



Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo

Marlis Täger F., Paola Zolezzi R., Isabel Folatre B., Maritza Navarrete C. y Juana Rojas P.

Universidad Austral de Chile

Facultad de Medicina
Instituto de Pediatría (MTF, PZR).
Instituto de Hematología (PZR, IFB)

Hospital Clínico Regional Valdivia

Servicio de Pediatría, Unidad de
Hemato-Oncología (IFB)
Laboratorio Central, Sección de
Virología (MNC)
Laboratorio Central (JRP).

Financiamiento: Fondo
Andrómaco para la Investigación
Médica APERTUS 2002.

Recibido: 24 agosto 2005
Aceptado: 4 abril 2006

Correspondencia a:

Marlis Täger Frey
mtager@uach.cl

Respiratory virus infections in children with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia: A prospective study

Respiratory viruses are the most common infections in healthy children. The impact of these infections in cancer patients has been only recently recognized in Chile. *Aim:* To establish the frequency and epidemiological-clinical profile of respiratory virus infections in children younger than 15 years of age with acute lymphoblastic leukemia requiring hospitalization due to a febrile neutropenic episode. *Methods:* All children < 15 years of age requiring hospitalization in the Regional Hospital of Valdivia, Chile, with cancer, fever and neutropenia between November 1 2002 and October 31 2004 were studied. Nasopharyngeal aspirate were obtained and tested by direct immunofluorescent assays for influenza A-B virus, parainfluenza virus type 1, 2, 3, respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus. *Results:* Respiratory viruses were detected in 25% of 44 febrile neutropenia episodes occurring in 25 patients. Viruses detected were, influenza (3/11), parainfluenza (3/11) RSV (2/11), adenovirus (1/11), parainfluenza + RSV (1/11), and parainfluenza + adenovirus (1/11). Four (36%) of cases were nosocomial. Respiratory symptoms were present in 9 children, seven of whom had inferior respiratory tract symptoms. One patient died of persistent RSV infection, agranulocytosis and extensive bilateral pneumonia. *Conclusions:* Respiratory viruses were detected in 25% of febrile neutropenic episodes in children with ALL. This high detection rate together with the frequent involvement of the lower respiratory tract and the possibility of death strongly favors the inclusion of respiratory virus diagnostic tests in the evaluation of these children during autumn and winter season.

Key words: respiratory virus, febrile neutropenia, acute lymphoblastic leukemia.

Palabras claves: virus respiratorios, neutropenia febril, leucemia linfoblástica aguda.

Introducción

Las infecciones son una de las principales causas de muerte en pacientes inmunocomprometidos¹. Tradicionalmente se considera que tanto bacterias como hongos constituyen las etiologías infecciosas más comunes de las enfermedades respiratorias bajas en este grupo de pacientes. Sin embargo, en los últimos años los avances en las técnicas de diagnóstico viral han permitido reconocer a los virus respiratorios como agentes etiológicos significativos de patologías respiratorias agudas, causando importante morbimortalidad². En hospederos inmunocomprometidos estas infecciones tienen mayor duración y gravedad. A diferencia de lo que ocurre en la población sana, se observa una mayor tendencia a comprometer el aparato respiratorio inferior derivando en traqueobronquitis, bronquiolitis o neumonías de rápida evolución, con complicaciones pulmonares graves

y potencialmente letales, a veces no precedidas por sintomatología respiratoria alta^{2,3}.

Estudios extranjeros describen altas frecuencias de infección viral en pacientes con neoplasias hematológicas y síntomas respiratorios: 37% en niños⁴ y 18 a 48% en adultos³⁻⁵. En nuestra institución, el aparato respiratorio constituye la localización más frecuente de infección en niños con NF⁶. En un estudio preliminar, retrospectivo, que abarcó un periodo de 2 años 5 meses, comprobamos la participación de virus respiratorios en 30,4% de 23 episodios de NF en 17 pacientes pediátricos portadores de LLA, que tenían sintomatología respiratoria y/o contacto epidemiológico con un caso índice⁷.

Nuestro objetivo fue establecer la frecuencia y el perfil epidemiológico-clínico de las infecciones por virus respiratorios en pacientes pediátricos hospitalizados con el diagnóstico de LLA y un episodio de NF, con síntomas respiratorios o asintomáticos.



Pacientes y Método

Estudio descriptivo y prospectivo, realizado entre el 1° de noviembre del 2002 y el 31 de octubre del 2004 en pacientes bajo 15 años de edad, con diagnóstico de LLA y NF, que estaban internados en la unidad de Hemato-Oncología, Servicio de Pediatría, HCRV. En todos los pacientes se efectuó estudio de virus respiratorios, durante las primeras 48 a 72 horas de iniciado el episodio febril. Se registraron datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, evolución y terapia antimicrobiana. El examen se repitió al 7° día en los pacientes con resultado positivo. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían trombocitopenia grave con sangramiento activo.

Técnica de detección viral: Se obtuvo una muestra de secreción nasofaríngea con tubo nasogástrico introducido a través de las narinas, y se depositó en tubos colectores con PBS enviándose de inmediato, en frío, al laboratorio. La presencia de antígenos virales en células del aparato respiratorio superior fue detectada mediante IFD, utilizando anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para 7 virus respiratorios: FLU A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, VRS y ADV (kit para tamizaje e identificación de virus respiratorios: Bartels, Trinity Biotech Company, USA). Las muestras fueron analizadas en duplicado con controles (+) y (-) provistos por el fabricante. La lectura se realizó con microscopio de epi-iluminación Nikon, con lámpara de halógeno. Se consideró como muestra positiva la presencia de fluorescencia verde manzana intensa intracelular en dos o más células, con patrón de distribución característica según lo descrito en la literatura⁸.

Análisis estadístico: La significación estadística de la diferencia de proporciones se determinó mediante el test z. Para las otras variables se utilizó el test de Fischer, empleando el programa computacional Epi info 2004.

Definiciones:

Neutropenia febril: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de $1.500/\text{mm}^3$ y temperatura axilar $> 38,5^\circ\text{C}$ en un control o $> 38^\circ\text{C}$ en dos controles sucesivos, con un intervalo de al menos 4 horas.

Neutropenia severa: $\text{RAN} \leq 500/\text{mm}^3$.

Se catalogó como infección intrahospitalaria (IIH) la presentación de sintomatología respiratoria y/o fiebre después del tercer día de internación.

Las infecciones del aparato respiratorio se clasificaron en superiores: compromiso nasal, faríngeo, ótico, sinusal, laríngeo, e inferiores: traqueobronquitis, bronquitis, síndrome bronquial obstructivo, neumonía intersticial, neumonía.

Proyecto aprobado por el Comité de Ética del HCRV.

Se obtuvo consentimiento informado de los padres y/o tutor legal previo a su ejecución.

Resultados

Durante el periodo de estudio se produjeron 47 episodios de NF en 28 pacientes. Se excluyeron 3 pacientes, correspondientes a 3 episodios de NF: uno por presentar epistaxis masiva, otro por haber sido trasladado al HCRV al 7° día de evolución de NF y un tercero, por omisión.

Se analizaron 44 episodios de NF en 25 pacientes: 13 de sexo masculino, edad promedio 6 años 8 meses (rango 1 año 7 meses - 14 años 7 meses). En 25% de los episodios se detectaron virus respiratorios (11/44), correspondientes a 11 pacientes, (Figura 1). De ellos 36% (4/11) tenía antecedentes epidemiológicos de contacto con virus respiratorios. Treinta y seis por ciento adquirió la infección viral durante su hospitalización, que duró en promedio 20,7 días (rango 14 - 32).

La neutropenia duró en promedio 18,8 días (rango 7 a 37) y la fiebre 5 días (rango 1-14). Diez de los 11 pacientes con virus respiratorios (91%) presentaron sintomatología respiratoria, en el paciente asintomático se comprobó infección por ADV. La IFD de control a los 7 días permaneció positiva sólo en un paciente con infección por VRS. Las características clínicas y de laboratorio se analizan en las Tablas 1 y 2. Los cultivos bacteriológicos de sangre, orina y deposiciones fueron negativos. Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano según guías locales de manejo de NF⁶. Los tres pacientes con infección por virus FLU A recibieron además amantadina (5 mg/kg/día vía oral, por 5 días). La evolución fue favorable en 10 pacientes (91%). Falleció un escolar de 9 años, sexo masculino,

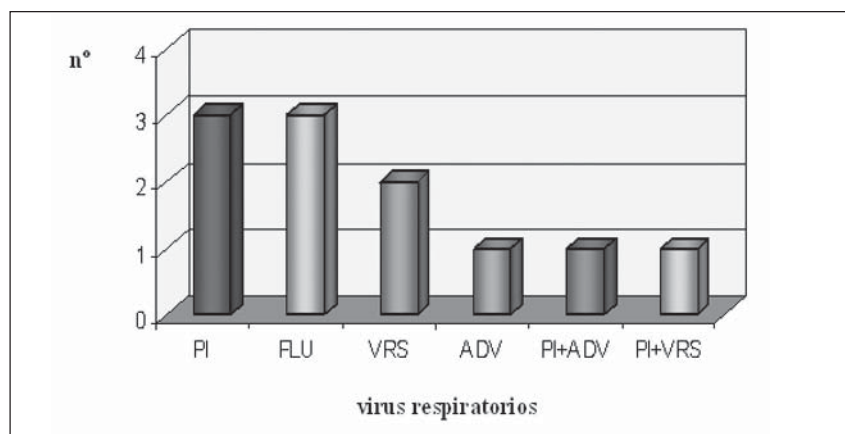


Figura 1. Distribución de frecuencia de virus respiratorios en 11 episodios de neutropenia febril correspondientes a 11 pacientes con leucemia linfoblástica aguda. PI: parainfluenza.



Tabla 1. Manifestaciones clínicas en 11 pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril, que tuvieron IFD (+) para virus respiratorios

Virus	Fecha	Edad (año, mes)	Duración de la fiebre (días)	Síntomas y signos respiratorios	Duración de la tos (días)	Examen pulmonar
Parainfluenza-1 (Mp)	28/10/04	6,6	14	Faringitis, disfonía, tos, sibilancias	23	Crepitaciones en base derecha, sibilancias difusas
Parainfluenza-3	27/05/04	4	3	Coriza, faringitis, tos	23	↓ MP en base izquierda
Parainfluenza-3	02/01/04	3	3	Coriza, faringitis, tos	8	Normal
VRS (IIH-F)	19/07/04	9	9	Faringitis, tos, dificultad respiratoria	9	Estertores bilaterales a broncofonía y crépitos en base izquierda
VRS (IIH)	31/07/04	13	4	Faringitis, tos, disfonía, sibilancias	9	Estertores bilaterales, sibilancias difusas
FLU A (IIH)	22/07/03	3,7	1	Coriza, faringitis, tos, sibilancias	22	Estertores bilaterales, sibilancias aisladas
FLU A	25/07/03	7	7	Coriza, faringitis, tos, cefalea	5	Estertores bilaterales
FLU A (IIH)	22/07/03	3	2	Faringitis, tos	5	Normal
ADV	11/11/04	7	2	(-)	(-)	Normal
ADV + parainfluenza-1	28/05/04	3	4	Faringitis, tos	6	Estertores bilaterales, crépitos en base izquierda.
VRS + parainfluenza-1	28/05/03	7,11	7	Coriza, faringitis, otalgia, tos, sibilancias	7	Crepitaciones en base izquierda, sibilancias difusas

(Mp): Coinfección con *Mycoplasma pneumoniae*
 FLU: virus influenza
 VRS: virus respiratorio sincial
 (F): Desenlace fatal
 (IIH): Infección intrahospitalaria
 ADV: adenovirus
 MP: murmullo pulmonar

Tabla 2. Parámetros de laboratorio de 11 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, neutropenia febril e infección por virus respiratorios

Virus	RAN de ingreso (x mm ³)	PCR de ingreso (mg/dl)	Hemocultivos	Radiografía de tórax
Parainfluenza-1	600	20,0	-	Infiltrado intersticial difuso, confluyente en base derecha
Parainfluenza-3	402	6,9	-	Consolidación en base izquierda
Parainfluenza-3	783	3,4	-	Infiltrado intersticial bilateral
VRS	1.054	5,3	-	Infiltrado intersticial difuso a consolidación masiva bilateral de predominio izquierdo
VRS	50	3,1	-	Normal
FLU A	40	1,7	-	Infiltrado intersticial bilateral
FLU A	988	2,0	-	Infiltrado intersticial bilateral
FLU A	1.152	1,0	-	Normal
ADV	504	14,8	-	Normal
ADV + parainfluenza-1	793	15,6	-	Consolidación en base izquierda
VRS + parainfluenza-1	0	17	-	Infiltrado intersticial, confluyente retrocardíaco

RAN: recuento absoluto de neutrófilos; PCR: proteína C reactiva; PI: Parainfluenza; FLU: Influenza; VRS: Virus respiratorio sincial; ADV: Adenovirus



portador de síndrome de Down, LLA en fase de inducción de quimioterapia (QT), con infección por VRS de adquisición IIH, y agranulocitosis, que presentó brusco deterioro clínico con *distress* respiratorio, neumonía extensa bilateral y aumento significativo de la PCR (5,3 mg/dl al inicio y 18 mg/dl posteriormente), evolucionando en 5 días a un cuadro séptico de origen pulmonar con *shock* refractario y desenlace fatal, pese a manejo en UCI, y terapia antibacteriana de amplio espectro y antifúngica; los hemocultivos fueron persistentemente negativos.

En 33 de los 44 episodios de NF (75%) la IFD fue negativa. En 21 de éstos (64%) los pacientes también presentaron sintomatología respiratoria, detectándose en 15 de ellos agentes atípicos: *Mycoplasma pneumoniae* por serología IgM en 3 y *Bordetella pertussis* por IFD en muestra de aspirado nasofaríngeo en 12, por lo que recibieron tratamiento con macrólidos.

Discusión

La detección de virus respiratorios en 25% de los episodios de NF en pacientes bajo 15 años de edad, hospitalizados con diagnóstico de LLA, confirmó un porcentaje similar y sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,85$) con una experiencia nuestra previamente publicada⁷. La presencia de estos virus en la comunidad es estacional, predominando VRS y FLU en los meses fríos; VRS se presenta en otoño-invierno con un periodo de circulación que se extiende por alrededor de 22 semanas, el virus FLU predomina en invierno y origina brotes epidémicos de 6 a 8 semanas de duración, los virus parainfluenza son prevalentes en primavera-verano (el serotipo 3) pero pueden causar brotes en otoño (los serotipos 1 y 2) y ADV circula durante todo el año. El periodo de detección viral en nuestro estudio coincide con el patrón anual de circulación epidémica de estos virus en la comunidad, al igual que lo observado en series extranjeras^{2,5,9}.

Noventa y un por ciento de los pacientes presentó sintomatología del aparato respiratorio superior, pero con progresión al tracto respiratorio inferior en 2/3 de los casos, hecho ampliamente descrito en la literatura médica^{2,3}. Sesenta y tres por ciento tuvo neumonía con consolidación o infiltrado intersticial confluyente, característica constante en aquellos pacientes con neutropenia moderada o gravemente disminuida y PCR mayor a 6,9 mg/dl, sugiriendo la presencia de una sobreinfección bacteriana y/o fúngica².

Si bien la tos y odinofagia fueron los síntomas más constantes en todos los episodios de NF, no hubo diferencias significativas al comparar los episodios IFD (+) e IFD (-). Los pacientes con infección por virus

FLU no presentaron el clásico síndrome gripal, sus síntomas fueron inespecíficos e indistinguibles clínicamente de otras etiologías virales. No todas las infecciones por virus respiratorios se manifestaron con síntomas respiratorios, ya que al igual que en otras series⁷, el paciente con infección por ADV presentó sólo fiebre y elevación de la PCR.

En el hospedero inmunocompetente las virosis respiratorias duran alrededor de 3 a 5 días y son auto-limitadas; sin embargo, en inmunocomprometidos la evolución es más prolongada, en nuestro grupo se observó persistencia de fiebre y tos por 7 o más días en 40 y 70% de los casos, respectivamente.

Aquellos niños que adquirieron la infección viral durante su hospitalización tenían estadías prolongadas de 14 ó más días, situación que favoreció y explica la aparición de IIH en 1/3 de los casos. Breese¹⁰ señala que en pacientes adultos con cáncer, 50 a 75% de las virosis respiratorias son adquiridas en el hospital y los brotes se inician tras la introducción inadvertida del virus a la unidad oncológica por miembros de la familia o por personal de salud^{11,12}.

En estas infecciones no se concibe el estado de colonización o portación, la detección del virus en secreciones respiratorias indica siempre infección productiva de las células del epitelio respiratorio. La excreción viral en sujetos sanos dura alrededor de 7 días, con excepción de ADV, que puede continuar eliminándose por la ruta digestiva en la convalecencia de la enfermedad y constituir una fuente de contagio para otros niños hospitalizados en la misma sala¹³. En cambio, en hospederos inmunocomprometidos la excreción viral suele ser más prolongada y, tanto la cantidad como la duración de ésta se correlacionan con el grado de inmunosupresión, pudiendo ser intermitente hasta por más de 100 días, aún en ausencia de sintomatología respiratoria^{3,10}. Estas evidencias avalan la recomendación de considerar a todo paciente inmunocomprometido con infección por virus respiratorios como potencial fuente de contagio durante toda su hospitalización¹⁴; en el paciente que falleció comprobamos la excreción persistente de VRS.

Martino⁵ enfatiza que en pacientes con neoplasias hematológicas VRS compromete al tracto respiratorio inferior en la mitad de los casos, traduciéndose en una alta letalidad (80-100%) por neumonía viral o sobreinfección bacteriana y facilitado por la falta de una terapia antiviral efectiva para su control^{3,10,15}. Los pacientes con LLA que están recibiendo QT de inducción y altas dosis de corticosteroides constituyen una población de alto riesgo, como ocurrió en esta experiencia, donde observamos una letalidad global de 9% y letalidad asociada a VRS de 33%. Hicks² señala que uno de los factores más importantes para aminorar la



mortalidad por virus respiratorios en pacientes inmunocomprometidos es el reconocimiento de que estas infecciones son comunes y contagiosas.

Todo paciente con NF presenta riesgo de infección bacteriana invasora (IBI). Los pacientes con IFD (+) recibieron inicialmente tratamiento antimicrobiano, ya que la identificación de un agente viral no excluye la presencia de otros patógenos, especialmente bacterianos, debido a la neutropenia y a alteraciones inmunológicas secundarias tanto a la enfermedad de base como al empleo de QT y corticosteroides³. Al aplicar en nuestra serie los criterios de riesgo de IBI validados en Chile para pacientes pediátricos con cáncer¹⁶, encontramos que 8 de 11 pacientes con virus respiratorios presentaban al menos un factor de alto riesgo: 3 tenían 1, 4 tenían 2 y 1 tenía 3. El paciente que falleció presentaba 2 factores de riesgo al ingresar al hospital, lo que apoyó una conducta terapéutica más agresiva. Los otros 3 pacientes cumplían con criterios de bajo riesgo y se trataron con esquemas antimicrobianos abreviados de primera línea⁶.

La detección precoz de un virus respiratorio en episodios de NF permitió aplicar medidas epidemiológicas oportunas para evitar su propagación a otros pacientes y/o al personal de salud y administrar tratamiento antiviral específico para controlar la infección en pacientes con FLU A. Además, en episodios de bajo riesgo, permitió limitar la búsqueda de otros focos de infección, usar antibacterianos por menor tiempo y favorecer altas precoces, reduciendo el riesgo de resistencia bacteriana y los efectos adversos a medicamentos.

Recomendamos realizar estudio de virus respiratorios a todos los pacientes con cáncer y NF, especialmente en periodos epidémicos, pues sus manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas, clínicamente no reconocidas, confundidas con otras etiologías o estar ausentes.

La IFD es un excelente método para detectar infección por VRS en la población pediátrica (sensibilidad 95%), es adecuado para virus FLU y parainfluenza (sensibilidad 73-83%), pero pobre para ADV (sensibilidad 40%). Hoy en día existen métodos de diagnóstico molecular altamente sensibles para confirmar infección viral en inmunocomprometidos^{17,18}, que permiten una rápida detección y la posibilidad de cuantificar (carga viral) y monitorizar la infección en sangre mediante RPC, prediciendo una enfermedad grave o diseminada (de gran utilidad en infección por ADV), ensayar terapia antiviral antes de la aparición de síntomas clínicos y evaluar la respuesta terapéutica. Como ventaja adicional, ofrece la posibilidad de utilizar otro método de obtención de muestra en situaciones en que el aspirado o hisopado nasofaríngeo pueda estar contra-

indicado por riesgo de hemorragias y de detectar múltiples etiologías virales en una misma muestra¹⁸.

La vacunación sólo está disponible contra virus FLU. Se recomienda hoy en día vacunar anualmente a todos los sujetos inmunocomprometidos, a sus contactos del grupo familiar y al personal de salud, indicando antivirales profilácticos y terapéuticos cuando corresponda^{14,19,21}. En nuestro caso, ningún paciente con infección por virus FLU había recibido vacuna específica, todos se trataron con amantadina pues correspondieron a FLU A y tuvieron una evolución favorable. Los reportes de eficacia clínica de la vacuna inactivada trivalente anti-influenza en niños con cáncer han variado considerablemente desde su introducción y actualmente, varios estudios de inmunogenicidad efectuados en inmunocomprometidos permiten avalar su recomendación, en base a una adecuada respuesta humoral, buena tolerancia y reacciones adversas leves²²⁻²⁴.

La eficacia de la terapia antiviral en infecciones por virus FLU tratadas precozmente está ampliamente demostrada²¹. En infecciones causadas por virus parainfluenza, ADV y VRS, se ha utilizado ribavirina, cidofovir, rivabirina sola o asociada a inmunoglobulina hiperinmune y anticuerpos monoclonales, respectivamente. No obstante, el uso de rivabirina es limitado debido al alto costo y al beneficio real no demostrado en la evolución clínica de los pacientes^{15,18}.

Probablemente en un futuro no muy lejano dispongamos de una amplia gama de vacunas y nuevos antivirales, más efectivos y mejor tolerados, para prevenir y tratar infecciones por virus respiratorios en pacientes inmunocomprometidos.

Agradecimientos

Al equipo de Hemato-Oncología, tanto médicos como enfermeras, que colaboraron en el enrolamiento de pacientes y en la toma de muestra de exámenes. Al Sr. Francisco Marín H., por su contribución en la revisión y análisis estadístico.

Resumen

Los virus respiratorios constituyen una de las causas más frecuentes de infección en niños sanos. Su importancia en pacientes con cáncer sólo ha sido reconocida en los últimos años, desconociéndose la incidencia en nuestro país. *Objetivo:* Establecer la frecuencia y el perfil epidemiológico-clínico de las infecciones por virus respiratorios en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), hospitaliza-



dos por neutropenia febril (NF). *Metodología:* Inmunofluorescencia directa (IFD) para virus influenza (FLU) A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, virus respiratorio sincicial (VRS) y adenovirus (ADV), en muestra de aspirado nasofaríngeo, a todos los pacientes bajo 15 años de edad, hospitalizados con diagnóstico de LLA y NF, entre el 1° de noviembre del 2002 y el 31 de octubre del 2004, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV). *Resultados:* Se detectó virus respiratorios en 25% de 44 episodios de NF, correspondientes a 25 pacientes: FLU (3/11), parainfluenza (3/11), VRS (2/11),

ADV (1/11), parainfluenza + VRS (1/11), parainfluenza + ADV (1/11). Hubo adquisición intrahospitalaria en 36%. Síntomas respiratorios presentaban 91% de los pacientes y compromiso del tracto respiratorio inferior en 73%. Un paciente falleció debido a infección persistente por VRS, agranulocitosis y neumonía extensa bilateral. *Conclusiones:* Las infecciones por virus respiratorios son frecuentes y potencialmente graves en niños con cáncer, por lo que las pruebas de diagnóstico viral deben incluirse en el estudio de NF durante la temporada de otoño e invierno.

Referencias

- 1.- Pizzo P. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
- 2.- Hicks K, Chemaly R, Kontoyiannis D. Common community respiratory viruses in patients with cancer. *Cancer* 2003; 97: 2576-87.
- 3.- Ravella N, Rodríguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Gurguá M, et al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: Clinical considerations. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1043-8.
- 4.- Arola M. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 690-4.
- 5.- Martino R, Rámila E, Rabella N, Muñoz J M, Peyret M, Portos JM, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: A prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1-8.
- 6.- Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P, Folatre I, Cruz C, Leal N, et al. Neutropenia febril en menores con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 146-52.
- 7.- Täger M, Zolezzi P, Navarrete M, Rojas J, Folatre I. Detección de virus respiratorios mediante técnica de inmunofluorescencia directa en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 139-45.
- 8.- Mathey S, Nicholson D, Ruhs S. Rapid detection of respiratory virus by shell vial culture and direct staining by using pooled and individual monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 540-4.
- 9.- Englund J. Diagnosis and epidemiology of community-acquired respiratory virus infections in the immunocompromised host. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 Suppl: 2S-4S.
- 10.- Breesse C. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: The cold war has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 590-6.
- 11.- Yousuf H, Englund J, Couch R, Rolston K, Luna M, Goodrich J, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1095-9.
- 12.- Buxton C, Kuehnert M, Hall C. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1094-01.
- 13.- Pickering L K, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Ek Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 162-3.
- 14.- Ferrés M. Vacunación anti-influenza en inmunocomprometidos. Documento Sociedad Chilena de Infectología. Abril 2003. (<http://www.sochinf.cl>). Consultado 24 julio 2005.
- 15.- Breesse C. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-28.
- 16.- Santolaya M E, Álvarez A, Avilés C, Becker A, Cofré J, Payá E, et al. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas. *Rev Chil Infect* 2004; 21: 213-22.
- 17.- Watzinger F, Suda M, Preuner S, Baumgartinger R, Ebner K, Baskova L, et al. Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5189-98.
- 18.- Pehler-Harrington K, Khanna M, Waters C, Henrickson K. Rapid detection and identification of human adenovirus species by Adenoplex, a multiplex PCR-enzyme hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4072-6.
- 19.- CDC Influenza chemoprophylaxis and treatment. Guidelines 2005-2006. www.cdc.gov/flu/professionals/treatment/pda (Accedido 6 abril 2006).
- 20.- Jofré J, Perret C, Dabanch J, Abarca K, Olivares R, Luchsinger V. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 75-88.
- 21.- Couch R. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343: 1778-87.
- 22.- Chisholm JC, Devine T, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M. Response to influenza immunization during treatment for cancer. *Arch Dis Child* 2001; 84: 496-5000
- 23.- Porter CC, Edwards KM, Zhu Y, Frangoul H. Immune responses to influenza in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 36-40
- 24.- Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, Jackowska T, Sikorska-Fic B. Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 125-9.