12 horas) deberá darse por vía periférica y no por vía central.
11. Se permitirán hasta dos llaves de tres vías por cada luz (guía).
12. Si se observara desplazamiento del lugar de inserción del catéter, se debe informar al médico para su retiro, sin excepción.
13. La extracción de muestras de sangre para laboratorio no se realizará como un procedimiento habitual y sólo se llevará a cabo por los médicos del servicio autorizados.

Fluidos parenterales

1. Controlar en los envases de fluidos parenterales la presencia de: turbidez, filtraciones, rajaduras, partículas, fecha de elaboración y vencimiento.
2. Administrar lípidos para alimentación parenteral durante un plazo máximo de 24 horas, y lípidos solos durante un plazo máximo de 12 horas.
3. Mezclar todos los fluidos parenterales

usando técnica aséptica.

4. Descartar el frasco en las siguientes circunstancias: cuando esté vacío, con contaminación visible o sospechada, pasada la fecha de vencimiento.

Duración de las tubuladuras

1. Reemplazar las tubuladuras cada 72 a 96 horas.
2. Reemplazar las tubuladuras, como máximo, a las 24 horas si se administra sangre, hemoderivados o lípidos.
3. Reemplazar cuando se cambia el transductor.
4. Reemplazar si hay evidencias de contaminación.

Estudios bacteriológicos (toma de muestras)

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

1. Las muestras se tomarán previo lavado de manos con antiséptico y colocación de guantes estériles.
2. Se tomarán retrocultivos del catéter y de una vena periférica conjuntamente, sin esperar que el paciente esté febril. Este material puede procesarse por técnicas cualitativas (frasco de hemocultivo común) o cuantitativas (tubo seco estéril con heparina proporcionados por bacteriología).
3. Si se retira el catéter, se enviará la punta (entre 3 a 5 cm) con técnica aséptica en tubo seco estéril y se solicitará a bacteriología el cultivo por técnica de Maki y Cleri.

Resultados

Retrocultivo positivo

Cualitativo: el hallazgo de un mismo germen que en el hemocultivo periférico.
Cuantitativo: el hallazgo de más de 10 UFC que en el hemocultivo periférico para el mismo germen.

Técnica de Maki: es positivo cuando se detectan más de 15 UFC.

Técnica de Cleri: es positivo con un recuento de más de 1.000 UFC.

4. Es importante rotular con nombre y ape-

ellido del paciente, número de muestra, lugar de obtención (retrocultivo, número de luz, etc.).

5. Si el material no puede ser enviado al laboratorio, los hemocultivos se conservarán a temperatura ambiente y la punta de catéter se colocará en la heladera entre 4 a 8° C de temperatura hasta su envío.

Retiro del catéter

Criterios absolutos para retirar el catéter:

- Flebitis.
- Celulitis en el sitio de entrada.
- Tromboflebitis supurada.
- Infección del túnel.
- Persistencia de la fiebre sin otro foco de infección.
- Persistencia de bacteriemia con tratamiento antibiótico adecuado.
- Sepsis.
- Fungemia.
- Endocarditis.
- Las siguientes bacterias: *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Acinetobacter* spp.
- Ruptura de catéter.
- Obstrucción del catéter.

Criterios relativos para retirar el catéter

- Bacteriemia relacionada con el catéter debida a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa-negativo*, siempre y cuando no exista infección en el túnel o en el sitio de entrada del catéter.

Otras medidas de prevención

En todo paciente inmunocomprometido se deberán adoptar medidas de precaución con la finalidad de disminuir el riesgo de infección, tanto en el área hospitalaria, como en su domicilio. Entre ellas destacamos:

El lavado de manos antes y después del contacto con el paciente, después del contacto con elementos contaminados, antes y después de un procedimiento invasivo. Se puede utilizar jabón común, jabón antiséptico o alcohol glicerinado.

El paciente debe estar en una habitación individual; en caso contrario, la persona con quien la compartía no deberá estar cursando algún cuadro infeccioso potencialmente transmisible.

Las técnicas de aislamiento estricto con el uso de flujo laminar, vestimenta completa con camisolín, guantes, barbijo y gorro sólo están indicadas en situaciones especiales.

La higiene diaria del paciente debe realizarse con jabón común en forma de baño de cama.

El cuidado de la mucosa oral y perianal apunta a disminuir la colonización bacteriana de las superficies mucosas y con ello, a reducir los riesgos de bacteriemia endógena.

Es importante evitar la toma de temperatura rectal, la realización de enemas evacuantes, el cepillado dental sin precauciones, el rasurado, excepto con máquina eléctrica, y cualquier procedimiento que produzca efracción de la barrera cutaneomucosa.

La constipación se debe evitar mediante la administración de una dieta adecuada sin frutas ni verduras crudas, rica en fibras y utilizando laxantes naturales. Están contraindicados los enemas evacuantes.

Los alimentos deben estar adecuadamente cocidos y se debe hervir el agua si no es potable, para consumo del paciente neutropénico.

Un adecuado aporte nutricional juega, en estos pacientes, un papel fundamental en la prevención de infecciones (complemento, fagocitosis, integridad de la piel y las superficies mucosas).

La profilaxis antibiótica no es recomendable. El uso de antibióticos no absorbibles para la descontaminación total o selectiva del intestino lleva a la selección de cepas resistentes; por lo tanto, sólo es indicación en situaciones muy particulares.

Otros aspectos importantes a considerar en la prevención de infecciones del paciente neutropénico son el adecuado control de los bancos de sangre, procurando utilizar donantes únicos, irradiando los hemoderivados para evitar la sensibilización inmunológica ante un eventual trasplante de médula ósea y utilizar dos técnicas serológicas diferentes para la identificación de algunas de las enfer-

medades transmisibles por sangre como Chagas y brucelosis.

Además, es importante considerar el cuidado de las mascotas del niño que puede tener períodos de neutropenia, recomendándose para ellas la consulta periódica con el veterinario, desparasitarlas cada 3 meses y ofrecerles comida cocida, nunca alimentos crudos (carne o pescado).

Otra consideración de importancia con respecto a la prevención, es evitar la permanencia del paciente en áreas en construcción o en reformas o que hubieran permanecido largo tiempo cerradas.

El traslado del paciente a las diferentes áreas de internación (rayos, quirófano, etc.) debe realizarse con barbijos de alta eficiencia y las ventanas y puertas de la habitación deben permanecer cerradas.

Se debe evitar el uso de ventiladores en la temporada de calor; el uso de equipos de aire acondicionado supone el uso de filtros de alta eficiencia que deben ser recambiados cada 6 meses.

8. GUÍAS DE AISLAMIENTO

Recomendaciones para el aislamiento del paciente neutropénico

Las infecciones son la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos. La etiología bacteriana es la más frecuente, en especial, en las primeras semanas de neutropenia.

El personal de salud, las visitas u otros pacientes con enfermedades agudas, portadores de algún agente infeccioso, la ingestión de alimentos o el contacto con objetos contaminados pueden ser fuentes probables de infección. Las medidas de protección para disminuir el riesgo de transmisión de las infecciones pueden ser útiles. Las precauciones basadas en la transmisión se usan para patógenos que se transmiten por vías específicas (aérea, gotas orales, por contacto y superficies contaminadas).

II. PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO ONCOLÓGICO

1. PRECAUCIONES GENERALES

Habitación individual: es importante para prevenir la transmisión por contacto directo e indirecto.

Los objetos y juguetes deben ser lavables y deben mantenerse limpios.

Se debe sacar el guardapolvo antes de ingresar a la habitación del paciente y entrar con "ropa de calle".

Lavado de manos: es la medida más importante para reducir la transmisión de microorganismos entre una persona y otra. Debe realizarse al ingresar en la habitación del paciente y al finalizar la evaluación o cualquier procedimiento realizado. Hay que tener en cuenta, además, si es necesario lavarse las manos entre tareas y procedimientos en el mismo paciente para evitar la contaminación cruzada entre distintos sitios orgánicos.

Guantes: se deben utilizar guantes estériles cuando se realizan procedimientos o manipulación de catéteres y guantes o manoplas cuando hay contacto con sangre, fluidos orgánicos, secreciones, membranas mucosas y piel no intacta. El uso de guantes no reemplaza el lavado de manos.

Barbijo: debe utilizarse cuando se realiza la manipulación del catéter, cuando el médico o el personal que asiste al paciente presente infección de vías aéreas y cuando el paciente sale de la habitación para estudios. Debe ser individual y descartable.

Camisolín: su uso debe estar relacionado con las precauciones estándar.

Alimentos: preferentemente deben ser cocidos o pelados para disminuir el riesgo de contaminación bacteriana.

Otras consideraciones: Restringir el ingreso de visitas y evitar el ingreso de niños.

Evitar maniobras innecesarias que produzcan traumatismos de piel o mucosas.

Evitar la constipación.

1.1. Precauciones basadas en el mecanismo de transmisión

1.1.1. Transmisión por contacto: es el más importante y frecuente modo de transmisión de infecciones nosocomiales, se divide en

dos subgrupos: transmisión por contacto directo (mano o piel a piel que ocurre cuando se realizan actividades que requieren tocar la piel seca del paciente) y transmisión por contacto indirecto con superficies o elementos del ambiente.

Precauciones de contacto

Ubicación del paciente: habitación individual.

Lavado de manos: al ingresar a la habitación y después de la remoción de los guantes.

Guantes: durante la atención del paciente. Cambiar los guantes después de tomar contacto con material potencialmente con alto inóculo de microorganismos (materia fecal y supuración de heridas). Sacarse los guantes antes de abandonar la habitación. No tocar superficies ambientales potencialmente contaminadas o elementos en la habitación del paciente.

Camisolín: cuando se ingresa en la habitación si la ropa tendrá un contacto con el paciente, superficies ambientales o elementos de la habitación del paciente, o si éste es incontinente, tiene diarrea, ileostomía, colostomía o una supuración de herida que no se puede contener con la curación. Sacarse el camisolín antes de salir del ambiente del paciente.

1.1.2. Transmisión por gotas: la transmisión ocurre cuando las gotas ($> 5 \mu\text{m}$) generadas por la persona infectada y que contienen microorganismos se propagan durante la tos, el estornudo o el habla a una corta distancia y se depositan en las conjuntivas, mucosa nasal o boca del huésped. Debido a que las gotas no quedan suspendidas en el aire, no se requiere un manejo especial del aire y la ventilación para prevenir la transmisión por gotas.

Precauciones de gotas

Ubicación del paciente: no se requiere manejo especial del aire y la ventilación.

Barbijos: cuando se trabaje a menos de 1 metro.

Transporte de pacientes: limitar el movimiento y transporte de los pacientes. Si hay que transportarlo, utilizar barbijo en el trayecto.

1.1.3 Transmisión por vía aérea: ocurre tanto por diseminación de núcleos de gotas generadas en la vía aérea (partículas pequeñas, $< 5 \mu\text{m}$, de gotas evaporadas que contienen microorganismos y que permanecen sus-

pendidas en el aire por largos períodos o partículas de polvo que contienen microorganismos con capacidad de infección). Los microorganismos transportados de esta manera pueden dispersarse ampliamente por corrientes de aire y pueden ser inhalados por un huésped susceptible dentro de la misma habitación o a través de distancias mayores desde un paciente fuente, dependiendo de factores ambientales; por lo tanto se requieren medidas especiales de manejo del aire y la ventilación para prevenir la transmisión por la vía aérea.

Precauciones de vía aérea

Ubicación del paciente: idealmente el paciente se debe colocar en una habitación individual que tenga: 1) presión de aire negativa en relación con las áreas que la rodean; 2) seis a 12 cambios de aire por hora; 3) descarga directa de aire al exterior o filtrado de alta eficiencia de la habitación controlado antes de que el aire circule a otras áreas del hospital. Mantener la puerta de la habitación cerrada y el paciente dentro de la habitación, y 4) desconexión del aire acondicionado central en las habitaciones que lo tuvieran.

Protección respiratoria: cuando se ingrese a la habitación de un paciente con sospecha o confirmación de tuberculosis.

Si el paciente es susceptible a sarampión o varicela, no deberán entrar a la habitación personas que pudieran estar en período de incubación.

Transporte de los pacientes: limitar el transporte y la movilización del paciente de su habitación sólo por motivos esenciales. Si fuera necesario transportarlo o movilizarlo, minimizar la dispersión de los núcleos de gotas colocándoles barbijo.

Restricción de visitas: efectuar restricciones de horario e implementar las mismas medidas de protección que con el personal.

2. INMUNIZACIONES EN HUÉSPEDES DE RIESGO

Los niños con alteración de su sistema inmunológico deben ser estrictamente evaluados cuando se planea el esquema de vacunación, de modo de poder establecer correctamente los beneficios contra el riesgo que implica inmunizarlos. El grado de

inmunosupresión debe ser determinado por el médico tratante, ya que existen ciertas enfermedades que lo modifican conforme va desarrollándose la inmunosupresión.

Debe tenerse en cuenta que la protección óptima de estos pacientes incluye la adecuada inmunización de los contactos familiares.

Consideraciones generales

Hay ciertas normas que se deben cumplir con la mayoría de los pacientes:

- Puesta al día de las vacunas sistemáticas como no sistemáticas antes de que el paciente ingrese en inmunosupresión. No deben retrasarse los esquemas de vacunación para la edad.
- Los pacientes inmunodeprimidos no deben recibir vacunas a microorganismos vivos.
- Las vacunas inactivadas y las inmunoglobulinas no están contraindicadas en los pacientes inmunodeprimidos.
- Es importante poder determinar anticuerpos posvacunación, dado que estos pacientes tienen menor respuesta que los huéspedes normales, así como pérdida temprana de anticuerpos.
- En algunos pacientes es importante conocer el estado de susceptibilidad a algunas enfermedades antes de su vacunación, por ejemplo pretrasplante.
- Cuando se administra una transfusión esperar un mes para las vacunas. Altas dosis de gammaglobulina: se debe esperar 9 meses para vacunar contra el sarampión.
- Las personas en contacto con pacientes inmunodeprimidos deben estar adecuadamente vacunadas contra la gripe, sarampión y varicela. Con respecto a la vacuna contra la poliomielitis, está contraindicada la vacuna Sabin debido a que es una vacuna a virus vivo (riesgo de transmisión horizontal); en este caso indicar vacuna Salk.

Existen muchos estudios que avalan la seguridad y la eficacia de la administración de vacunas en los pacientes con cáncer.

a) Vacunas inactivadas

No constituyen un riesgo para las personas inmunocomprometidas. Si bien su eficacia puede estar disminuida, deben emplearse cuando correspondan. La ca-

pacidad para desarrollar una respuesta inmunológica cuantitativamente normal por lo general se recupera entre tres meses y un año luego de suspendido el tratamiento inmunosupresor.

- **Vacuna antineumocócica:** la enfermedad neumocócica es una causa muy importante de infección en los pacientes con enfermedad hematológica maligna. Los menores de 2 años deben recibir la vacuna conjugada a partir de los 2 meses de edad según el esquema habitual. En los mayores de 2 años debe indicarse la vacuna polisacárida 23-valente (considerar que si antes habían recibido la vacuna conjugada deben transcurrir por lo menos 2 meses para su aplicación). Se recomienda revacunar entre los 3 y los 5 años (sólo es necesario aplicar una sola dosis de refuerzo). Niños con enfermedad de Hodgkin: se recomienda la inmunización en estos pacientes tan pronto se realice el diagnóstico y, de ser posible, antes de iniciar la radioterapia y la quimioterapia o de indicar la esplenectomía. Niños con leucemia: los niños con leucemia aguda que se encuentran en quimioterapia de mantenimiento tienen respuestas más bajas que los controles normales; los niños con leucemia en remisión permanecen con adecuados niveles de anticuerpos al cabo de 2 años de haber recibido la vacuna. Los pacientes con leucemias crónicas no responden a la vacuna antineumocócica, aun cuando no hubieran recibido quimioterapia. Niños con tumores en cabeza y cuello: tienen una pobre respuesta de anticuerpos, cuando la inmunización se inicia luego de realizada la radioterapia. Si se inmuniza durante la quimioterapia o la radioterapia, a menudo se obtienen bajos niveles de anticuerpos, por lo cual se debe revacunar con vacuna antineumocócica a los tres meses de finalizados estos tratamientos.
- **Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* b:** Niños con leucemia: la inmunización con vacuna conjugada anti-*Haemophilus influenzae* b se recomienda preferentemente en las etapas tempranas en el curso de la quimioterapia. En comparación con niños normales, los niños con leucemia

tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* b; las dosis de refuerzo administradas a estos niños resultan inefectivas.

Niños con linfoma de Hodgkin: deben recibir vacuna anti-*Haemophilus influenzae* b (tener en cuenta que los mayores de 15 meses deben recibir 2 dosis).

Los títulos de anticuerpos anti-PRP en niños con tumores sólidos bajo terapia inmunosupresora también tienen una menor respuesta de anticuerpos que los pacientes normales.

Los niños entre 12 y 59 meses que no fueron inmunizados previamente o que recibieron una sola dosis de vacuna conjugada antes del año de vida deben recibir dos dosis de cualquier vacuna conjugada con un intervalo de 2 meses; los niños de este grupo que recibieron 2 dosis de vacuna antes de los 12 meses de vida deben recibir una dosis adicional de vacuna.

Los pacientes mayores de 59 meses deben vacunarse con dos dosis de vacuna conjugada separadas entre sí entre 1 a 2 meses. Algunos expertos postulan que los niños que se encuentran en tratamiento de enfermedades oncohematológicas deben recibir una dosis de refuerzo de vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b luego de tres meses de finalizada la quimioterapia.

- **Vacuna anti-*Influenza*:** se recomienda en los pacientes inmunocomprometidos. Aunque la inmunización contra la *Influenza* se recomienda en los pacientes con cáncer, la efectividad de la protección es baja, sobre todo en aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones graves; por lo tanto, deben desarrollarse otras estrategias de prevención. Debido a que la mayor parte de los casos son secundarios a contactos nosocomiales o familiares, se recomienda la correcta inmunización del equipo de salud y de los convivientes. Si bien los nuevos inhibidores de la neuraminidasa son útiles en el tratamiento de la enfermedad, no se recomiendan como profilaxis. De ser necesario realizar profilaxis se recomiendan amantadina o rimantadina en niños mayores de 1 año, a 5 mg/kg/día.

Vacuna contra la gripe (*Influenza*): se aplica anualmente en el otoño (marzo a junio) y puede indicarse a partir de los 6 meses de edad.

Forma de aplicación:

- 6 a 35 meses: 0,25 ml IM, 1 a 2 dosis *
- 36 meses a 6 años: 0,5 ml IM, 1 o 2 dosis*
- 6 años: 0,5 ml IM, en una sola dosis.

* Primovacunación: 2 dosis con un intervalo de 4 semanas.

- *Vacunas antitetánica, antidiftérica y antipoliomielítica inactivada*: la eficacia e inmunogenicidad contra tétanos, difteria y polio es baja en los pacientes con cáncer que se encuentran bajo quimioterapia.

Los factores de riesgo para la pérdida de la inmunidad en la leucemia linfoblástica aguda (en comparación con la leucemia mieloblástica aguda) son la enfermedad avanzada y el incremento de la edad. El 41% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no han sido trasplantados no tiene protección contra tétanos.

La respuesta inmunológica al toxoide tetánico y diftérico en niños que se hallan bajo quimioterapia de mantenimiento es similar a las respuestas que se obtienen en los niños sanos. Se obtuvieron resultados similares con la administración de la vacuna inactivada de polio.

Debido a que la inmunidad para tétanos, difteria y polio frecuentemente es deficiente en los pacientes con cáncer, se debe considerar la aplicación de dosis de refuerzo en todos los pacientes.

IPV: es la única vacuna antipoliomielítica que pueden recibir estos pacientes y sus convivientes. Se debe administrar con el esquema habitual.

Hepatitis B: los pacientes deben estar correctamente vacunados. Antes del inicio de la vacunación realizar dosaje de HbsAg y anti-core. La dosis que se recomienda en estos pacientes es el doble de la dosis habitual para la edad (10 a 20 µg según la marca comercial), con un esquema de vacunación de 0,1 y 6 meses; al mes de la tercera dosis realizar dosaje de anti-HBs y proceder de la siguiente forma:

- a) Negativo: reiniciar esquema, de ser posible cambiar la marca comercial.
- b) 10 a 99 mUI/mL: aplicar una dosis de refuerzo y controlar a los 2 años.

Hepatitis A: pueden recibir dos dosis

separadas por 6 meses a partir del año de vida, las indicaciones son las mismas que en el huésped normal.

Antimeningocócica: en estos pacientes las indicaciones son las mismas que en el huésped normal.

b) *Vacunas a microorganismos vivos atenuados*

Luego de finalizada la terapia inmunosupresora se debe esperar tres meses para administrar vacunas a microorganismos vivos atenuados. Este intervalo se basa en el hecho de que la respuesta inmunológica se recupera a los tres meses y que la enfermedad de base que motivó el tratamiento inmunosupresor está en remisión o bajo control.

- Vacuna varicela-zóster: la infección primaria por varicela zoster tiene una alta mortalidad en los niños con cáncer. La vacuna es efectiva y segura en los niños con leucemia en remisión, pudiendo ser aplicada bajo protocolo (LLA en remisión durante un año con recuento de linfocitos periféricos de 700/ml, recuento de plaquetas de 100.000/ml, suspensión de la quimioterapia una semana antes y una semana después de la vacuna y de corticoides una semana antes y dos semanas después de la vacuna). La tasa de seroconversión es de 88% luego de la primera dosis y de 98% luego de la segunda. La tasa de infección por varicela zoster en estos niños inmunizados es de 8% y, hasta el momento, todos presentaron formas moderadas de la enfermedad; los efectos adversos luego de la administración de la vacuna fueron bajos y la enfermedad producida por la vacuna pudo ser tratada efectivamente con aciclovir. La persistencia de anticuerpos es estable durante 5 años y el riesgo de desarrollar herpes zóster es más bajo que en aquellos que tuvieron la enfermedad. Luego de 3 meses de suspendida la terapia inmunosupresora puede administrarse la vacuna antivarielósica.
- Vacuna antisarampionosa: Los pacientes con cáncer que desarrollan sarampión tienen una alta tasa de mortalidad. La inmunización con vacuna antisarampionosa está contraindicada en los pacientes con cáncer, pero puede ser admi-

nistrada luego de 3 meses de finalizada la quimioterapia.

Debe investigarse el estado de vacunación de los contactos familiares y aplicar vacuna antisarampionosa a quien corresponda. Todos los convivientes menores de 40 años deben tener dos dosis de vacuna antisarampionosa. En caso de contacto con sarampión estos pacientes deben recibir gammaglobulina estándar a 0,5 ml/kg (máximo 15 ml) independientemente del número de dosis de vacunas antisarampionosas recibidas.

- Vacuna BCG: puede ser aplicada luego de 3 meses de finalizada la quimioterapia de acuerdo con la norma habitual vigente.

c) *Vacunas de indicación poco frecuente*

- Antirrábica: puede administrarse a pacientes inmunocomprometidos; se desconoce el grado de protección logrado en los pacientes con compromiso grave.
- Vacuna anticolérica inactivada: puede ser administrada en pacientes inmunocomprometidos.
- Vacuna antitifoidea inactivada: puede ser indicada.
- Vacuna contra la fiebre amarilla: no debe ser indicada.

Equipo de salud

El equipo de salud que asiste a estos enfermos debe tener completo su esquema

Recomendaciones para vacunar a los pacientes oncológicos

VACUNA	INDICACIÓN	COMENTARIO
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	Recomendada en los pacientes con cáncer. Conjugada o polisacárida 23-valente según edad.
<i>H. influenzae b</i>	+	Niños con cáncer: algunos expertos postulan que se debe administrar una dosis luego de 3 meses de haber finalizado la quimioterapia.
Influenza	+	Anual en otoño.
Varicela	+	En pacientes seronegativos con leucemia en remisión (bajo protocolo).
Sarampión-rubéola parotiditis	-	Puede administrarse en los pacientes oncológicos luego de 3 meses de finalizada la quimioterapia.
BCG	-	Está contraindicada, ya que puede producirse la diseminación de la vacuna. Puede administrarse luego de 3 meses de suspendida la quimioterapia.
DPT	+	Deben utilizarse cuando correspondan.
dT-DT	+	Deben utilizarse cuando correspondan.
Antipoliomielítica inactivada (Salk)	+	Es la única vacuna antipoliomielítica que pueden recibir estos pacientes.
Hepatitis A	-	Indicaciones homologables al huésped normal.
Hepatitis B	+	Deben administrarse a todo paciente hematológico con serología negativa.

de vacunación.

Doble de adultos: esquema completo y dosis de refuerzo cada 10 años.

Sarampión - rubéola - paperas: dos dosis de vacunas demostrables.

Varicela: si no tuvo la enfermedad debe ser vacunado con dos dosis con un mes de intervalo.

Hepatitis B: esquema completo con control de títulos de AntiHBs posvacunación.

Influenza: debe administrarse anualmente en otoño.

Convivientes

Los convivientes de estos pacientes deben estar correctamente vacunados.

Deben recibir todas las vacunas del calendario habitual según su edad con excepción de la OPV, que se reemplaza por la vacuna IPV.

Varicela: los susceptibles.

Sarampión - rubéola - parotiditis: dos dosis aplicadas luego del primer año de vida.

Influenza: una dosis anual en otoño.

Manejo de contactos en los pacientes con cáncer

Sarampión: deben recibir gammaglobulina estándar a 0,5 ml/kg (dosis máxima 15 ml) independientemente del número de dosis previas de vacuna antisarampionosa.

Tétanos: en caso de herida tetanígena deben recibir gammaglobulina antitetánica independientemente del número de dosis de toxoide recibidas con anterioridad. Menores de 10 años, 250 U y mayores de 10 años, 500 U de gammaglobulina hiperinmune.

Varicela: ante un contacto con varicela deben adoptarse las siguientes medidas:

Evaluar el grado de inmunosupresión del paciente que nos permita usar el mejor y más seguro esquema de protección:

a) Gammaglobulina 400 mg/kg EV dentro de las 96 hs del contacto.

b) Gammaglobulina hiperinmune específica antivariçela dentro de las 96 hs del contacto.

c) Aciclovir por vía oral a partir del séptimo día del contacto.

Niños que reciben corticoides

Pueden establecerse las siguientes categorías de pacientes:

- **Grupo I:** Se considera que las siguientes

situaciones no generan compromiso inmunológico, por lo cual no existe contraindicación para administrar vacunas a virus vivos atenuados.

a. Niños previamente sanos tratados con dosis bajas o moderadas (2 mg/kg/día o 20 mg/día cuando el peso sea mayor a 10 kg) de corticoides (prednisona o equivalente) durante un período breve (menor de 2 semanas).

b. Niños tratados con dosis fisiológicas de mantenimiento.

c. Niños tratados con corticoides tópicos (inhalatorios, oculares, intraarticulares, piel).

- **Grupo II:** Los niños que recibieron altas dosis de corticoides en días alternos o diariamente durante menos de 14 días pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados luego de suspendida la terapia con corticoides.

- **Grupo III:** Los niños que reciben una alta dosis de corticoides durante un período mayor de 14 días no deben recibir vacunas a virus vivos atenuados hasta que haya transcurrido por lo menos un mes de suspendida la terapia con corticoides.

- **Grupo IV:** Niños que padecen una enfermedad que por sí misma suprime la respuesta inmunológica, están recibiendo altas dosis de corticoides administrados en forma local o por vía sistémica: estos niños no pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados.

3. CUIDADO DE LA CAVIDAD ORAL

Complicaciones bucales por quimioterapia

Un gran porcentaje de los pacientes oncológicos que reciben tratamiento citotóxico sufre efectos devastadores en la cavidad bucal. Barker y colaboradores han clasificado a estas complicaciones según sean provocadas por acción citotóxica directa o indirecta de la droga. Describieron por acción directa: mucositis, neurotoxicidad y sialoadenitis. Como efecto indirecto: púrpuras y gingivorragias (consecuente con la trombocitopenia) e infecciones fúngicas, bacterianas o virales (exacerbadas o producidas durante la granulocitopenia).

La mucositis oral es una complicación muy frecuente y potencialmente grave de los regímenes de altas dosis. Su frecuencia se ha estimado en 40% aproximadamente en los pacientes que reciben quimioterapia onco-hematológica estándar y asciende hasta el 76% en pacientes con trasplante de médula ósea.

Repercusión sistémica de la mucositis

Aunque la mucositis es una manifestación de toxicidad con bajo índice de mortalidad posee considerable morbilidad. Deteriora la calidad de vida del paciente. Puede comprometer la hidratación y la nutrición, y en casos graves, llevar a la desnutrición secundaria y deshidratación del paciente.

Las úlceras en la mucosa crean una puerta de entrada para microorganismos endógenos o exógenos de la cavidad bucal a la vía sistémica, con un alto riesgo de infección sistémica. Se ha descrito una alta incidencia de sepsis por *Streptococcus* alfa hemolíticos del grupo *viridans*, principalmente *S. mitis* y *S. sanguis* en estos pacientes (componentes endógenos de la flora bucal). La sobreinfección prolonga la internación, retrasa la recuperación del enfermo e incluso puede posponer las dosis del protocolo quimioterápico, con importante alteración del pronóstico.

Fármacos asociados a mucositis

El grado de severidad de la mucositis depende fundamentalmente del tipo, dosis y duración de los fármacos usados.

Todos los fármacos antineoplásicos que son tóxicos para la mucosa oral interfieren con la síntesis de ADN, ARN o de proteínas, lo que conduce a la disminución de la producción, al deterioro de la diferenciación o al desprendimiento acelerado de las células epiteliales.

De la amplia variedad de fármacos relacionados con mucositis, actualmente se considera que los antimetabolitos metotrexato, 5-fluoruracilo y citarabina son los más estomatotóxicos porque actúan directamente sobre la síntesis de ADN (fase S del ciclo celular).

Puntaje de mucositis

Puntaje del M.D. Anderson Cancer Center (modificado de WHO):

<i>Mucositis grado 0</i>	Sin cambios.
<i>Mucositis grado I</i>	Cambios tisulares leves. Leucoedema. Eritema. Ardor o molestias. Ingesta normal.
<i>Mucositis grado II</i>	Cambios clínicos localizados. 1 o 2 áreas involucradas. Ulceraciones menores de 1 cm. Seudomembranas. Eritema- adelgazamiento mucoso. Dolor moderado, calma con analgésicos habituales. Ingiere sólidos blandos con dificultad.
<i>Mucositis grado III</i>	Cambios tisulares moderados/difusos. 1 a 2 áreas mucosas involucradas. Ulceraciones mayores de 1 cm. Mucosa atrófica/denudada/ulcerada. Seudomembranas. Presencia de coágulos sanguíneos sin sangrado activo. Dolor intenso. No ingiere sólidos ni semisólidos. Bebe con dificultad.
<i>Mucositis grado IV</i>	Cambios tisulares graves y generalizados. Áreas mucosas involucradas (más de 4). Ulceraciones extensas. Mucosa ulcerada/denudada/atrófica. Seudomembranas. Sangrado activo grave-exudados. Dolor intenso refractario. Nutrición parenteral total.

Prevención y tratamiento antes de la quimioterapia

El manejo dental está enfocado a la prevención o reducción de complicaciones por identificación y corrección de enfermedades orales y condiciones locales. Varios estudios han demostrado que un ambiente sano y limpio puede prevenir o minimizar la extensión de complicaciones.

Si el tiempo y el estado hematológico lo permiten, el tratamiento óptimo incluiría: 1) profilaxis con instrucción de higiene oral, 2) restauración de dientes cariados, 3) reemplazo de restauraciones defectuosas, 4) alisado

de esmalte o de restauraciones, 5) eliminación de prótesis desadaptadas y fabricación de cubetas con flúor, 6) eliminación de aparatos de ortodoncia fijos. El tratamiento mínimo incluye: a) profilaxis con instrucción de higiene oral, b) restauración temporaria; c) alisado de esmalte o superficies de restauración ásperos.

Cuidado oral durante la quimioterapia

La constante evaluación diaria debe estar incluida durante la internación del paciente con trasplante de células hematopoyéticas. En estos pacientes las infecciones orales son muy comunes y progresan rápidamente; por lo tanto deben ser reconocidas tempranamente y tratadas en forma agresiva. El cuidado oral durante la quimioterapia debería comprender los siguientes tópicos:

1. Manejo preventivo de la mucositis (véase *Protocolo de manejo de mucositis*).
2. Control del dolor: generalmente sistémico.
3. Cuidado de sangrado oral: la mielosupresión provoca trombocitopenia y probabilidad de sangrado oral. La hepatotoxicidad por el tratamiento o por infección viral puede generar coagulopatías.
4. Tratamiento de la infección oral: la cavidad oral es una potencial puerta de entrada de microorganismos hacia el organismo, pero la flora comensal parece obstaculizar el establecimiento y entrada de bacterias patógenas exógenas. Aun en pacientes inmunocomprometidos, la flora comensal actúa como parte del sistema inmunológico innato y provee alguna protección contra bacterias exógenas. Estos pacientes, sin embargo, son particularmente susceptibles a la infección con virus y hongos. Solamente cuando la flora comensal o sus componentes logran entrar al organismo se produce la infección bacteriana.

Infecciones bacterianas

La frecuencia de complicaciones en niños es mayor que en adultos: la mayoría de las infecciones bacterianas de la boca son causadas por gramnegativos, especialmente *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* y *Proteus*.

Las infecciones bacterianas de los tejidos blandos orales no son particularmente co-

munes, pero cuando ocurren pueden ser rápidamente progresivas y hasta fatales sin un pronto diagnóstico, drenaje y terapia antibiótica adecuada.

El papel de los anaerobios orales en estas infecciones es frecuentemente más importante, y siempre debería considerarse la terapéutica antibiótica empírica ante la posibilidad de compromiso anaeróbico por cualquier infección. Hay pocos casos publicados de infección bacteriana de los tejidos blandos orales, en contraste con la extensa literatura publicada anualmente sobre infección viral y fúngica de la mucosa oral. Las infecciones bacterianas informadas de tejidos orales se limitan fundamentalmente a los dientes (carries), periodonto (gingivitis y periodontitis) o glándulas salivales; pero hay una serie de entidades muy poco frecuentes pero importantes por la extensa necrosis tisular que ocasionan, como la fascitis necrotizante, donde el *Bacteroides melaninogenicus*, asociación fusoespirilar, y las *Pseudomonas* desempeñan un papel etiológico.

Por lo tanto, en infecciones bacterianas orales en niños neutropénicos debemos considerar dos aspectos:

- a) La posibilidad de que la flora endógena atraviese la barrera mucosa, pase al medio interno y provoque repercusión sistémica.
- b) El aumento de la morbilidad local por colonización de bacterias exógenas. La mayoría de las publicaciones están demostrando que las mucositis infectadas en pacientes oncohematológicos están provocadas en gran parte por enterobacterias que son exógenas a la flora oral.

Infecciones fúngicas

Hay un considerable interés en el papel que desempeñan las levaduras en la mucositis, ya que estaría aumentando la incidencia de infecciones por *Candida* spp. La candidiasis es la infección fúngica más común y puede causar dolor y ocasionalmente diseminación. La xerostomía, prótesis dentales, aparatología ortodóncica, antibioticoterapia, etc., predisponen a la candidiasis oral. Se recomiendan profilaxis antifúngicas en regímenes de quimioterapia mielosupresora.

Tratamiento local de la candidiasis

- Nistatina: si bien está universalmente

aceptada, los estudios no muestran efectividad en la prevención de infecciones locales o sistémicas de pacientes con leucemia. Efectos colaterales: náuseas. El uso de nistatina se contraindica durante la profilaxis sistémica con fluconazol. Dosificación: nistatina 100.000 UI, 4 goteros, tragando después de hacer buches, 4 veces por día.

- Miconazol al 2%: en gel es muy bien tolerado, no tóxico y actúa contra diferentes cepas de *Candida*. Se usa en candidiasis subplaca y en candidiasis crónicas. Dosificación: topicación con gel, 4 veces por día.
- Clotrimazol: en tabletas que se disuelven en la boca 5 veces/día. Su utilización en forma tópica es útil para la candidiasis oral y esofágica. Efectos colaterales: náuseas, vómitos e irritación de la piel.
- Antiséptico catiónico-bis-biguanida: CHX: inhibe la adherencia de *Candida* a la mucosa oral. Dosificación: 10 ml 4 veces por día en buches y eliminar. Los imidazoles pueden ser aplicados 2 veces por día durante siete días más después de la resolución de los síntomas. Si la infección es grave, la aplicación aumenta a 4 o 5 veces por día.

Observaciones

En estos pacientes polimedicados y por su grado de inmunosupresión debe contemplarse la aparición de cepas de *Candida* diferentes a la *albicans* y que pueden ser resistentes al tratamiento convencional. Se han documentado candidiasis orales y esofágicas por *Candida krusei* y *glabrata* que, si bien son menos patógenas, son resistentes a fluconazol; por lo tanto debemos evitar el uso de imidazólicos en forma indiscriminada.

Infecciones virales

Las principales infecciones virales sintomáticas que afectan la boca en pacientes con cáncer son herpes simple (HSV-1) y varicella zóster (VVZ) y, en ocasiones, las ulceraciones por citomegalovirus. La infección por HSV-1 es la infección viral oral sintomática más común y frecuentemente se observa por reactivación del virus. La mucositis oral viral puede ser indistinguible de la mucositis no viral, pero de gravedad y duración considerablemente mayores. Existe tra-

tamiento eficaz y debe considerarse la profilaxis sistémica en los pacientes de alto riesgo (por ejemplo, tumores de células hematopoyéticas).

Protocolo de manejo de mucositis

En todos los pacientes neutropénicos o con trasplante de médula ósea se deben adoptar las siguientes medidas preventivas durante su internación:

- a. Monitoreo diario de la cavidad oral, pues el proceso de mucositis aparece aproximadamente a los 5 a 7 días de la quimioterapia y coincide con la neutropenia.
- b. Fisioterapia oral: desde la primera consulta debe realizarse el control mecánico y químico de la placa bacteriana. Mecánico, con técnicas de cepillado adecuadas o con diferentes métodos de higiene bucal; químico, con el uso de dos antisépticos: digluconato de clorhexidina 0,12% o yodopovidona al 8%. Descartamos otros antisépticos porque tienen un porcentaje alcohólico, que es irritante y deshidrata la mucosa.

Es importante recalcar la forma de cepillado. A diferencia de un concepto generalizado por muchos años, y que se mantiene en algunos centros de tratamiento para cáncer, que consistía en prohibir el cepillado dental a los pacientes durante la neutropenia por el riesgo de bacteriemia, es necesario exigir el cepillado dental adecuado, ya que la placa bacteriana provoca gingivitis, y la inflamación gingival más la placa bacteriana que se sigue depositando no sólo aumentan el riesgo de gingivorragias, sino que potencia aún más la bacteriemia.

Se recomiendan cepillos de nylon extra-suaves, usados con antisépticos y las cerdas deben ser reblandecidas con agua caliente o con los antisépticos indicados. Se deben eliminar los dentífricos pues son muy abrasivos. A los pacientes con prótesis removibles se les sugiere que no las usen durante la noche y que las utilicen lo menos posible, ya que el monómero de acrílico de las prótesis removibles es muy ácido (metacrilato de metilo) y su textura puede ser un caldo de cultivo para hongos y bacterias acidófilas. De todas formas, si no fuera posible dejar de utilizarlas, se indica desinfectar las

prótesis con germicidas diseñados para prótesis, como Corega TABS. Se sugiere eliminar brackets, aparatos de ortodoncia, restauración de bordes filosos por caries y coronas fracturadas.

Se debe suspender el cepillado durante la plaquetopenia con gingivorragia o cuando las plaquetas están por debajo de $10.000/\text{mm}^3$. Como alternativas de higiene, limpiar con hisopos de algodón embebidos con antisépticos. Se prefiere evitar la gasa porque su trama es abrasiva y erosiona la mucosa.

Protectores mucosos: topicaciones con vitamina E 400 mg 2 veces por día. Deben evitarse las preparaciones o productos con glicerina o vaselina pues deshidratan la mucosa.

Los protectores mucosos son útiles para hidratar la mucosa y los labios. Son importantes para evitar la mínima fricción de tejidos y ayudan a remover desbridamiento y microorganismos de los tejidos y de las ulceraciones.

Manejo de la mucositis moderada a grave: lo ideal es que exista un equipo integrado por odontólogos y enfermeros dirigidos por los odontólogos en el cuidado oral. Todos los protocolos de cuidado oral y mucositis deben incluir cultivos microbiológicos ante cualquier lesión o cambio en la mucosa para evaluar la incidencia de mucositis y sobreinfección contra la ulceración franca. Además, las infecciones bucales pueden lucir completamente diferentes a las de un paciente normal, los signos cardinales de la inflamación pueden estar atenuados o ausentes ante la granulocitopenia. Por otra parte, clínicamente no hay un patrón típico de lesión mucosa que indique si la infección es bacteriana, fúngica o viral. Por lo tanto, es necesario cultivar tempranamente toda lesión sospechosa para prescribir el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Toilet bucal: consiste en el desbridamiento de los tejidos necróticos que se estén esfacelando, para permitir la acción del tratamiento local, prevenir sobreinfecciones y promover la epitelización de los tejidos ulcerados mediante el uso de antisépticos apropiados, anestésicos, antiinflamatorios, antibióticos y hemostasia.

Según necesidad, la frecuencia puede ser de 1 a 3 veces por día.

4. HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO Y MASCOTAS

Si bien hay numerosos estudios que dicen que las mascotas ayudan a la curación de algunas enfermedades, hay tres grandes aspectos que hay que tener en cuenta:

- Los antecedentes alérgicos de los dueños.
- La edad del niño a quien se le va a regalar la mascota.
- Si el niño es un huésped inmunocomprometido.

Las mascotas pueden transmitir enfermedades a través de mordeduras o de un simple contacto con ellas.

Cuando se trata de un huésped inmunocomprometido, ante la mordedura de un animal potencialmente enfermo de rabia (generalmente animales salvajes), se debe aplicar la vacuna antirrábica y luego controlar a los 40 días la seroconversión.

Existen recomendaciones para todos los pacientes que se consideren huéspedes inmunocomprometidos.

1. Elegir un animal sano, preferentemente perro o gato, mayor de un año, para reducir la posibilidad de patógenos peligrosos.
2. Evitar que la mascota esté en contacto con animales salvajes, de granja, y otras mascotas para limitar el contagio de enfermedades.
3. Alimentar a las mascotas con carne y alimentos bien cocidos para evitar la colonización de patógenos.
4. Tratar las pulgas una vez por semana, para evitar las enfermedades que se transmiten por ellas.
5. Evitar pájaros, reptiles, tortugas o roedores porque pueden tener patógenos peligrosos (*Salmonella*), no pueden ser inmunizados y las enfermedades infecciosas que pueden padecer son de difícil diagnóstico.
6. Las mascotas deben tener su plan de inmunizaciones completo.
7. Se debe realizar al menos un coprocultivo anual a las mascotas para buscar *Salmonella*, *Campylobacter*, *Giardia* y *Cryptosporidium* y buscar *Dermatophytos* en el examen físico, para tratarlos si fuera necesario.
8. Estudiar a los gatos anualmente para

leucemia felina ya que pueden tener patógenos peligrosos si están enfermos y transmitirlos a los pacientes.

9. Lavado de manos siempre que se estuvo en contacto con la mascota, especialmente antes de comer o manipular comida.
10. No tocar a las mascotas con diarrea, especialmente cuando ésta tiene más de 2 días de evolución. En ese caso, se sugiere la consulta con el veterinario y preferentemente que lo lleve otra persona.
11. No tocar el recipiente de la comida para evitar ser agredido.
12. No tocar las heces de la mascota; si es inevitable, hacerlo con guantes.
13. Cortar las uñas de las mascotas para evitar los arañazos (tener en cuenta que las uñas en algunos animales son fundamentales para su subsistencia).
14. No se debe permitir que la mascota lama su boca o heridas abiertas.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Patrick CC. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. En: Groll AH, Irwin RS, Lee JL, Pizzo PA and Walsh TJ. Management of Specific Infectious Complications with Leukemias and Lymphomas. New York: Churchill Livingstone, 2001; 111-143.
- Bille J. Microbiologic diagnostic procedures. En: Glauser MP, Pizzo PA. Management of infections in immunocompromised patients. New York: WB Saunders, 2000: 17-23.
- Klaassen RJ, Allen U, Doule JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in low risk pediatric oncology patients with fever and neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21:334.
- Paganini H y col. Diez preguntas básicas para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre. Arch. argent. pediatr 1999; 97: 116-123.
- Petrilli AS, Silva Santos LS, Campos MC. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in outpatient setting for fever and neutropenia in low risk pediatric oncology patients: Randomized prospective trial. Med Pediatr Oncol 2000; 34:87-91.
- Shenep J, Flynn P, Baker D, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. Clin Infect Dis 2001; 32: 36-43.
- Paganini H, Rodríguez Brieschcke T, Zubizarreta P y col. Criterios de bajo riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. Medicina 2001; 61: 63-66.
- Rubinstein E, Rolston K. Ambulatory treatment of febrile episodes in neutropenic patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9:321.
- Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KW, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. Cancer 1999; 86(1):126-34.
- Pizzo PA et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. Am J Med 1979; 67:194-200.
- Pizzo PA, et al. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. En: Mandell G, Douglas R, Bennet J. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Livingstone, 1995: 2686-2696.
- Buchman GR. Approach to treatment of febrile cancer patient with low-risk neutropenia. Hematol Oncol Clin North Am 1993; 7:919-35.
- Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:140-43.
- Bodey G. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993; 17(SS 2): S378-S384.
- Verhoef J. Prevention of infections in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993; 17(SS 2):S359-S367.
- Thaler M, Pizzo PA, et al. Evaluation of single-drug and combination antifungal therapy in an experimental model of candidiasis in rabbits with prolonged neutropenia. J Infect Dis 1988; 158:80-88.
- Mahmoud M, Buchman, G. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. J Pediatr 1996; 128:847-9.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10:316-22.
- De Cicco T, Marcó del Pont J, et al. Valor de la PCR en la evaluación del paciente oncológico febril con neutropenia. Resúmenes del 32º Congreso Argentino de Pediatría; 2000 Sept 27-30; Sociedad Argentina de Pediatría, Salta, Argentina; 2000: 206 [resumen n° 614]
- Rubinstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. Cancer 1993; 71:3640-6.
- Marcó del Pont J, et al. Nuevas modalidades terapéuticas en el manejo del paciente neutrópico y febril. Resúmenes del 32º Congreso Argentino de Pediatría; 2000 Sept 27-30; Sociedad Argentina de Pediatría, Salta, Argentina, 2000: 207 [resumen].
- Rolston K, Rubenstein E, Frisbee-Hume S, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic cancer patients. En: Program/Proceedings of the 29th American Society of Clinical Oncology, Orlando, Fla., May 16-18, 1993. Chicago: American Society of Clinical Oncology, 1993: 436. Abstract.
- Miller K, Ackerman A. Primary and secondary immunodeficiencies. En: Rogers MC, Nichols D. Textbook of Pediatric Intensive Care. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 916-943
- Conrad D. Patients with Malignancies. En: Jenson H, Baltimore R. Pediatrics Infectious Diseases. Principles and Practice. Connecticut: Appleton Lange, 1995: 1437-1452.
- Pizzo P, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infection I. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. J Pediatr 1991; 119:679-694.
- Pizzo P, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infection II. Non-bacterial infections. J Pediatr 1991; 119:845-855.

- Hughes W. Infections in the compromised host. En: Behrman, Kliegman, Arvin. *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia:WB Saunders, 1996: 733-744
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 5-11.
- Kern W, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312-318.
- Marcó del Pont J. Consenso de neutropenia y fiebre. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Asunción, Paraguay, Agosto 1999.
- Neutropenia y fiebre. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de infectología Pediátrica. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: SAP, 2000: 186-197.
- Zocchi G, Ellis A, Saredi N y col. Parasitosis intestinal en el paciente oncológico: un estudio caso-control. III Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Rosario, Santa Fe, 1999 [póster nº 14].
- Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al. Neutropenia and fever in child in one single institution in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5:1-9.
- Paganini H, Bologna R, Debbag R y col. Neutropenia y fiebre en pediatría: seis años de experiencia. *Medicina Infantil* 1996; 3:159-64.
- Paganini H, Sarkis C, De Martino M, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848-2853.
- Klaassen RJ, Allen U, Doule JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in low risk pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:334.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobials agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
- Garner JS. The CDC Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1993; 21:160-162.
- Goldmann DA. The role of barrier precautions in infection control. *J Hosp Infect* 1991; 18: 515-523.
- Garner JS, Hierholzer WJ. Controversies in isolation policies and practices. En: Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993: 70-81.
- Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995; 23: 251-269.[Review]
- Olsen RJ, Lynch P, Coyle MB, Cummings MJ, Bokete T, Stamm WE. Examination gloves as barriers to hand contamination and clinical practice. *JAMA* 1993; 270:350-353.
- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24(1):24-31.
- Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24(1):32-52.
- Comisión de Infecciones. Guías de Consenso en el Manejo del Paciente Neutropénico. *Infectología y Microbiología Clínica* 1996; 8:67-68.
- Archibald S, Park J, Geyer R et al. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:5-10.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1-29.
- Marcó del Pont J et al. Prevención de varicela con aciclovir oral en contactos susceptibles. *Arch. argent.pediatr* 2002; 100:482-485
- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Consenso sobre actualidad en vacunas. *Arch. argent.pediatr* 1998; 96:52-79.
- Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Comité de Enfermedades Infecciosas. *Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría*. 25º ed. Elk Grove, Illinois: editorial, 2000, 1-70.
- Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-10):1-125, CE1-7.
- Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, Iturres AS, Casimir L, Debbag R. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97(7):1775-80.
- Paganini H, Rodriguez-Brieschcke T, Zubizarreta P, Latella A, Firpo V, Casimir L, Armada A, Fernandez C, Caceres E, Debbag R. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer*. 2001; 91(8):1563-7.
- Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernandez C, Armada AA, Rodriguez-Brieschcke MT, Debbag R. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88(12):2848-52.