



## **GAP 2024**

# **Manejo de infecciones en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**

*Fecha de última revisión: Diciembre de 2023*

### **AUTORES**

Dra. Carolina Epelbaum (Servicio de Epidemiología e Infectología - HG)

Dra. M. Andrea Mónaco (Servicio de Epidemiología e Infectología - HG)

Dra. M. Emilia Padilla (Servicio de Epidemiología e Infectología - HG)

Lic. Mirta Carbonaro (Servicio de Epidemiología e Infectología - HG)

Dra. M. Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología e Infectología - HG)

### **REVISORES**

Dr. Carlos Figueroa Turienzo (Unidad de Trasplante de Médula Ósea – HG)

### **AGRADECIMIENTOS**

Soledad Mussini y Ana Nina Varela (Enfermeros en Control de infecciones - HG)



## **HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”**

**Dirección Médica Ejecutiva:** Dra. Soraya El Kik

**Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria (UETS):** Dra. Graciela Demirdjian

### **Guías de Atención Pediátrica (GAP)**

#### **Coordinación General:**

Dra. Graciela Demirdjian (Coordinación Unidad Evaluación Tecnología Sanitaria, UETS - HG)

#### **Comité Editorial:**

##### **Comité de Guías de Atención Pediátrica (GAP)**

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación Sector de Evaluación de Medicamentos - UETS - HG)

Dr. Alberto Hernández (Coordinación Sector de Informática Biomédica - UETS - HG)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos - HG)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua - HG)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología y Control de Infección - HG)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología - HG)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica - HG)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía - HG)

Dra. Marcela Dávila (Servicio de Cirugía - HG)



## ÍNDICE

	PÁGINA
<b>RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES</b>	<b>4</b>
<b>GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH</b>	<b>8</b>
<b>ALCANCES Y METODOLOGÍA</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>MEDIDAS DE PRECAUCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>EVALUACIÓN PE-TRASPLANTE</b>	<b>15</b>
<b>INFECCIONES BACTERIANAS</b>	<b>16</b>
<b>INFECCIONES FÚNGICAS</b>	<b>19</b>
<b>INFECCIONES VIRALES</b>	<b>22</b>
<b>INFECCIONES PARASITARIAS</b>	<b>30</b>
<b>INMUNIZACIONES</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>37</b>



## RESUMEN

### SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

<b>1. MEDIDAS DE PRECAUCIÓN GENERALES</b>
<b>a. Precauciones estándar y expandidas:</b>
Utilizar las <b>precauciones estándar</b> en todos los pacientes ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE</b> )
Realizar <b>lavado de manos antiséptico</b> antes y después del contacto con el paciente y su medio ambiente. ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE</b> )
Utilizar <b>equipo de protección, guantes, antiparras y barbijo</b> solo cuando se prevé contacto con sangre o fluidos corporales; <u>no</u> son necesarios para el ingreso rutinario a la habitación. Indicar uso de barbijo (individual) y guantes para trabajadores de salud o visitantes. Descartar el barbijo quirúrgico se luego de su uso. <u>No</u> se requiere uso de <b>camisolín</b> ; el personal de salud y familiares puede ingresar con ropa de calle limpia.
<u>No</u> ingresar a la habitación trabajadores de la salud o visitantes cursando <b>enfermedades transmisibles</b> . Utilizar las precauciones basadas en el tipo de transmisión si el ingreso de una persona con una infección probada o probable fuese extremadamente necesario. Implementar <b>precauciones respiratorias</b> cuando el tipo de infección así lo requiera (ej.: varicela) ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE</b> )
<b>b. Espacio físico y ventilación:</b>
Asegurar más de <b>12 cambios por hora</b> en la <b>ventilación de la habitación</b> . ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> ) Contar con un <b>equipo de reserva de ventilación</b> en la unidad de trasplante para situaciones de emergencia necesita.
Utilizar <b>filtro HEPA (99.7% de eficiencia)</b> para remover <b>partículas &gt;0.3 µm de diámetro</b> del aire que ingresa a la habitación. ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> ) Considerar el <b>uso de filtro en TCHP autólogo</b> cuando el receptor tenga <b>neutropenia prolongada</b> . ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> )
Dirigir el <b>flujo de aire</b> de la habitación desde un sitio que pase por la cama del paciente y extraerlo al otro lado de la habitación. Asegurar <b>presión positiva</b> de la habitación en relación al pasillo, antesala y baño, y pasillos ( <b>presión diferencial &gt;12.5 Pa</b> ). El uso de <b>habitaciones con flujo laminar</b> es controvertido. ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> )
Sellar ventanas, techos y salidas eléctricas de la habitación para prevenir la salida del aire. Mantener las superficies libres de humedad, roturas o fisuras; si la habitación presenta alguna filtración o grieta, evitar su uso y repararla lo más pronto posible. ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL</b> )
Se recomienda no exponer a áreas en construcción o renovación pacientes, visitas o trabajadores de salud que participen en su atención y equipos. ( <b>NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE</b> )



<p>Es conveniente que las puertas de la habitación tengan cierre automático. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<p>Prevenir que las aves puedan acceder a los conductos de aire de la institución donde existan centros de trasplante. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)</b></p>
<p><b>c. Higiene de las superficies:</b></p>
<p>Garantizar la <b>limpieza y desinfección de superficies no críticas</b> como parte de las <b>precauciones estándar</b>; incrementar si es necesario la frecuencia de la limpieza para minimizar la acumulación de polvo ambiental. Realizar una limpieza diaria de las superficies horizontales utilizando paños húmedos. Evitar los métodos de limpieza que generen polvo ambiental. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<p><u>No</u> utilizar <b>tapizados</b> en el mobiliario, ni <b>alfombrados</b> en las habitaciones o pasillos. <u>No</u> colocar <b>plantas, flores frescas o secas</b> en la habitación del paciente o áreas cercanas. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<p><b>d. Cuidados de áreas de juego, juguetes, diarios y revistas:</b></p>
<p>Limpiar y desinfectar las <b>áreas de juego</b> diariamente y cada vez que sea necesario. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<p><u>No</u> utilizar juguetes que no puedan ser lavados, desinfectados y secados luego de su uso. Sólo están permitidos <b>juegos, videos y juguetes</b> que puedan ser sometidos a limpieza y desinfección, y los juguetes nuevos. Los juguetes de peluche solo están permitidos si previamente fueron lavados y secados utilizando lavarropas y secarropas respectivamente, y para ser utilizados por ese paciente. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<p><b>e. Manejo de las visitas:</b></p>
<p>Se recomienda que las instituciones cuenten con una <b>política escrita de acceso rutinario de niños y visitas</b>, por potenciales patologías infecciosas. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b> Si bien no hay un mínimo de edad requerida para el ingreso, asegurar que los visitantes sean capaces de cumplir con el lavado de manos y las precauciones de aislamiento requeridas.</p>
<p><u>No</u> permitir el ingreso a la unidad o el contacto directo con un receptor de TCHP desde el inicio del tratamiento de acondicionamiento de <b>visitas con enfermedades infecciosas o síntomas</b> como exantema, fiebre, síndrome gripal, exantema dentro de las 6 semanas post-vacunación a varicela. Las personas en contacto estrecho con estos pacientes requieren tener completo y al día su <b>esquema de vacunación</b>. <b>(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)</b></p>
<p><b>f. Manejo de los utensilios para alimentos:</b></p>
<p>Descontaminar los platos y utensilios de comer con <b>agua caliente y detergente</b>. Pueden utilizarse vajilla y utensilios reusables (vasos, platos, tazas). <b>(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)</b></p>
<p><b>g. Limpieza dentaria:</b></p>



Se recomienda la **revisión odontológica** pre-trasplante y una buena **higiene oral** después del trasplante, en especial antes del prendimiento del injerto. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Realizar el **cepillado dentario** al menos **2 veces al día** con cepillo suave. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** Mantener el cepillado aun en períodos de neutropenia y/o mucositis; suspender solo en caso de dolor o sangrado. El uso de pasta dentaria es opcional dependiendo de la tolerancia.

En receptores de TCHP que no toleren el cepillado mantener buena higiene oral con **buches 4-6 veces/día de agua estéril o solución de clorhexidina**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

## 2. EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE

### a. Prevención temprana de infecciones:

**Parásitos:** Solicitar parasitológico fresco y seriado en materia fecal con búsqueda de parásitos especiales en inmunocomprometidos y evaluación para *Strongyloides stercoralis* según procedencia.

**Bacterias:** Hisopado perianal para evaluar colonización por *Enterococcus* spp. vancomicina resistente (EVR) y bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes; si son positivos (+), implementar las medidas de aislamiento correspondientes. Hisopado axilar, inguinal y de fosas nasales para detectar colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR); si es (+) indicar decolonización correspondiente. PPD y esputos o lavados gástricos por 3 para búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR); si el paciente no tiene secreciones intentar realizando previamente nebulización con solución fisiológica (SF).

**Estudios serológicos y PCR:** Suero (infecciones de transmisión transfusional): Serologías virus hepatitis B (HBsAg, anti HBcore, anti HBsAg); hepatitis C (HCV), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), Chagas, sífilis, brucelosis, anti HTLV I y II); con serología para Chagas (+) por 2 métodos diferentes solicitar parasitemia y PCR pre-trasplante para evaluar necesidad de tratamiento y luego periódicamente para seguimiento y/o tratamiento post-trasplante. Serologías citomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), Herpes simplex, *Toxoplasma* spp.; si serología para *Toxoplasma* (+) solicitar estudios de PCR, fondo de ojo e imagen de SNC; si PCR detectable indicar tratamiento previo al trasplante. PCR virales para CMV, EBV y adenovirus (ADV) en casos de infección previa, para CMV en pacientes con inmunodeficiencias, y para CMV y EBV en todos los pacientes con Síndrome de Wiscott Aldrich. PCR HIV, HBV y PCR HCV.

**Estudios de imágenes y otros exámenes complementarios:** Realizar en todos los pacientes previo a comenzar el régimen de acondicionamiento una tomografía axial computada (TAC) de tórax de alta resolución y de senos paranasales (SPN) con cortes coronales. En pacientes pre-trasplante con imágenes patológicas en TAC de tórax y SPN y/o ecografía abdominal evaluar otros estudios complementarios (punción biopsia diagnóstica, resonancia magnética nuclear (RMN) para valorar actividad de las lesiones, lavado broncoalveolar (BAL), galactomananos (GM) en suero y/o BAL, serología para micosis endémicas.

## 3. INFECCIONES BACTERIANAS

### a. Profilaxis antimicrobiana:



**Acondicionamiento y período de neutropenia (NTP):** En adultos oncológicos NTP la **profilaxis antibacteriana** ha demostrado eficacia en reducir la incidencia de fiebre, infecciones microbiológicamente documentadas y el riesgo de mortalidad. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

No se recomienda el uso de **profilaxis antibiótica** en caso de pacientes con trasplante de médula autólogo. En TCHP alogénicos no se aconseja la profilaxis rutinaria; en pacientes con enfermedades previas que conllevan periodos largos de NTP (LLA recaída, LMA, aplasia medular severa) considerar la profilaxis antibacteriana durante los periodos de NTP y hasta el engraftment. **(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Si se indica profilaxis antibiótica se recomienda el uso de **levofloxacina** **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** desde 24 horas previas al comienzo del acondicionamiento hasta que el paciente requiera medicación antibiótica por NTP febril u otro motivo, o hasta prendimiento del injerto o “engraftment” (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >500 en 2 días consecutivos). **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** No continuar profilaxis después de la recuperación de neutrófilos (>500 cel/mm<sup>3</sup>).

Puede indicarse profilaxis antibacteriana al momento de la infusión de las células madre, o desde la presencia de NTP que se espera dure al menos 7 días. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

No se recomienda la utilización de **profilaxis** contra gérmenes Gram positivos. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**Profilaxis antibacteriana en enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc):** Se recomienda indicar **amoxicilina** (20 mg/kg/día cada 12 hs) desde el diagnóstico de EICHc. En las formas localizadas se suspende a los 2 años del trasplante y luego de 6 meses sin inmunosupresión. En compromiso extenso de EICHc mantener la profilaxis de por vida. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

**Manejo de NPT febril:** Se aplica protocolo de atención hospitalario vigente para pacientes hematooncológicos de la **SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**.

**Manejo de infecciones por Clostridium difficile:** Se aplica protocolo de atención hospitalario vigente para pacientes hematooncológicos del **HOSPITAL DE PEDIATRÍA “J.P.GARRAHAN”**.

**Prevención de infecciones por micobacterias:** Realizar PPD, radiografía (Rx) de tórax y esputos o lavados gástricos, y evaluar el riesgo individual. Se recomienda indicar **profilaxis con isoniazida** a 10 mg/kg/día a todos los pacientes que presenten una PPD >5 mm, que tengan antecedente de exposición a contactos bacilíferos o presenten secuela radiológica compatible con primoinfección no tratada. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)** En inmunodeficiencias con antecedente de haber recibido BCG indicar profilaxis/tratamiento con **5 drogas** desde el momento de evaluación para trasplante hasta la reconstitución inmunológica: esquema inicial con **isoniacida + rifampicina + etambutol + claritromicina + levofloxacina**.

Considerar modificaciones del esquema de acuerdo a hepatograma y riesgo de EICHc. De requerir uso prolongado de **aminoglucósidos** evaluar función auditiva. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



## GLOSARIO

1. **Trasplante de médula ósea (MeSH: [Bone Marrow Transplantation](#)):** Transferencia de un humano a otro de médula ósea incluyendo el [trasplante de células progenitoras hematopoyéticas](#) y el trasplante de células madre.
2. **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (MeSH: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation](#)):** Transferencia de células madre hematopoyéticas desde la médula ósea o sangre entre individuos de la misma especie (trasplante homólogo) o en el mismo individuo (trasplante autólogo).
3. **Enfermedad injerto contra huésped (MeSH: [Graft versus host disease](#)):** Entidad clínica caracterizada por anorexia, diarrea, alopecia, leucopenia, trombocitopenia, retraso del crecimiento y eventual muerte debida a la reacción del injerto contra el huésped.
4. **Precauciones estándar (MeSH: [Universal Precautions](#)):** Medidas preventivas estándar a tomar por el personal de salud en contacto con personas con enfermedades comunicables para evitar el contagio o infección.



## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

### OBJETIVOS

Esta **GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA** tiene como **objetivo** sintetizar las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para la **prevención y manejo de las complicaciones infecciosas en pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)**.

### ALCANCES

**Población diana:** pacientes pediátricos (0-18 años) con condiciones que requieran **TCPH**.

**Población de destinatarios:** profesionales de salud que manejan **pacientes receptores de TCPH**.

### PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cuáles son las fases de aparición de las infecciones oportunistas entre pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos?*
2. *¿Cuáles son las medidas de precaución generales recomendadas en el hospital?*
3. *¿Cómo realizar la evaluación pre-trasplante?*
4. *¿Cómo manejar las infecciones bacterianas, virales fúngicas y parasitarias?*
5. *¿Cuál es el manejo recomendado de vacunas en TCPH?*

### METODOLOGIA

#### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una **búsqueda bibliográfica** computarizada en **MEDLINE** con el objetivo de seleccionar la evidencia más reciente (**2000** hasta **2024**) sobre **infecciones en pacientes con TCPH**. Se utilizaron los siguientes **términos MeSH**: “*hematopoietic stem cells transplantation*”, “*infections*”, “*infection control*”, “*prevention*”. Se priorizaron las fuentes de alta calidad metodológica: **evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)**, **evaluaciones económicas (EE)**, **guías de práctica clínica (GPC)** basadas en la evidencia, **revisiones sistemáticas (RS)** y **metanálisis (MA)**, **ensayos controlados y aleatorizados (ECA)**, **cohortes prospectivas** o retrospectivas y **estudios observacionales antes-después (A-D)**. Se revisaron las también referencias bibliográficas de los artículos seleccionados y se analizaron los estudios no incluidos en las RS ya consideradas para la elaboración de la guía.



## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones preliminares elaboradas a partir del análisis de la evidencia científica fueron sometidas a la **revisión por pares** para el **consenso multidisciplinario** con expertos en las distintas **especialidades** involucradas en la prevención y manejo de **infecciones en pacientes con TCPH** (Trasplante de Médula Ósea y Epidemiología e Infectología) con el objetivo de promover la ulterior **adherencia a las recomendaciones** en la práctica asistencial.

Los **niveles de evidencia y grados de recomendación** se consignan por **Metodología GRADE** (TABLA 1).

**TABLA 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN METODOLOGÍA GRADE** (adaptado de <sup>1-2</sup>)

DISEÑO DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	< calidad	> calidad	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
Ensayos clínicos aleatorizados	<b>ALTA</b> ECA sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	Riesgo de sesgo Inconsistencia Evidencia indirecta Imprecisión Sesgo de publicación	Gran tamaño del efecto Gradiente dosis-respuesta Impacto de confundidores sobre medidas de efecto	<b>FUERTES</b> Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa) Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas
	<b>MEDIA</b> ECA con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales			
Estudios observacionales	<b>BAJA</b> Cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después			<b>DEBILES</b> Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable Decisión en cada caso según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).
	<b>MUY BAJA</b> Serie de casos			

La fuerza de la recomendación permite a los profesionales usuarios priorizar las **recomendaciones fuertes** y adaptar las **recomendaciones débiles** al contexto asistencial local según disponibilidad, riesgos y costos.

- **Recomendaciones fuertes:** Proviene de suficiente **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente **ECA o RS**) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes y justifican aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Surgen de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen prueba suficiente, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un “hágalo siempre” o bien “no lo haga nunca”.

Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un “puede o no hacerlo, pero considere otros factores de su contexto”.

1 Guyatt G et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 383-394.

2 H. Balshem et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 401-406.



## INTRODUCCION

Los niños con enfermedades hematológicas sometidos a tratamientos quimioterápicos y/o regímenes de acondicionamiento y **trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)** con profilaxis inmunosupresora tienen alto riesgo de infección. Los trasplantes alogénicos son los de mayor riesgo de infecciones asociadas a los períodos de neutropenia, relacionadas a los cuidados de la salud, y oportunistas, aumentando su riesgo de mortalidad. <sup>1</sup> La prevención y el manejo adecuado de las complicaciones infecciosas son indispensables en el cuidado de estos pacientes. <sup>2</sup> Es fundamental determinar las medidas profilácticas a tomar para reducir la posibilidad de infecciones, implementar métodos de vigilancia y diagnóstico oportuno para indicar tratamientos anticipados o precoces y disminuir así la morbilidad asociada a infección. <sup>3</sup>

### ¿Cuáles son las fases de aparición de las infecciones oportunistas (IO) entre pacientes receptores de TCPH alogénico?

El grado de susceptibilidad a las infecciones varía según el **tipo de TCPH: autólogo o alogénico relacionado o no relacionado** y **haploidéntico**, y la **fuentes: sangre periférica (SP), cordón umbilical (CU) o médula ósea (MO)**, y según en qué **momento luego del trasplante** se encuentre el paciente (**TABLA 2**). Los **períodos de mayor inmunosupresión post-TCPH** son dos: durante el **periodo de neutropenia** y ante la presencia de **enfermedad injerto contra huésped (EICH)**.

## 1. MEDIDAS DE PRECAUCIÓN GENERALES RECOMENDADAS

### a. Precauciones estándares y expandidas

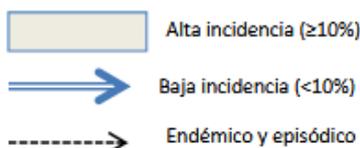
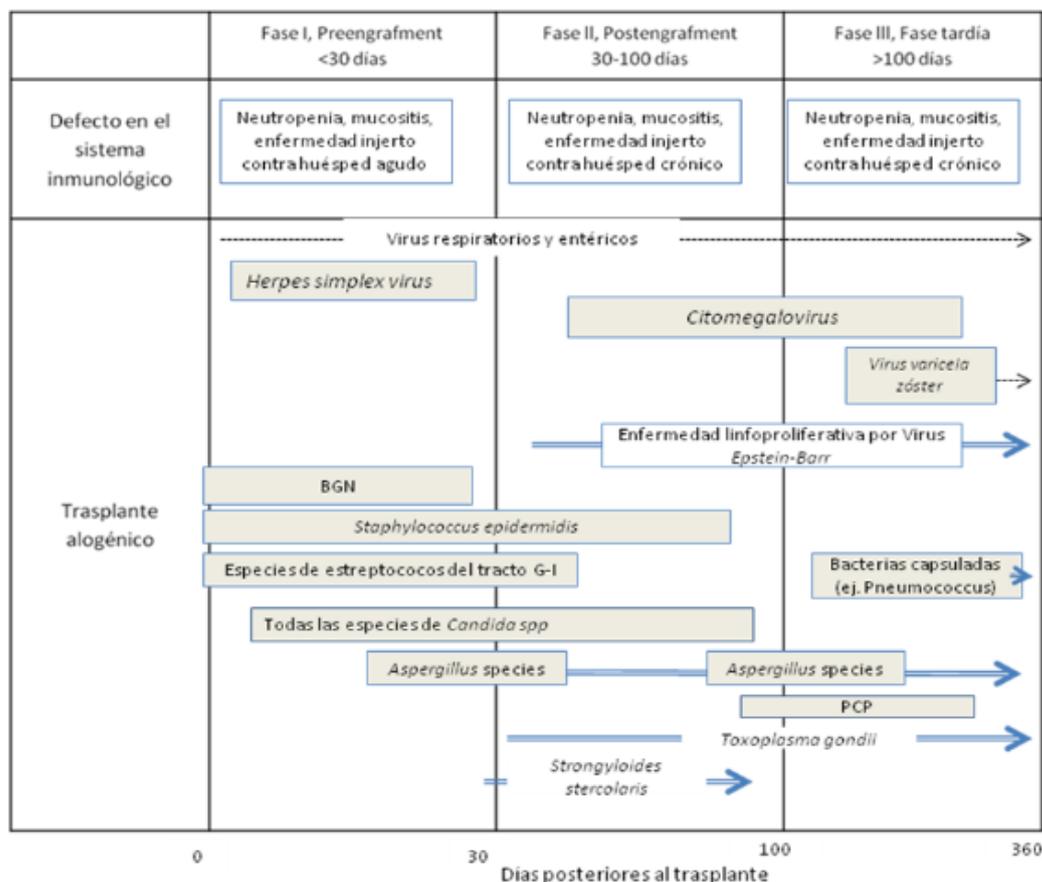
**Precauciones estándar:** Utilizar las en todos los pacientes (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE**)

**Lavado de manos antiséptico:** Antes y después del contacto con el paciente y su medio ambiente <sup>4</sup> (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE**)

**Equipo de protección, guantes, antiparras y barbijos:** No se requieren para el ingreso rutinario a la habitación (sí cuando se prevé contacto con sangre o fluidos corporales). Salvo situaciones epidemiológicas específicas, el uso de **barbijo** y **guantes** está indicado para trabajadores de la salud o visitantes, siguiendo las precauciones estándar. El **barbijo** es individual y que el de tipo quirúrgico se descarta luego de su uso. No se requiere uso de **camisolín**; el personal de salud y familiares podrá ingresar con ropa de calle limpia. Se recomienda que los trabajadores de la salud o visitantes que estén cursando enfermedades transmisibles no ingresen a la habitación. Si fuese extremadamente necesario el ingreso de una persona con una infección probada o probable, utilizar las precauciones basadas en el tipo de transmisión. Implementar precauciones respiratorias cuando el tipo de infección lo requiera (ej.: varicela) (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE**)



**TABLA 2: TIEMPO POST- TRASPLANTE Y APARICIÓN DE INFECCIONES (adaptado de 5)**



**b. ¿Qué tipo de ventilación está recomendada?**

La ventilación de la habitación requiere contar con **más de 12 cambios por hora. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** <sup>6</sup> La unidad de trasplante necesita tener un **equipo de reserva de ventilación** para situaciones de emergencia.

Utilizar **filtro HEPA (99.7% de eficiencia)** que permite remover **partículas > 0.3 µm de diámetro** del aire que ingresa a la habitación. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

La necesidad de uso de filtro en TCHP autólogo no ha sido establecida, sin embargo, considerarla cuando el receptor tenga neutropenia prolongada. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



El uso de habitaciones con **flujo laminar** es controvertido. El flujo de aire de la habitación requiere ser dirigido desde un sitio de la habitación que pase por la cama del paciente y sea extraído al otro lado de la habitación.

**(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**Presión positiva en relación al pasillo:** La presión de la habitación requiere ser mayor que la del baño, antesala y pasillos (**presión diferencial >12.5 Pa**). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**Habitación:** Sellar ventanas, techos y salidas eléctricas para prevenir la salida del aire. Mantener las superficies libres de humedad, roturas o fisuras. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Si la habitación presenta alguna **filtración o grieta**, evitar su uso y repararla lo más pronto posible.

Se recomienda que no se hallen expuestos a **áreas en construcción o renovación** tanto los pacientes como las visitas, los trabajadores de la salud que participen en su atención y los equipos. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Es conveniente que las puertas de la habitación tengan **cierre automático**. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Prevenir que las **aves** puedan acceder a los **conductos de aire** de la institución donde existan centros de trasplante. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

### c. ¿Cómo higienizar las superficies?

La **limpieza y desinfección de superficies no críticas** son parte de las **precauciones estándar**. Puede ser necesario un incremento en la frecuencia de la limpieza para minimizar la acumulación de polvo ambiental. Realizar una limpieza diaria de las superficies horizontales utilizando paños húmedos. Evitar los métodos de limpieza que generen polvo ambiental. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

No utilizar **tapizados** en el mobiliario, ni **alfombrados** en las habitaciones o pasillos. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

No colocar **plantas, flores frescas o secas** en la habitación del paciente o áreas cercanas. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

### d. Cuidados de juguetes, áreas de juego, diarios y revistas

Limpiar y desinfectar las **áreas de juego** diariamente y cada vez que sea necesario.<sup>7</sup> **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

No utilizar juguetes que no puedan ser lavados, desinfectados y secados luego de su uso. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



Sólo están permitidos **juegos, videos y juguetes** que puedan ser sometidos a limpieza y desinfección, y los juguetes nuevos. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Los juguetes de peluche solo están permitidos si previamente fueron lavados y secados utilizando lavarropas y secarropas respectivamente, y para ser utilizados por ese paciente.

#### e. ¿Cómo manejar las visitas?

Se recomienda que las instituciones cuenten con una **política escrita de acceso** rutinario de niños y visitas, por potenciales patologías infecciosas. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Si bien no hay un mínimo de edad requerida para el ingreso, los visitantes necesitan ser capaces de cumplir con las precauciones de aislamiento requeridas y con el lavado de manos.

No permitir el ingreso a la unidad o el contacto directo con un receptor de TCHP desde el inicio del tratamiento de acondicionamiento de aquellas **visitas con enfermedades infecciosas o síntomas** como exantema, fiebre, síndrome gripal, exantema que aparezca dentro de las 6 semanas post vacunación frente a varicela. Las personas que tengan contacto estrecho con estos pacientes requieren tener completo y al día su **esquema de vacunación**. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

#### f. ¿Cómo manejar los utensilios para alimentos?

La combinación de **agua caliente y detergente** es suficiente para descontaminar los platos y utensilios de comer. Pueden utilizarse vajilla y utensilios **reusables** (vasos, platos, tazas, etc.). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

#### g. ¿Cómo realizar la limpieza dentaria?

Se recomienda la **revisión odontológica** previa al trasplante y mantener una buena **higiene oral** después del trasplante, especialmente antes del prendimiento del injerto. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Realizar el **cepillado dentario** al menos **2 veces al día** con cepillo suave. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** El uso de pasta dentaria es opcional dependiendo de la tolerancia. Mantener el cepillado aun en períodos de neutropenia y/o mucositis; suspender solo en caso de dolor o sangrado.

Los receptores de TCHP que no toleren el cepillado requieren mantener una buena higiene oral mediante **buches 4-6 veces/día con agua estéril o solución de clorhexidina**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



## 2. EVALUACIÓN PRE TRASPLANTE

**Prevención temprana de infecciones:** Solicitar desde el punto de vista infectológico:

- **Parasitológico** fresco y seriado en materia fecal con búsqueda de parásitos especiales en inmunocomprometidos y, según procedencia, solicitar evaluación para *Strongyloides stercoralis*.
- **Hisopado perianal** para evaluar colonización por *Enterococcus spp* vancomicina resistente (EVR) y bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes. En caso de ser positivos (+), implementar las medidas de aislamiento correspondientes.
- **Hisopado** axilar, inguinal y de fosas nasales para detectar colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR). En caso de ser (+) indicar decolonización correspondiente.
- **Estudios serológicos<sup>8</sup> y PCR:**
  - ✓ Suero (infecciones de transmisión transfusional, ITT): Serologías virus hepatitis B (HBsAg, anti HBcore, anti HBsAg); hepatitis C (HCV), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Chagas, sífilis, brucelosis, anti HTLV I y II). En caso de serologías para Chagas (+) por 2 métodos diferentes, solicitar parasitemia y PCR pre trasplante para evaluar necesidad de tratamiento y luego periódicamente para seguimiento y/o tratamiento post-trasplante.
  - ✓ Serologías citomegalovirus (CMV), *Epstein Barr Virus* (EBV), *Herpes simplex*, *Toxoplasma spp*. En caso de serología para *Toxoplasma* (+) solicitar estudios de PCR, fondo de ojos e, idealmente, imagen de SNC; de resultar PCR detectable, indicar tratamiento previo al trasplante.
  - ✓ PCR virales: para CMV, EBV y adenovirus (ADV) en todos los casos de infección previa, para CMV en todos los pacientes con inmunodeficiencias, y para CMV y EBV en todos los pacientes con Síndrome de Wiscott Aldrich porque tienen un riesgo mayor de Síndrome linfoproliferativo.
  - ✓ PCR HIV, HBV y HCV.
- **PPD y esputos o lavados gástricos** por 3 para búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR). Si el paciente no tiene secreciones intentar realizando previamente nebulización con solución fisiológica.
- **Estudios de imágenes y otros:** Realizar en todos los pacientes previo a comenzar el régimen de acondicionamiento una **tomografía axial computada (TAC) de tórax** de alta resolución y de **senos paranasales (SPN)** con cortes coronales. En pacientes pre-trasplante con imágenes patológicas en TAC de tórax y SPN y/o **ecografía abdominal** evaluar **otros estudios complementarios** (punción biopsia diagnóstica, resonancia magnética nuclear (RMN) para valorar actividad de las lesiones, lavado broncoalveolar (BAL), galactomananos (GM) en suero y/o BAL, serología para micosis endémicas.



### 3. INFECCIONES BACTERIANAS

Las **bacterias** son los agentes causales de una gran proporción de las infecciones en pacientes hematooncológicos, incluyendo TCPH, y una de las principales causas de morbimortalidad relacionadas con el tratamiento de la enfermedad de base, asociándose, además, a mayores costos económicos y disminución de la calidad de vida.

#### a. Profilaxis antibacteriana:

Una de las estrategias para disminuir los episodios de infecciones bacterianas es el uso de **profilaxis antibiótica**, sopesando, al momento de decidir su indicación, los riesgos y los beneficios que ésta puede aportar. Los **objetivos** fundamentales son: disminuir los episodios febriles, las bacteriemias y sepsis y la mortalidad.<sup>9</sup> Por otra parte, surgen preocupaciones en torno a la indicación de profilaxis antibiótica en estos pacientes, siendo las principales: la selección y/o emergencia de patógenos resistentes, el desarrollo de infecciones fúngicas invasivas (IFI), y la aparición de diarrea asociada a antibióticos y/o por *Clostridium difficile*. Es necesario considerar a su vez que los antibióticos, al ser una de las principales causas de disrupción de la microbiota intestinal, pueden conducir a una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped agudo (EICHa).<sup>10-11</sup>

- **Acondicionamiento y período de neutropenia:**

La mayor parte de los estudios sobre profilaxis antibiótica en pacientes hematooncológicos o con TCHP se realizaron en población adulta, con inclusión de niños en algunos. En adultos oncológicos neutropénicos la **profilaxis antibacteriana** ha demostrado eficacia en reducir la incidencia de fiebre, infecciones microbiológicamente documentadas y el riesgo de mortalidad. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Algunos expertos, extrapolando la experiencia en adultos, han propuesto el uso de **levofloxacina**<sup>12</sup> o **ciprofloxacina** en niños **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**, a pesar de la falta de datos que existen actualmente.<sup>13</sup>

Dentro de los estudios randomizados, comparativos y realizados exclusivamente en población pediátrica, 3 fueron llevados a cabo en los últimos 10 años<sup>14-15-16</sup> y utilizaron **quinolonas** como profilaxis. En el estudio de **Alexander y col**<sup>15</sup> se incluyeron 624 pacientes con LLA recaída, LMA y TCHP. Se constató una reducción de los casos de bacteriemia en los pacientes con leucemia, pero no en aquellos con TCHP, sin incremento asociado de diarrea por *C. difficile* o IFI. La proporción de bacteriemias por gérmenes resistentes fue baja, sin diferencias significativas en los diferentes grupos estudiados en cuanto a resistencia antibiótica.



Actualmente la indicación de **profilaxis antibacteriana** se encuentra en revisión en las guías internacionales, considerando los riesgos previamente mencionados (resistencia antimicrobiana, infecciones por *C difficile*, afectación de microbiota e impacto en el riesgo de EICH) y los beneficios (paciente internado, rápidas intervenciones). En las **guías IDSA 2020** se sugiere que *“la profilaxis antibacteriana no sea utilizada de forma rutinaria en niños que reciben un TCHP alogénico. Los pacientes que tienen condiciones previas asociadas a la profilaxis (LMA o LLA recaída) con expectativa de neutropenia mayor a los 7 días podrían beneficiarse con la misma”*. **(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**<sup>8</sup>

Por lo tanto, y considerando previamente los patrones de resistencia de cada institución, podría indicarse el uso de profilaxis antibiótica en aquellas situaciones en las que el **beneficio** supere al **riesgo** que acarrea el uso profiláctico de antibióticos.

Teniendo en cuenta los diferentes escenarios clínicos, se resumen a continuación las **recomendaciones de profilaxis antibiótica en pacientes con TCHP**:

- No se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en caso de pacientes con trasplante de medula autólogo.
  - TCHP alogénicos: no se aconseja la profilaxis en forma rutinaria, sin embargo, en pacientes con enfermedades previas que conllevan periodos largos de neutropenia (LLA recaída, LMA, aplasia medular severa) puede considerarse la profilaxis antibacteriana durante los periodos de NTP y hasta el *engraftment*. **(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
  - En casos en que la profilaxis antibiótica podría estar indicada, se recomienda el uso de levofloxacina. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTA, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** Iniciarla 24 horas previas al comienzo del acondicionamiento hasta:
    - que el paciente requiera medicación antibiótica por neutropenia febril u otro motivo
    - el prendimiento del injerto o *“engraftment”* (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >500<sup>3</sup> en 2 días consecutivos). **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
  - No continuar la profilaxis después de la recuperación de neutrófilos (>500 cel/mm<sup>3</sup>).
  - Otra alternativa es indicar la profilaxis antibacteriana en el momento de la infusión de las células madre, o desde la presencia de neutropenia, cuando se espera que ésta dure al menos 7 días. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
  - No se recomienda la utilización de profilaxis contra gérmenes Gram positivos. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
- 
- **Profilaxis antibacteriana en enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc):**<sup>17</sup>



Debido al riesgo aumentado de sepsis por gérmenes capsulados, se recomienda indicar amoxicilina (20 mg/kg/día cada 12 hs) desde el diagnóstico de EICHc. En las formas localizadas, se suspende a los 2 años del trasplante y luego de 6 meses sin inmunosupresión. Si el compromiso de EICHc es extenso mantener la profilaxis de por vida. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

**b. Manejo de neutropenia (NPT) febril:**

Se aplica protocolo de atención hospitalario vigente para pacientes hematooncológicos de la **SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**.<sup>18</sup>

**c. Manejo de infecciones por *Clostridium difficile*:**

Se aplica protocolo de atención hospitalario vigente para pacientes hematooncológicos del **HOSPITAL DE PEDIATRÍA “J.P.GARRAHAN”**.<sup>19</sup>

**d. Prevención de Infecciones por micobacterias:**

Dada la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro país, este grupo de pacientes requiere realizar PPD, radiografía (Rx) de tórax y esputos o lavados gástricos, tras lo cual se evaluará el riesgo individual.

Se recomienda indicar profilaxis con isoniazida a 10 mg/kg/día a todos los pacientes que presenten una PPD >5 mm, que tengan antecedente de exposición a contactos bacilíferos o presenten secuela radiológica compatible con primoinfección no tratada. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

**• Inmunodeficiencias con antecedente de haber recibido BCG:**

Indicar profilaxis/tratamiento con **5 drogas** desde el momento de evaluación para trasplante hasta la reconstitución inmunológica.

**Esquema inicial:**

Isoniacida (10 mg/kg/día)

Rifampicina (10 mg/kg/día)

Etambutol (20 mg/kg/día)

Clarithromicina (30 mg/kg/día)

Levofloxacin (20 mg/kg/día)

Considerar modificaciones del esquema según hepatograma y riesgo de EICHc. De requerir uso prolongado de aminoglucósidos evaluar función auditiva. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



#### 4. INFECCIONES FUNGICAS

##### a. Profilaxis antifúngica:

Se recomienda **profilaxis antifúngica primaria** dado el alto riesgo de **infección fúngica invasiva (IFI)** en este tipo de pacientes y su alta morbimortalidad. <sup>20-21</sup> En pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva, se han reportado cifras superiores a 60% de mortalidad, a pesar del tratamiento adecuado.

La **profilaxis secundaria** se recomienda previo al TCPH y hasta el fin del tratamiento inmunosupresor. <sup>22</sup>  
**(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

- **Período de Acondicionamiento hasta 100 días post-trasplante o más en situaciones especiales:**

**Profilaxis primaria:** En los períodos de acondicionamiento, dadas las interacciones con las drogas quimioterápicas, las opciones para profilaxis son **anfotericina en formulaciones lipídicas o equinocandinas**. Tras este período, de no presentar contraindicaciones, iniciar **voriconazol**, administrado alejado de los alimentos, con dosajes de droga en valle para evaluar rango terapéutico (1000-5000 ng/ml) a partir de los **7 días** de iniciado y con controles de hepatograma. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

- **Pacientes con fallo medular previo al TCPH (neutropenia profunda y prolongada):** Indicar profilaxis según protocolo hospitalario vigente del **HOSPITAL DE PEDIATRÍA J.P.GARRAHAN** para esta patología. <sup>23</sup>
- **Pacientes con EICH aguda (EICHa) o en tratamiento con corticoides por otra causa:** La profilaxis se prolonga más allá del día 100 hasta la suspensión de los corticoides.
- **Pacientes con EICHc o complicaciones inmunológicas que requieren corticoterapia luego del día 100:** Indicar, continuar o reiniciar profilaxis hasta el fin de la inmunosupresión. El **posaconazol** ha sido reportado efectivo en la prevención de los hongos filamentosos en este grupo, ya que ha demostrado menor mortalidad atribuible (mejora de la sobrevida) y podría ser una opción en los pacientes con EICHc con indicación de profilaxis antifúngica en los que la interacción con los inmunosupresores sea un inconveniente para la administración de otros antifúngicos. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

**Profilaxis Secundaria:** Los pacientes con **antecedentes de IFI** requieren para ser elegibles para TCPH, de ser factible evaluando riesgo/beneficio, un período de tratamiento antifúngico previo no inferior a **4 semanas** y evidencia clínica y radiológica de respuesta al tratamiento. <sup>24</sup>

Durante el post-trasplante continuar con el tratamiento antifúngico/profilaxis secundaria con la droga que recibía si no presenta interacciones medicamentosas ni intolerancia o rotar a las drogas mencionadas para profilaxis primaria durante acondicionamiento. <sup>25</sup>



Luego del acondicionamiento y encontrándose el paciente en condiciones de tolerar el antifúngico vía oral, continuar profilaxis secundaria con un **imidazólico (voriconazol o posaconazol)**, según el tipo de infección bajo tratamiento, y considerando además la profilaxis habitual para hongos filamentosos en los primeros 100 días de trasplante y/o hasta la suspensión de la inmunosupresión. <sup>26</sup>

Se recomienda también realizar profilaxis secundaria hasta el fin del tratamiento inmunosupresor a los pacientes que hayan tenido **IFI posible, probable o probada** durante el TCPH. En todos los casos, repetir las imágenes antes de suspender la terapia antifúngica, para constatar la resolución radiológica de la patología. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

**Dosaje de Galactomananos (GM):** Enviar muestras de sangre 2 veces por semana desde el inicio de la neutropenia hasta la recuperación de neutrófilos; también en pacientes con EICHa hasta la suspensión de los corticoides. Del mismo modo, según los antecedentes, evaluar el reinicio de la vigilancia en pacientes que presenten EICHc extensa hasta descender corticoides a días alternos. Enviar muestras seriadas de pacientes bajo tratamiento por IFI probable o probada, como parte del monitoreo terapéutico. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)** Se considera GM (+) en suero 2 determinaciones  $>0.5$  ó  $1 >0.7$ . En caso de realizar BAL, el resultado es considerado positivo cuando su valor es  $\geq 1$ .

#### **b. Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* (PCP):**

La mayoría de los casos ocurren por reactivación de una infección latente, aunque se han reportado casos de transmisión persona a persona.

La eficacia de **trimetoprima sulfametoxazol (TMS)** en prevenir la infección en niños con compromiso de la inmunidad celular ha sido demostrada en estudios retrospectivos y prospectivos, por lo cual es la droga de elección. <sup>27-28</sup> Se observó que la administración de TMS en dosis trisemanales presenta la misma efectividad que su administración diaria, por lo cual se recomienda la administración trisemanal por su menor toxicidad **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**. Algunos estudios más recientes indican que TMS administrado una vez por semana sería igual de efectivo. <sup>29</sup> **(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN DEBIL).**

En caso de toxicidad o intolerancia pueden utilizarse las siguientes drogas alternativas: **pentamidina aerosolizada (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN DEBIL)**, **atovaquona (NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN DEBIL)** o **dapsona (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DEBIL)**. <sup>30</sup> La pentamidina EV es menos efectiva que la forma aerosolizada **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DEBIL)**

La **profilaxis para PCP** se recomienda desde el “*engraftment*” hasta que se logre la inmunidad celular adecuada (aproximadamente 6 meses post-trasplante y nivel de CD4  $>200\text{cel}/\text{mm}^3$ ). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



En caso de EICHc mantener o reiniciar hasta 6 meses después de suspendida la inmunosupresión. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

El agente de elección es **trimetoprima-sulfametoxazol (TMS)** para la profilaxis primaria y secundaria. <sup>31</sup>  
**(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

La administración semanal intermitente de la droga es igual de efectiva que dada diariamente. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)** Una dosis menor de TMS dada 1 ó 2 días a la semana es

tan efectiva como dada 3 veces por semana. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

En la unidad del Hospital Garrahan se indica 5mg/kg/día 3 veces a la semana. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

#### **Otras alternativas:**

La **pentamidina** aerosolizada cada 4 semanas en dosis de 300 mg en mayores de 4 años; 150 mg entre 1 y 4 años y 8 mg/kg en menores de 1 año. Se debe nebulizar previamente con salbutamol, hacerlo en ambiente protegido y evitar el contacto con conjuntiva ocular usando gasas húmedas. No administrar **pentamidina** inhalatoria en caso de reacción severa previa (anafilaxia o compromiso respiratorio que requiera O<sub>2</sub>) o compromiso actual de vía aérea.

La **dapsona** o el **atavaquone** (30–40 mg/kg/día VO) son opciones alternativas en caso de intolerancia, toxicidad en médula ósea o efectos adversos debidos al TMS. Hay mayor evidencia para la indicación de la **pentamidina** aerosolizada **(CALIDAD DE EVIDENCIA MEDIA, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** o el **atovaquona** **(CALIDAD DE EVIDENCIA MEDIA, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** que la **dapsona** **(CALIDAD DE EVIDENCIA MEDIA, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**.

La **pentamidina** EV (4 mg/kg, administrado en 2 hs, cada 4 semanas), aunque es bien tolerada, es menos efectiva, con riesgo de recaída de la infección por PCP **(CALIDAD DE EVIDENCIA MEDIA, RECOMENDACIÓN FUERTE)**.

**Profilaxis secundaria:** se recomienda realizar profilaxis secundaria en pacientes con antecedente de infección por PCP, manteniendo la misma mientras persista la inmunosupresión.



## 5. INFECCIONES VIRALES

Las **infecciones virales** son una de las principales causas de morbilidad en los pacientes con TCHP <sup>32</sup>, siendo los virus respiratorios los responsables de cerca de un tercio de los episodios de NTP febril en los pacientes pediátricos. <sup>33-34</sup> Se resumen a continuación las principales **medidas de prevención y profilaxis de las infecciones virales** que con mayor frecuencia se presentan en esta población.

### a. Virus Influenza

La **vacunación** del paciente y de su entorno familiar es la principal medida preventiva (**vacuna inactivada**), junto con el **lavado de manos** y las **medidas de aislamiento de gota y de contacto**. (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL**)

En el caso de pacientes expuestos a personas enfermas los antivirales no se encuentran indicados de rutina. Sin embargo, en un estudio realizado en niños con TCHP haploidéntico se observó que la **profilaxis con oseltamivir** durante la temporada de influenza fue segura y efectiva para prevenir la infección por virus Influenza H1N1. <sup>35</sup> Podría indicarse profilaxis post-exposición, dentro de las 48 hs de contacto, en pacientes seleccionados con TCHP con alto riesgo de infección y de complicaciones relacionadas a la misma (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL**).

### b. Otros virus respiratorios (no Adenovirus)

Es fundamental adecuar las **medidas de aislamiento** de los casos confirmados de acuerdo al patógeno, para prevenir la propagación de las infecciones dentro de la unidad hospitalaria. Estas medidas deben extenderse considerando que la excreción viral en los pacientes inmunocomprometidos es prolongada.

- **Virus Sars-CoV2:** Ante contacto estrecho con casos confirmados tomar **medidas de precaución respiratoria (aérea), de gota y de contacto**. (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE**)

Se recomienda, como medida preventiva, la **vacunación del grupo familiar**. En los pacientes se sugiere completar el **esquema de vacunación contra COVID19** luego de transcurridos 3 meses desde el trasplante, tanto para los TCHP autólogos como para los TCHP alogénicos que no presenten EICHa severo, tratamiento dentro de los últimos 6 meses con anti CD20, timoglobulina o alemtuzumab. <sup>36-37</sup> En niños con LLA se recomienda la vacunación cuando el paciente se encuentre en fase de mantenimiento con signos de recuperación medular.

- **Virus Sincicial Respiratorio (VSR):** Se recomiendan **precauciones estándar y de contacto** para los casos confirmados. (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL**) <sup>38</sup> La **profilaxis con palivizumab** no ha demostrado mayores beneficios para prevenir la infección en niños con TCHP, por lo cual no está recomendado de rutina en todos los pacientes. Podría considerarse su uso en niños menores de 2



años con alto riesgo de infección (inmunocompromiso profundo) durante periodos de alta incidencia de VSR. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DEBIL)**<sup>39-40</sup>

- **Virus Parainfluenza y Metapneumovirus:** Se recomienda mantener **precauciones estándar y de contacto** en los casos confirmados. No hay antivirales actualmente recomendados para su profilaxis.
- **Rhinovirus:** Se recomienda además de las **precauciones estándar**, mantener **precauciones de gota y de contacto**, sobre todo en niños muy pequeños. No hay antivirales actualmente recomendados para su profilaxis.

### c. Adenovirus (ADV)

Mantener **precauciones estándar y de gota** de los casos confirmados. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Por otra parte, debe considerarse que los niños con TCHP alógeno no relacionado o de sangre de cordón umbilical presentan mayor riesgo de reactivación endógena del ADV y de desarrollar una enfermedad diseminada.<sup>41</sup>

No existe evidencia que apoye el uso de medicamentos antivirales para la profilaxis de la infección por ADV, por lo cual la profilaxis no se encuentra actualmente recomendada para niños con TCHP. En estos casos se aconseja la vigilancia activa semanal de las cargas virales **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**, tanto en sangre como en materia fecal (ésta antecede a la viremia), para determinar la necesidad de tratamiento precoz.<sup>42-43</sup> En caso de requerir tratamiento anticipado para reactivación (*“pre-emptive therapy”*) o ante enfermedad por Adenovirus la droga de elección es **cidofovir** junto con **hidratación** y **probenecid**. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTA, RECOMENDACIÓN DEBIL)**<sup>44</sup> La vigilancia deberá prolongarse hasta el día + 100 o de acuerdo al grado de inmunosupresión.

Una droga que se consideró promisorio para el tratamiento de infección y enfermedad por Adenovirus fue el **brincidofovir**, una prodroga del cidofovir de administración oral y sin toxicidad renal, pero se suspendieron sus ensayos dado el alto índice de diarrea como efecto adverso, lo cual prestaba confusión respecto a diagnóstico de EICH gastrointestinal.<sup>45</sup>

### d. Citomegalovirus (CMV)

Se debe realizar **serología del donante y receptor** previo al trasplante para evaluación del riesgo de enfermedad por CMV. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIA, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Con el manejo apropiado, los pacientes con CMV negativo tienen bajo riesgo de contraer infección por este virus.



Existen **estrategias no farmacológicas de prevención de infección por CMV**. Entre éstas se encuentran:

- Priorizar, de ser posible, un **donante seronegativo** en caso de que el receptor también presente serología negativa para CMV, para evitar la infección primaria. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
- Reforzar la **higiene de manos** para evitar la transmisión comunitaria y hospitalaria. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- Utilizar **productos filtrados e irradiados** para reducir la posibilidad de infección a través de hemoderivados: uso de glóbulos rojos (GR) o plaquetas filtrados e irradiados para transfusiones en pacientes seronegativos. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)** En trasplantes autólogos el uso de estos hemoderivados filtrados también está recomendado. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

En el periodo post-trasplante, los pacientes con alto riesgo de infección, requieren formar parte de un programa de prevención desde el momento del *engraftment* hasta al menos los 100 días post-trasplante. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

La **prevención** puede realizarse a través de **2 estrategias**: la **profilaxis antiviral** o la **terapia anticipada** (“*pre-emptive therapy*”).<sup>46</sup>

#### **Terapia anticipada (“*pre-emptive therapy*”):**

Debido a que la profilaxis universal conlleva el riesgo de efectos adversos asociados a la medicación en pacientes que pueden no desarrollar la infección, se elige priorizar la **terapia anticipada** **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**, en lugar de profilaxis o tratamiento de CMV. La misma se realiza a través de controles en plasma o sangre entera de carga viral, realizados en forma semanal o bisemanal, con indicación de iniciar el tratamiento precoz en caso de positivización de la carga viral. Se consideran **pacientes con alto riesgo de infección** los que presentan las siguientes condiciones:

- receptores seropositivos
- EICH aguda
- tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día (o equivalente)
- depleción de células T (ej.: tratamiento con alemtuzumab o timoglobulina)
- donante haploidéntico
- trasplante de células de cordón umbilical
- donante no relacionado o “*mismatched*”

Los antivirales recomendados son **ganciclovir**, **valganciclovir** y **foscarnet**. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



## Profilaxis:

En **pacientes de alto riesgo**, con antecedentes de enfermedad previa, reactivaciones recurrentes y/o muy alto grado de inmunosupresión se considera la indicación de **profilaxis primaria o secundaria con ganciclovir o foscarnet (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** de acuerdo a la función medular. Debe tenerse en cuenta que la profilaxis antiviral puede disminuir la incidencia de infección y enfermedad por CMV, pero no se ha asociado a una disminución de la mortalidad de estos pacientes. <sup>47</sup>

Dentro de las opciones farmacológicas para profilaxis se encuentran: **ganciclovir** y **valganciclovir**. Puede a su vez, utilizarse como profilaxis, **aciclovir** en altas dosis y por períodos más prolongados o **valaciclovir**. En situaciones especiales puede considerarse el uso de **cidofovir**. **(NIVEL DE EVIDENCIA MODERADO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Si se utiliza **ganciclovir**, el curso de inducción inicia posterior al *engraftment* **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**, aunque se puede realizar un breve curso profiláctico durante el acondicionamiento pre-trasplante. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJA, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Si se usa **aciclovir** o **valaciclovir**, realizar controles sistemáticos de la carga viral e indicar *preemptive therapy* si existe evidencia de replicación viral. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

En algunas publicaciones recientes con escaso número de pacientes se describe el uso de **letermovir** como profilaxis para CMV en pacientes pediátricos con TCHP alogénico de alto riesgo. <sup>48-49</sup> El letermovir es un inhibidor no nucleosídico de CMV que inhibe las proteínas pUL56 y pUL89 del “complejo terminasa” de ADN necesario para la replicación viral, aprobado en 2017 para profilaxis de CMV en TCPH en adultos. Su administración está formulada para las vías oral (VO) y endovenosa (EV), aunque por el momento solo disponemos de la primera. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales, no requiere ajuste ante insuficiencia hepática o renal, pero tiene múltiples interacciones medicamentosas. Tener en cuenta que letermovir no tiene actividad contra VVZ o VHS, en caso de requerirse profilaxis contra estos últimos virus. <sup>50</sup>

Otras opciones terapéuticas para CMV son **maribavir** e **inmunoterapia con células T**, aún no disponibles en nuestro país.

En los casos donde se selecciona el uso de profilaxis, en la **UTMO de nuestro hospital** se indica **ganciclovir** EV a 5 mg/kg/día durante el acondicionamiento hasta 48 hs. antes de la infusión de precursores hematopoyéticos y desde día + 21 (con RAN >1500) hasta día +100.

Se suspende profilaxis en caso de RAN <1000 y falta de respuesta al G-CSF o recuento de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup> (con recuentos mayores previos). En caso de suspensión de ganciclovir por efectos adversos se podría utilizar **foscarnet** profiláctico o seguimiento con cargas virales 1 ó 2 veces por semana. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



Si se detecta infección por CMV después del día +100, la indicación de la terapia antiviral se determina basándose en cada paciente y sus factores de riesgo. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Respecto al uso de **letermovir** en nuestro hospital, su indicación está restringida a casos debidamente seleccionados, para profilaxis en **pacientes de muy alto riesgo** (trasplante haploidéntico, no relacionado de sangre de cordón o enfermedad reciente) o **tratamiento en infecciones refractarias** o donde no puedan utilizarse las drogas habituales.

#### **e. Virus Epstein Barr (EBV)**

Los pacientes con TCHP alogénico presentan un riesgo aumentado de presentar **enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD)** como consecuencia de infección primaria o de reactivación de infección pasada por EBV. En una revisión sistemática publicada recientemente se observó que en estos pacientes el tratamiento previo con inmunoglobulina antitimocito fue el principal factor de riesgo para el desarrollo de la infección post trasplante por EBV y de PTLD. <sup>51</sup> En los niños el riesgo es mayor, ya que muchos de ellos no han presentado la infección en forma previa al trasplante. <sup>52</sup> En estos casos de **receptor seronegativo para EBV** es recomendable, de ser posible, seleccionar un **donante seronegativo**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** <sup>53</sup>

Por otra parte, se recomienda realizar el **monitoreo semanal de la carga viral** en caso de pacientes que presenten **alto riesgo para el desarrollo de PTLD**, tales como: receptores de trasplante alogénico no relacionado, depleción de células T, donante relacionado con dos o más HLA-*mismatched*, EICH agudo o crónico que requiere inmunosupresión intensa, esplenectomía. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** Indicar reducción de la inmunosupresión (de ser posible) y tratamiento con **rituximab (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)** en caso de que el paciente presente un aumento sostenido de las cargas virales <sup>54</sup> o evidencia clínica/radiológica de PTLD.

**Vigilancia:** En los pacientes con TCPH alternativos (alogénicos no relacionados, fuente sangre de cordón umbilical, haploidénticos) o que por su enfermedad de base o antecedentes tienen un riesgo mayor de síndrome linfoproliferativo (SLP), se controla semanalmente la carga viral (CV) en plasma, independientemente de la serología. Se mantiene hasta el día +100, pudiendo prolongar o reiniciar la vigilancia en caso de aumentarse la inmunosupresión.

**Sospecha de infección/diagnóstico:** En el caso de los pacientes con TCPH familiar o alternativos que ya no realizan vigilancia, solicitar PCR en el caso de sospecha clínica de infección (síndrome febril, alteraciones hematológicas, neumonitis u otras) o sospecha de PTLD. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



**Evaluación ante infección:** En caso de **carga viral positiva**, más aún en pacientes de riesgo tales como receptores de SCU y TCPH haploidénticos, solicitar:

- recuento de CD19 y proteinograma con corrida electroforética para evaluar oligoclonalidad
- ecografía abdominal
- Rx/TAC de tórax

**Tratamiento:** Se indica **rituximab** considerando recuento de CV, con aumento de CD19, fallo hematológico o cuadro clínico sospechoso de SLP (ej. hipertrofia progresiva de amígdalas, adenomegalias o visceromegalias). En este último caso evaluar factibilidad de biopsia. Se repite el rituximab semanalmente hasta alcanzar límite de 1000 copias. Se controla dosaje de Ig séricas alejado para evaluar requerimiento de aporte de gammaglobulina supletoria, dado el efecto adverso de depleción de linfocitos B e inmunoglobulinas ocasionado por rituximab. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

#### f. Virus Herpes simplex (HSV)

La infección por VHS habitualmente se produce en las primeras 4 semanas post-trasplante por reactivación de una infección previa. En los casos de infección primaria, ésta suele ser clínicamente más severa.

En una revisión sistemática con meta-análisis, que incluyó adultos con TCHP, se observó que la **profilaxis con aciclovir o valaciclovir** fue efectiva para prevenir la reactivación y la enfermedad por VHS.<sup>55</sup>

En los pacientes con TCHP se recomienda el uso de **profilaxis con aciclovir (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)** desde el inicio del acondicionamiento hasta 30 días posteriores al trasplante con salida de la neutropenia. Tener en cuenta que las drogas activas contra CMV también presentan actividad contra VHS (excepto letermovir), por lo cual hay que suspender la profilaxis con aciclovir en pacientes que reciben antivirales para CMV.

**Acondicionamiento:** En casos con **serología positiva para Herpes simplex (receptor y/o donante)** se indica **aciclovir** (10 mg/kg cada 8 hs. VO o 250 mg/m<sup>2</sup> cada 8 hs. EV) desde 24 hs. antes del acondicionamiento hasta el día +30 (se suspende en caso de requerir terapia para CMV). Hay excepciones para la duración de la profilaxis. En **HSV recurrente** o **riesgo de enfermedad por virus Varicella zoster** la duración de la profilaxis con aciclovir se prolonga hasta **1 año**, especialmente durante la etapa de mayor inmunosupresión. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Los receptores de **trasplante alogénico con donante alternativo** requieren **aciclovir** EV 500mg/m<sup>2</sup> cada 8 hs. para profilaxis de CMV (en los **no relacionados** se extiende hasta día +100). En los receptores de **trasplante autólogo** el **aciclovir** se suspende una vez superada la mucositis. Los receptores de **trasplante alogénico con donante alternativo** reciben profilaxis con **aciclovir** en el período temprano para reducir la mortalidad por enfermedad herpética. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



### g. Virus herpes 6 (VH6)

La infección por este virus es muy frecuente en los niños, siendo el **pico de infección** entre los 6 meses y los 2 años de edad. Posteriormente permanece en estado de latencia, pudiendo reactivarse y producir enfermedad. El **riesgo de reactivación** es mayor en pacientes con TCHP alogénico, células provenientes de sangre de cordón umbilical, TCHP haploidéntico, *mismatched* o donante no relacionado, depleción de células T, EICH y uso de corticoides a altas dosis.

La detección del ADN viral durante el periodo post-trasplante en los pacientes con alto riesgo no es aconsejable, ya que habitualmente la reactivación coincide con el inicio de la enfermedad.<sup>56</sup> Al momento no hay estrategias recomendadas de tratamiento preventivo o profilaxis para evitar la infección por VH6.

Se sugiere realizar monitoreo en caso de fiebre sin causa que lo justifique o ante la presencia de compromiso cutáneo (*rash*), hematológico (citopenias) o neurológico (encefalitis).<sup>57</sup>

### h. Virus Varicela zoster (VZV)

La **enfermedad por VZV** es sumamente contagiosa y es por este motivo que los pacientes con la enfermedad requieren permanecer con aislamiento respiratorio para evitar la diseminación intrahospitalaria hasta que las lesiones se hayan resuelto. **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

La varicela en los huéspedes con linfopenia o pobre respuesta de la inmunidad celular puede evolucionar a una forma clínica severa con compromiso visceral. La morbimortalidad es particularmente alta, sobre todo en niños con TCHP. Por otra parte, las reactivaciones (*Herpes zoster*), son habituales en este tipo de pacientes pudiendo también dar lugar a formas diseminadas. Las infecciones a través de donantes son raras, pero han sido reportadas. Es por este motivo que la vacunación contra varicela está contraindicada para los donantes dentro de las 4 semanas previas a la donación, por el riesgo de transmisión del virus Varicela vaccinal.

**Profilaxis primaria:** Los miembros de la familia que sean seronegativos para VZV, trabajadores de la salud, otros contactos de los trasplantados o niños sin infección previa por varicela o inmunización, deberían recibir la vacuna de varicela, de forma ideal, al menos 4 semanas antes del trasplante. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Debería evitarse el contacto de receptores de TCHP seronegativos al virus con pacientes con zóster o personas vacunadas que presenten *rash* posterior a la vacunación para prevenir la enfermedad primaria o muerte asociada a VZV. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

**Profilaxis secundaria:** Se indica en pacientes que presenten más de un episodio de reactivación de este virus hasta suspender la inmunosupresión con aciclovir 10 mg/kg cada 8hs VO. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



**Profilaxis post-exposición:** Existen varias estrategias destinadas a reducir el riesgo de varicela moderada o grave en las personas susceptibles expuestas (pacientes que hayan presentado contacto con alguien enfermo con varicela). Entre ellas se encuentran la **profilaxis con aciclovir** y el uso de **gammaglobulina**; ambas demostraron una efectividad similar, del orden del 80-85%.<sup>58</sup>

En el caso de estar disponible, la **gammaglobulina específica** debe indicarse dentro de las 96 hs. post-exposición (si bien esta descripta su indicación hasta el 10° día del contacto). En caso de no contar con ella, puede indicarse **aciclovir** 80 mg/kg/día cada 6 hs. VO desde el día +7 al +14 post-exposición. Estos pacientes deben permanecer en aislamiento respiratorio desde el día +7 al +21 post exposición (o +28 en los que recibieron gammaglobulina).

No aplicar vacuna contra varicela en huéspedes con inmunocompromiso grave ya que es una vacuna a virus vivos atenuados, por lo que solo se recomienda para control de brote en caso de huéspedes inmunocompetentes.

#### **i. Poliomavirus BK**

**Cistitis hemorrágica:** Ante síntomas de esta patología solicitar PCR para BK en orina (junto a CMV y ADV). Si ésta es positiva solicitar PCR en sangre.

**Tratamiento:** Si la PCR en orina es positiva y en sangre negativa: tomar conducta expectante y continuar monitoreo. Medidas de sostén: hidratación, sonda vesical, analgesia, consulta con urología para tratamientos locales.

Si persiste la hematuria luego de 2 semanas, ésta es severa, y/o la carga viral en sangre resultara positiva, indicar **cidofovir** 5mg/kg EV + probenecid en forma semanal por 2 semanas como tratamiento y luego cada 15 días como mantenimiento. Como alternativa puede utilizarse **cidofovir** a bajas dosis: 1mg/kg 3 veces EV por semana sin probenecid.<sup>59-60</sup>

Otra opción para cistitis hemorrágica es la utilización de **cidofovir** intravesical, considerando que no tiene efecto sistémico, pero se ha observado resolución clínica y sin toxicidad renal.<sup>61</sup>

En caso de viremia persistente luego de dos semanas de cidofovir considerar el uso de **gammaglobulina** EV. La dosis es 1g/kg 2 días consecutivos o día por medio si hay problema con la sobrecarga de volumen. Según la respuesta y evolución se discutirá si repetir la terapia, su frecuencia y dosis (en principio, si hubo respuesta, continuar 0.5/kg semanal hasta negativización). En los pacientes con fallo renal o que ya reciben medicación nefrotóxica puede considerarse el uso de gammaglobulina como primera opción.

Pueden indicarse **quinolonas** si no hay respuesta ante el tratamiento con cidofovir o si este último no puede indicarse. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



## 6. INFECCIONES PARASITARIAS

### a. Toxoplasmosis

La mayoría de las infecciones/enfermedades por **toxoplasmosis** en el huésped inmunocomprometido son por reactivación, por lo cual se debería administrar profilaxis cuando donante y/o receptor presentan serología positiva previa al trasplante.

La reactivación ocurre entre 2 y 6% de los pacientes seropositivos. Los pacientes que reciben TCPH de cordón umbilical tienen más riesgos que otras fuentes de TCPH.

Se recomienda realizar **PCR para toxoplasmosis** en pacientes de alto riesgo (ej.: pacientes seropositivos previos al TCPH, los que recibieron sangre de cordón como fuente de médula ósea, los que desarrollan EICH y requieren inmunosupresión, o los que no utilicen profilaxis con TMS). **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO, RECOMENDACIÓN FUERTE)** <sup>62-63-64-65</sup>

En pacientes con lesiones en SNC o pulmonares, realizar búsqueda del parásito en distintas muestras (ej.: PCR en LCR y/o BAL y/o sangre). **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Los pacientes que no utilizan TMS como profilaxis se encuentran en riesgo de reactivación de toxoplasmosis, por lo que necesitan ser monitoreados con PCR y recibir *preemptive therapy* ante su positividad. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Después del tratamiento para enfermedad por toxoplasmosis, el receptor de TCPH debería continuar recibiendo dosis supresivas de TMS o un régimen alternativo durante la duración de la inmunosupresión. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

En nuestro hospital, en la **evaluación pre-trasplante**, se solicita **serología para toxoplasmosis al donante y receptor (IgG e IgM)**:

- Receptor con IgG o IgM positiva: se realiza PCR en sangre; si es positiva, se indica tratamiento pre-trasplante.
- Receptor con IgG positiva + IgM negativa y PCR negativa: se realiza vigilancia/profilaxis post-trasplante.
- Donante con IgM positiva (infección adquirida recientemente): se solicita PCR y se discute cada caso en particular.
- Donante con IgG positiva + IgM negativa (infección antigua): se realiza vigilancia/profilaxis post-trasplante al receptor.
- En los TCPH autólogos con serología (+) no se realiza vigilancia/profilaxis excepto que reciban acondicionamientos con fludarabina, timoglobulina y/o rituximab. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**



La **vigilancia de reactivación** se realiza a todos los pacientes receptores (R) de TCPH alogénicos con serología positiva previa para toxoplasmosis propia o del donante (D) a través de PCR en sangre en forma semanal desde el inicio del acondicionamiento hasta que puedan recibir TMS profiláctico. <sup>66</sup> En caso que no puedan iniciar TMS, la vigilancia se extenderá hasta los 6 meses post-TCPH o hasta reconstitución T adecuada ( $CD4 > 200$  cél./ $\mu$ l) pudiendo prolongarse en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides.

La **profilaxis primaria** se indica a todos los pacientes receptores de TCPH alogénicos con serología positiva para toxoplasmosis de D o R desde el *engraftment* (con evaluación de tolerancia por hemogramas) hasta 6 meses post-trasplante o mientras dure la inmunosupresión, con TMS. En caso de no poder recibir TMS, continúan realizando vigilancia con PCR mientras persista el estado de inmunosupresión celular. <sup>67-68</sup>

**Se inicia terapia temprana o “Preemptive therapy”** en todos los pacientes con PCR positiva

El esquema a emplear será **pirimetamina + clindamicina + ácido fólico** o **pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico**, hasta la negativización de PCR y sin signos de enfermedad.

El **tratamiento de enfermedad por toxoplasmosis** se indica a los pacientes con PCR positiva en sangre con signos y/o síntomas relacionados a enfermedad (sepsis, compromiso SNC, dificultad respiratoria, compromiso ocular), o PCR (+) en LCR con manifestaciones clínicas o radiológicas en SNC o en BAL ante compromiso pulmonar. El tratamiento de elección es **pirimetamina + sulfadiazina** (alternativa **clindamicina** en caso de compromiso hematológico) + **ácido fólico**, durante al menos 6 semanas, con resolución de los síntomas y luego mantener **profilaxis secundaria** mientras dura la inmunosupresión.

Se indica **profilaxis secundaria** a todos los pacientes que han tenido enfermedad por toxoplasma, hasta el final del tratamiento inmunosupresor y con recuento de  $CD4 > 200$  cél./ $\mu$ L con **pirimetamina + sulfadiazina** o **clindamicina + ácido fólico**.

No se realiza vigilancia con PCR en pacientes bajo profilaxis primaria o secundaria efectiva, salvo ante sospecha clínica de reactivación.

Los pacientes que reciben sulfadiazina tienen cobertura para *Pneumocystis jirovecii*.

## **b. Strongyloides stercoralis**

**Prevención de enfermedad y recurrencia:** Los pacientes deberían evitar exposición al suelo u otras superficies que puedan estar contaminadas con heces humanas. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Los pacientes candidatos a TCPH que tienen eosinofilia sin una explicación o que han residido en zonas endémicas o han viajado a estas áreas necesitan estudiarse para strongyloidiasis previo al trasplante. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**



En nuestro medio se debería considerar como uno de los patógenos habituales, por lo que se recomienda siempre solicitar parasitológico en fresco y seriado para descartar la presencia de este parásito. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Las opciones para el **estudio parasitológico** incluyen las muestras seriadas de material fecal y el testeo serológico mediante anticuerpos por ELISA o IFI. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Si el estudio pre-trasplante es positivo se debe indicar tratamiento con **ivermectina**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

No hay evidencia que avale el tratamiento universal, pero algunos centros indican **ivermectina como preemptive therapy**, por el bajo costo de la droga y la buena tolerancia. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

Para prevenir la recurrencia, se debe confirmar el *clearance* del parásito después del tratamiento, teniendo  $\geq 3$  muestras negativas, antes de proceder al TCPH alogénico. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, RECOMENDACIÓN FUERTE)**

## 7. VACUNAS EN RECEPTORES DE TCPH Y SUS CONTACTOS

### a. Receptores de TCPH:

Luego de un TCPH disminuye el título de anticuerpos contra enfermedades inmunoprevenibles. Este déficit puede persistir largo tiempo post-TCPH ya sea autólogo o alogénico, por lo cual es importante conferir inmunidad a través de la vacunación lo antes posible.

Es importante seleccionar el momento adecuado para la vacunación, ya que la respuesta a las vacunas puede verse afectada si se aplican antes de la reconstitución inmune. Por otra parte, no debe posponerse la vacunación innecesariamente.

Tener en cuenta que en receptores de TCPH alogénico se considera que el período de mayor inmunosupresión comprende desde el inicio del TCPH hasta 6 meses posteriores, pudiendo extenderse hasta más de 2 años en presencia de EICH. En el caso de los receptores de TCPH autólogos, el período de mayor inmunosupresión son los primeros 6 meses. <sup>69</sup>

En el caso de pacientes con hipogammaglobulinemia y bajo tratamiento con gammaglobulina supletoria tener en consideración la posible respuesta subóptima, por lo cual es necesaria la evaluación individualizada considerando riesgo-beneficio cuál es el momento más oportuno para su vacunación.



- **Tipos de vacunas:**

- **Vacunas a virus vivos atenuados:**

Los receptores de TCHP tienen contraindicadas las vacunas a gérmenes vivos atenuados a menos que se cumplan con todos y cada uno de los siguientes criterios: <sup>70</sup>

- que hayan transcurrido 24 meses desde el TCHP
- que no presente EICH activa
- con enfermedad de base en remisión
- sin tratamiento inmunosupresor sistémico durante 12 meses, incluidos anticuerpos monoclonales
- sin inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en los últimos 3 meses.

Entre las vacunas a virus vivos atenuados se encuentran: BCG, cólera oral, fiebre amarilla, dengue, fiebre tifoidea oral, herpes zoster (la vacuna formulada con virus vivos atenuados), sarampión-parotiditis-rubeola (triple viral o MMR), varicela, OPV (Sabin), rotavirus, fiebre hemorrágica argentina.

- **Vacunas inactivadas:**

Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados (polio inactivada, hepatitis A y B, coqueluche, gripe, rabia, fiebre tifoidea parenteral), polisacáridas o conjugadas (*Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo, neumococo) y toxoides (tétanos, difteria) pueden ser administradas sin riesgo, aunque es esperable una respuesta subóptima, según el grado de inmunodepresión, y puede presentarse una pérdida temprana de anticuerpos circulantes.

En el caso de pacientes con EICH crónico, estas vacunas pueden aplicarse, pero debe tenerse en cuenta su potencial menor inmunogenicidad.

- **Momento de vacunación (Tabla 3):**

**Consideraciones particulares sobre el esquema base:**

- (1) **Difteria-Tétanos-Pertussis:** Continuar luego con el esquema de vacunación antitetánica habitual (dT cada 10 años). En caso de indicar el esquema primario con doble adultos (dT), indicar una dosis adicional con dpTa (triple acelular).
- (2) **Vacuna Anti H influenzae B:** puede darse combinada con otras vacunas inactivas.
- (3) **VHB:** Medir anticuerpos 1-2 meses post-3<sup>a</sup> dosis. Revacunar con esquema completo si no hay anticuerpos protectores.



**TABLA 3. VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TCPH <sup>71</sup>**

Vacuna	6 meses post-TCPH	12 meses post-TCPH	14 meses post-TCPH	18 meses post-TCPH	24 meses post-TCPH
<b>Difteria-Pertussis-Tétanos</b> <7 años DPT: triple pediátrica >7 años: dTap: triple acelular (1)		1° dosis	2° dosis		3° dosis: puede aplicarse a partir de los 6 meses de la 2° dosis
<b>H. Influenzae B (2)</b>	3 – 6 meses (3 dosis con 1 mes de intervalo)				
<b>Salk</b>		1° dosis	2° dosis		3° dosis
<b>Hepatitis B (3)</b>		1° dosis	2° dosis: puede aplicarse al mes de la 1° dosis		3° dosis: a los 6 meses de la 1° dosis
<b>Pneumococo conjugada 13 valente (PCV13) (4)</b>	3 dosis con intervalo de 1 mes			EICH crónico: dar refuerzo a los 6 meses de la 3° dosis	
<b>Pneumococo polisacárida de 23 serotipos (PPV23) (4)</b> (en >2 años)		En pacientes sin EICHc: dar 1° dosis: a los 6 meses de la última conjugada			2° dosis
<b>Hepatitis A</b>		1° dosis		2° dosis	
<b>Influenza (inactivada)</b>	Anual (5)				
<b>Meningocócica conjugada tetravalente (A, C Y, W135)</b>	A los 6 meses (3 dosis con intervalo de 1 mes en pacientes con EICH ó 2 dosis con intervalo de 2 meses en el resto)				
<b>Meningocócica multicomponente recombinante contra serogrupo B (MenB: Bexero<sup>R</sup>). (6)</b>	2 dosis con 2 meses de intervalo				
<b>Triple viral (sarampión- rubéola- paperas) (7)</b>					1° dosis + refuerzo a los 2 meses (pacientes sin EICHc ni inmunosupresión)
<b>Varicela (7 y 8)</b>					1° dosis + refuerzo a los 2 meses (pac sin EICHc ni inmunosupresión)
<b>HPV (9)</b>		1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis (esquema 0-2 y 6 meses)	



- (4) **Vacunación anti-neumocócica:** 3 dosis de PCV13 (o PCV15) separadas por al menos 1 mes cada una, comenzando 3 a 6 meses post-TCPH (autólogo o alogénico). En caso de disponer, pueden administrarse 3 dosis de PCV20, en lugar de PCV 13 (o PCV15). Se requiere administrar una 4ª dosis de PCV20 a los 6 meses de la última dosis de PCV20 o a los 12 meses del trasplante (lo que ocurra más tarde). En caso de que se haya administrado PCV13 (o PCV15), completar el esquema con la aplicación de vacuna polisacárida de 23 serotipos, para ampliar la cobertura. Indicar la primera dosis de PPV23 a los 6 meses de la 3ª dosis de vacuna conjugada, excepto que el paciente desarrolle EICH crónico. En tal caso, por la baja respuesta que tienen a la vacuna polisacárida, la 4ª dosis a administrar es de vacuna conjugada (ya sea PCV13 o PCV15, o, idealmente con PCV20, en caso de disponibilidad).
- (5) **Virus Influenza:** de por vida. Habitualmente se da 1 dosis en >9 años y 2 dosis en <9 años que reciben por 1ª vez la vacuna. En situaciones de alto riesgo de influenza se podría iniciar la vacunación a los 4 meses post-trasplante. En esta situación aplicar 2 dosis con intervalo de 1 mes. Vacunar también todos los convivientes mientras el paciente lleve menos de 1 año del trasplante o continúe con inmunosupresión, y continuar luego en aquellos con EICHc.
- (6) **Vacuna anti-meningocócica multicomponente recombinante contra serogrupo B (MENB: BEXERO<sup>R</sup>):** Recomendada particularmente en pacientes con EICH, asplenia funcional o anatómica, RT corporal total, tratamiento con eculizumab (anti factor C5).
- (7) **Vacunas a virus vivos atenuados:** partir de los 2 años post-TCPH el paciente puede recibir vacunas a gérmenes vivos si se cumplen las siguientes condiciones: ausencia de EICHc, CD4 >200/mm<sup>3</sup>, ausencia de tratamiento quimioterápico o inmunosupresor (hasta 3 meses de suspendida), enfermedad maligna en remisión. En pacientes que recibieron gammaglobulina terapéutica (no supletoria) se esperará un tiempo de suspendida para indicar las vacunas a virus vivo (varicela, triple viral), que dependerá de la dosis administrada: 8 meses si 300-400 mg/kg, 11 meses si 2 g/kg.
- (8) **Vacuna contra Varicela** (ver ítem 7): Considerar en pacientes seronegativos, o que no hayan tenido varicela ni varicela-zoster. Los pacientes que reciben vacuna contra varicela no tienen que recibir profilaxis contra herpes ni tratamiento con inmunoglobulina porque interfieren en la eficacia de la vacuna por 8-11 meses.
- (9) **HPV:** Los receptores de TCPH tienen mayor riesgo que la población general de cáncer de células escamosas, de cuello uterino, cavidad oral y piel asociados al VPH. Indicar esquema de 3 dosis de vacuna cuadrivalente o nonavalente (0, 2 y 6 meses), a partir de los 11 años de edad, independientemente del antecedente de HPV.



- **Vacuna para COVID 19:**

Los pacientes que recibieron esquema de vacunación pre-TCPH requieren recibir nuevamente el esquema primario post-TCPH (ver **TABLA 4**):

**TABLA 4: VACUNACIÓN COVID-19 EN THPC:**

TIPO DE TRASPLANTE	INICIO DE VACUNACION (esquema primario)	REFUERZOS
Autólogo	3* meses posteriores al TCPH	6 meses
Alogénico sin EICH grave, sin anticuerpos anti-CD20	3-6* meses posteriores al TCPH	6 meses
Alogénico haploidéntico con depleción de células T o ciclofosfamida post-TCPH	3-6* meses posteriores al TCPH, preferible con recuento de células B >50 y LT CD4 >100	6 meses
Alogénico con EICHc leve y/o 0.5 mg/kg de prednisona (o equivalente)	3-6* meses posteriores al TCPH	6 meses
Alogénico con EICHc moderado y/o severo con terapia inmunosupresora más intensiva (esteroides a dosis alta >0.5 mg/kg)	Evaluar caso por caso para elegir el mejor momento para la vacunación	
CAR-T cells	3 meses posteriores a la infusión	6 meses
Pacientes con: -EICHa severo no controlado Grado III-IV -Receptores que han recibido anticuerpos anti-CD20 durante los últimos seis meses Pacientes con aplasia de células B 2aria. a la administración de CAR-T Cells. Terapia reciente con ATG o alemtuzumab.	Posponer la vacunación. En pacientes que reciben anti-CD20 lo ideal es vacunar a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Sin embargo, si hay aumento de casos de COVID en la comunidad y el paciente debe recibir esta medicación a intervalos más frecuentes y por tiempo no establecido, se puede vacunar antes, ya que, aunque la tasa de respuesta humoral es baja, existe respuesta celular. En esos casos se recomienda vacunar lo más alejado posible de la última dosis de rituximab (luego del primer mes de recibirlo) y esperar 1 mes post-vacunación para la siguiente dosis de rituximab.	

\* Evaluar de acuerdo a circulación viral: con baja circulación vacunar a los 6 meses y con alta circulación vacunar a los 3 meses post-TCPH.

**b. Vacunación del donante:** no se recomienda la vacunación de los donantes para la inmunidad pasiva.

**c. Cuidadores:** considerar en forma prioritaria su inmunización.

- **Vacunas en contactos de niños con enfermedades hematooncológicas**

La cobertura vaccinal no se reduce a los pacientes, sino también a los convivientes y al personal de salud que les brinda atención.

Tener **precaución** ante la administración de vacuna contra rotavirus a menores convivientes, extremando las medidas de higiene debido a que se trata de una vacuna que contiene virus vivos, que se eliminan durante semanas por materia fecal.



Se recomienda tener **esquemas completos** con triple viral, triple bacteriana (DTPa en adultos), hepatitis A, varicela en individuos susceptibles, así como la administración anual de vacuna antigripal a todos los convivientes mayores de 6 meses.

- **Vacunación del equipo de salud que asiste a pacientes hematooncológicos**

- Doble bacteriana: esquema completo y refuerzo cada 10 años (idealmente, una dosis de triple bacteriana acelular)
- Triple viral
- Varicela: antecedente de enfermedad, constancia serológica o vacuna
- Hepatitis B
- Hepatitis A
- Antigripal anual

## BIBLIOGRAFIA

1 Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15 (10): 1143-1238

2 Rovira M, Ruiz Camps I. Infecciones en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2007; 5 (7) :477-486.

3 Afeltra J, Calmaggi A, Constantini P, et al. Guías de recomendaciones 2011. Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Hematopoyéticas. *Hematología* 2011; 15 (3): 157-206.

4 Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2001: 392-421.

5 Spitzer T, Anderlini P. New Strategies for the Prevention of *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Other Opportunistic Infections after Stem Cell transplantation. *Blood and Marrow Transplantation Reviews* 2002; 12 (3): 4-10.

6 Hospital Italiano de Buenos Aires. Recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes con Trasplante de células hematopoyéticas (TCHP). Disponible en: <https://docplayer.es/22427104-Recomendaciones-para-la-prevencion-de-infecciones-en-pacientes-con-trasplante-de-celulas-hematopoyeticas-tchp.html>

7 Department of Clinical Haematology, Oxford BMT Programme. Protocol for the management of protective environment for Haematology and Bone Marrow Transplant patients. Disponible en: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/bmt/clin-man/B-6-0-protective-environment.pdf>

8 Ullmann A, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann. Hematol.* 2016; 95: 1435–1455.

9 Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71 (1): 226–236.



- 10 Weber D, Jenq RR, Peled JU, et al. Microbiota disruption induced by early use of broad-spectrum antibiotics is an independent risk factor of outcome after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 845-852.
- 11 Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (9): 822-834.
- 12 Guthrie KA, Yong M, Frieze D, et al. The Impact of a Change in Antibacterial Prophylaxis from Ceftazidime to Levofloxacin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45 (4): 675-681.
- 13 Moreno Camacho A, Ruiz Camps I. Infección nosocomial en el paciente receptor de un trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2014; 32 (6): 386-395.
- 14 Widjajanto PH, Sumadiono S, Cloos J, et al. Randomized double-blind trial of ciprofloxacin prophylaxis during induction treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia in the WK-ALL protocol in Indonesia. *J. Blood Med.* 2013; 4: 1-9.
- 15 Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, et al. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: e94-98.
- 16 Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 995-1004.
- 17 Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 1-17.
- 18 Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López-Medina E, Rosanova MT, Álvarez AM. et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev. Chil. Infectol.* 2021; 38 (6): 857-909. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182021000600857&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000600857&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182021000600857>
- 19 Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Servicio de Epidemiología e Infectología. Diarrea por Clostridium Difficile. Disponible en Intranet: [https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/quias\\_atencion/protocolo/Diarrea\\_por\\_Clostridium\\_difficile.pdf](https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/quias_atencion/protocolo/Diarrea_por_Clostridium_difficile.pdf)
- 20 Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20 (8): 1080-1088.
- 21 Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B et al. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50: 1465-1472.
- 22 Busca A, Pagano A. Antifungal Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2016; 8: 1-12.
- 23 Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan. Servicio de Epidemiología e Infectología. Profilaxis antimicrobiana en pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida. Disponible en Intranet: [https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/quias\\_atencion/protocolo/Profilaxis\\_antimicrobiana\\_en\\_aplasias.pdf](https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/quias_atencion/protocolo/Profilaxis_antimicrobiana_en_aplasias.pdf)
- 24 Blyth C, Gilroy N, Guy S Et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Internal Medicine Journal* 2014; 44: 1333-1349.
- 25 Cordonnier C, Rovira M, Maertens J et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010; 95 (10): 1762-1768.
- 26 Mori G, Diotallevi S, Farina F, et al. High-Risk Neutropenic Fever and Invasive Fungal Diseases in Patients with Hematological Malignancies. *Microorganisms* 2024; 12 (1): 117.
- 27 Agrawal A, Chang P, Feusner J. Twice weekly Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with trimetoprim-sulphamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatric Hematol. Oncol.* 2011; 33: e1-e4.
- 28 Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71 (9): 2397-2404.
- 29 Caselli D, Petris MG, Rondelli R, et al. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in children with cancer. *J. Pediatr.* 2014; 164 (2): 389-92.e1.



- 30 Spitzer T, Anderlini P. New Strategies for the Prevention of *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Other Opportunistic Infections after Stem Cell Transplantation. Disponible en: <https://www.bloodline.net/new-strategies-for-the-prevention-of-pneumocystis-carinii-pneumonia-and-other-opportunistic-infections-after-stem-cell-transplantation/> [Consultado el 12/02/2017].
- 31 Cooley L, Dendle C, Wolf J et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Internal Medicine Journal* 2014; 44: 1350-1363.
- 32 Otto WR, Green A. Antiviral Therapeutics in Pediatric Transplant Recipients. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2022; 36 (1): 125-146.
- 33 Fisher B, Alexander S, Dvorak C, et al. Epidemiology and potencial preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer* 2012; 59: 11-15.
- 34 Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38 (6): 857-909.
- 35 Jaiswal SR, Bhagwati G, Soni M, et al. Prophylactic oseltamivir during major seasonal influenza H1N1 outbreak might reduce both H1N1 and associated pulmonary aspergillosis in children undergoing haploidentical transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2020; 22(5): e13309.
- 36 Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, Comisión de Vacunas. Vacunación Covid-19 en huéspedes inmunocomprometidos. Versión 2, 7 de Julio 2021. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1hUq51blpdMfUSzTPPzKrqehPzai8l6px/view>
- 37 Khawaja F, Chemaly R, Dadwal S, et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CART Cell Recipients: Frequently Asked Questions. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
- 38 Khawaja F, Chemaly RF. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 2019; 104 (7): 1322-1331.
- 39 Teusink-Cross A, Davies SM, Danziger-Isakov L, et al. Restrictive Palivizumab Use Does Not Lead to Increased Morbidity and Mortality in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (10): 1904-1906.
- 40 American Academy of Pediatrics. [Respiratory Syncytial Virus] In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021 [628-636].
- 41 Papanicolaou GA, Dvorak CC, Dadwal S, et al. Practice patterns and incidence of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Multicenter survey of transplant centers in the United States. *Transpl. Infect. Dis.* 2020; 22 (4): e13283.
- 42 Lopez SMC, Michaels MG, Green M. Adenovirus infection in pediatric transplant recipients: are effective antiviral agents coming our way? *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2018; 23 (4): 395-399.
- 43 Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol.* 2018; 28 (3): e1980.
- 44 Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (7): 701-709.
- 45 Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood* 2017; 129 (14): 2033-2037.
- 46 Rafael de la Cámara. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2016; 8 (1): e2016031.
- 47 Chen K, Cheng MP, Hammond SP, et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018; 2: 2159-2175.
- 48 Wu HG, Wu HS, Cheng CN, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus reactivation in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation: A single-institute experience in Taiwan. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 940159.



49 P Daukshus N, Cirincione A, Siver M, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prevention in Adolescent Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2022; 11 (7): 337-340.

50 Imlay HN, Kaul DR. Letermovir and Maribavir for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (1): 156-160.

51 Enok Bonong PR, Zahreddine M, Buteau C, et al. Factors Associated with Post-Transplant Active Epstein-Barr Virus Infection and Lymphoproliferative Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 (3): 288.

52 Enok Bonong PR, Buteau C, Duval M, et al. Risk factors for post-transplant Epstein-Barr virus events in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Pediatr. Transplant.* 2021; 25 (7): e14052.

53 Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016; 101 (7): 803-811.

54 Lindsay J, Yong MK, Greenwood M, et al. Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Med. Virol.* 2020; 30 (4): e2108.

55 Beyar-Katz O, Bitterman R, Zuckerman T, et al. Anti-herpesvirus prophylaxis, pre-emptive treatment or no treatment in adults undergoing allogeneic transplant for haematological disease: systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (2): 189-198.

56 Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2019; 104 (11): 2155-2163.

57 Figueroa C, Epelbaum C, Staciuk R. Infecciones del sistema nervioso central en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Medicina Infantil* 2014; 21 (1): 28-31.

58 Ministerio de Salud Nación. Lineamientos Técnicos. Introducción de la segunda dosis de vacuna contra la varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Argentina, 2021. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-introduccion-de-la-segunda-dosis-de-la-vacuna-contra-varicela>

59 Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73 (1): 12-21.

60 Tan CS, Korálnik J. Virus JC, BK y otros poliomavirus: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En: Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8th. ed. España: Elsevier; 09/2015. Chapter 147; p. 1900e1-1908e3.

61 Schneidewind L, Neumann T, Schmidt CA, et al. Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation-A systematic review. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20 (4): e12914.

62 Martino R, Bretagne S, Einsele H, et al. Early detection of Toxoplasma infection by molecular monitoring of Toxoplasma gondii in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40 (1): 67-78.

63 Meers S, Lagrou K, Theunissen K, et al. Myeloablative Conditioning Predisposes Patients for Toxoplasma gondii Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (8): 1127-1134.

64 Conrad A, Le Maréchal M, Dupont D, et al. A matched case-control study of toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: still a devastating complication. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22 (7): 636-641.

65 Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, et al. Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010-2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (8): 1497-1504.

66 Derouin F, Pelloux H, Meers S et al. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14: 1089-1101.

67 Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2015; 28 (4): 283-292.



68 Nigro MG, Figueroa C, Ledesma BA. Estudio retrospectivo de la aplicación de la amplificación génica cualitativa en muestras biológicas para el seguimiento de la toxoplasmosis en pacientes pediátricos receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev. Argent. Microbiol.* 2014; 46 (1): 24-29.

69 Sociedad Argentina de Infectología - SADI. Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido. Guías de recomendaciones 2023. Estrategias de prevención de infecciones en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sociedad Argentina de Infectología, 2023. Capítulo 15. Inmunizaciones en adultos y niños post TCPH. Autores: Mónaco MA y Salgueira C. Pág. 105-118. Disponible en: <https://sadi.org.ar/publicaciones/item/1709-guias-de-recomendaciones-2023-estrategias-de-prevencion-de-infecciones-en-receptores-de-trasplante-de-celulas-progenitoras-hematopoyeticas>

70 Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): e44-100.

71 Cahn F y Grupo de trabajo: Barcán L, Bonvehí P, Nacinovich F, Vázquez H, Mónaco A, Gentile A, González Ayala S, Geffner J, Cittera G, Villamil A, Tahuil N, Specterman S, Papaginovic M, Uboldí A. Documento de posición vacunación COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos en todas las etapas de la vida. Disponible en: <https://save.org.ar/wp-content/uploads/2023/12/DOCUMENTO-DE-POSICION-VACUNACION-COVID-19-PACIENTES-INMUNOSUPRIMIDOS-EN-TODAS-LAS-ETAPAS-DE-LA-VIDA.pdf>