Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;**29(1)**:40–51

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Revisión

Niños con cáncer e infección viral respiratoria: epidemiología, diagnóstico y posibles tratamientos

Jesús Saavedra-Lozano[a,*], Carmen Garrido[a], Pilar Catalán[b] y Felipe González[a]

[a] *Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[b] *Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 22 de octubre de 2009
Aceptado el 30 de abril de 2010
On-line el 22 de diciembre de 2010

Palabras clave:
Infección viral respiratoria
Cáncer pediátrico
Inmunodeprimido
PCR
Antivirales

RESUMEN

La infección por virus respiratorios adquirida en la comunidad es la causa más frecuente de infección febril en niños, y una causa importante a tener en cuenta en niños con cáncer. A pesar de ello, no existen apenas estudios bien diseñados y controlados en esta población, lo que dificulta conocer la importancia y comportamiento de estos virus en niños inmunocomprometidos así como su manejo. Las nuevas técnicas de diagnóstico en microbiología basadas en PCR abren múltiples oportunidades para realizar un diagnóstico precoz, evitando la diseminación del virus y permitiendo la aplicación de medidas terapéuticas correctas. Por todo ello, parece importante diseñar estudios prospectivos, comparativos para evaluar este tipo de infecciones en niños con cáncer. En esta revisión se recopilan los principales estudios publicados en la literatura, evaluando la epidemiología, diagnóstico y manejo de niños con cáncer e infección por virus respiratorios.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Children with cancer and respiratory viral infection: epidemiology, diagnosis and treatment options

Keywords:
Respiratory viral infection
Pediatric cancer
Immunocompromised patient
PCR
Antivirals

ABSTRACT

Community-adquired respiratory viral infection is the most common cause of febrile infection in children, and an important cause of infection to consider in children with cancer. Nevertheless, there are few well-designed, controlled studies in this population, which makes it difficult to understand the importance, behaviour and management of these viruses in immunocompromised children. New diagnostic techniques in PCR-based microbiology„could provide many opportunities for early diagnosis, preventing the spread of the virus and to implement the correct therapy. It is important to design appropriate prospective studies to assess these types of infections in children with cancer. In this review we analyse the main studies published in the literature, evaluating the epidemiology, diagnosis and management of children with cancer and respiratory viral infection.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en la población infantil, siendo la incidencia en España de 2 casos/1.000 nacidos vivos, lo que supone 800 nuevos casos al año. El pronóstico del cáncer infantil ha mejorado en las últimas décadas como consecuencia de la optimización de las estrategias terapéuticas, sin embargo, las infecciones continúan siendo una causa importante de morbimortalidad en esta población[1,2]. Aproximadamente un tercio de los niños con tumores sólidos o hematológicos y neutropenia asociada a quimioterapia presentan un episodio febril[3], aumentando al 75-90% (según acondicionamiento) en los 30 días siguientes al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)[1,2]. En relación con las infecciones asociadas a fiebre y neutropenia, los avances en los últimos años se han centrado, sobre todo, en las infecciones bacterianas y fúngicas, con especial énfasis en la identificación de factores de riesgo en estos niños y protocolos de tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro[4], existiendo menos avances en el conocimiento de la infección viral.

La infección por virus respiratorios adquirida en la comunidad es la causa más frecuente de infección febril en niños y una causa importante a tener en cuenta en niños con cáncer y sospecha de

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jesaave@yahoo.es (J. Saavedra-Lozano).

0213-005X/$ – see front matter © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.eimc.2010.04.011

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

infección[5]. Además, la diseminación de estos virus se realiza por vía aérea y por contacto, lo que hace que la transmisión a niños con cáncer se produzca con mucha facilidad[6,7]. Resulta llamativo, sin embargo, los pocos estudios prospectivos, apropiadamente realizados, encontrados en la literatura que hayan analizado adecuadamente la infección viral respiratoria en niños con cáncer, lo que podría deberse a una infravaloración de su papel en estos pacientes, a una terapia viral poco efectiva hasta la fecha, y a las limitaciones diagnósticas para la detección de virus, situación que está cambiando en los últimos años. Así, recientemente estamos viendo un mayor reconocimiento de estas infecciones como causa de importante morbimortalidad y fracaso de injerto en pacientes inmunodeprimidos (ID)[8–11].

Asimismo, se desconoce la importancia de las infecciones virales tras el uso de nuevas terapias, concretamente tratamientos biológicos en el cáncer, con aumento del riesgo de infección por la inmunosupresión asociada. Entre los más usados en pediatría, rituximab, que ha demostrado utilidad en linfomas B, produce hipogammaglobulinemia mantenida, siendo los estudios controvertidos respecto al aumento de infecciones oportunistas, y concretamente, no hay estudios que demuestren aumento de infección por virus respiratorios en niños[12,13].

Epidemiología

Estudios realizados en la década de los noventa del siglo xx describen algún tipo de infección viral respiratoria en un tercio de los episodios febriles que sufren los niños con cáncer, siendo el rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenza (VPI) y adenovirus, los más frecuentemente implicados[14,15]. Estos estudios utilizan como métodos diagnósticos el cultivo viral y la detección de antígenos virales. En un estudio epidemiológico retrospectivo español reciente en niños con cáncer, el VRS fue el virus respiratorio aislado con más frecuencia (42%), seguido de influenza (29%), adenovirus (17%) y VPI (12%)[16]. No obstante, este estudio tiene la limitación de presentar sólo 24 aislamientos en un periodo de 14 años, lo cual lo hace, probablemente, menos representativo. En este estudio, el número de niños con infección respiratoria de vías bajas (IRVB) fue de cuatro casos (21%), tres de ellos por VRS y uno por influenza. Dos niños fallecieron, ambos con infección por VRS.

Tras el desarrollo de *nuevas técnicas diagnósticas* se ha visto un aumento de resultados positivos para virus respiratorios y que otros virus podrían también tener un impacto importante en la población ID, como es el caso del rinovirus, cuyo papel anteriormente no se conocía bien. Así, un estudio prospectivo realizado en Finlandia en niños con leucemia hospitalizados por fiebre detectó una infección respiratoria viral en 61 de los 138 (44%) procesos febriles estudiados[10]. En este estudio se utilizaron como métodos diagnósticos el cultivo viral y la detección antigénica por medio de inmunofluorescencia (IF) para algunos virus, y métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para otros. Las muestras analizadas se obtuvieron mediante exudado nasal[10]. Los virus más frecuentemente detectados fueron rinovirus (51% de aislamientos), VRS (25%), bocavirus humano (BVh), VPI e influenza (11% cada uno). Otros virus aislados con menos frecuencia fueron adenovirus (5%) y coronavirus (2%). No hubo ningún aislamiento de metapneumovirus (MTPh). La mayoría de los casos (78%) fueron adquiridos en la comunidad. Sólo hubo dos casos (3,9%) que progresaron a neumonía (VRS y rinovirus), con dos fallecimientos (ambos con rinovirus aislado: uno con una sepsis bacteriana y otro con aspergilosis invasiva). Christensen et al[17] analizaron de forma prospectiva 250 episodios febriles en niños con leucemia, con un aislamiento protector estricto, detectando virus únicamente en un 6% de los casos (13% con infección dual viral-bacteriana) mediante técnicas de PCR en secreciones nasofaríngeas, siendo el rinovirus, nuevamente, el más frecuentemente aislado (todo el año), seguido del VRS (primavera-invierno). La mayoría de estas infecciones no progresaron a neumonía y la mortalidad fue baja (un caso de neumonía por VRS). La linfopenia fue un factor de riesgo de hospitalización.

Un estudio prospectivo reciente para investigar infección por virus respiratorios como posible agente causal en 90 episodios de neutropenia febril en niños, compara métodos diagnósticos convencionales detectando un agente infeccioso en el 29% de los episodios, aumentando los resultados positivos hasta un 60% de los casos con la utilización de PCR, quedando por aclarar el significado de estos hallazgos[18].

Algo importante a tener en cuenta a la hora de evaluar este tipo de infecciones es que la mayoría de los estudios realizados se han basado en diagnósticos de pacientes hospitalizados, lo que podría infraestimar la frecuencia y sobreestimar la gravedad[11]. Estudios prospectivos recientes en adultos hablan de que cada paciente ID puede presentar dos infecciones virales respiratorias al año[19], que podrían correlacionarse con la prevalencia de los virus circulantes en la comunidad[20].

La infección por virus respiratorios en niños que han recibido un *TPH, autólogo o alogénico*, está igualmente poco estudiada, y se necesitan estudios prospectivos para conocer la epidemiología, relevancia y manejo de estos virus, así como para analizar la fiabilidad de las nuevas técnicas diagnósticas.

Estudios retrospectivos en niños trasplantados previos al uso de PCR describen una incidencia de infección por virus respiratorios del 11%, con una mortalidad alrededor del 10-14% (VPI, adenovirus, influenza y VRS son los virus más frecuentes)[21,22]. En los niños que recibieron un TPH alogénico el riesgo de infección viral fue 5 veces mayor. Este riesgo también se vio aumentado en el caso de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) grado 3-4. La progresión a neumonía aumentó cuando la infección ocurrió en los 30 primeros días post-trasplante[21–23].

Estudios prospectivos más recientes utilizando cultivo viral y PCR como métodos diagnósticos describen una frecuencia del 21% de infección por virus respiratorios en niños trasplantados, incluyendo virus como el MTPh y el rinovirus entre los agentes causales[24,25]. En estos estudios se demuestra que las técnicas de PCR detectan la infección de forma más precoz y en mayor porcentaje. Así, el VRS es el virus más frecuente implicado en infección respiratoria alta (IRVA) e IRVB en los 30 días siguientes al TPH, siendo otros virus respiratorios encontrados en este periodo influenza, VPI, adenovirus y rinovirus, este último con un papel controvertido en cuanto a causa de morbi-mortalidad o coinfección[10]. El MTPh se describe como agente causal más tardío. El coronavirus y el BVh se han descrito también en TPH en niños y adultos desde el uso de la PCR[10,26].

Por otro lado no hay que olvidar que, a pesar de presentar un aislamiento de virus respiratorios, estos niños pueden presentar una infección bacteriana grave. En la tabla 1 se resumen los estudios epidemiológicos más relevantes en niños con cáncer e infección viral respiratoria.

Conocer el *periodo de incubación* de las infecciones por virus respiratorios es esencial para la investigación, el control de la infección nosocomial y el uso de antivirales de forma precoz. Estos periodos no se conocen bien en la población pediátrica sana, existiendo aún menos datos en niños con cáncer[27].

La *eliminación viral* tras una infección aguda por parte de pacientes ID parece ser más prolongada que en la población general, y puede ocurrir sin sintomatología asociada[28]. Esto es especialmente importante en niños ingresados por la posibilidad de diseminación y aparición de brotes en zonas hospitalarias con pacientes ID[8,9], los cuales podrían presentar una frecuencia más elevada de adquisición nosocomial de estas infecciones (50-80% de pacientes expuestos), lo que puede prolongar la estancia hospitalaria[29]. No obstante, se ha visto en algunos estudios pediátricos que la

Tabla 1
Estudios epidemiológicos de infecciones virales respiratorias en niños con cáncer

Referencia	Año	Tipo de estudio	Patología base	N° episodios	Edad (meses)	Métodos diagnósticos	Infección respiratoria viral	Virus (% de aislamientos)
Wood	1985	Prospectivo Seg: 5 años	Leucemia, fiebre	204	65	Detección Ag Cultivo	46%	Rinovirus: 47% VRS: 26% VPI: 16% Influenza: 11% ADV: 0%
Long	1987	Retrospectivo	LLA y otras neoplasias	272	75	Detección Ag Cultivo Serología	29% Mortalidad: 2%	ADV: 32% VPI: 25% Rinovirus: 20% Influenza: 15% VRS: 7%
Arola	1995	Prospectivo Seg: 1,4 años	Quimioterapia Fiebre	75	96	Detección Ag Cultivo Serología	37%	Rinovirus: 41% VRS: 19% VPI: 16% ADV, influenza: 12%
Mottonen	1995	Prospectivo Controlado Seg: 2 años	LLA, fiebre	Casos: 15 Control: 26 164 episodios	88	Detección Ag Cultivo Serología	26% Casos: 5,2/1000 Controles: 2,4/1000	VPI: 42% ADV: 19% Influenza: 12% Rinovirus, VRS: 4%
Lujan-Zilbermann	2001	Retrospectivo Seg: 1 año	TPH, infección viral respiratoria	32 (281 TPH)	10	Detección Ag Cultivo	11% infección resp. 25% nosocomial 28% neumonía (7 VPI, 3 ADV, 1 influenza) Mortalidad: 9% (influenza, VPI, ADV)	VPI: 47% ADV 19% Influenza 17% RSV: 14%
Bredius	2004	Prospectivo	TPH, síntomas respiratorios	10	69	Detección Ag Cultivo PCR	80% aislamiento viral Neumonía: 10% Mortalidad: 0%	VPI: 50% Adenovirus: 25% Influenza, rinovirus, MTPh: 12%
Christensen	2005	Prospectivo Seg: 1 año	Cáncer, fiebre	250		PCR	8% Mortalidad: 7% (VRS)	Rinovirus: 47% VRS: 27% Influenza, VPI, MTPh: 7%
Tager	2006	Prospectivo	LLA, fiebre y neutropenia	44	80	Detección Ag	25% Neumonía: 63% Mortalidad: 9% (VRS)	VPI: 46% VRS, influenza: 27% ADV: 18% Infección dual: 18%
de Mezerville	2006	Retrospectivo	TPH	27	44	Detección Ag Cultivo PCR	Mortalidad: 30%	ADV
Mendoza-Sánchez	2006	Retrospectivo	Quimioterapia	27	52	Detección Ag Cultivo	Neumonía: 21% (VRS: 3/influenza:1) Mortalidad: 7% (VRS)	VRS: 42% Influenza: 29% ADV: 17% VPI: 12% Coronavirus: 2% MTPh: 0%
Koskenvuo	2008	Prospectivo	Leucemia, fiebre	138	70	Detección Ag Cultivo PCR	44% Neumonía: 1,5% (VRS y rinovirus) Mortalidad: 1,5% (rinovirus)	Rinovirus: 51% VRS: 25% Influenza, VPI, BVh:11%

ADV:adenovirus; Ag:antígeno; BVh:bocaviru humano; LLA:leucemia aguda linfoblástica; MTPh: metapneumovirus humano; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Seg:seguimiento; TPH:trasplante precursores hematopoyéticos; VRS: virus respiratorio sincitial; VPI: virus parainfluenza.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

infección nosocomial es menos frecuente que la adquirida en la comunidad[10]. Igualmente, esta eliminación prolongada podría ser un factor favorecedor de aparición de resistencias durante el tratamiento según algunos modelos animales experimentales[30]. A pesar de todo lo comentado, en el estudio de Koskenvuo et al ya no se detectó la eliminación de virus respiratorios en un 85,2% de niños con leucemia entre 1-11 días después del aislamiento inicial[10]. Con todo lo analizado, parece prudente que todo niño que ingrese con sospecha de infección viral respiratoria en una planta con pacientes ID, permanezca en una habitación individual con medidas de aislamiento adecuadas hasta que no se detecte eliminación viral, o, incluso, durante toda su hospitalización[29].

Co-infección viral

La detección de más de un virus y su significado es otra pregunta que se plantea de forma más frecuente con las nuevas técnicas de PCR. Así, el estudio de Koskenvuo et al encuentra coinfección en un 19,7% de los aislamientos, especialmente de rinovirus-VRS, aunque no se especifica sobre el curso clínico o la mayor gravedad de estos niños[10]. El rinovirus es uno de los virus cuya frecuencia ha aumentado de forma significativa con las nuevas técnicas diagnósticas, detectándose en muchas ocasiones como co-infección con otros virus, no estando bien descrito en el TPH cuándo causa infección verdadera o eliminación asintomática[25]. El BVh es otro virus respiratorio en el que la tasa de co-infección supera el 50% en algunos estudios[31,32], por lo que su detección en vía respiratoria debe interpretarse con precaución[10], y plantea dudas sobre el significado patológico de este nuevo virus. Por otro lado, el MTPh parece predisponer a una enfermedad más grave cuando se detecta junto con VRS (situación muy frecuente), como se describe en un estudio prospectivo reciente realizado en niños inmunocompetentes[33]. El coronavirus produce neumonía con poca frecuencia y se ha visto co-infección con otros virus, por lo que, cuando se detecta conviene descartar otras infecciones asociadas[34,35]. Por último, adenovirus, con frecuencia puede co-existir con CMV, *Aspergillus* o bacterias, lo que empeora el pronóstico, sobre todo en TPH, donde podría producir retraso o fracaso en el prendimiento medular[36].

Infección dual viral-bacteriana

Otro punto de interés en el que el uso de la PCR podría ser de gran utilidad sería conocer la frecuencia de infección viral asociada a infección bacteriana en niños oncológicos, la cual parece oscilar entre 9-13% de los episodios de fiebre y neutropenia[10,17,18,37]. El interés de estas infecciones mixtas en niños se justifica por la posibilidad de que cursen con una clínica más grave, una respuesta más lenta al tratamiento antibiótico, y unos valores más elevados de la proteína C reactiva, lo que puede conllevar un manejo más agresivo, con más cambios y asociaciones de antibióticos, más días de hospitalización y retrasos de quimioterapía, sin un beneficio en la evolución clínica[18].

En el futuro, cuando los estudios aclaren la causalidad del aislamiento viral y la clínica, el uso de métodos diagnósticos rápidos podría permitir una utilización más adecuada de antimicrobianos y un manejo individualizado en los niños ID.

Entre los *factores de riesgo* descritos para una evolución más grave destacan la *linfopenia y la edad < 2 años*[38,39], mientras que la neutropenia no parece predecir la gravedad. Nichols et al, también objetivan que la presencia de linfopenia en adultos con TPH aumenta el riesgo de una infección grave por influenza[28]. Otros factores de riesgo para el desarrollo de infección respiratoria grave incluyen el *periodo precoz post-TPH*, especialmente si es alogénico, y la *EICH*[11]. Sung et al, en un estudio realizado en niños con leucemia mieloide aguda (LMA) en el que comparan prevalencia y características de infecciones bacterianas, fúngicas y virales en relación con diferente intensidad de la terapia, encuentran que durante la fase de inducción existe una mayor incidencia de infección en niños con una terapia intensiva comparado con un tratamiento estándar (14% vs 3,9%, $p < 0{,}001$, para el caso de infecciones virales)[40]. Así, el Grupo COG (*Childrenïs Oncology Group*) ha recomendado recientemente incluir la *LMA* como factor de riesgo de gravedad en infección por VRS[41]. Por último, este tipo de infecciones podrían asociarse con rechazo agudo o crónico en receptores de trasplante[42], aunque no existe una evidencia de causalidad en todos los casos.

A continuación, se resumen algunas características epidemiológicas relevantes de los diferentes virus respiratorios en niños ID.

Influenza

El virus influenza produce una importante morbimortalidad, siendo más elevada en pacientes ID[8,9]. Se ha visto que los pacientes con TPH presentan un mayor riesgo de complicaciones[8,9,28] y de desarrollo de neumonía[8], con una media de infección de 29 días tras el trasplante[25]. Así, un estudio reciente en niños con cáncer previo al TPH e infección por influenza objetivó una IRVB en el 13% de los mismos, aunque no hubo mortalidad[43]. Respecto al riesgo de diseminación, depende de varios factores, que incluyen edad (mayor en niños), exposición (mayor en la comunidad que en hospital), niveles de inmunidad (infección previa, vacunación), grado de inmunodeficiencia y magnitud de la epidemia. La prevalencia estimada en receptores de trasplantes no parece ser diferente a la población general (2-29% vs 5-20%, respectivamente)[8,9,44]. Como con otros virus, se ha visto que el tiempo de eliminación puede ser prolongado en relación con el grado de inmunosupresión y el tratamiento. De esta manera, se ha visto que el tiempo de eliminación, más prolongado en pacientes ID, puede acortarse con el tratamiento antiviral. Así, en un estudio en adultos, el tiempo medio de eliminación fue de 6,7 días para TPH autólogo, 11,1 días para TPH alogénico, 9,7 días en caso de TPH tratado con inhibidores M2 y 7,5 días si el tratamiento se realizó con inhibidores de neuraminidasa (NA)[28].

VRS

Es un virus con una alta incidencia en infecciones respiratorias en niños, especialmente entre octubre y marzo, coincidiendo durante varios meses con el virus influenza[45]. En pacientes con cáncer se ha aislado durante todo el año[25]. En niños y adultos con TPH es la causa más frecuente de IRVA/B[25], con frecuencia en los primeros 30 días pos-trasplante[46]. El VRS es una causa muy importante de morbimortalidad en pacientes ID[8,9,47], sin embargo, en un estudio reciente en niños con cáncer donde aislaron 39 infecciones por VRS (23% nosocomial), ninguno de los pacientes falleció como consecuencia de esta infección, aunque un niño con LMA requirió ventilación mecánica[48]. En un 64% de los casos la quimioterapia tuvo que aplazarse, con las consecuencias negativas que esto conlleva. Además, el virus siguió aislándose hasta 43 días después en algunos niños. Dos niños fueron tratados con ribavirina oral y uno con una dosis IV de palivizumab, sin observarse cambios en el curso clínico de la infección. En otro estudio más reciente, realizan una revisión de la prevalencia y mortalidad relacionada con VRS en niños con LMA durante la fase de neutropenia, encontrando una prevalencia en época epidémica del 0-2,2% en la fase de inducción, y del 0,6-2,5% en la de consolidación[41]. La mortalidad atribuible al VRS la cifran en un 10%. En este estudio no describen el método diagnóstico utilizado, comentando los autores que la prevalencia podría ser mayor. El desarrollo de neumonía en un estudio retrospectivo de 58 niños con cáncer u otras inmunodeficiencias e infección por VRS fue de un 28%[38], con una mortalidad relacionada con el VRS de un 31% y una mortalidad global de un 8,6% (todos con neumonía). Todas estas cifras podrían estar sobreestimadas por colonización por VRS, dado que la eliminación del VRS en paciente ID es más prolongada[8,9]. Por último, el diagnóstico de VRS antes del acondi-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

cionamiento suele retrasarlo, aunque no parece que exista un riesgo de progresión de la neoplasia[20].

VPI

Existen 4 cepas, siendo el VPI-3 el más frecuente en pacientes trasplantados[35]. El VPI produce varios tipos de infecciones respiratorias a lo largo de todo el año[8,9], con una media de tiempo pos-trasplante de 2 meses[47]. La infección puede complicarse con pancitopenia, síndrome de Guillain-Barré, parotiditis o encefalomielitis, con una progresión a neumonía de un 44%[25]. La mortalidad aumenta en casos de neumonía, de co-patógenos asociados o de ventilación mecánica, siendo de alrededor del 35%[25,47]. Los pacientes ID pueden excretar durante mucho tiempo el virus, y se ha descrito infección nosocomial en unidades de trasplante y clínicas en niños y adultos[47,49]. También se han encontrado casos de pacientes trasplantados infectados por VPI sin clínica acompañante[50], lo que hace difícil saber con exactitud su patogenicidad.

MTPh

El MTPh es un virus respiratorio cada vez más reconocido como patógeno en personas inmunocompetentes e ID. Su epidemiología y curso clínico son similares a los del VRS[51–56], normalmente en niños más mayores (6-12 meses). Se detecta entre un 6-40% de niños con infección respiratoria. En un estudio se objetivó que hasta un 25% de las infecciones respiratorias en trasplante de pulmón en adultos y un 14% de niños sanos hospitalizados se produjeron por MTPh[35]. Williams et al detectaron MTPh en el 20% de 248 muestras de secreciones nasofaríngeas de niños sanos con neumonías filiadas como idiopáticas[57]. En el TPH la máxima incidencia ocurre entre los 40-144 días pos-trasplante. En un estudio retrospectivo y prospectivo en 1.899 pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos, el MTPh se detectó en 51 casos (2,7%), de los cuales 19 eran niños[58], siendo la frecuencia de aislamiento mayor en niños que en adultos (4,5% vs 2,2%). La clínica fue de tos y fiebre en la mayoría de casos, 43% tenían neutropenia y 61% linfopenia, con alteraciones radiológicas en el 55% de los pacientes. En los casos de TPH la mayoría se infectaron pasados 12 meses del mismo. En este estudio no se objetivó mortalidad, aunque sí se ha visto en otros casos[51,56].

Rinovirus

Existen más de 100 serotipos de este virus. Es la causa más importante de catarro común en niños y adultos, con una incidencia máxima entre el final de la primavera y el principio del otoño[35]. El rinovirus parece ser la causa más frecuente de infección respiratoria viral en ID, con una gravedad que va de IRVA a neumonía grave[19,59,60], aunque puede existir una eliminación viral prolongada sin clínica ni progresión a IRVB[59,60]. Estudios prospectivos en niños con cáncer por medio de técnicas de PCR han objetivado una frecuencia alta de detección de este virus, aunque la morbimortalidad no parece muy elevada[10,17], y podría ser menor que en adultos, aunque no está bien estudiado[37]. En el TPH no está bien descrito cuándo causa infección y cuándo se trata de co-infección o eliminación asintomática[25].

Adenovirus

Es el virus ADN respiratorio más importante, del que existen 51 tipos diferentes, recientemente clasificados en 6 especies (A-F)[36]. Asimismo, se ha descrito un nuevo serotipo (serotipo 14) con importante virulencia, implicado en infección grave de vía respiratoria inferior en niños y adultos sanos[61]. La infección por adenovirus suele ser autolimitada y afectar con más frecuencia al tracto respiratorio, gastrointestinal o conjuntiva, según el serotipo, y su incidencia no es estacional. La transmisión se produce por contacto o por inhalación, así como por exposición a tejidos infectados o sangre, con un periodo de incubación entre 2 días y 2 semanas[35]. La eliminación de la faringe de adultos inmunocompetentes con catarro común oscila entre 1-3 días, mientras que es de hasta 3-6 semanas de la faringe o heces de niños con infección respiratoria. La eliminación en pacientes ID parece ser más prolongada, habiéndose descrito infección nosocomial en unidades de trasplante[62]. Se cree que este virus puede permanecer de forma latente en el organismo, habiéndose detectado meses o años después de la infección aguda. En pacientes ID el adenovirus puede producir infección específica de un órgano o infección diseminada, y presentar alta mortalidad[36]. La incidencia en TPH varía entre el 3-47%[63–66], siendo más elevada en TPH alogénico (8,5-30% vs 2-12%)[63], en niños vs adultos (31-47% vs 13,6%)[63,66,67], en pacientes que reciben muestras con depleción de células T (45 vs. 11%)[39,68], y en pacientes con EICH[65,69,70]. Se ha visto en estudios retrospectivos que la mayor parte de las infecciones se producen en los primeros 100 días pos-trasplante (mediana 36-90 días), lo que indicaría reactivación frecuente[36,64–66,68–71]. En niños se ha visto una incidencia más tardía de neumonía que en adultos (mediana 7 meses)[25]. Un estudio en adultos demostró que sólo en el 10% de pacientes con neumonía existía colonización nasofaríngea previa, lo que indicaría que la mayor parte de las neumonías se producen a través de viremia[65]. El adenovirus puede detectarse en múltiples fluidos y secreciones, pero sólo en suero (PCR) predice la enfermedad diseminada[72]. Esta infección puede tener una alta mortalidad sin tratamiento (26%), pudiendo alcanzar un 50-80% en el caso de neumonía o infección diseminada[36].

Coronavirus

Existen 5 coronavirus humanos clínicamente significativos, uno de ellos responsable del síndrome de la infección respiratoria aguda grave (SARS)[35,73]. En general, producen IRVA[34,35], aunque se han descrito casos en niños sanos con IRVB, especialmente lactantes[34]. En pacientes ID también se han descrito casos de IRVB, algunos, incluso letales[35,74]. Coronavirus 229E se ha detectado en adolescentes y adultos con TPH y clínica de fiebre, tos e infiltrados pulmonares, produciendo en algunos pacientes derrame pleural, neumotórax, e incluso fracaso multiorgánico[75].

BVh

En el año 2005 Allender et al describen, mediante PCR, un nuevo parvovirus humano, previamente desconocido[31,76]. El nombre deriva de dos virus de este género descritos en animales, un virus bovino (bo) y un virus canino (ca). Los estudios publicados hasta el momento demuestran que el virus tiene una distribución mundial[32,77]. El BVh se ha detectado durante todo el año, sin embargo, parece más frecuente entre octubre y febrero[32]. El BVh inicialmente se detectó en el tracto respiratorio, preferentemente en niños pequeños, causando infección respiratoria alta y sibilancias, y con frecuencia neumonía, sobre todo en menores de 2 años[32,77]. Un estudio prospectivo español en niños inmunocompetentes concluye que produce bronquiolitis en niños mayores que el VRS, menos fiebre que adenovirus y más hipoxemia que rinovirus[78]. Su papel en pacientes ID se desconoce, aunque se ha descrito un caso de infección diseminada en un niño en las primeras semanas tras TPH[26]. Igualmente, se han descrito 3 niños con leucemia linfoblástica aguda en los que se detectó BVh en las secreciones respiratorias en diferentes episodios febriles. Uno de los niños presentó 5 episodios febriles consecutivos en los que se objetivo BVh, y sólo en una ocasión acompañado de otro virus respiratorio (rinovirus)[79]. Este virus, inicialmente encontrado en el tracto respiratorio, se ha objetivado también en heces y en suero[26].

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de las distintas infecciones virales respiratorias puede ser diferente en pacientes ID respecto a personas sanas, no existiendo un cuadro clínico característico; es decir,

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

producen sintomatología indistinguible entre ellos[8,9,11]. Así, por ejemplo, con frecuencia podrían no presentar fiebre. Igualmente, sobre la base de la revisión de la literatura, parece obvio que producen una mayor morbilidad en pacientes ID[11]. Estos virus pueden dar lugar a cuadros clínicos muy variados que incluyen laringitis, cuadros pseudogripales, infección respiratoria de vías altas, bronquitis y croup. Además, en estos pacientes, las infecciones respiratorias virales inducen un aumento del riesgo de desarrollo de neumonía, sobreinfección bacteriana, aspergilosis invasiva y muerte[8,9,80].

Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones respiratorias virales se basa fundamentalmente en *4 pruebas*: serología, cultivo viral, detección antigénica y técnicas moleculares o de PCR, habiendo sido hasta hace poco el cultivo el método de referencia. Dado el riesgo de diseminación y de desarrollo de complicaciones, pensamos que a todo niño oncológico con fiebre o síntomas respiratorios, especialmente si ingresa, se le debería realizar una detección viral en secreciones respiratorias. La *serología* no suele ser útil en este tipo de niños, dado que la respuesta serológica puede ser pobre, y suele ser necesaria una detección en fase convaleciente. En el caso del *cultivo viral*, para alcanzar un diagnóstico amplio conviene utilizar varias líneas celulares inoculadas ya que se aumenta la sensibilidad comparado con una sola línea celular[81–83], variando la sensibilidad y el tiempo de positividad para cada virus[82–84]. Hay que tener en cuenta que existen virus como el coronavirus, el MTPh y el BVh que no crecen bien en cultivo, por lo que son importantes otras técnicas diagnósticas. Una variante del cultivo celular es el *shell vial,* donde la muestra se inocula sobre las líneas celulares, se centrifuga y pasadas 24-48 horas se tiñen con anticuerpos monoclonales. En general, la sensibilidad es mejor que las técnicas rápidas, aunque varía dependiendo del virus, siendo mayor para VRS y menor para adenovirus y VPI[85]. *Detección antigénica.* Lo más rápido y cómodo son las *detecciones rápidas de antígeno por medio de inmunocromatografía, ELISA o IF,* aunque su sensibilidad podría ser más baja en paciente trasplantados, especialmente de muestras nasales comparadas con muestras de lavado broncoalveolar (BAL)[11]. De hecho, algunos estudios en adultos[86] y niños[26] han objetivado una mayor sensibilidad en muestras obtenidas de secreciones de vías respiratorias bajas para el diagnóstico de estas infecciones, lo que podría ser especialmente importante cuando existe neumonía. A pesar de todo, es bien sabida la mayor rentabilidad de las muestras respiratorias de vías altas en niños, lo que, junto a la dificultad de obtención sistemática de muestras de vías respiratorias bajas, ha llevado a muchos investigadores a la utilización de muestras de vías respiratorias altas para el diagnóstico[10,17,18]. Existen varias mezclas de anticuerpos (Ac) para detectar varios virus a la vez, los cuales pueden usarse en shell vial, en cultivo o directamente en muestras de pacientes[87]. También existen Ac individuales para tinción específica de cada virus.

Técnicas moleculares

A pesar de que estas pruebas tienen una buena rentabilidad, las técnicas de *PCR* parecen tener una sensibilidad superior en pacientes ID, especialmente en co-infecciones[74], tanto en niños como en adultos, y tienen la ventaja de poder analizar un gran número de virus respiratorios con una sola muestra[10,17,19,74,88–93]. De esta manera, probablemente la incidencia de infección respiratoria en pacientes oncológicos haya sido infraestimada[92]: las técnicas de PCR parecen ser un 20-50% y un 46% más sensibles que el cultivo viral y la detección por IF, respectivamente[11]. En el estudio pediátrico de Koskenvuo et al, el diagnóstico por PCR fue superior a las otras técnicas diagnósticas, especialmente para el rinovirus[10]. Por otro lado, en los últimos años, gracias a estas técnicas de PCR, se han detectado nuevos virus que pasaban inadvertidos con otras técnicas, cuya significación clínica e implicaciones no se conoce bien. Es el caso del MTPh, coronavirus (incluidos SARS, NL63, HKU1, implicados en IRVB) y BVh, entre otros. Desde el desarrollo de estas técnicas de *PCR*, la diferenciación y el diagnóstico de la etiología en infecciones respiratorias en pacientes ID, muy difícil en la mayoría de las ocasiones[10], puede verse facilitada. En este sentido, podría ser importante la medición de la *carga viral* por medio de PCR en secreciones respiratorias, aunque los estudios son hasta el momento escasos. En un trabajo reciente en 119 niños sanos hospitalizados por infección respiratoria aguda, se objetivó una correlación casi significativa entre la carga viral del BVh y la gravedad de la infección, mientras que esta correlación no se objetivó para el VRS ni rinovirus[94]. En otro estudio en adultos con cáncer la mediana de carga viral en secreciones respiratorias de VRS en muestras nasofaríngeas fue de 6,9 log copias/ml cuando el virus se detectaba en cultivo y de 7,3 log copias/ml cuando el VRS se detectaba por determinación antigénica. Así, una carga viral inferior a este umbral podría no ser detectada más que con técnicas moleculares[92][93]. Gerna *et al* realizan mediciones de carga viral de rinovirus mediante PCR en niños inmunocompetentes e ID encontrando que, cuando la carga viral es $\geq 10^6$ copias ARN/ml en muestras nasofaríngeas o de BAL, el rinovirus puede causar infección grave de vías respiratorias altas o bajas, mientras que si la carga viral es media o baja, lo que ocurre sobre todo en ID, puede representar sólo colonización viral[95]. Así, sería importante definir el umbral de carga viral que indique relación entre aislamiento y clínica, y nos permita determinar la fiabilidad de estas nuevas técnicas diagnósticas frente a las técnicas tradicionales.

Existen varias pruebas basadas en técnicas de PCR para la detección de virus respiratorios comercializados en la actualidad, incluso con excelente sensibilidad en pacientes ID[88,89,96]. Algunas de estas pruebas incluyen PCR multivirus, aunque hay pocos análisis comparativos entre ellas. Algunas de estas técnicas utilizan una PCR-ELISA, y han demostrado una mayor sensibilidad que las pruebas de IF y cultivo en todos los virus analizados[97], manteniendo buena especificidad, incluso en niños[85]. En la actualidad, algunas de ellas incluyen también la detección de MTPh y de BVh.

Se han desarrollado nuevas técnicas basadas en PCR utilizando diferentes métodos para la detección y cuantificación del producto amplificado, que simplifican el procedimiento, y que también permiten un diagnóstico múltiple. Una de ellas es el panel respiratorio Multi-Code PLx (EraGen Biosciences Inc) que utiliza PCR asociado a métodos específicos de marcar el ADN para poder detectarlo, y técnicas de hibridación, y que puede detectar, al menos, 17 virus[96]. Luminex Inc (Austin, TX) ha creado la tecnología Luminexĭs xMAP®, basada en microesferas de colores para distinguir los diferentes productos obtenidos, capaces de detectar hasta 20 virus respiratorios a la vez. Recientemente la FDA americana ha aprobado el panel respiratorio viral xTAG® basado en esta técnica, que también está disponible en Europa. Aunque los datos sobre sensibilidad y especificidad son escasos todavía, podrían ser prometedores[98]. Otras compañías han desarrollado técnicas de PCR basadas en electroforesis fluorescente con un programa específico de lectura que también han demostrado una mayor sensibilidad que las técnicas tradicionales en muestras respiratorias de niños ingresados[99]. En el momento actual, todas estas técnicas están muy desarrolladas, muchas de ellas semiautomatizada, con una menor carga de trabajo de laboratorio frente a cultivos virales, mucho más laboriosos. Aunque su precio en la actualidad sea superior al de los cultivos celulares, es probable que su rentabilidad en ciertas circunstancias sea favorable por la posibilidad de evitar el consumo de otros recursos asociados, algo que habrá que seguir analizando. Otros métodos diagnósticos, como los *microarrays,* se están com-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

parando con la determinación por PCR de infecciones respiratorias en niños, con buenos resultados preliminares[100]. Estas técnicas más novedosas permiten, además, realizar un subtipaje de los virus.

En conclusión, se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos basados en tecnología molecular, capaces de detectar de forma rápida, sensible y específica un gran número de virus respiratorios con una sola muestra, algunos con buenos resultados en niños, y que podrían ser una herramienta muy útil en el futuro en el manejo de niños oncológicos con fiebre o clínica respiratoria. Es importante validar todas estas técnicas más novedosas con la clínica de los pacientes ya que, en ciertas ocasiones, podrían corresponderse con infecciones subclínicas, eliminaciones prolongadas o simplemente restos genéticos intracelulares sin trascendencia patogénica[18].

Tratamiento

Los datos sobre el tratamiento antiviral en niños ID con una infección viral respiratoria son escasos, y se comentan a continuación brevemente con cada virus específico. Siempre que sea posible se debe disminuir la inmunosupresión o retrasar el siguiente ciclo de quimioterapia o TPH. En la tabla 2 se exponen los estudios sobre tratamiento más representativos en niños y adultos. La figura 1 muestra un posible algoritmo de manejo de estos niños.

Influenza

La escasa experiencia que se tiene con este virus se refiere a los virus estacionales que han estado circulando hasta ahora, careciendo de datos con el nuevo virus influenza A H1N1. La mortalidad en pacientes ID parece ser más elevada (17-43%)[8,9,25], especialmente cuando cursa con neumonía[28] y en co-infecciones bacterianas[25,43], pero podría disminuir con el uso de antivirales[8,9,11,25,28,101,102], aunque no se han llevado a cabo estudios controlados[11,25]. Así, el 18% de los pacientes no tratados desarrollaron neumonía, frente al 13% de los tratados con rimantadina y el 0% de los tratados con oseltamivir[28]. Además, se ha visto que unas dosis más elevadas de inhibidores de NA podrían aclarar el virus más rápidamente en pacientes ID[11]. Se especula que en este tipo de pacientes un tratamiento más prolongado, quizás hasta la eliminación del virus de las vías respiratorias, podría ser más beneficioso, como podría serlo iniciar el tratamiento más allá de las 48 horas dada la dinámica del virus en pacientes ID[11].

El tratamiento con antivirales, tanto con inhibidores M2 (influenza A) como, especialmente, con inhibidores de NA, ha demostrado una disminución de los síntomas en niños sanos, así como del tiempo de su eliminación[103,104], pero no hay estudios adecuados en niños con cáncer. El aumento de resistencias del virus de la gripe frente a todos los antivirales debido a un uso desmesurado podría ser un problema en el futuro. La aparición de resistencias se ha objetivado, incluso, intratratamiento[105]. Finalmente, tanto la vacuna anual con virus inactivados al sujeto (quizá con menor efectividad[106]), y, especialmente, a la familia y personal sanitario, como la quimioprofilaxis con antivirales en situaciones de alto riesgo, podrían disminuir la transmisión del virus influenza a estos niños[11].

VRS

No existen estudios adecuadamente realizados para poder dar recomendaciones definitivas respecto al tratamiento de la infección por VRS. Una revisión del año 2006 concluyó que no existía evidencia de la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina (IG) anti-VRS en niños hospitalizados con IRVB por VRS[107]. Por otro lado, aunque otra revisión del efecto del tratamiento con ribavirina en niños con IRVB por VRS tampoco alcanzó un poder suficiente para demostrar eficacia de forma global, cuando se analizaron estudios más seleccionados, se vio que el tratamiento con ribavirina podría reducir los días de ventilación mecánica y hospitalización, así como las sibilancias recurrentes secundarias a largo plazo[108]. Un estudio en niños sanos hospitalizados con bronquiolitis por VRS analizó la evolución clínica tras la administración de palivizumab IV vs placebo objetivando una disminución de los días de hospitalización y de necesidad de O_2 en el grupo de palivizumab, aunque no alcanzó significación estadística en posible relación con el tamaño de la muestra[109].

La mayoría de los estudios de tratamiento en pacientes con cáncer son retrospectivos y observacionales, con diferentes combinaciones de IGIV, palivizumab y ribavirina[25]. Khanna et al especulan sobre la posible eficacia clínica y virológica de ribavirina oral en adultos con neoplasias hematológicas comparándolo con controles históricos con ribavirina en aerosol[92]. En la revisión de la literatura que realizan encuentran que los pacientes tratados con ribavirina progresan de IRVA a IRVB un 32% frente al 68% de los casos no tratados, no pudiendo sacar ninguna conclusión respecto a la mortalidad[92]. Otro estudio en fase I objetiva un mortalidad baja (17%) de pacientes con TPH y neumonía por VRS que reciben Ac monoclonales contra VRS asociado a ribavirina en aerosol[110]. El único estudio randomizado para evaluar el tratamiento de ribavirina en aerosol en adultos con TPH e IRVA por VRS tuvo que detenerse debido a la lentitud de reclutamiento[111]. En este estudio se objetivó una disminución de la carga viral en secreciones respiratorias en pacientes tratados frente a un aumento en pacientes no tratados, sin diferencias clínicas.

Respecto al *tratamiento en niños ID*, la evidencia es también escasa. Un estudio retrospectivo en 26 pacientes con TPH (la mayoría < 16 años) objetivó una mortalidad del 19% asociada a infección por VRS, sin diferencias entre pacientes tratados con alguna combinación de ribavirina en aerosol/IV e IGIV. Un 15% de los pacientes presentó un fracaso de injerto en probable relación con esta infección[112]. Un estudio reciente, retrospectivo, realizado por Chávez-Bueno y colaboradores, analizó el uso de palivizumab en 31 niños con neoplasias, enfermedad cardíaca o prematuridad, encontrando una mortalidad global muy baja (6,4%). El 80%, además, recibieron ribavirina[113]. DeVicenzo et al unos años antes habían visto en un estudio prospectivo realizado en niños con TPH que recibieron Ac anti-VRS, asociado o no a ribavirina en aerosol, una mortalidad del 9%[46]. En cuanto al uso de ribavirina oral, un estudio reciente en 30 niños en tratamiento con quimioterapia ± TPH autólogo o alogénico a los que se realizó vigilancia frente a VRS por medio de IF directa, detectó 6 casos positivos (todos con neumonía), de los cuales, 5 se trataron con ribavirina oral e IGIV con buena evolución. Los autores hacen hincapié en la baja mortalidad en estos niños cuyo tratamiento se inició de forma precoz[114]. Por último, otro estudio retrospectivo en niños con TPH e infección por VRS a los que se administró palivizumab IV, no objetivó beneficio en el desarrollo de neumonía ni en mortalidad[115]. Al igual que con otras infecciones respiratorias, la mortalidad en niños con infección VRS podría ser menor que en adultos, y el tratamiento precoz, antes del desarrollo de neumonía grave, asociarse con un mejor pronóstico[11]. La profilaxis con palivizumab utilizada por algunos centros en pacientes con TPH no cuenta con una evidencia definitiva sobre su eficacia[11,25], aunque un estudio reciente sugiere que la profilaxis tras TPH en niños podría disminuir un 10% la mortalidad por este virus[116]. Existen nuevos tratamientos en diferentes fases de estudio, incluyendo el anticuerpo monoclonal motavizumab, que se ha comparado con palivizumab en niños, con buenos resultados preliminares[117].

Tabla 2
Estudios más representativos sobre tratamiento de infecciones virales respiratorias en pacientes con cáncer

Referencia	Año	Tipo de estudio	Tipo y n° pacientes	Etiología	Tratamiento	Desarrollo neumonía	Mortalidad	Observaciones
Niños								
DeVicenzo	2000	Prospectivo	11 TPH	VRS	Ac anti-VRS (Respigam®) y RBV aerosol		9,1%	
Fuller	2006	Metaanálisis	Niños hospitalizados Estudios: 4	VRS	PVZ vs Tratamiento soporte			No se demostró eficacia
De Fontbrune	2007	Retrospectivo	40 TPH	VRS	PVZ: 19 tratamiento sintomático	56% en ambos grupos	2,5% No diferencias entre grupos	Grupo de PVZ podría ser más grave
Ventre	2007	Metaanálisis	Niños < 6 meses con IRVB	VRS	RBV aerosol vs placebo	- 3 estudios (116)	4 estudios (158)	RBV podría tener efecto beneficioso en tiempo en VM y hospitalización
		Estudios controlados	Estudios: 12			Progresión RBV 7,1%; placebo 18,3% - 3 estudios (104) Ventilación mecánica: RBV ↓ 1,9 días hosp.	RBV: 5,8% Placebo: 9,7%	
Chávez-Bueno	2007	Retrospectivo	15 niños. Neoplasias, cardiopatías, prematuridad	VRS	PVZ ± RBV (80%)		6,3%	
Tasian	2008	Retrospectivo No comparativo	Niños: 24 Cáncer No TPH	Influenza	Oseltamivir: 63%	13%	0%	15% bacteremia 40% retraso Qt
Goossen	2009	Metaanálisis	Niños (708) con cáncer y Qt Estudios: 9	Influenza Qt vs no Qt o niños sanos	Vacuna	Menor inmunogenicidad (25-50% vs 50-89%)		No EA graves Estos niños pueden generar respuesta pero no sabemos si protectora.
Adultos								
McCarthy	1999	Retrospectivo	26 TPH	VRS	RBV aerosol o IV ± IGIV		19%	No diferencias
Boeckh	2001	Prospectivo Fase I	15 TPH 3 IRVA 12 IRVB	VRS	PVZ ± RBV aerosol	No progresión de IRVA	17%	PVZ bien tolerado
Machado	2003	Prospectivo	179 TPH y síntomas respiratorios	VRS: 27 Influenza: 41	RBV aerosol Oseltamivir o amantadina	RSV: 55% Influenza: 7,3%	1,5% (VRS): no tratamiento	RBV se combinó con IGIV
Nichols	2004	Retrospectivo	62 TPH y síntomas respiratorios	Influenza	Oseltamivir Rimantadina	Total: 19% Placebo: 18% Rimant: 13% Oseltamivir: 0%	10% IRVA: 3% IRVB: 28%	
Machado	2004	Prospectivo	66 TPH y síntomas respiratorios	39 influenza	Oseltamivir	5%	0%	65% en primavera y verano
Boeckh	2007	Prospectivo Randomizado	14 TPH e IRVA	VRS	RBV aerosol vs placebo	- 11% RBV - 40% placebo		No se demostró beneficio por los pocos pacientes
Torres	2007	Retrospectivo	52 leucemia e infección VRS	VRS IRVA: 25 IRVB: 27	RVB aerosol	RVB: 68% No RBV: 96%		RBV: factor independiente de progresión a neumonía
Khanna	2008	Retrospectivo	34 neoplasias hematológicas	VRS IRVA: 22 IRVB: 12	Varios: RBV oral, IGIV, PVZ	22% progresión	18%	10 pacientes tratados. No se demostró eficacia ↓ carga viral

EA: efectos adversos; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; IRVA = infección respiratoria de vías altas; IRVB: infección respiratoria de vías bajas; PVZ: palivizumab; Qt: quimioterapia; RVB: ribavirina; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

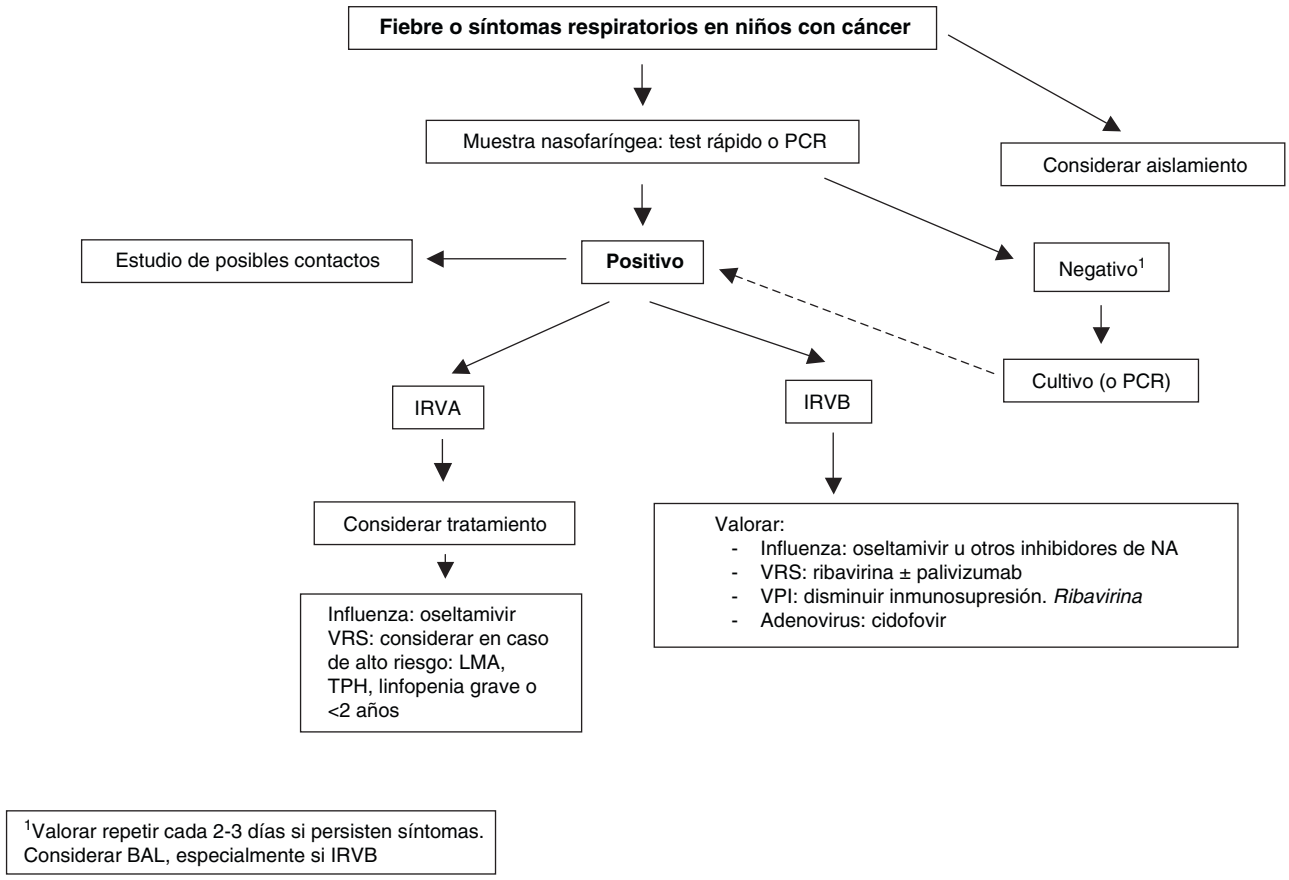

Figura 1. Propuesta de algoritmo de evaluación y tratamiento en niños con cáncer y posible infección respiratoria. Adaptado de Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:368–74.

VPI

Existen casos anecdóticos de tratamiento con ribavirina en pacientes ID (JSL, primer autor, tiene alguna experiencia con ribavirina IV en niños ID), aunque, en general, no parece que el tratamiento con este antiviral en aerosol, con o sin IGIV, tenga ningún impacto en la mortalidad de pacientes con TPH y neumonía por VPI[25,47]. Otros antivirales más específicos están en fase de investigación.

MTPh

No existe tratamiento, aunque ribavirina parece tener cierta actividad antiviral, y existe algún caso tratado con éxito combinando ribavirina e inmunoglobulinas[118].

Rinovirus

Pleconaril, antiviral con actividad frente a picornavirus, no está comercializado.

Adenovirus

Se ha usado ribavirina IV de forma exitosa para el tratamiento de la infección diseminada por adenovirus en niños y adultos, sin embargo, hacen falta estudios con un mayor número de pacientes para poder sacar conclusiones[25]. Igualmente, se han descrito casos de pacientes con TPH con infección por adenovirus tratados con éxito con cidofovir, aunque hay que tener en cuenta su posible toxicidad renal y de médula ósea[25,65,119]. Un estudio pediátrico prospectivo en receptores de TPH demostró una baja mortalidad (19%) tras una vigilancia semanal prolongada de los pacientes y tratamiento precoz con ribavirina, o cidofovir como segunda línea[39]. En este estudio la mortalidad se relacionó directamente con linfopenia, y sólo 4 niños (19%) aclararon el virus sin recuperación de los linfocitos[39]. Otro estudio retrospectivo en niños con TPH e infección grave por adenovirus objetivó una curación clínica y virológica en un 80-90% cuando se administró cidofovir frente a un 50-62% en niños con tratamiento sintomático[66]. La mortalidad en el primer grupo fue de un 10% comparado con un 50% en el segundo grupo. Por último, un estudio en el que se administró tratamiento de anticipación con cidofovir a niños con TPH y alto riesgo de infección por adenovirus no objetivó ningún fallecimiento[120].

Coronavirus

No existe tratamiento para esta infección, con la posible excepción de interferón. Así, en un estudio abierto en adultos, interferon-α asociado a corticoides mejoró la oxigenación y aceleró la resolución de infiltrados pulmonares comparado con pacientes tratados sólo con corticoides[121]. En la actualidad existen estudios con un inhibidor de proteasa[35].

BVh

No existe información sobre posibles tratamientos para la infección por este virus.

Conclusiones

- Las infecciones respiratorias virales parecen ser una causa frecuente de fiebre en niños con cáncer.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

- La detección precoz con técnicas de alta sensibilidad como aquéllas basadas en PCR, permitirían un diagnóstico precoz de estas infecciones, evitando la diseminación del virus y la aplicación de las medidas terapéuticas adecuadas. Dado que las IRV parecen más frecuentes y graves en el periodo post-trasplante, parece importante la aplicación de medidas más estrictas de aislamiento durante este tiempo.
- A pesar de que existen estudios contradictorios, la morbimortalidad parece superior en estos pacientes, especialmente en caso de IRVB, y, quizás, el tratamiento precoz en ciertas infecciones respiratorias en estos niños, más frente al virus influenza, y quizá VRS y adenovirus, podría tener un efecto beneficioso en su evolución clínica.
- Es importante determinar en el futuro el papel de cada detección viral en procesos clínicos y patológicos, e identificar criterios que nos permitan saber el estado de infección aguda, crónica o portador. Igualmente, podría existir la posibilidad de un manejo sin antibióticos (menos agresivo) de niños con cáncer, gravemente ID, en los que se diagnostica una infección respiratoria, aunque en un porcentaje de niños no desdeñable se objetiva una infección dual.
- Se necesitan estudios prospectivos, controlados, y bien diseñados, para resolver todas estas incógnitas planteadas, como el espectro de las infecciones virales, factores de riesgo, pronóstico y posibles tratamientos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gurney JG BM. Epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo PA, editor. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2006. p. 1–13.
2. Walst TJ RE, Groll AH. Infection complications in pediatric cancer patients. En: Pizzo PA, editor. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2006. p. 1269–329.
3. Patrick CC, Zilbermann JL. Opportunistic Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. En: Feigin RD, editor. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 1, 5th ed. Sunders WB; 2004. p. 982–91.
4. Wicki S, Keisker A, Aebi C, Leibundgut K, Hirt A, Ammann RA. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? Pediatr Blood Cancer. 2008;51:778–83.
5. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. J Pediatr. 2009;154:91–5.
6. Sandrock C, Stollenwerk N. Acute febrile respiratory illness in the ICU: reducing disease transmission. Chest. 2008;133:1221–31.
7. Patrozou E, Mermel LA. Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset? Public Health Rep. 2009;124:193–6.
8. Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? Curr Opin Infect Dis. 2002;15: 355–67.
9. Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant. 2005;10:312–9.
10. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:974–80.
11. Ison MG. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses in the setting of bone marrow transplantation. Curr Opin Oncol. 2009;21:171–6.
12. Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. Ann Oncol. 2006;17:1424–7.
13. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:193–7.
14. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Salmi TT. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:690–4.
15. Mottonen M, Uhari M, Lanning M, Tuokko H. Prospective controlled survey of viral infections in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. Cancer. 1995;75:1712–7.
16. Mendoza Sánchez MC, Ruiz-Contreras J, Vivanco JL, Fernandez-Carrion F, Baro-Fernandez M, Ramos JT, et al. Respiratory virus infections in children with cancer or HIV infection. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:154–9.
17. Christensen MS, Nielsen LP, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer: a prospective RT-PCR and PCR-based 12-month study. Pediatr Blood Cancer. 2005;45:945–51.
18. Lindblom A, Bhadri V, Soderhall S, Ohrmalm L, Wong M, Norbeck O, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. J Clin Virol. 2010;47:234–7.
19. van Kraaij MG, van Elden LJ, van Loon AM, Hendriksen KA, Laterveer L, Dekker AW, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. Clin Infect Dis. 2005;40:662–9.
20. Peck AJ, Corey L, Boeckh M. Pretransplantation respiratory syncytial virus infection: impact of a strategy to delay transplantation. Clin Infect Dis. 2004;39:673–80.
21. Lujan-Zilbermann J, Benaim E, Tong X, Srivastava DK, Patrick CC, DeVincenzo JP. Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2001;33:962–8.
22. Veys P, Owens C. Respiratory infections following haemopoietic stem cell transplantation in children. Br Med Bull. 2002;61:151–74.
23. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28: 479–84.
24. Bredius RG, Templeton KE, Scheltinga SA, Claas EC, Kroes AC, Vossen JM. Prospective study of respiratory viral infections in pediatric hemopoietic stem cell transplantation patients. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:518–22.
25. Collaco JM, Gower WA, Mogayzel Jr PJ. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. Pediatr Blood Cancer. 2007;49:117–26.
26. Schenk T, Strahm B, Kontny U, Hufnagel M, Neumann-Haefelin D, Falcone V. Disseminated bocavirus infection after stem cell transplant. Emerg Infect Dis. 2007;13:1425–7.
27. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009;9:291–300.
28. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:1300–6.
29. Tager FM, Zolezzi RP, Folatre BI, Navarrete CM, Rojas PJ. Infección por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: estudio prospectivo. Rev Chilena Infectol. 2006;23:118–23.
30. Ison MG, Mishin VP, Braciale TJ, Hayden FG, Gubareva LV. Comparative activities of oseltamivir and A-322278 in immunocompetent and immunocompromised murine models of influenza virus infection. J Infect Dis. 2006;193:765–72.
31. Kahn J. Human bocavirus: clinical significance and implications. Curr Opin Pediatr. 2008;20:62–6.
32. Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. J Infect Dis. 2006;194:1283–90.
33. Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:406–12.
34. Heugel J, Martin ET, Kuypers J, Englund JA. Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:753–5.
35. Ison MG, Rosenber ES. RNA respiratory viruses. En: Hayden RT, editor. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*. Washington DC: ASM Press; 2009. p. 141–60.
36. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2006;43:331–9.
37. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Mixed bacterial-viral infections in septic children with leukemia. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:1133–6.
38. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. Pediatrics. 2008;121:235–43.
39. Kampmann B, Cubitt D, Walls T, Naik P, Depala M, Samarasinghe S, et al. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2005;130: 595–603.
40. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. Cancer. 2009;115:1100–8.
41. Sung L, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Lange BJ, Woods WG, et al. Respiratory syncytial virus infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:784–6.
42. Fischer SA. Emerging viruses in transplantation: there is more to infection after transplant than CMV and EBV. Transplantation. 2008;86: 1327–39.
43. Tasian SK, Park JR, Martin ET, Englund JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2008;50:983–7.
44. Apalsch AM, Green M, Ledesma-Medina J, Nour B, Wald ER. Parainfluenza and influenza virus infections in pediatric organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 1995;20:394–9.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

45. Peters TR, Crown Jr JE. Respiratory sincytial virus. En: Long SS, editor. *Principles and Practice in Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 112–6.
46. DeVincenzo JP, Hirsch RL, Fuentes RJ, Top Jr FH. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of lower respiratory tract infection in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation - a compassionate use experience. Bone Marrow Transplant. 2000;25:161–5.
47. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. Blood. 2001;98:573–8.
48. Simon A, Schildgen O, Panning M, Bode U, Eis-Huebinger AM. Respiratory syncytial virus infection in patients with cancer: still more questions than answers. Clin Infect Dis. 2008;46:1933–4, author reply 1934–5.
49. Piralla A, Percivalle E, Di Cesare-Merlone A, Locatelli F, Gerna G. Multicluster nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: a phylogenetic study. Haematologica. 2009;94:833–9.
50. Peck AJ, Englund JA, Kuypers J, Guthrie KA, Corey L, Morrow R, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. Blood. 2007;110:1681–8.
51. Cane PA, van den Hoogen BG, Chakrabarti S, Fegan CD, Osterhaus AD. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. Bone Marrow Transplant. 2003;31:309–10.
52. Dare R, Sanghavi S, Bullotta A, Keightley MC, George KS, Wadowsky RM, et al. Diagnosis of human metapneumovirus infection in immunosuppressed lung transplant recipients and children evaluated for pertussis. J Clin Microbiol. 2007;45:548–52.
53. Debiaggi M, Canducci F, Sampaolo M, Marinozzi MC, Parea M, Terulla C, et al. Persistent symptomless human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. J Infect Dis. 2006;194:474–8.
54. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. Clin Infect Dis. 2004;38:983–90.
55. van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. Pediatr Infect Dis J. 2004;23: S25–32.
56. Williams JV, Martino R, Rabella N, Otegui M, Parody R, Heck JM, et al. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. J Infect Dis. 2005;192:1061–5.
57. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N Engl J Med. 2004;350:443–50.
58. Kamboj M, Gerbin M, Huang CK, Brennan C, Stiles J, Balashov S, et al. Clinical characterization of human metapneumovirus infection among patients with cancer. J Infect. 2008;57:464–71.
59. Ison MG, Hayden FG, Kaiser L, Corey L, Boeckh M. Rhinovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients with pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;36:1139–43.
60. Kaiser L, Aubert JD, Pache JC, Deffernez C, Rochat T, Garbino J, et al. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1392–9.
61. Lewis PF, Schmidt MA, Lu X, Erdman DD, Campbell M, Thomas A, et al. A community-based outbreak of severe respiratory illness caused by human adenovirus serotype 14. J Infect Dis. 2009;199:1427–34.
62. Michaels MG, Green M, Wald ER, Starzl TE. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. J Infect Dis. 1992;165:170–4.
63. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. En: Hayden RT, editor. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*. Washington DC: ASM Press; 2009. p. 129–40.
64. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK, et al. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;23:277–82.
65. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston KV, et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. Clin Infect Dis. 2001;32:871–6.
66. Muller WJ, Levin MJ, Shin YK, Robinson C, Quinones R, Malcolm J, et al. Clinical and in vitro evaluation of cidofovir for treatment of adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2005;41:1812–6.
67. Howard DS, Phillips IG, Reece DE, Munn RK, Henslee-Downey J, Pittard M, et al. Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 1999;29:1494–501.
68. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. Blood. 2002;100:1619–27.
69. Runde V, Ross S, Trenschel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Kohler K, et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. Bone Marrow Transplant. 2001;28:51–7.
70. de Mezerville MH, Tellier R, Richardson S, Hebert D, Doyle J, Allen U. Adenoviral infections in pediatric transplant recipients: a hospital-based study. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:815–8.
71. Morfin F, Boucher A, Najioullah F, Bertrand Y, Bleyzac N, Poitevin-Later F, et al. Cytomegalovirus and adenovirus infections and diseases among 75 paediatric unrelated allogeneic bone marrow transplant recipients. J Med Virol. 2004;72:257–62.
72. Echavarria M, Forman M, van Tol MJ, Vossen JM, Charache P, Kroes AC. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. Lancet. 2001;358:384–5.
73. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol. 2005;79:884–95.
74. Rovida F, Percivalle E, Zavattoni M, Torsellini M, Sarasini A, Campanini G, et al. Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory viruses in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital. J Med Virol. 2005;75:336–47.
75. Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2003;37:929–32.
76. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:12891–6.
77. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. J Infect Dis. 2006;194:1276–82.
78. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Pozo F, Carvajal O, Perez-Brena P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:677–80.
79. Koskenvuo M, Mottonen M, Waris M, Allander T, Salmi TT, Ruuskanen O. Human bocavirus in children with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Pediatr. 2008;167:1011–5.
80. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood. 2002;100:4358–66.
81. Barenfanger J, Drake C, Mueller T, Troutt T, O'Brien J, Guttman K. R-Mix cells are faster, at least as sensitive and marginally more costly than conventional cell lines for the detection of respiratory viruses. J Clin Virol. 2001;22:101–10.
82. St George K, Patel NM, Hartwig RA, Scholl DR, Jollick Jr JA, Kauffmann LM, et al. Rapid and sensitive detection of respiratory virus infections for directed antiviral treatment using R-Mix cultures. J Clin Virol. 2002;24:107–15.
83. Weinberg A, Brewster L, Clark J, Simoes E. Evaluation of R-Mix shell vials for the diagnosis of viral respiratory tract infections. J Clin Virol. 2004;30:100–5.
84. Dunn JJ, Woolstenhulme RD, Langer J, Carroll KC. Sensitivity of respiratory virus culture when screening with R-mix fresh cells. J Clin Microbiol. 2004;42:79–82.
85. Kehl SC, Henrickson KJ, Hua W, Fan J. Evaluation of the Hexaplex assay for detection of respiratory viruses in children. J Clin Microbiol. 2001;39:1696–701.
86. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter BB, Whimbey E. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. J Clin Microbiol. 1996;34:1649–53.
87. Landry ML, Ferguson D. SimulFluor respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunofluorescence staining. J Clin Microbiol. 2000;38:708–11.
88. Roghmann M, Ball K, Erdman D, Lovchik J, Anderson LJ, Edelman R. Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;32:1085–8.
89. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. J Virol Methods. 2005;126:53–63.
90. Gruteke P, Glas AS, Dierdorp M, Vreede WB, Pilon JW, Bruisten SM. Practical implementation of a multiplex PCR for acute respiratory tract infections in children. J Clin Microbiol. 2004;42:5596–603.
91. Weinberg A, Zamora MR, Li S, Torres F, Hodges TN. The value of polymerase chain reaction for the diagnosis of viral respiratory tract infections in lung transplant recipients. J Clin Virol. 2002;25:171–5.
92. Khanna N, Widmer AF, Decker M, Steffen I, Halter J, Heim D, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. Clin Infect Dis. 2008;46:402–12.
93. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. J Clin Microbiol. 2006;44: 2382–8.
94. Jansen RR, Schinkel J, Dek I, Koekkoek SM, Visser CE, de Jong MD, et al. Quantitation of respiratory viruses in relation to clinical course in children with acute respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:82–4.
95. Gerna G, Piralla A, Rovida F, Rognoni V, Marchi A, Locatelli F, et al. Correlation of rhinovirus load in the respiratory tract and clinical symptoms in hospitalized immunocompetent and immunocompromised patients. J Med Virol. 2009;81:1498–507.
96. Nolte FS, Marshall DJ, Rasberry C, Schievelbein S, Banks GG, Storch GA, et al. MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses. J Clin Microbiol. 2007;45:2779–86.
97. Liolios L, Jenney A, Spelman D, Kotsimbos T, Catton M, Wesselingh S. Comparison of a multiplex reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. J Clin Microbiol. 2001;39:2779–83.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

98. Krunic N, Yager TD, Himsworth D, Merante F, Yaghoubian S, Janeczko R. xTAG RVP assay: analytical and clinical performance. J Clin Virol. 2007;40 Suppl 1:S39–46.
99. Erdman DD, Weinberg GA, Edwards KM, et al. GeneScan reverse transcription-PCR assay for detection of six common respiratory viruses in young children hospitalized with acute respiratory illness. J Clin Microbiol. 2003;41:4298–303.
100. Raymond F, Carbonneau J, Boucher N, Robitaille L, Boisvert S, Wu WK, et al. Comparison of automated microarray detection with real-time PCR assays for detection of respiratory viruses in specimens obtained from children. J Clin Microbiol. 2009;47:743–50.
101. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, da Rocha IF, Sturaro D, Dulley FL, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34:111–4.
102. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, Santos MF, da Rocha IF, Sturaro D, et al. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31:695–700.
103. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:410–7.
104. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:127–33.
105. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet. 2004;364:759–65.
106. Goossen GM, Kremer LC and van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006484.
107. Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD004883.
108. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD000181.
109. Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top Jr FH, Connor EM. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:707–12.
110. Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, Crawford SW, Balsley J, Corey L. Phase 1 evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. J Infect Dis. 2001;184:350–4.
111. Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernandez H, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2007;44:245–9.
112. McCarthy AJ, Kingman HM, Kelly C, Taylor GS, Caul EO, Grier D, et al. The outcome of 26 patients with respiratory syncytial virus infection following allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;24:1315–22.
113. Chavez-Bueno S, Mejias A, Merryman RA, Ahmad N, Jafri HS, Ramilo O. Intravenous palivizumab and ribavirin combination for respiratory syncytial virus disease in high-risk pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:1089–93.
114. Anak S, Atay D, Unuvar A, Garipardic M, Agaoglu L, Ozturk G, et al. Respiratory syncytial virus infection outbreak among pediatric patients with oncologic diseases and/or BMT. Pediatr Pulmonol. 2010;45:307–11.
115. de Fontbrune FS, Robin M, Porcher R, Scieux C, de Latour RP, Ferry C, et al. Palivizumab treatment of respiratory syncytial virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007;45:1019–24.
116. Thomas NJ, Hollenbeak CS, Ceneviva GD, Geskey JM, Young MJ. Palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus mortality after pediatric bone marrow transplantation: a decision analysis model. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29:227–32.
117. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. Pediatrics. 2010;125:e35–51.
118. Bonney D, Razali H, Turner A, Will A. Successful treatment of human metapneumovirus pneumonia using combination therapy with intravenous ribavirin and immune globulin. Br J Haematol. 2009;145:667–9.
119. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31:481–6.
120. Anderson EJ, Guzman-Cottrill JA, Kletzel M, Thormann K, Sullivan C, Zheng X, et al. High-risk adenovirus-infected pediatric allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients and preemptive cidofovir therapy. Pediatr Transplant. 2008;12:219–27.
121. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho S H., et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. Jama. 2003;290:3222–8.