

## PREVENCIÓN EN INFECCIONES EN PACIENTES CON CANCER

Patricia E. Costantini y Martín Luck Schlueb

### División Infectología

La evaluación infectológica de pacientes con cáncer previo al inicio del tratamiento, tiene por objetivo detectar la presencia de infecciones activas o latentes, valorar los defectos inmunes que lo predisponen a adquirir o reactivar infecciones así como efectuar prevención basada en la inmunización ( véase capítulo de vacunas) y profilaxis cuando este indicada. Esta evaluación comprende:

- ✓ **Enfermedad de base, estadio y tratamiento planificado**
- ✓ **Evaluar factores de riesgo para infección:**
  - *Comorbilidades:* EPOC, diabetes, insuficiencia renal o hepática etc.
  - *Edad*
  - *Ocupación*
  - *Procedencia.* Historia de viajes a áreas de enfermedades endémicas
  - *Historia de tuberculosis, infecciones previas, tratamientos antimicrobianos, internaciones, etc.*
  
- ✓ **Estudios serológicos e imágenes:**
  - Serología hepatitis B (antígeno HBVs, HVBc, título de anticuerpo HBVs) y hepatitis C
  - Serología para VIH (ELISA)
  - Serología para Chagas por dos técnicas (IFI, HAI, ELISA)
  - Considerar serologías IgG para VZV, CMV, HSV.
  - Examen parasitológico en materia fecal para búsqueda de *Strongyloides stercoralis*
  - Imágenes torácicas y PPD
  
- **Medidas Generales**

Todo paciente sometido a tratamiento quimioterápico, radioterápico o con bifosfonatos deberá **ser evaluado por un odontólogo**, y los focos infecciosos tratados previo al inicio del tratamiento. Se educará al paciente para que se cepille diariamente con cepillo suave.

Solo se contraindicará el cepillado en caso de sangrado o intolerancia por dolor (mucositis grave). En este caso la higiene bucal se realizará con buches con solución fisiológica. Estas simples medidas disminuyen la incidencia y severidad de la mucositis y previenen otras complicaciones como radio-osteonecrosis y necrosis ósea asociada a bifosfonatos (1, 2).

En pacientes con leucemia mieloide agudo (LMA) la inclusión en la dieta de vegetales crudos debidamente preparados no se asocia con mayor incidencia de infecciones o mortalidad (1).

Los pacientes deben recibir un instructivo sobre la **preparación segura de alimentos**. Se deberá realizar un correcto lavado de todas las frutas y verduras con agua con dos gotas de lavandina por litro. Las carnes y los huevos deben estar cocidos y los lácteos pasteurizados. Sólo en circunstancias en que no se pueda asegurar una correcta preparación de los alimentos se contraindicará el consumo de frutas y verduras crudas. Se desaconseja el consumo de quesos blandos, frutos secos y alimentos adquiridos en la vía pública (1).

Durante la internación la medida más importante es el **lavado de manos** antes de tener contacto con el paciente. La antisepsia con soluciones alcohólicas es equivalente al lavado.

*Respetar los cinco momentos del lavado de manos (Figura 1).*

Se prohibirá el ingreso de personal o visitantes que estén cursando cuadros febriles, respiratorios o gastrointestinales. No se permitirá el ingreso de plantas, mascotas, o juguetes que no se puedan lavar o desinfectar. Durante los periodos de neutropenia se evitarán todas las maniobras invasivas, tales como tacto o temperatura rectal, colocación de sondas, etc, salvo que fuesen médicamente indispensables.

Se respetarán las **precauciones estándares** en la asistencia a estos pacientes; no es necesario el uso rutinario de camisolín, barbijo o guantes. La mayoría de los hospitales oncológicos realizan vigilancia activa para la detección de colonización con gérmenes multirresistentes, particularmente bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas, *Acinetobacter* spp y *Pseudomonas* spp multirresistentes. En caso de pacientes colonizados, se indica aislamiento de contacto (1,3) ya que presentan mayor riesgo de infección especialmente durante los periodos de neutropenia, mucositis o cirugías gastrointestinales. Esta información puede ser útil para guiar el tratamiento antibiótico cuando estos fueran necesarios.

- **Profilaxis Antibacteriana**

En las últimas décadas se han estudiado diversas estrategias para disminuir los episodios de neutropenia febril. Uno de ellos es la administración de quinolonas profilácticas a los pacientes que reciben tratamientos quimioterápicos (QT) concomitante o inmediatamente luego de finalizada la misma. Se ha publicado recientemente un meta análisis (4) que incluyó unos 13.000 pacientes donde se muestra que la utilización de profilaxis antibiótica reduce la mortalidad global relacionada a infecciones, infecciones microbiológicamente documentadas y neutropenia febril. Si bien hay trabajos que incluyen pacientes con neoplasias hematológicas como tumores sólidos, se considera que los afectados con leucemia aguda y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) son aquellos que más se benefician con esta estrategia. Un meta análisis de trabajos publicados entre 2006 y 2014 muestra que su utilización no impacta en la mortalidad, pero disminuye los episodios febriles y las infecciones microbiológicamente documentadas (5). La desventaja de su utilización es la selección de gérmenes multirresistentes e infecciones de brecha de difícil tratamiento y alta mortalidad (6), de ahí que múltiples centros han abandonado su utilización aun en pacientes de alto riesgo

Se desaconseja el uso de la profilaxis antibiótica en pacientes de bajo riesgo con tumores sólidos o linfomas, ya que en general presentan neutropenias de corta duración y el número necesario de tratamientos para prevenir un episodio febril es elevado impidiendo su uso posterior en episodios de neutropenia de bajo riesgo y/o para pasar precozmente a tratamiento oral con estas drogas (1 y 5). Las drogas utilizadas para profilaxis son ciprofloxacina 500mg cada 12 h o levofloxacina 500 a 750mg por día.

Las guías nacionales recomiendan su uso sólo en pacientes de alto riesgo con leucemias agudas y TCH, teniendo en cuenta la epidemiología local (1)

En centros donde se usa en pacientes de alto riesgo, se aconseja un monitoreo continuo de la colonización con gérmenes multirresistentes, la incidencia de bacteriemias, los tipos de aislamiento microbiológico, la respuesta al tratamiento antibiótico empírico, incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* (CD) y la mortalidad relacionada a los episodios de neutropenia febril (1).

- **Infecciones fúngicas invasivas (IFI)**

Las IFI son una causa importante de morbimortalidad, particularmente en pacientes con patologías hematológicas malignas y TCH.

La incidencia de estas infecciones depende de la susceptibilidad del huésped, dada por la enfermedad de base, los tratamientos instaurados y las comorbilidades asociadas (pobre performance status, EPOC, sobrecarga de hierro, etc.) y la exposición al patógeno (1, 7, 8, 9, 10). Los patógenos más frecuentes son diversas especies de *Candida* y *Aspergillus*.

En la última década se ha observado un importante cambio epidemiológico en la mayoría de los centros. La utilización de profilaxis con fluconazol ha disminuido drásticamente la incidencia de infecciones invasivas candidiásicas, observándose al mismo tiempo un cambio en las especies involucradas con un incremento en el aislamiento de especies resistentes a los azoles como *C. krusei* y *C. glabrata*. Los centros que utilizan profilaxis con azólicos activos frente a hongos filamentosos reportan un incremento de la incidencia de fusariosis y mucormicosis.

Los pacientes se pueden dividir en riesgo alto o moderado a bajo y de acuerdo con ello y las características del centro definir las estrategias a seguir (véase Tabla 1). Los pacientes con riesgo alto e intermedio se benefician con la profilaxis antifúngica. Las patologías de alto riesgo son LMA, particularmente las refractarias o en recaída, el síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo y los pacientes con TCH alogénico con enfermedad de injerto versus huésped (EIVH) (1, 8, 9).

- **Disminución de la exposición**

Los pacientes de alto riesgo serán internados preferentemente en habitaciones que cuenten con filtros de alta eficiencia (HEPA). Se recomienda seguir las instrucciones del fabricante para su limpieza y mantenimiento (1).

Se evitará el baño con ducha, realizándose el mismo con jarra para evitar la aerosolización de esporas fúngicas. Se prohibirá el ingreso de plantas a la habitación.

En todos los pacientes de alto riesgo se minimizará la exposición al polvo, particularmente durante las remodelaciones hospitalarias. Hay múltiples reportes de brotes de aspergilosis invasora asociados a dichas remodelaciones. Se debe contactar al Servicio de Control de Infecciones antes del inicio de los trabajos para aislar las áreas en construcción (1, 3).

➤ **Profilaxis primaria y secundaria**

Cada centro, dependiendo de la disponibilidad de filtros HEPA y la epidemiología local puede optar, en los pacientes de riesgo moderado (ej. leucemias de reciente diagnóstico en inducción o el período de neutropenia pos acondicionamiento para el TCH), por la profilaxis con fluconazol y un seguimiento con galactomananos durante los periodos de neutropenia.

Para centros que no cuentan con aire filtrado y con alta incidencia de IFI o con pacientes de alto riesgo, se optará por la profilaxis con drogas activas frente a hongos filamentosos. El posaconazol es la droga más estudiada en este escenario. Se utiliza solución oral 200mg (única formulación disponible en nuestro medio) cada 8 h administrado con comidas ricas en grasas. Son alternativas, aunque con menor nivel de evidencia, el voriconazol oral y el itraconazol solución oral. Todas estas drogas requieren monitoreo de los niveles plasmáticos. Se recomienda precaución con las interacciones medicamentosas de los imidazólicos; particularmente está contraindicado su uso concomitante con la vincristina (1, 10). En estos casos consultar al especialista.

La documentación de IFI en episodios previos de neutropenia febril no contraindica la prosecución de la quimioterapia o la realización de TCH. Se recomienda reiniciar o continuar el tratamiento antifúngico durante los episodios de neutropenia ulteriores o al inicio del acondicionamiento (profilaxis secundaria) (1).

➤ **Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii***

Los pacientes con severo compromiso de la inmunidad celular tienen alto riesgo de presentar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Los pacientes con cáncer, a diferencia de los pacientes HIV positivos, suelen tener formas de presentación fulminantes y con alta mortalidad. La utilización de la trimetoprima/sulfametoxazol es altamente efectiva para su prevención. En la tabla 2 se muestran las indicaciones y la duración de la profilaxis (1,11). Se debe administrar trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) 160/800 tres veces por semana u 80/400 una vez por día (tabla 3). Su administración está contraindicada en caso de que el paciente reciba metotrexate. En pacientes con alergia leve a moderada se recomienda dapsona 100mg por día. Tener especial precaución si la alergia a sulfas es grave, ya que se ha reportado hasta un 15% de reacciones cruzadas. En este caso se utilizarán nebulizaciones una vez por mes con pentamidine con nebulizador especial

(Respigad II TM). Estas dos últimas alternativas son menos efectivas que la TMP/SMX (1, 12).

➤ **Infecciones virales**

Son causa de importante morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Éstas pueden ser infecciones nuevas o reactivaciones de infecciones pasadas.

▪ **Hepatitis B y C**

A todo paciente oncológico se le debe solicitar serología para hepatitis. Se recomienda solicitar HBVs antígeno, HVBC, HBVs anticuerpo con títulos y HCV. Si alguno de estos estudios es positivo se completará la evaluación con carga viral y otros marcadores serológicos (1).

Los pacientes con HBVs antígeno positivo que reciben tratamiento inmunosupresor tienen un alto riesgo de reactivación viral y hepatitis, tanto en el caso de pacientes con tumores sólidos como hematológicas (1, 13, 14,15, 16). Algunos pacientes con infección previa resuelta pueden también reactivar la infección, siendo de alto riesgo aquellos que reciben rituximab, alemtuzumab, TCH (1, 17). Se han descrito además reactivaciones en pacientes que reciben otras drogas tales como bortezomib, ciclofosfamida, adriamicina, esteroides, imatinib, ibrutinib, everolimus, etc. Algunas reactivaciones son asintomáticas pero algunos pacientes pueden desarrollar hepatitis fulminante con alta mortalidad (1, 14). En la tabla 4 se muestra el riesgo de reactivación según el tratamiento administrado.

La droga de elección para la profilaxis es el entecavir, 0,5 mg/día. Lamivudina sólo se podrá emplear cuando la duración de la profilaxis sea menor a 6 meses (1, 13, 18).

La duración de la profilaxis es variable, pero en casos de tratamiento con rituximab deberá prolongarse hasta dos años luego de finalizado el tratamiento (1).

La reactivación de la HCV es menos frecuente que la de la HBV, siendo factores de riesgo el género masculino, linfoma no Hodgkin, tratamiento con rituximab y esteroides (14).

Cuando se comparan las series de pacientes HCV positivos con los negativos, los primeros tienen mayor incidencia de hepatotoxicidad grado IV e interrupciones del tratamiento (19, 20, 21). En caso de HCV positivo se recomienda, realizar carga viral basal y el monitoreo con hepatograma. El manejo de las reactivaciones es sólo de soporte. Cuando hay elevación importante de transaminasas se debe suspender transitoriamente el tratamiento inmunosupresor (14).

Los pacientes oncológicos que reciben tratamiento para HCV tienen menos incidencia de progresión a cirrosis e hipertensión portal (22). Los pacientes oncológicos, sin cirrosis descompensada que tienen un pronóstico de supervivencia mayor a 12 meses deben recibir tratamiento antiviral. En pacientes con linfoma no Hodgkin indolente que no requieren tratamiento quimioterápico urgente se realiza tratamiento de la hepatitis en primer término (20)

- **HIV**

Actualmente se recomienda el testeo serológico universal de pacientes para detectar la presencia de infección por el HIV. Los pacientes infectados por este virus tienen una frecuencia elevada de cáncer comparado con la población no infectada. Los tumores que los afectan pueden dividirse en tumores **Marcadores** de SIDA (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, incluido el linfoma del sistema nervioso central y el cáncer invasivo de cuello uterino) y tumores **No marcadores** de SIDA. Estos últimos a su vez pueden dividirse en **relacionados a infecciones o no relacionados a infecciones**. Los tumores no marcadores relacionados a infecciones son el cáncer de canal anal, el linfoma de Hodgkin, los tumores de orofaringe y los carcinomas de piel, entre otros. En la Tabla 5 se muestra la clasificación de las neoplasias (23)

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficiencia se han observado importantes cambios epidemiológicos. La incidencia de tumores marcadores ha disminuido considerablemente, mientras la de los tumores relacionados a infecciones no marcadores se mantiene estable. El recuento de CD4 de los pacientes al diagnóstico es en promedio más alto, la carga viral más baja y ha mejorado significativamente el pronóstico de supervivencia de estos pacientes a cinco años (23, 24).

Todos los pacientes con patología oncológica tienen indicación de continuar o iniciar el tratamiento antirretroviral. Al planificar el tratamiento quimioterápico (QT) se debe tener en cuenta las interacciones medicamentosas con potencial incremento de las toxicidades. Se deberá evitar el uso de AZT por el incremento de la mielotoxicidad; se tendrá en cuenta que los inhibidores de la proteasa pueden incrementar la toxicidad medular y no medular de diversas drogas tales como efectos adversos gastrointestinales, de ser posible se preferirá utilizar inhibidores de la integrasa, salvo aquellos combinados con cobicistat, debido a su mayor seguridad (25, 26, 27). En pacientes que presentan trastornos deglutorios por la enfermedad de base o la toxicidad del tratamiento se recomienda la utilización de antirretrovirales que tengan presentación en jarabe o tabletas que puedan ser trituradas (25).

El rituximab se indicará con precaución si el recuento de CD4 es < a 50, debido a los reportes de infecciones severas en este subgrupo de pacientes; en estos casos se recomienda agregar profilaxis para Micobacterias atípicas y para VZ (26, 28, 29). Estos pacientes presentan mayor incidencia de neutropenia y fiebre por lo que algunas guías internacionales indican factores estimulantes de colonia granulocito- macrófago cuando se les indica QT (28).

Se indicará profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* si el recuento de CD4 es < a 200 o en aquellos pacientes que van a recibir QT o RT, independientemente del recuento (28).

Los pacientes con serología positiva para HBV deben recibir dos antivirales activos tales como tenofovir más entricitabina o lamivudina como parte del esquema antirretroviral (26, 28). En caso de que estas drogas no puedan utilizarse se empleara entecavir.

- ***Virus Herpes***

Los pacientes neutropenicos que presentan mucositis tienen una alta incidencia de reactivación herpética ( $\geq 80\%$  en pacientes con TCH y LMA en inducción). Estas reactivaciones se asocian con mayor daño mucoso, incremento del dolor y mayor número de días de fiebre. Los pacientes de alto riesgo son los que presentan leucemia aguda en inducción, TCH, que reciben Alemtuzumab, fludarabina entre otras y los que hubieran presentado reactivaciones en ciclos previos de QT (1, 12). En la tabla 6 se muestran las recomendaciones de profilaxis para virus Herpes simple 1 y 2 (*Human herpesvirus 1 y 2*).

La droga recomendada es aciclovir 800 mg/día. Como alternativa se puede utilizar valaciclovir 500 a 1000mg/día o aciclovir EV 5 mg/kg/dosis cada 12 h para aquellos pacientes que no toleren la vía oral.

En la tabla 7 se muestran las indicaciones de profilaxis para *Human varicellovirus* (HHV-3) cuya reactivación puede producir herpes zoster localizado o diseminado.

- ***Micobacterium tuberculosis***

Se debe realizar placa de tórax y PPD 2UT antes de iniciar el tratamiento. Si la PPD fuera >a 5 mm, en presencia de secuela o contacto con un caso bacilífero, se deberá indicar profilaxis con isonicida 300mg/día por a 6 a 9 meses, asociado a vitamina B6. Mantener un alto índice de sospecha ante la aparición de infiltrados pulmonares en todos los pacientes dado que en nuestro país hay múltiples áreas de elevada endemicidad como el Noreste, especialmente las provincias de Salta y Jujuy, el Gran Buenos Aires y la



Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los pacientes con tumores de cabeza y cuello (30), pulmón, y cérvix son los que presentan mayor riesgo.

### **Bibliografía**

- 1) Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. Rev Argent Microbiol. 2014; 46 (Supl. 1):7-144
- 2) Khan A.A., Morrison A, [Hanley DA](#), Felsenberg D, McCauley LK, et al Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. Journal of Bone and Mineral Research 2015; 30 (1): 3–23
- 3) Ariza-Heredia E.J., Chemaly R.F. Infection Control Practices in Patients with Haematological Malignancies and Multidrug-Resistant Organisms: Special Considerations and Challenges. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2014; 14, S3, S104-10.
- 4) Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Vidal L., Lawrie T.A., van de Wetering M.D. et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;18;1: CD004386.
- 5) [Mikulska](#) M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. J Infect. 2018; 76(1):20-37.
- 6) Rangaraj G., Granwehr B.P., Jiang Y., Hachem R., Raad I. Perils of Quinolone Exposure in Cancer Patients Breakthrough Bacteremia with Multidrug-Resistant Organisms. Cancer 2010; 116: 967–73.
- 7) Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: SEIFEM recommendations. Blood Rev. 2017; 31 (2):17-29.

- 8) Girmenia C., Raiola A.M., Piciocchi A., Algarotti A., Stanzani M., Cudillo L. et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol of Blood and Marrow Transplant*. 2014, 20, 6: 872–880.
- 9) Nucci M., Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood* 2014; 124: 3858-69.
- 10) Maertens J., Donnelly P., Kibbler C., Duarte R., Cornely O., Ljungman P. et al. Primary Antifungal Prophylaxis. Disponible en <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5antifungalprophylaxis%2020062014Final.pdf>
- 11) Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016; 71(9): 2397-2404.
- 12) National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. *Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 1412-45.
- 13) Liu J.Y., Sheng Y.J., Ding X.C., Tang H., Tong S.W., Zhang D.Z. et al. The efficacy of lamivudine prophylaxis against hepatitis B reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2015; 114(2): 164-73.
- 14) Torres H.A., Dávila, M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2012; 9: 156–166
- 15) Paul, S., Saxena, A., Terrin, N., Viveiros, K., Balk, E. M., & Wong, J. B. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 2016, 164(1), 30-40.
- 16) Loomba, R., & Liang, T. J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology*, 2017; 152(6), 1297-1309.
- 17) Hsu C., Tsou H.H., Lin S.J., Wang M.C., Yao M., Hwang W.L. et al. Chemotherapy-Induced Hepatitis B Reactivation in Lymphoma Patients with Resolved HBV Infection: A Prospective Study. *Hepatology* 2014; 59: 2092-100.
- 18) Huang H., Li X., Zhu J., Ye S., Zhang H., Wang W. et al. Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients with Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 312: 2521-2530.

- 19) Mahale P., Kontoyiannis D.P., Chemaly R.F., Jiang Y., Hwang J.P., Dávila M. et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol.* 2012; 57: 1177-85.
- 20) Torres, H. A., Shigle, T. L., Hammoudi, N., Link, J. T., Samaniego, F., Kaseb, A., & Mallet, V. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: a clinical perspective. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 5: 411-431.
- 21) Torres, H. A., Hosry, J., Mahale, P., Economides, M. P., Jiang, Y., & Lok, A. S. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology*, 2018, 67(1), 36-47.
- 22) Torres H.A., Mahale P., Blechacz B., Miller E., Kaseb A., Herlong H.F. et al. Effect of Hepatitis C Virus Infection in Patients with Cancer: Addressing a Neglected Population. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13: 41-50.
- 23) Patel P., Armon C., Chmiel J.S., Brooks J.T., Buchacz K., Wood K., Novak R.M. Factors Associated with Cancer Incidence and With All-Cause Mortality After Cancer Diagnosis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons During the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 27: 1(1): ofu012. doi: 10.1093/ofid/ofu012.
- 24) Worm S.W., Bower M., Reiss P., Bonnet F., Law M., Fätkenheuer G. et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study - time trends and predictors of survival: a cohort study *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 471.
- 25) Torres H.A., Mulanovich V. Management of HIV Infection in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy *Clin Infect Dis.* 2014; 59(1): 106-14.
- 26) Hentrich M., Hoffmann C., Mosthaf F., Müller M., Siehl J., Wyen C. et al. Therapy of HIV-associated lymphoma—recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG) *Ann Hematol.* 2014; 93(6): 913-21.
- 27) Berretta, M., Di Francia, R., Stanzione, B., Facchini, G., Lleshi, A., De Paoli, P. & Tirelli, U. New treatment strategies for HIV-positive cancer patients undergoing antineoplastic chemotherapy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2016, 17(18), 2391-2403.
- 28) Bower M., Palfreeman A., Alfa-Wali M., Bunker C., Burns F., Churchill D. et al. British HIV Association Guidelines for HIV-associated Malignancies 2014. [HIV Med.](#) 2014; 15 Suppl 2: 1-92.

29) Meister, A., Hentrich, M., Wyen, C., & Hübel, K. Malignant lymphoma in the HIV-

positive patient. European Journal of Haematology. 2018; doi: 10.1111/ejh.13082.

30) Costantini, P. & Mora, C. Infecciones en pacientes con tumores sólidos de sistema nervioso central y de cabeza y cuello. Actualizaciones en Sida e Infectología. 2018, vol.26, número 97. En prensa

**Tabla 1. Estratificación de Riesgo de IFI en Leucemias agudas y mielodisplasias (Modificado de Pagano et al (7))**

	<b>Riesgo Alto</b>	<b>Riesgo Intermedio</b>	<b>Riesgo Bajo</b>
<b>LMA</b>	Inducción con FR: Neutropenia al inicio, baja probabilidad de remisión completa, $\geq$ 65 años, disfunción pulmonar, score alto de mortalidad temprana. <ul style="list-style-type: none"><li>• Refractaria/ recaída</li><li>• IFI previa</li></ul>	Sin Factores de riesgo alto o bajo	< 45 años Primera inducción o consolidación sin FR. <ul style="list-style-type: none"><li>• LMA M3 en tratamiento con ácido trans retinoico (ATRA) o tríóxido de arsénico (ATO)</li></ul>

<b>LLA</b>	<p>≥ 55 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altas dosis de corticoides</li> <li>- Inducción con regímenes intensivos en pediátricos</li> <li>- Refractaria</li> </ul>	<p>- 30-54 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducción estándar</li> <li>- Consolidación intensiva</li> <li>- Inhibidor de tirosin-kinasa (ITK) + quimioterapia</li> </ul>	<p>- &lt; 30 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterapia de mantenimiento (remisión completa)</li> <li>- ITK + corticoides</li> </ul>
<b>MD</b>	<p>Azacitidina como salvataje luego de regímenes intensivos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primeros 2-3 ciclos con Azacitidina/ Decitabina</li> <li>- Azacitidina en 75 mg/m<sup>2</sup> x 7 días</li> </ul>	<p>- MD sin tratamiento</p>
<b>LLC</b>		<p>Múltiples líneas de QT</p> <p>Ibrutinib</p>	<p>Tratamiento convencional</p>
<b>MM</b>		<p>3 o más líneas de tratamiento</p> <p>Neutropenia prolongada</p> <p>IFI previa</p>	<p>Tratamiento de primera y segunda línea</p>
<b>LnoH</b>		<p>Recaído/refractario</p> <p>Neutropenia prolongada</p> <p>IFI previa</p> <p>Ibrutinib</p>	<p>Tratamiento de primera línea</p>
<b>LH</b>		<p>Dosis creciente</p> <p>BEACOPP</p>	<p>QT convencional</p>

**Tabla 2. Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Indicación y tiempo de administración**

Enfermedad / Tratamiento	Duración
Leucemia linfática aguda (LLA)	Durante la quimioterapia
Alemtuzumab	Desde inicio del tratamiento hasta 9 meses de finalizado y CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup> ; de no tener CD4 disponible, completar 12 meses de tratamiento
Fluradabina o análogos de las purinas	Desde inicio del tratamiento hasta 9 meses de finalizada y CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup> ; de no tener CD4 disponible, completar 12 meses de tratamiento
Corticoides prednisona o equivalentes ≥20 mg/día/ 2 sem.	Desde inicio hasta al menos 1 mes de finalizada la administración del corticoide
Temozolamida + corticoides / radioterapia	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup>
Leucemia linfoma T del adulto	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel
Leucemia linfoma de Burkitt con hiper CVDA	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup>
Bortezomib con dexametasona	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup>
Mieloma múltiple con corticoides en altas dosis	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel
Profilaxis secundaria	Durante la inmunosupresión y hasta tener CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup> (<14 %)
Rituximab más QT	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup>
Linfomas en pacientes HIV positivos	Independientemente del CD4
Linfomas y MM con > 2 líneas de tratamiento o refractario	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup>
Bendamustina	Durante el tratamiento y hasta 6 meses de

---

finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm<sup>3</sup>

Ibrutinib

Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel

Everolimus

Especialmente en cáncer de riñón y digestivos. Durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizado aquel

**Tabla 3. Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Drogas disponibles y dosis**

<b>Primera elección</b>	<b>Alternativas</b>
TMS 80/400 mg/día	Dapsona 50 mg c/12 h o 100 mg/día
TMS 160/800 mg/día	Pentamidina aerosolizada (Respigard II TM) 300 mg c/3-4 semanas
TMS 160/800 mg trisemanal (elección)	Atovaquone 750 mg c/12 h o 1500 mg/día
TMS 160/800 mg c/12 h bisemanal	



**Tabla 4. Inmunosupresores y riesgo estimado de reactivación de HBV (Modificado de Loomba R & Liang (16))**

<b>Clase Droga</b>	<b>Droga</b>	<b>HBVsAg +</b>	<b>HBVsAg-/HBVc+</b>
<b>Depleción células B</b>	Rituximab(anti-CD-20) Ofatumumab(anti-CD20)	Alto (30%-60%)	Alto (>10%)
<b>Antracíclicos</b>	Doxirubicina Epirubicin	Alto (15%-30%)	Alto (>10%)
<b>Inhibidores FNT</b>	Infliximab,Etanercept Adalimumab	Moderado (1%-10%)	Moderado (1%)
<b>Inhibidores de citoquinas e integrinas</b>	Abatacept(antiCD80) Ustekimumab(anti-IL12-23) Natalizumab	Moderado (1%-10%)	Moderado (1%)
<b>Inh Tirosin Kinasa</b> BCR-ABL BRAF/MEK BTK	Imatinib/Dasatinib/ Nilotinib Dabrafenib/ Trametinib Ibrutinib	Moderado (1%-10%) No disponible Casos reportados	Moderado (1%) No disponible Casos reportados
<b>Corticoides (prednisona)</b>	Altas dosis≥20mg/4 sem Moderada <20mg /4 sem Baja < una sem	Alto (>10%) Moderada (1%-10%) Bajo (<1%)	No disponible Moderada (1%-10%) Baja (<<1%)
<b>Inmunosupresión tradicional</b>	Azatioprina, MTX , 6-mercaptopurina	Baja (<1%)	Baja (<<1%)
<b>Check-point</b>	Ipilimumab/pembrolizumab	Casos de reactivación	No disponible
<b>HER2/ EGFR VEGF</b>	Trastuzumab , Cetuximab, Bevacizumab	No hay casos reportados	No hay casos reportados
<b>Inhibidores de m-TOR</b>	Everolimus,Tensirolimus	Casos de reactivación y fatales	No disponible
<b>Inhibidores de proteosoma</b>	Bortezomib/carfilzomib	Moderada (1%-10%)	Moderada (1%-10%)

**Tabla 5. Tumores en pacientes HIV**

• **Tumores Marcadores de SIDA**

Sarcoma de Kaposi (todas las localizaciones)  
Linfoma no Hodgkin  
Cáncer invasor de cuello uterino  
Linfoma del sistema nervioso central

• **Tumores no marcadores de SIDA**

Relacionados a infecciones  
Ano, canal anal y ano-rectal  
Vagina, vulva  
Linfoma Hodgkin  
Hepatocarcinoma  
Pene  
Estómago  
Orofaringe (Cavidad oral, faringe y laringe)  
Enfermedad de Castleman  
Carcinoma de células de Merkel  
Leiomioma  
Carcinoma escamoso

• **No relacionado a infecciones**

Adenocarcinoma (todas las localizaciones)  
Basocelular (piel)  
Pulmón  
Melanoma  
Leucemia  
Colon, recto y unión rectosigmoidea  
Esófago  
Riñón, pelvis renal, uréter  
Testículo  
Mieloma múltiple  
Hueso  
Cerebro  
Mama  
Páncreas  
Próstata  
Tiroides  
Neuroma  
Vejiga, uracina y orificio ureteral  
Útero  
Ovario, trompas de Falopio y anexos  
Vesícula  
Vía Biliar intra y extra hepática

**Tabla 6. Profilaxis contra herpesvirus**

<b>Riesgo de infección</b>	<b>Enfermedad de base/ droga</b>	<b>Profilaxis</b>
Bajo Sero ( + ) HHV-1 y HHV-2	Quimioterapia estándar para tumores sólidos Neutropenia esperada ≤7 días	No indicada. Solo con antecedentes de HHV-1, -2 a repetición
Intermedio Sero ( + ) HHV-1 y HHV-2	Linfoma Mieloma LLC Neutropenia esperada 7 a 10 días  TCH autólogo	No indicada. Solo con antecedentes de HHV-1, -2 a repetición  Durante la neutropenia. o bien hasta el día + 30 postrasplante
Alto	LA (inducción o consolidación) Neutropenia esperada más de 10 días TCH alogénico Enfermedad injerta contra huésped (EICH) tratada con altas dosis de esteroides  Alemtuzumab Utilización de análogos de purinas Fludarabina	Durante la neutropenia.  En caso de TCH durante neutropenia o bien hasta el día + 30 postrasplante. Podría prolongarse con HHV-1, -2 a repetición  Hasta 2 meses de suspendida la medicación o con CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>

**Tabla 7. Profilaxis contra Human varicela virus (HHV-3)**

<b>Riesgo de infección</b>	<b>Enfermedad de base/ droga</b>	<b>Profilaxis</b>
Bajo	Quimioterapia estándar para tumores sólidos Neutropenia esperada ≤ 7 días	No indicado. Solo con antecedente de HHV-3
Intermedio	TCH autólogo	Hasta 1 año postrasplante y mientras dure inmunosupresión
	Linfoma Mieloma múltiple LLC Utilización de análogos de purinas Neutropenia esperada 7 a 10 días	No indicada, sólo con antecedentes de HHV-3 durante la neutropenia
Alto	LA (inducción consolidación) Bortezomib Carfilzomib	No indicada, sólo con antecedentes de HHV-3 Hasta 4 semanas posmedicación
	Alemtuzumab Lenalidomida	Hasta 2 meses posmedicación o CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>
	TCH alogénico	Durante un año postrasplante y mientras dure inmunosupresión
	Bendamustine	Hasta 4 semanas posmedicación