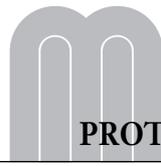




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Diagnóstico y tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad en situaciones especiales: pacientes inmunocomprometidos sin infección por el VIH y ancianos

J.A. Girón Ortega<sup>a,\*</sup>, S. Pérez Galera<sup>a</sup> y J.A. Girón González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

## Palabras Clave:

- Neumonía de la comunidad
- Anciano
- Enfermo inmunodeprimido

## Keywords:

- Community-acquired pneumonia
- The elderly
- Immunosuppressed patient

## Resumen

La neumonía en el anciano tiene con frecuencia una presentación clínica menos florida que en el adulto de menor edad y que a menudo se complica por la descompensación de patologías concomitantes. En el anciano existen particularidades relativas a los gérmenes implicados en la neumonía, entre otros motivos por el mayor riesgo de infecciones por gérmenes multirresistentes al tratarse de enfermos con un contacto frecuente con los servicios de asistencia sanitaria. Las infecciones pulmonares en el individuo inmunodeprimido presentan causas diferentes en función del déficit inmune del que se trate. Tras una estratificación del riesgo, se decidirá el ingreso hospitalario o el tratamiento ambulatorio; tratamiento este determinado por las particularidades del momento de aparición de la neumonía, la situación epidemiológica local referida al porcentaje de resistencias a antibióticos en el área y las particularidades clínicas.

## Abstract

### Diagnosis and empirical treatment for community-acquired pneumonia in special situations: immunocompromised HIV negative and elderly patients

In the elderly, pneumonia often has a less florid clinical presentation and is frequently complicated by decompensation of concomitant diseases. Elderly patients have special characteristics in terms of the pathogens involved in pneumonia; they are at greater risk of multiresistant bacterial infections because of their frequent contact with the health services. Lung infections in immunosuppressed individuals have different causes depending on the immune deficiency in question. Admission to hospital or ambulatory treatment will be decided after stratifying the risk; this treatment will be determined by the characteristics at the time of onset of the pneumonia, the local epidemiological situation in terms of the percentage of antibiotic resistance in the area, and the clinical particularities.

\*Correspondencia

Correo electrónico: joseantonio.giron@uca.es

TABLA 1

**Factores de riesgo de la neumonía adquirida en la comunidad**

Categoría	Factores de riesgo
Ambiente	Mala ventilación
	Estado socioeconómico precario
	Polución
	Convivencia con multitud en domicilio/trabajo
	Convivencia con niños
Estado del enfermo	Edad avanzada
	Malnutrición
	Estado funcional deficitario
	Variabilidad genética
Comorbilidades	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Síndrome de apnea/hipopnea del sueño
	Enfermedad neurológica
	Disfagia
	Cardiopatía crónica
	Enfermedad hepática crónica
	Enfermedad renal crónica
	Diabetes mellitus
	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
	Neumonía previa
	Infección respiratoria vírica
	Hábitos
Etilismo	
Medicación	Inhibidores de la bomba de protones
	Corticoides inhalados
	Inmunosupresores (incluyendo corticoides sistémicos)
	Benzodiacepinas

Modificada de Prina E, et al<sup>1</sup>.

## Introducción

Todos los individuos son susceptibles de padecer una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (para definiciones ver el protocolo anterior). Sin embargo, determinadas características del individuo le pueden hacer más propenso a dicho padecimiento<sup>1</sup> (tabla 1).

Las consideraciones relativas a los estudios complementarios a realizar y las escalas de gravedad no difieren de las comunes en el abordaje de la NAC, y han sido valoradas en el protocolo previo. La edad y las situaciones de inmunodepresión modifican la gravedad del cuadro, entre otros motivos por la presencia concomitante de comorbilidades, y del tratamiento a emplear por la existencia de particularidades en los microorganismos responsables.

## Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano

La frecuencia de los síntomas y signos de la NAC en el anciano se presentan en la tabla 2. Los cambios en el estado funcional del individuo, alteraciones metabólicas, descompensación de patologías crónicas previamente compensadas o confusión mental son hallazgos propios de la NAC en el anciano.

TABLA 2

**Frecuencia de síntomas y signos de la neumonía de la comunidad en mayores de 65 años**

Signos y síntomas	Porcentaje de individuos en los que se detectan
Síntomas respiratorios	
Tos	66-84
Expectoración	53-55
Dolor pleurítico	17-45
Hemoptisis	3-13
Disnea	70-82
Síntomas no respiratorios	
Escalofríos	23-51
Cansancio	84-88
Dolor abdominal	18
Anorexia	57-64
Alteración del estado mental	11-45
Mialgia	8-23
Signos exploratorios	
Fiebre	40-78
Taquipnea	65-68
Taquicardia	37-40
Crepitantes	77-84

Modificada de Donowitz GR, et al<sup>2</sup>.

La etiología de la neumonía se consigue conocer en porcentajes tan variables como el 5-50% de los casos. En casos en los que se detecta el germen responsable, *Streptococcus pneumoniae* es el aislado con más frecuencia (20-60%), seguido por *Clamydophila* spp.(12-28%) y *Haemophilus influenzae* (7-11%). La frecuencia de bacilos Gram negativos, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp. o *Moraxella catarrhalis*, aun siendo mayor que en sujetos jóvenes, es escasa. *Mycoplasma pneumoniae* no es habitualmente una causa de NAC en el anciano<sup>3</sup>. Las infecciones víricas, particularmente por virus influenza, parainfluenza, respiratorio sincitial, metaneumovirus y coronavirus son frecuentes en el anciano (8-33%) y uno de los motivos para la recomendación de vacunación antigripal en este grupo de edad.

¿Tienen los ancianos mayor riesgo de infección por gérmenes resistentes a los antibióticos? Sí, debido a diferentes factores. El principal es el mayor número de contactos que han tenido con el sistema sanitario debido a otras patologías crónicas o a la institucionalización.

Las escalas de gravedad son similares a las de los adultos más jóvenes (CURB-65, PSI, ATS/DSA, SMART-COP), pero en este grupo de pacientes tiene adicionalmente una importancia primordial el criterio del clínico, necesario para abordar tres aspectos: a) gravedad de la sepsis; b) gravedad de la insuficiencia respiratoria y c) descompensación de otras comorbilidades presentes.

En función de los factores de riesgo del individuo, el tratamiento antibiótico del enfermo será diferente. Se han propuesto diversos esquemas terapéuticos de la NAC en el anciano<sup>4</sup>, pero no han sido aún validados en grandes series. En general, se acepta que en ausencia de inmunodepresión, riesgo de aspiración, riesgo de infección por gérmenes multirresistentes o riesgo de neumonía vírica (tabla 3), el tratamiento en el anciano es la terapia estándar de la NAC.

TABLA 3

**Tratamiento antibiótico de la neumonía adquirida en la comunidad en circunstancias especiales**

Factores de riesgo		Tratamiento antibiótico
<b>Riesgo de infección por gérmenes multirresistentes</b>		
Hospitalización en los 90 días previos Institucionalización Diálisis ambulatoria	No ingreso hospitalario	Amoxicilina ± clavulánico asociado o no a macrólido o fluoroquinolona
	Ingreso hospitalario	Piperacilina-tazobactam o cefalosporina 3ª (ceftazidima) o 4ª (cefepime) generación o carbapene (meropenem) + quinolona antipseudomona o aminoglucósido + linezolid o canamicina
<b>Riesgo de infección por SAMR</b>		
Enfermedad renal crónica terminal Uso de drogas por vía intravenosa Contacto con individuos portadores de SAMR Colonización o infección de piel y partes blandas previa por SAMR Institucionalización Portador de catéter intravenoso Neumonía necrotizante		Vancomicina o linezolid
<b>Riesgo de infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>		
Enfermedad estructural pulmonar avanzada (enfermedad pulmonar obstructiva crónica clase C-D de la <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> ) Hospitalización o tratamiento antibiótico o corticoideo en los 90 días previos Colonización por <i>P. aeruginosa</i> Institucionalización		Piperacilina-tazobactam o cefalosporina 3ª (ceftazidima) o 4ª generación (cefepime) generación o carbapene (meropenem) + quinolona antipseudomona o aminoglucósido
<b>Riesgo de neumonía aspirativa</b>		
Enfermedad neurológica que determine convulsiones, alteraciones de la deglución o del estado de conciencia Disfagia Cáncer de cabeza y cuello Higiene oral deficiente, enfermedad periodontal		Amoxicilina + clavulánico o clindamicina
<b>Riesgo de neumonía viral (Influenza)</b>		
Situación epidémica o endémica compatible		Oseltamivir o zanamivir

PSI: *Pneumonia severity index*; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina Modificada de Faverio P, et al<sup>6</sup>.

## Infección pulmonar en el enfermo inmunodeprimido (con exclusión de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana)

Las infecciones pulmonares son una de las enfermedades más graves y frecuentes detectadas en el enfermo inmunodeprimido (EID). Además, el EID puede presentar múltiples infecciones al mismo tiempo.

En función del tipo de déficit inmune, la predisposición a una u otra infección es diferente (tabla 4). Aunque la secuencia diagnóstica es la misma que en el individuo inmunocompetente, se requiere un diagnóstico rápido, en el que deben incluirse procedimientos más agresivos, como la broncoscopia y la toma de muestras a través de la misma si fueran precisos o la biopsia transtorácica, a fin de conseguir un tratamiento dirigido precoz.

### Neumonía bacteriana

Los enfermos con trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido y los sometidos a quimioterapia, en general, están en riesgo aumentado de neumonía bacteriana. La neumonía bacteriana es la complicación infecciosa más frecuente en los trasplantes cardíaco y pulmonar, y la segunda más

común en los trasplantes hepáticos. El riesgo es mayor durante la hospitalización inicial<sup>6</sup>.

Los patógenos más comunes son *S. aureus* y bacilos Gram negativos como *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. Son asimismo frecuentes los gérmenes implicados en la NAC del sujeto inmunocompetente (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae* y *Legionella pneumophila*)<sup>6</sup>.

La secuencia diagnóstica es similar a la del sujeto inmunocompetente, pero se requiere con mayor frecuencia la realización de técnicas invasivas, como la broncoscopia, para llegar a un diagnóstico preciso y rápido.

### Neumonía vírica

La neumonía vírica es más frecuente en el enfermo con leucemia, tratado o no con quimioterapia, y en el receptor de trasplante de células hematopoyéticas.

La detección de ácidos nucleicos de los virus influenza A y B, adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenza y metapneumovirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa de la posibilidad de infección por virus ha permitido acceder al diagnóstico de estas neumonías víricas<sup>7</sup>.

La supresión inmune y/o neutropenia asociada con la quimioterapia para la leucemia mieloide aguda, trasplante de

### Neumonía fúngica

La supresión inmune y/o neutropenia asociada con la quimioterapia para la leucemia mieloide aguda, trasplante de

TABLA 4

**Infecciones a las que está predispuesto el enfermo inmunodeprimido en función del tipo de déficit subyacente**

Tipo de déficit	Gérmenes más frecuentemente implicados en la infección
Déficit en respuesta inmune humoral	Bacterias encapsuladas ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ) <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Déficit en respuesta inmune celular	Virus (citomegalovirus, virus herpes zoster) Bacterias ( <i>Legionella</i> spp., micobacterias, <i>Nocardia</i> spp.) Hongos ( <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.)
Neutropenia	Bacterias: <i>Staphylococcus aureus</i> , bacilos Gram-negativos ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otros) Hongos ( <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> spp.)
Bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa	<i>Legionella</i> spp. Micobacterias Hongos ( <i>Pneumocystis jirovecii</i> , otros)

Modificada de Letourneau AR, et al<sup>6</sup>.

células hematopoyéticas y de órgano sólido y enfermedad injerto contra huésped tienen un riesgo aumentado de infección fúngica, mayor cuanto más prolongado sea el estado de inmunodepresión.

*Aspergillus fumigatus* es el hongo más implicado como causa de estas neumonías en los pacientes con enfermedades hematológicas o con trasplante de pulmón y rechazo crónico al mismo<sup>8,9</sup>.

El diagnóstico de las neumonías fúngicas es difícil. Requiere la demostración histológica de la presencia del hongo en el aspirado o biopsia pulmonar. La biopsia transtorácica guiada por tomografía computadorizada permite el diagnóstico rápido de los nódulos pulmonares, infecciosos o no. Desafortunadamente no es una técnica que se pueda emplear en muchos casos por los trastornos de la coagulación debidos a la propia enfermedad hematológica o a su tratamiento<sup>8,9</sup>.

La determinación de (1-3)-beta-D-glucan (BDG) y galactomanano puede ayudar a la identificación de enfermos con aspergilosis pulmonar invasiva. BDG es un componente de la pared celular de *Candida*, *Aspergillus*, *P. jirovecii* y otros hongos. La medida seriada de estos antígenos en suero puede ayudar al diagnóstico precoz de la aspergilosis pulmonar. Recientemente, un metaanálisis ha demostrado la utilidad de la medición de galactomanano en el líquido del lavado broncoalveolar para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar (sensibilidad 90%, especificidad 94%)<sup>9</sup>.

## Infeción pulmonar por micobacterias

La reactivación de la tuberculosis pulmonar es un hallazgo común en el EID. La búsqueda de infección tuberculosa latente previa a inmunosupresión farmacológica y profilaxis con isoniazida ha disminuido (pero no suprimido) la incidencia de enfermedad tuberculosa en estos enfermos.

La infección por micobacterias no tuberculosas ocurre sobre todo en enfermos con fibrosis quística que ya presentan colonización por las mismas, sometidos a trasplante de pulmón. Los dos gérmenes más frecuentes en este grupo son *M. avium* y *M. abscessus*<sup>10</sup>.

## Neumonía en enfermos que reciben moduladores biológicos

Los moduladores biológicos están siendo más usados de manera progresiva en el tratamiento de múltiples enfermedades reumatológicas y de la enfermedad inflamatoria intestinal. En función de la célula diana del anticuerpo monoclonal correspondiente, el tipo de inmunodepresión y los gérmenes implicados en la neumonía variarán; así por ejemplo, rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al antígeno CD20, presente en los linfocitos B; determina una disminución notable de estos linfocitos durante periodos de 6 a 9 meses y predispone, en consecuencia, a infecciones asociadas a déficit de inmunidad humoral.

Los fármacos de este grupo sobre los que existe una literatura más extensa son los anticuerpos antifactor de necrosis

tumoral alfa (TNF-alfa). Actualmente están disponibles en el mercado los siguientes: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab.

TNF-alfa es una citocina proinflamatoria requerida, entre otros, para la formación y mantenimiento de los granulomas. El empleo de anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa se asocia a un mayor riesgo de infecciones por gérmenes intracelulares e infecciones granulomatosas. Los patógenos detectados con más frecuencia en estos enfermos son *M. tuberculosis*, *L. pneumophila*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. y otros hongos<sup>11</sup>.

## Profilaxis y tratamiento

Las medidas para minimizar el riesgo en estos enfermos han sido parcialmente útiles en el control del riesgo de la NAC. Entre ellas figuran limitar la exposición potencial a patógenos respiratorios, sobre todo durante situaciones de inmunodepresión más profunda, como durante la terapia de inducción o en la prevención de los episodios de rechazo; vacunación frente a gérmenes respiratorios (neumococo, gripe) y profilaxis farmacológica, cuando esté indicada, frente a *P. jirovecii* (trimetoprim sulfametoxazol) y *M. tuberculosis* (isoniazida).

No es posible establecer unas reglas de tratamiento empírico para cualquier tipo de neumonía en cualquier tipo de individuo inmunodeprimido. En el prototipo de los mismos, el enfermo con neutropenia febril, se realiza en primer lugar una estratificación del riesgo, según el índice MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) (tabla 5). A continuación adaptamos los pasos indicados en la figura 1.

Los antibióticos que se pueden administrar por vía oral contra los patógenos resistentes en ausencia de factores de riesgo son la combinación ciprofloxacino/amoxicilina-ácido clavulánico; también son posibles los antibióticos por vía intravenosa, tales como ceftriaxona más amikacina, una vez al día.

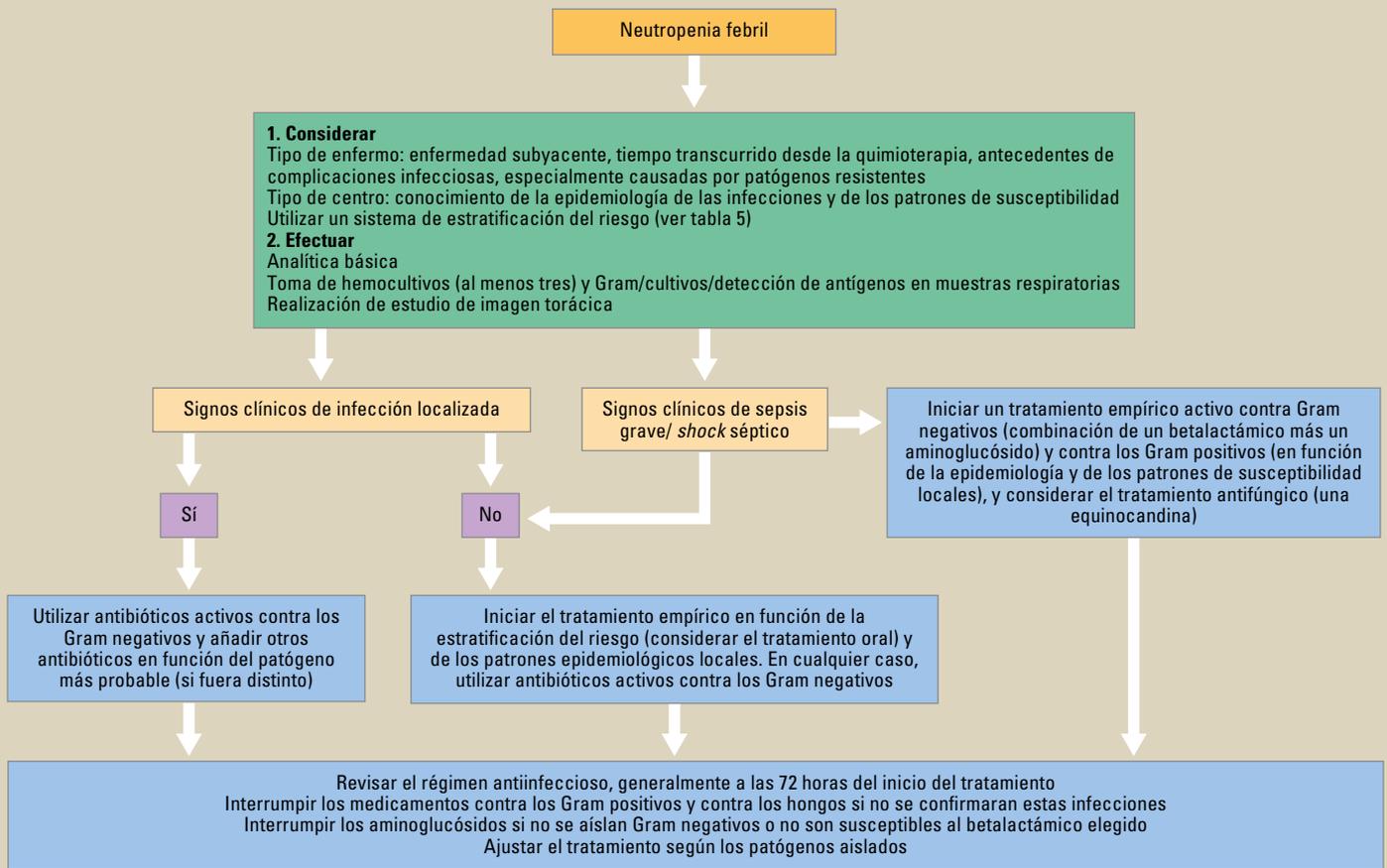
El tratamiento de escalado (es decir, comenzar con una cobertura de espectro relativamente estrecho y, después, ajustar el tratamiento si se considera necesario) parece apropiado en los contextos en los que las bacterias resistentes son

TABLA 5

**Factores asociados a un riesgo bajo de infección grave o a una evolución clínica no complicada en los pacientes con cáncer y neutropenia febril. Índice MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)**

Parámetro	Puntuación
Sintomatología leve o inexistente	5
Ausencia de hipotensión arterial	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente atendido en contexto ambulatorio	3
Sintomatología clínica moderada	3
Paciente menor de 60 años	2
Paciente con riesgo bajo: puntuación ≥ 21	

Modificada de Freifeld, et al<sup>12</sup>.



**Fig. 1.** Protocolo terapéutico del enfermo con neutropenia febril.

Modificada de Castagnola E, et al<sup>13</sup>.

infrecuentes (porcentaje de especies resistentes inferior al 10-20%), dado que permite cubrir la mayor parte de las enterobacterias y *P. aeruginosa*, excepto las cepas multirresistentes. La monoterapia con un antibiótico betalactámico contra *Pseudomonas* (ceftazidima, cefepima o piperacilina-tazobactam) representa la estrategia más racional en los centros clínicos en los que no hay evidencia de fenómenos de resistencia, utilizando los carbapenemes como tratamiento de segunda línea en los pacientes que no responden a los betalactámicos, con o sin infecciones documentadas. En esta situación, no se considera necesaria la combinación de un aminoglucósido con un betalactámico debido al posible incremento de los efectos adversos sin ninguna ventaja clínica en cuanto a la eficacia.

El tratamiento de desescalado consiste en comenzar con un régimen empírico de espectro muy amplio, por ejemplo con un carbapenem que ofrece cobertura frente a las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y frente a algunas cepas resistentes de *P. aeruginosa*, con o sin vancomicina frente a *S. aureus* resistente a meticilina u otros cocos Gram positivos resistentes a penicilina. Esta estrategia puede ser apropiada en los centros clínicos en los que hay una incidencia elevada de infecciones cau-

sadas por bacterias resistentes, o bien en los pacientes con factores de riesgo para los patógenos resistentes (tabla 3). El elemento clave en la estrategia de desescalado es la reevaluación del tratamiento antibiótico a las 48-96 horas, con sustitución por un régimen de espectro estrecho siempre que sea posible. La cobertura muy amplia se interrumpe en la estrategia de desescalado una vez que se conoce la susceptibilidad del patógeno aislado o bien mejora la situación clínica del paciente.

La selección del tratamiento empírico en los pacientes con neutropenia y un infiltrado pulmonar debe estar fundamentada en el tipo de infiltrado, en el momento de aparición del infiltrado en relación con el inicio de la fiebre y en los datos epidemiológicos y correspondientes a la anamnesis. Si la neumonía fuera evidente desde el comienzo del episodio febril se debería sospechar una etiología bacteriana y estaría indicado el mismo régimen antibiótico que se utiliza a menudo para la neutropenia febril en los pacientes de riesgo alto. Por el contrario, si la neumonía apareciera aparentemente en forma de una infección intercurrente en un paciente que ya está recibiendo antibióticos de amplio espectro, la etiología fúngica sería más probable y, en este caso, el tratamiento antifúngico sería lógico, aunque también sería una

posibilidad la existencia de un patógeno bacteriano resistente como *Legionella* o *M. pneumoniae*. La neumonía intersticial es relativamente infrecuente durante la neutropenia, pero se observan casos. En esta situación, los microorganismos causales más probables son citomegalovirus, el virus de la gripe, *P. jirovecii* y *M. pneumoniae*. La observación de una lesión cavitada en un paciente con leucemia aguda febril y neutropénico debe plantear la posibilidad de una infección bacteriana, especialmente si los hemocultivos son positivos (por ejemplo, *S. aureus* o bacilos Gram negativos). Las lesiones fúngicas en los pacientes neutropénicos suelen cursar con el típico signo del halo o con lesiones nodulares, más que con lesiones cavitadas que solo se hacen aparentes tras la recuperación de los neutrófilos<sup>13</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis                      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386:1097-108.

2. Donowitz GR, Cox HL. Bacterial community-acquired pneumonia in older patients. *Clin Geriatr Med*. 2007;23:515-34.
3. ● Fernández-Sabe N, Carratala J, Roson B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organism, clinical characteristics and outcomes. *Medicine*. 2003;82:159-69.
4. ● Favero P, Aliberti S, Bellelli G, Suigo G, Lonni S, Pesci A, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25:312-9.
5. ● Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:272-9.
6. ● Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:22-48.
7. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013;56:258-66.
8. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offideani M, Mertino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIF-EM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95:644-50.
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
10. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
11. ● Wallis RS, Schluger NW. Pulmonary infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:681-92.
12. ●● Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
13. ● Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en los pacientes con cáncer. En: Mandell, Douglas, and Bennett's *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 3586-607.