


PAUTAS DE **PROFILAXIS INFECCIOSA EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS**

REVISIÓN V2.0 Nov 2023

UNIDAD ACADÉMICA HEMATOLOGÍA (UAH),
CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (CEI),
SERVICIOS DE APOYO, COMITÉ DE INFECCIONES.
HOSPITAL DE CLÍNICAS.
FACULTAD DE MEDICINA. UDELAR. URUGUAY.



Autores y Revisores:

Enc. Apoyo Intendente. Adriana Abas. Depto. Higiene

Lic. Enfermería. UAH. Laura Abiega

Prof. Adj. CEI. Dr. Henry Albornoz

Prof. Agda. CEI. Dra. Zaida Arteta

Lic. Nutrición. Sonia Delgazarián

Dir. Depto. Nutrición Prof. Adj. UAH

Dra. Matilde Boada

Asist. CEI. Dra. Elisa Cabeza

Prof. Agda. CEI. Dra. Susana Cabrera

Lic. Enfermería. UAH. Carlos Chavez

Prof. Adj. CEI. Dra. Victoria Frantchez

Asist. UAH. Dra. Inés Gervaz

Prof. Dir. UAH. Dra. Cecilia Guillermo

Prof. Adj. CEI. Dra. Mariana Guirado

Prof. Agda. UAH. Dra. Sofía Grille

Asist. CEI. Dra. Sofía Griot

Lic. Nérida Hernández. Comité de Infecciones

Lic. Enfermería. UAH. Juan Pablo Leguisamo

Asist. UAH. Dra. Victoria Matosas

Prof. Dir. CEI. Dr. Julio César Medina

Lic. Enfermería. Mariela Moreira. Dirección.

Lic. Enfermería. UAH. Mariela Olivieri

Ex. Prof. Adj. CEI. Dra. Graciela Pérez

Ex. Prof. Adj. Int. CEI. Dra. Jimena Prieto

Asist. UAH. Dra. Sabrina Ranero

Prof. Agda. UAH. Dra. Eloisa Riva

Lic. Enfermería. UAH. Nancy Seiler

Asist. UAH. Dra. Maria Noel Spangenberg

Prof. Agda. UAH. Dra. Mariana Stevenazzi

Lic. Enfermería. UAH. Karolina Suarez

Coordinadora: Prof. Agda. Dra. Mariana Stevenazzi

ÍNDICE:

GENERALIDADES Y DEFINICIONES	7
DEFINICIONES DE NEUTROPENIA Y RIESGO DE DESARROLLAR NEUTROPENIA PROFUNDA Y PROLONGADA SEGÚN TIPO DE QUIMIOTERAPIA (QT).....	9
PROFILAXIS ANTIBACTERIANA.....	10
PROFILAXIS ANTIFUNGICA	11
PROFILAXIS ANTIVIRAL	14
PROFILAXIS ANTI PNEUMOCISTIS JIROVECI (PNJ)	22
PROFILAXIS ANTI TUBERCULOSA (TB).....	22
VACUNAS	23
BIBLIOGRAFIA.....	36

1. GENERALIDADES Y DEFINICIONES.

Los pacientes hemato-oncológicos (HO) están en riesgo para el desarrollo de infecciones extra e intrahospitalarias con impacto en la morbi-mortalidad, por lo que es fundamental conocer e implementar las medidas de prevención de infecciones basadas en la mejor evidencia disponible, teniendo en cuenta cada caso particular, así como las características epidemiológicas medio ambientales.

Las recomendaciones básicas de prevención y control de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) OMS-OPS 2017 plantean, "según la evidencia científica disponible, las intervenciones con mejores resultados son aquellas cuyas prácticas solo se admiten si se realizan de forma correcta, que a menudo requieren cambios estructurales y culturales de los equipos de salud. Cuando tales intervenciones no sean factibles, es necesario establecer y asegurar el cumplimiento de medidas que permitan modificar las conductas del equipo de salud y en las que se pueda mantener adherencia sostenida en el tiempo y que puedan demostrar eficacia a largo plazo." Las IAAS afectan directamente los resultados asistenciales, siendo un indicador de calidad, representando un gran desafío para las instituciones. "Son el resultado de secuencias de interacciones y condiciones especiales que permiten que un agente infeccioso ingrese y afecte a un hospedero susceptible". Se requiere una secuencia de elementos (cadena de transmisión) para que sucedan. El conocimiento de estos aspectos es fundamental para la toma de acciones preventivas.

Figuras 1 y 2. Cadena de transmisión.

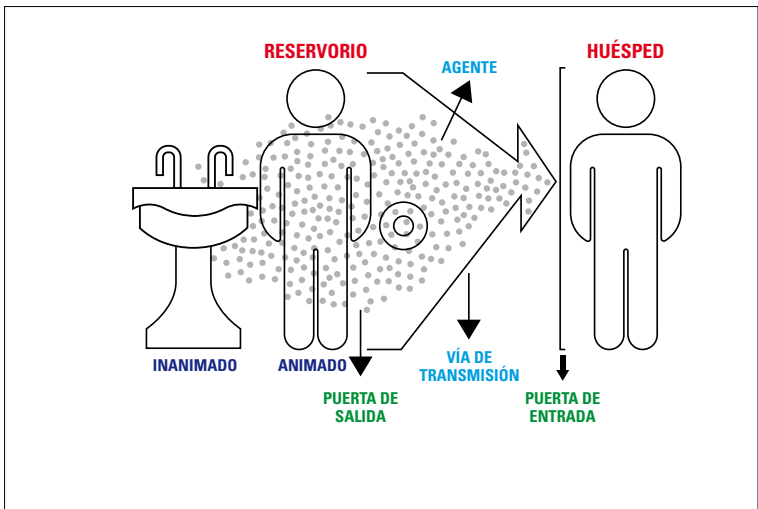
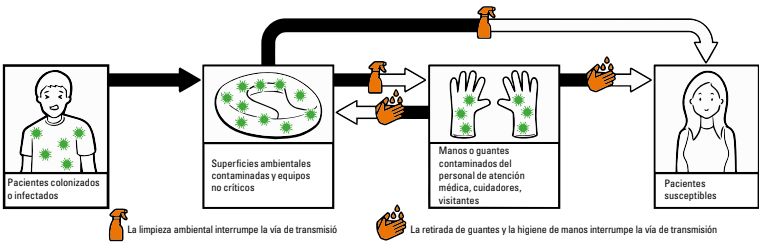
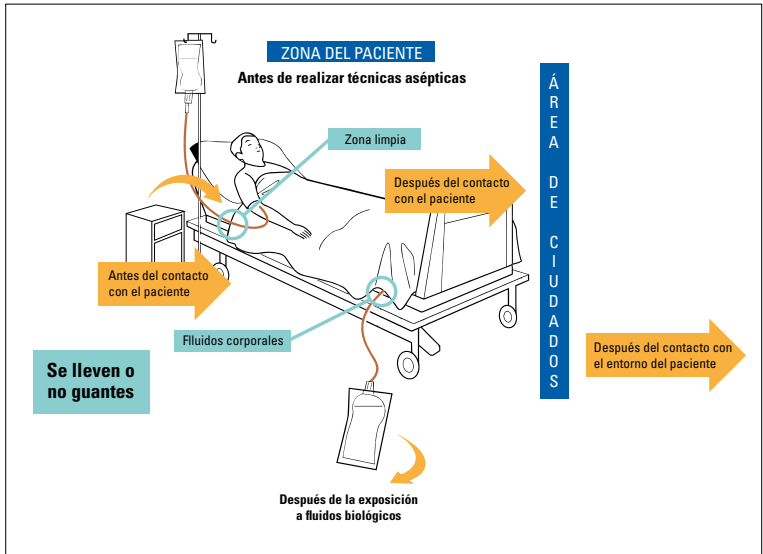


Fig. 3. Cinco momentos de higiene de manos.



Cuadro 1. Componentes de la cadena de transmisión e intervenciones para prevenir la transmisión.

Componente de la cadena	Intervenciones posibles
Microorganismo	<ul style="list-style-type: none"> • Infección - tratamiento específico de la enfermedad para acortar el período infeccioso. • Eliminación del ambiente, fómites - limpieza, desinfectantes, esterilizantes cuando cumplan una función en la cadena de transmisión.
Reservorio	<ul style="list-style-type: none"> • Animados (pacientes, personal de salud) - Inmunización; terapia de erradicación. • Antisépsia. • Ambiente, fómites - limpieza, desinfección y esterilización.
Puerta de salida	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica aséptica; precauciones estándares; precauciones adicionales.
Mecanismo de transmisión	<ul style="list-style-type: none"> • Precauciones estándares; precauciones adicionales, según vía de transmisión.
Puerta de entrada	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica aséptica; precauciones estándares; precauciones adicionales, según vía de transmisión.
Hospedero/ huésped susceptible	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunización, profilaxis específica, tratamiento adecuado de enfermedades de base u otras condiciones que alteren la inmunidad.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN. Las salas de hematología se consideran áreas críticas por lo que deben contar con infraestructura, suministro de agua, saneamiento e higiene adecuados, de acuerdo con las mejores prácticas posibles (WASH) y salas con aire filtrado (filtros HEPA).

Medidas estándares. Se aplican a todos los pacientes en todas las instancias de cuidado al paciente. 1. Higiene de manos. 2. Equipo protección personal (EPP) según riesgo. 3. Higiene respiratoria y etiqueta de la tos. 4. Higiene de dispositivos, etc. 5. Prácticas de inyección seguras, prevención de heridas corto-punzantes. 6. Prácticas de control de infecciones en procedimientos especiales (aerosoles, punción lumbar, etc). 7. Ubicación del paciente. 8. Limpieza medio ambiental. 9. Manipulación y transporte de residuos. 10. Procesamiento de ropa blanca. 11. Salud ocupacional, seguridad del trabajador e inmunizaciones.

Precauciones basadas en la vía de transmisión (aérea, por gotas o por contacto). Se agregan a la estándar, en caso de paciente colonizado o infectado o sospecha de microorganismo epidemiológicamente relevante.

Medidas intensificadas (máximas): destinadas a evitar transmisión de microorganismos multi-resistentes (MOMR) en situaciones especiales, se implementan precauciones estándares y de contacto con: 1. Higiene de manos con anti séptico. 2. Habitación individual (alerta en entrada) o cohorte.

2. DEFINICIONES DE NEUTROPENIA Y RIESGO DE DESARROLLAR NEUTROPENIA PROFUNDA Y PROLONGADA SEGÚN TIPO DE QUIMIOTERAPIA (QT).

Neutropenia: valores absolutos de neutrófilos menores a 1500/mm³. Leve: 1500 a 1000/ mm³. Moderada: 1000 a 500/mm³. Severa: menor a 500/mm³ o descenso esperado menor a 500 en un plazo menor a 48hs.

Neutropenia funcional: recuento de neutrófilos normales, pero con enfermedad activa (Leucemia aguda).

Neutropenia profunda: neutrófilos menor a 100/mm³, y prolongada: duración \geq a 7 días.

Fiebre: Fiebre en pacientes con neutropenia se define como un único registro oral de temperatura $>$ a 38,3°C, o $>$ a 38°C mantenida por más de una hora. Hipotermia y chучo en apirexia deben tener el mismo valor que fiebre en pacientes neutropénicos.

Tabla 1. Planes QT y riesgo de neutropenia.

NIVEL DE INTENSIDAD	PLANES/FARMACOS
Bajo	Hidroxiurea. Clorambucil. Ciclofosfamida. Rituximab, Obinutuzumab + /- CVP, CHOP, CHOEP, da-EPOCH. ABVD. Brentuximab. Pembrolizumab. Melfalán. Bortezomib. Carfilzomib. Daratumumab. Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida. Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib. Ibrutinib, Acalabrutinib. Ruxolitinib. Cladribine.
Moderado	Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab. Bendamustina. IGEV. DHAP/C. ICE. ESHAP. MINE. GCD. GVD. GEMOX. Venetoclax-Azacitidina.
Alto	HiperCVAD-MA. CODOX-M-IVAC. MiniBEAM. Inducción LAM (7-3). Dosis Intermedias o altas de ARA-C. Planes LAL (PETHEMA, BFM, GRAALL, otros). FLAGIDA. MEC. Planes de acondicionamiento TPH.

3. PROFILAXIS ANTIBACTERIANA.

Población objetivo: : pacientes de alto riesgo considerar el uso de profilaxis con fluoroquinolonas en el primer episodio de neutropenia. Actualmente existe un buen nivel de evidencia a favor de su uso en lo que respecta a la prevención de episodios febriles (IA), siendo la evidencia controversial en cuanto a reducir la mortalidad (IIB). En los siguientes episodios de neutropenia se sugiere considerar en forma individualizada. ver tabla (pág. 24).

Duración: durante el curso de la neutropenia.

Fármaco: Fluoroquinolona vía oral. De preferencia ciprofloxacina 500 mg vo cada 12 horas o levofloxacina 750 mg día vo.

Si contraindicaciones para fluoroquinolonas o potenciales interacciones farmacológicas: trimetoprim-sulfametoxazol. Si están recibiendo trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de la PNJ no se recomienda la adición de fluoroquinolonas.

Notas:

Se recomienda precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT, así como con el uso concomitante con voriconazol u otros fármacos que puedan prolongarlo. Se sugiere precaución en el uso prolongado de fluoroquinolonas por la posibilidad de ruptura tendinosa.

Se recomienda realizar vigilancia activa de la existencia de microorganismos resistentes, particularmente en quienes reciben profilaxis.

4. PROFILAXIS ANTIFÚNGICA.

Tabla 2. Profilaxis anti fúngica según riesgo.

Riesgo de infección	Enfermedad/Tratamiento	Profilaxis antifúngica
Baja	<p>Planes de tratamiento en los que se estima neutropenia $> 500/\mu\text{L}$ o $< 500/\mu\text{L}$ por un período menor a 7 días.</p> <p>Regímenes de quimioterapia estándar (ej: en la mayoría de los tumores sólidos).</p>	No
Intermedia	<p>Neutropenia $< 500/\mu\text{L}$ prevista entre 7 a 10 días de duración.</p> <p>Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.</p> <p>Linfoma y mieloma múltiple¹.</p> <p>Considerar grupo particular de pacientes en tratamiento con: venetoclax monodroga o asociada, agentes hipometilantes, síndrome mielodisplásico (SMD) con neutropenia.</p>	<p>Considerar fluconazol durante período de neutropenia y/o en caso de mucositis.</p> <p>Equinocandinas en situaciones especiales².</p>
Alta	<p>Neutropenia $< 500/\mu\text{L}$ prevista mayor a 10 días de duración o neutropenia funcional.</p> <p>Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.</p> <p>LAM (Inducción y reinducción).</p> <p>Síndrome mielodisplásico (SMD) en tratamiento con régimen intensivos (tipo LAM).</p> <p>Terapia con Alemtuzumab.</p> <p>EICH en tratamiento con corticoides (mayor a 20 mg día).</p> <p>Inducción de LAL⁶.</p>	<p>Posaconazol³ Voriconazol⁴ Isavuconazol</p> <p>Fluconazol y seguimiento con galactomanano (GMN) bise-manal.</p> <p>En situaciones especiales: fluconazol + anfotericina B inhalada⁵.</p>

Notas:

¹ Grupo heterogéneo, individualizar en regímenes intensos como algunos de segunda línea en linfomas y en mieloma (ej:VDT-PACE).

² Equinocandinas de elección en: factores de riesgo de Cándida resistente a los azoles (uso previo y prolongado de azoles, ingreso a UCI en los últimos 3 meses, colonización previa por *C. krusei* y *C. glabrata*). Efectos adverso severo vinculado a azol (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves). Interacciones farmacológicas mayores.

³ En profilaxis primaria posaconazol es de elección. Voriconazol es de elección en profilaxis secundaria y puede utilizarse en profilaxis primaria de no contar con posaconazol y tener disponibilidad de medición de niveles plasmáticos. El uso de isavuconazol se reserva para profilaxis primaria en caso de hepatotoxicidad con otros azoles o interacciones mayores.

⁴ Es necesaria la monitorización de niveles plasmáticos de voriconazol.

⁵ En situaciones especiales, en caso de no contar con GMN e imposibilidad de utilizar posaconazol, voriconazol o isovuconazol. Esta indicación tiene muy bajo nivel de evidencia y debería evitarse. En caso de realizarse se prefiere anfotericina B liposomal.

⁶ En planes de quimioterapia que incluye vincristina considerar interacción farmacológica con voriconazol, posaconazol o isavuconazol.

Tabla 3. Agentes antifúngicos

Antifúngico (*)	Dosis	Forma de administración y monitorización	Espectro de actividad Interacciones a recordar	Algunas Interacciones de interés
Fluconazol	400 mg i.v o v.o /día.	Alimentos: sin interferencias. Otros fármacos**: separar de la toma de antiácidos. Ajuste de dosis: requiere ajuste según Cl. Cr y hepática. Monitorización de niveles plasmáticos: no requiere.	Activo contra la mayoría de Candida spp. Activo contra: Cryptococcus spp.	Ciclofosfamida a altas dosis. Venetoclax (requiere ajuste dosis).
Posaconazol	300 mg/12hs el día 1 seguido de 300 mg /día v.o ó i.v.	Alimentos: administrar con alimento rico en grasa. Deglutir comprimido entero. Otros fármacos**: separar de la toma de antiácidos y proquinéticos. Ajuste de dosis: no requiere. Monitorización de niveles plasmáticos: no requiere.	Activo contra Candida spp, Cryptococcus spp, Aspergillus complex y algunos Zygomycetos.	Potente inhibidor de citocromo P450. Vincristina. Ciclofosfamida a altas dosis. Inhibidores de tirosin kinasa (ej: nilotinib, midostaurina). Drogas que prolongan QT. Venetoclax (requiere ajuste dosis).
Voriconazol	6mg / k /12hs día 1 seguido de 4mg /k/ 12hs v.o ó i.v.	Alimentos: ingerir en ayunas. Otros fármacos**: separar de la toma de antiácidos y proquinéticos. Ajuste de dosis: insuficiencia hepática. No utilizar i.v en insuficiencia renal.	Activo contra Candida spp, Cryptococcus spp y Aspergillus complex.	Potente inhibidor de citocromo P450. Vincristina. Ciclofosfamida a altas dosis. Inhibidores de tirosin kinasa (ej: nilotinib, midostaurina). Drogas que prolongan QT. Venetoclax (requiere ajuste dosis).

Isavuconazol	200 mg /8hs los días 1 y 2 seguido de 200 mg /día v.o ó i.v.	Alimentos: sin interferencias. Otros fármacos**: sin interferencias. Ajuste de dosis: no requiere. Monitorización de niveles plasmáticos: no requiere.	Activo contra Candida spp, Cryptococcus spp, Aspergillus complex y Zygomycetos.	Vincristina. Venetoclax (requiere ajuste dosis).
Casposfungina	70mg i.v día 1 seguido de 25-50mg / día i.v.	Alimentos: no aplica. Otros fármacos**: no aplica. Ajuste de dosis: no requiere. Monitorización de niveles plasmáticos: no requiere.		
Anfotericina inhalada	Anfotericina B liposomal 12,5-25mg /2 veces por semana. Anfotericina B desoxicolato 25mg /3 veces por semana.	Anfo B liposomal: reconstituir el vial de 50mg en 12ml de agua para inyección, administrar 3 a 6ml con nebulizador específico***. Anfo B desoxicolato: reconstituir 25mg en 10ml de agua para inyección con nebulizador específico***.	Activo contra la mayoría de Aspergillus complex y Zygomycetos.	

Notas.

Se recomienda evaluar en un buscador (<https://online.epocrates.com/interaction-check>) las posibles interacciones con la totalidad de los fármacos que está recibiendo el paciente.

**Refiere a la administración conjunta, durante la misma toma vía oral.

***Nebulizador en jet (Pari).

Profilaxis Secundaria: los pacientes con historia previa de infección fúngica, especialmente por Aspergillus tienen un alto riesgo de recurrencia en futuros tratamientos oncológicos, en especial en el contexto de recaída o refractariedad de leucemia aguda. Para pacientes con historia de infección por Aspergillus, que van a recibir tratamiento inmunosupresor y en los que se prevé una neutropenia severa de al menos una semana, se recomienda profilaxis antifúngica. La elección del agente, se basa en el perfil de interferencia con el plan de quimioterapia propuesto, sin embargo, voriconazol es de primera línea en esta situación.

5. PROFILAXIS ANTIVIRAL.

a. VIRUS HERPES SIMPLE I-II. VIRUS HERPES ZOSTER.

Tabla 4. Riesgo de reactivación virus herpes simple I y II (VHS) y virus herpes zoster (VHZ) o varicela zoster (VVZ).

Elementos para la evaluación de riesgo de reactivación de VHS y VHZ:
Tiempo y profundidad de inmunodepresión celular esperada
Historia de infección previa y estado serológico al diagnóstico, y al inicio de la terapia específica
Las situaciones de moderado y alto riesgo de reactivación requieren profilaxis universal con antivirales. Ver tabla pág. 24

Tabla 5. Antivirales para VHS y VHZ.

Antivirales recomendados para VHS I y II y VHZ:
• Aciclovir 400-800 mg vo cada 12 h
• Valaciclovir 500 mg vo cada 12 h
• Aciclovir intravenoso (5 mg/kg cada 12 h) en caso de no tolerar la vía oral
* Requieren ajuste de dosis según filtrado glomerular y obesidad

Tabla 6. Recomendaciones para VHS.

Situaciones que requieren profilaxis con antivirales, en pacientes con serología positiva o desconocida, o historia previa de infección por VHS.	Tiempo mínimo recomendado
Leucemias agudas en tratamiento.	Hasta resolución de la neutropenia/mucositis.
Uso de alemtuzumab.	Hasta mínimo de 2 meses post finalización del tratamiento o recuento de linfocitos CD ₄ > 200/μL
Linfomas y Mieloma en tratamiento: • si se prevé neutropenia profunda y prolongada o uso de corticosteroides a altas dosis	Hasta resolución de neutropenia y según valoración de inmunosupresión.
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.	Desde el inicio del condicionamiento hasta el engraftment o hasta resolución de la mucositis (lo que ocurra más tarde), o bien hasta el día +30 post TPH. Considerar duración de acuerdo con el estado de inmunosupresión y nivel de linfocitos CD ₄ .
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.	Desde el inicio del condicionamiento. Si serologías para VHS y VVZ son negativas continúa hasta engraftment (y con CD4 > 200/μL). Si alguna es positiva continúa durante 1 año y hasta luego de 2 meses de suspendidos todos los inmunosupresores. Si EICH o infecciones recurrentes tiempo más prolongado.
Uso de fludarabina o bendamustina.	Hasta 6 meses post finalización del tratamiento
Paciente que cursó reactivación de VHS durante el curso de enfermedad hematológica.	Profilaxis secundaria durante el tratamiento específico, episodios de neutropenia y período de inmunodepresión posterior.

Tabla 7. Recomendaciones para VVZ.

Situaciones que requieren profilaxis con antivirales, en pacientes con historia de infección previa o serología positiva.	Tiempo mínimo recomendado
Agentes depletores de cel T: ej alemtuzumab, fludarabina	Alentuzumab: hasta mínimo de 2 meses post finalización del tratamiento o recuento de linfocitos CD ₄ > 200/μL. Fludarabina: hasta 6 meses luego del tratamiento.
Inhibidores del proteosoma: ej bortezomib	Durante terapia activa incluyendo períodos de neutropenia y hasta 1 año luego del tratamiento.
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.	Hasta 6 meses a 1 año luego del trasplante.
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.	Por lo menos 1 año luego del trasplante. Si EICH y/o terapia inmunosupresora sistémica, continuar la profilaxis.

Tabla 8. Riesgo de Zoster o Varicela.

Exposiciones de riesgo que requieren profilaxis post-exposición de varicela zoster
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición de riesgo a varicela: contacto con persona en período de transmisibilidad de varicela (48 horas previas de erupción hasta etapa de lesiones costrosas) en las siguientes situaciones: conviviente, contacto en espacio cerrado mayor a una hora (salón de clases, de trabajo, salón o área recreativa), compartir habitación de sanatorio de 2 o 4 camas o internación en área o sala común (compartir el aire respirado sin adecuado recambio de aire, mayor a 6 recambios por hora), exposiciones cara a cara sin mascarilla mayores de 5 minutos. • Exposición de riesgo a zoster: contacto cercano tal como tocar o abrazar a una persona en período de transmisibilidad de herpes zoster (etapa de vesículas).

Tabla 9. Profilaxis post-exposición de VVZ.

Situación inmunológica frente a varicela-zoster	Recomendación de PPE
Ausencia de inmunidad natural (serología negativa y sin historia de varicela o zoster previos). Ausencia de vacunación. ó Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.	<p>En primeras 96 horas desde la exposición: Inmunoglobulina específica anti varicela: Dosis 125 U cada 10 Kg im. Dosis máxima 625 U (cada ampolla contiene 125 U/2,5 mL). Control estricto de aparición de síntomas cutáneos o viscerales e inicio precoz de tratamiento antiviral. Si no se puede asegurar el control estrecho, adicionar profilaxis antiviral entre día 7 y 14 desde la exposición</p> <p>Sin disponibilidad de Inmunoglobulina específica anti varicela o pasadas las primeras 96 horas desde la exposición: Antivirales entre día 7 y 14 desde la exposición:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 800mg vía oral 4 veces al día • Valaciclovir 1000 mg vía oral cada 8 horas
Historia de varicela o zoster previos. Vacunación previa.	Antivirales entre día 7 y 14 desde la exposición: <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 800mg vía oral 4 veces al día • Valaciclovir 1000 mg vía oral cada 8 horas

b. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Tabla 10. Definiciones de infección o enfermedad por CMV.

Definiciones	
Infección latente por CMV	Serología IgG positiva para CMV en ausencia de replicación viral (carga viral negativa). Sinónimo de seropositivo para CMV.
Infección (activa) por CMV	Presencia de CMV en tejido/sangre/otros fluidos detectada por PCR, Ag pp24 o cultivo, en paciente asintomático.
Enfermedad por CMV	<p>Infección por CMV + signos y síntomas clínicos</p> <p>Síndrome viral por CMV: Detección de CMV en sangre + 2 de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por ≥ 2 días • Malestar/fatiga • Linfocitosis atípica 5% • Leucopenia o neutropenia • Enzimas hepáticas elevadas $>x2$
	<p>Enfermedad por CMV en órgano específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Neumonitis • Hepatitis • Nefritis • Miocarditis • Pancreatitis • Encefalitis • Retinitis

Valorar el riesgo de infección o enfermedad por CMV en 2 grupos de pacientes:

- Receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Uso de Alemtuzumab

Tabla 11. Recomendaciones de prevención de infección activa o enfermedad por CMV.

Situaciones para considerar prevención de infección activa o enfermedad por CMV	Estrategia de prevención recomendada
Serología positiva para CMV +: 1. Alemtuzumab	<p>Monitorización de viremia y terapia anticipada hasta 2 meses luego de finalización</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control semanal con carga viral • Si viremia > 1000 UI/ml, iniciar tratamiento: valganciclovir, ganciclovir o foscarnet
	<p>Si no hay posibilidad de realizar estrategia de monitorización de viremia y terapia anticipada: profilaxis con valganciclovir hasta 2 meses luego de finalización.</p>

<p>Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptor con serología positiva para CMV y donante positivo o negativo (D-/R+, D+/R+). • Receptor con serología negativa y donante con serología positiva (D+/R-). 	<p>Monitorización de viremia y terapia anticipada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección de carga viral para CMV semanal. • Iniciar a la semana o luego del engrafment. • Hasta el día 100 post-trasplante. • Si viremia > 1000 UI/ml, iniciar tratamiento: ganciclovir o valganciclovir ajustar dosis a función renal. Si citopenias o intolerancia foscarnet. <p>Profilaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si disponibilidad de letermovir, en pacientes de alto riesgo de infección activa/enfermedad por CMV (D-/R+ o D+/R+), puede optarse por profilaxis con letermovir iniciar no después de día 28 post-trasplante hasta el día 100. • Si no hay posibilidad de realizar estrategia de monitorización de viremia y terapia anticipada, en los pacientes de alto riesgo (D-/R+ o D+/R+), puede realizarse profilaxis con ganciclovir durante los primeros 100 días post-TPH. <p>Considerar prevención de infección activa / enfermedad por CMV más allá de los 100 días post-TPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia (<100 cel/μl) • Infección activa por CMV en los primeros 100 días post-TPH • Enfermedad injerto contra huésped (EICH) que requieren corticoides a altas dosis.
--	---

Tabla 12. Agentes antivirales activos frente a CMV.

Agente	Vía de administración	Dosis de profilaxis	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento	Principales toxicidades	Interacciones farmacológicas significativas	Cobertura de otros virus herpes
Ganciclovir	intravenoso (iv)	5 mg/kg/día	5 mg/kg 2 veces al día	5 mg/kg / día	Citopenias	No	HSVI-II, VVZ, HHV6
Valganciclovir	oral (vo)	450 mg cada 12 horas	900 mg cada 12 horas	450 mg cada 12 horas	Igual que ganciclovir	No	HSVI-II, VVZ, HHV6
Letermovir	lv, vo	480 mg día	No	No	Náuseas	Cilosporina, voriconazol, tacrolimus, sirolimus, estatinas, Alcaloides ergotámicos	No

c. VIRUS HEPATITIS B (VHB).

Se recomienda realizar serología con HBsAg (antígeno de superficie), anti-HBc (anticuerpo anticore) y anti-HBs (anticuerpo anti antígeno de superficie) y carga viral de VHB en pacientes con anti HBc positivo, sea positivo o negativo el HBs.

Tabla 13. Algoritmo estudio y profilaxis de VHB según escenarios.

Estudio de Infección por VHB:
Antes del inicio de QT a todos los pacientes con enfermedad HO, receptores y donantes de TPH
Estrategia en pacientes con infección crónica por VHB (HBsAg positivo)
Los pacientes con enfermedad HO en QT e infección crónica por VHB (HBsAg) se consideran de alto riesgo de reactivación por lo que se recomienda la profilaxis universal.
<p>Fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir Disoproxil Fumarato de elección. • En caso de enfermedad renal o elevado riesgo de preferencia Tenofovir Alafenamida (TAF). • No se recomienda profilaxis con Lamivudina por riesgo de resistencia y reactivación de brecha. <p>Dosis: TDF 300 mg / día, TAF 50 mg / día, Lamivudina 100 mg / día. Vía oral.</p>
<p>Duración: Inicio 1 semana antes de quimioterapia y hasta 12 meses después de finalizada la misma y hasta 18 meses después con regímenes que contengan Rituximab.</p>
<p>Controles: con perfil hepático (FEH), crisis y carga viral de VHB cada 3 meses durante la profilaxis, y cada 3 meses hasta al menos 1 año luego de finalizada la misma.</p>
<p>Oportunidad de QT: La oportunidad de inicio de QT en pacientes con carga viral (CV) detectable (sin lesión de órgano) no está bien establecida por lo que se realizará en forma individualizada.</p> <p>Recomendamos: realizar CV al comienzo del tratamiento y repetir a las 4-6 semanas (bajo tenofovir y QT) para objetivar un descenso de la CV, seguimiento con FEH seriado y ecografía abdominal</p> <p>En caso de no descenso de la CV esperado, o de aparecer viremia en pacientes con una previa negativa, se recomienda suspender el tratamiento QT, especialmente el Rituximab.</p> <p>En caso de aparecer transaminitis u objetivar lesión hepática, se recomienda suspender tratamiento QT, especialmente Rituximab.</p>
Estrategia en pacientes con infección resuelta por VHB (HBsAg negativo/anti-HBc positivo). Según enfermedad HO de base.
<p>Alto riesgo de reactivación de VHB: Linfoma No Hodgkin (sobre todo si uso de Rituximab). Profilaxis universal.</p> <p>Fármacos: De elección Tenofovir. Alternativa Lamivudina.</p> <p>Duración: Iniciar 1 semana antes y mantener hasta al menos 1 año de suspensión.</p> <p>Controles: : Control con CV VHB antes del inicio de QT y a los 3 meses de finalización del tratamiento antiviral.</p>
<p>Moderado riesgo de reactivación: Linfoma/leucemia células T, Mieloma múltiple, Leucemia linfoide crónica.</p> <p>Opciones: Terapia anticipada: Determinación de CV VHB mensual. De hacerse detectable, tratamiento con Tenofovir.</p> <p>Profilaxis: Si no es posible controles mensuales con CV VHB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: Lamivudina / Tenofovir • Duración: : Iniciar 1 semana antes de la QT y hasta 6 meses luego de finalización. • Controles: Control con CV VHB antes del inicio de la QT y a los 3 meses de finalización del tratamiento antiviral.

Estrategia en pacientes con infección resuelta por VHB (HBsAg negativo/anti-HBc positivo). Según terapia.**Alto riesgo de reactivación:** Agentes dirigidos a células B

- Rituximab (anti-CD20)
- Daratumumab (anti-CD38)
- Obinutuzumab (anti-CD20)

Profilaxis Universal**Fármacos:**

- Tenofovir de elección
- Alternativa Lamivudina

Duración: Inicio 1 semana antes y hasta al menos 12 meses después de finalizado.**Controles:** Control con CV VHB antes del inicio de la QT, y a los 3 meses de finalización del tratamiento antiviral.**Moderado riesgo de reactivación:**

- Derivados antracíclicos – Doxorrubicina
- Corticoides moderada- alta dosis por más de 4 semanas
- Inhibidores de Tirocin Kinasa - Imatinib, Nilotinib, Dasatinib
- Inhibidores de Bruton Tirocin Kinasa - Ibrutinib, Acalabrutinib
- Inhibidores JAK – Ruxolitinib

Terapia anticipada: Determinación de carga viral VHB mensual. De hacerse detectable tratamiento con Tenofovir.**Profilaxis universal:** Si no es posible controles mensuales con CV de VHB

- **Fármacos:** Lamivudina / Tenofovir
- **Duración:** Iniciar 1 semana antes de la quimioterapia y hasta 6 meses luego de finalización.
- **Controles:** Control con carga viral VHB antes del inicio de quimioterapia y a los 3 meses de finalización del tratamiento antiviral.

Manejo de infección por VHB en Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es de alto riesgo de reactivación de VHB.

Receptores de TPH autólogo y alogénico HBsAg positivo:**Profilaxis Universal****Fármacos:**

- Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) es el antiviral de elección.
- En caso de enfermedad renal o elevado riesgo de preferencia Tenofovir Alafenamida (TAF).
- No se recomienda profilaxis con Lamivudina por riesgo de resistencia y reactivación de brecha.

Duración: Iniciar 1 semana antes del procedimiento. Mantenerse al menos 1 año después y mientras mantenga inmunosupresión intensa o EICH.**Receptores de TPH autólogo y alogénico con Infección resuelta de VHB (HBsAg negativo / anti-HBc reactivo):****Profilaxis Universal****Fármacos:**

- Tenofovir de elección.
- Lamivudina de alternativa.

Duración: por al menos 1 año después y mientras mantenga inmunosupresión intensa o EICH.

Receptores de TPH alogénico con serología para VHB negativa con donante con anti HBc positivo:

Si carga viral (CV) VHB positiva del donante:

- Profilaxis con lamivudina
- Inmunoglobulina anti-VHB a la 4° semanas post-trasplante
- Monitoreo mensual con funcional hepático y CV de VHB
- Vacunación VHB al receptor.

Si CV VHB negativa donante:

- Control mensual con funcional hepático por 6 meses
- Si eleva transaminasas determinación de CV VHB
- Si CV VHB elevada, inicio de antiviral: Tenofovir/Lamivudina

Virus Influenza Humano

- Precauciones para la transmisión por gotitas y contacto para la asistencia de pacientes con síntomas respiratorios.
- Evitar que integrantes del equipo de salud con síntomas respiratorios participen del cuidado de pacientes.
- Vacunación antigripal anual para los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas (HO).
- Vacunación antigripal a los pacientes ante viajes a zona en etapa estacional de circulación gripal (si más de 6 meses de dosis previa).
- Vacunación previa al trasplante de precursores hematopoyéticos (dos semanas antes o más).
- Recomendar la vacunación anual a familiares, convivientes y cuidadores.
- Vacunación anual al personal de salud que participa en la asistencia de pacientes HO.

Profilaxis post-exposición

- Indicar profilaxis ante exposición con casos probables o confirmados de influenza. La profilaxis se indica para los contactos cercanos, definido por conviviente, exposición en un ambiente cerrado por más de una hora o contacto cara a cara por más de 15 minutos.
- Oseltamivir 75 mg/día durante los 7 días siguientes a la última exposición, considerando que el periodo de transmisibilidad desde el caso fuente es de 7 días desde el inicio de los síntomas.

Tabla 14. Resumen de profilaxis anti-infecciosa bacteriana, fúngica y viral.

Riesgo de infección	Enfermedad/ Tratamiento	Profilaxis antifúngica	Profilaxis anti-bacteriana	Profilaxis antiviral anti-familia herpes
Baja	Planes de tratamiento en los que se estima neutropenia >500/ μ L o <500/ μ L por un período menor a 7 días. Regímenes de quimioterapia estándar (ej: tumores sólidos). Ver Tabla 1	No	No Excepción: paciente con factores de riesgo adicionales.	No Excepción: paciente episodio previo de infección viral.

Intermedia	<p>Neutropenia <500/μL prevista entre 7 a 10 días de duración.</p> <p>Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.</p> <p>Linfoma, LLC y mieloma múltiple. Ver Tabla 1.</p>	<p>Considerar fluconazol durante período de neutropenia y/o en caso de mucositis.</p> <p>Equinocandinas en situaciones especiales¹.</p>	<p>Considerar fluorquinolonas durante el primer período de neutropenia.</p> <p>En subsecuentes períodos de neutropenia la indicación de profilaxis se ajusta a la historia infecciosa.</p>	<p>Profilaxis anti-VHS: No</p>
Alta	<p>Neutropenia <500/μL prevista mayor a 10 días de duración o neutropenia funcional.</p> <p>Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.</p> <p>LAM (Inducción y reinducción).</p> <p>Síndrome mielodisplásico (SMD) en tratamiento con régimen intensivos (tipo LAM).</p> <p>EICH en tratamiento con corticoides (mayor a 20 mg día).</p> <p>Inducción de LAL⁶.</p>	<p>Posaconazol³ Voriconazol⁴ Isavuconazol</p> <p>Fluconazol y seguimiento con galactomanano (GMN) bise-manal.</p> <p>En situaciones especiales: fluconazol + anfotericina B inhalada⁴.</p>	<p>Considerar fluorquinolonas durante el primer período de neutropenia.</p> <p>Subsecuentes períodos de neutropenia se ajustan a historia infecciosa.</p>	<p>Profilaxis anti-VHS y anti-VVZ: aciclovir o valaciclovir durante tratamiento activo incluyendo períodos de neutropenia.</p> <p>Anti-CMV: Tratamiento pre-emptivo o profilaxis anti-CMV con ganciclovir o letermovir.</p>

Notas:

¹ Equinocandinas de elección en: factores de riesgo de Candida resistente a los azoles (uso previo y prolongado de azoles, ingreso a UCI en los últimos 3 meses, colonización previa por *C. krusei* y *C. glabrata*). Efectos adverso severo vinculado a azol (hepatotoxicidad, reacciones cutáneas graves). Interacciones farmacológicas mayores.

² En profilaxis primaria posaconazol es de elección. Voriconazol es de elección en profilaxis secundaria y puede utilizarse en profilaxis primaria de no contar con posaconazol y tener disponibilidad de medición de niveles plasmáticos. El uso de isavuconazol se reserva para profilaxis primaria en caso de hepatotoxicidad con otros azoles o interacciones mayores. En planes de quimioterapia que incluye vincristina considerar interacción farmacológica con voriconazol, posaconazol o isavuconazol.

³ Es necesaria la monitorización de niveles plasmáticos de voriconazol.

⁴ En situaciones especiales, en caso de no contar con GMN e imposibilidad de utilizar posaconazol, voriconazol o isavuconazol. Esta indicación tiene muy bajo nivel de evidencia y debería evitarse. En caso de realizarse se prefiere anfotericina B liposomal.

6. PROFILAXIS DE PNJ.

Patología/Procedimiento	Profilaxis Recomendada
Alo-TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos allogénico) Enfermedad injerto contra huésped (EICH)	Por un año y continuar si EICH y/o tratamiento inmunosupresor
Auto-TPH	Por 3 a 6 meses
Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL)	Hasta remisión y mientras reciba tratamiento
Análogos de las purinas	Hasta 6 meses de finalizado o CD4 > 200/mcL
Altas dosis de corticoides: 20 mg o más diario Prednisona x 4 sem	Mientras reciba dosis de corticoides y hasta un mes después
Mieloma múltiple. Neoplasias linfoproliferativas crónicas.	Considerar según factores de riesgo asociados (uso de corticoides, fludarabina, etc)
Inhibidores de BTK (Ibrutinib, acalabrutinib)	Considerar profilaxis
Ruxolitinib	Considerar según factores de riesgo asociados*
Daratumumab	Considerar según factores de riesgo asociados*
Brentuximab Vedotin	Considerar según factores de riesgo asociados*
ATG	Considerar según factores de riesgo asociados o protocolo utilizado*

Notas: En caso de profilaxis con TMP-SMX 800/160 mg (1 comp. día o 1 comp. 3v/semana). Se debe suplementar con ácido fólico 10 a 15 mg día.

En caso de hipersensibilidad al TMP-SMX se puede optar por desensibilización según protocolo de 6 horas.

*Factores de riesgo asociados: edad avanzada, comorbilidades, otros fármacos (uso de corticoides, etc.).

7. PROFILAXIS DE TUBERCULOSIS (TB).

El riesgo de desarrollar TB en pacientes HO depende de la enfermedad de base, su tratamiento, la presencia de factores de riesgo para TB y el contexto epidemiológico.

Las pruebas para diagnóstico de Infección Tuberculosa Latente (ITBL), PPD (prueba cutánea de derivado proteico purificado) e IGRA (Interferón Gamma Release Assay), tienen baja sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos, así como bajo valor predictivo, para predecir el desarrollo de una TB activa, sin embargo, la sensibilidad es mayor para el IGRA. La realización de PPD con booster ha sido escasamente evaluada en esta población. El tratamiento de la ITBL con isoniacida (H), tiene impacto en la reducción de TB con escasos reportes de toxicidad que requieran suspensión del fármaco. Recientemente se ha incorporado una pauta corta de tratamiento de la ITBL en base a la asociación de H y rifapentina (P).

El riesgo de desarrollar TB debe contextualizarse en la situación epidemiológica local. Nuestro país se categoriza como de incidencia moderada, encontrándose en ascenso en los últimos años y es mayor que la media en Las Américas.

Las guías nacionales recomiendan el tratamiento de la ITBL en candidatos a TPH y ante requerimientos de algunos fármacos y propone la aplicación de pruebas para el diagnóstico de ITBL, aunque en ciertos contextos que se prevé baja sensibilidad de estas pruebas y elevado riesgo de TB, avala el tratamiento de ITBL sin requerimientos, luego de descartada la TB activa.

Tabla 16. Algoritmo inicial TB.

Paso 1. Tamizaje dirigido a excluir TB activa:	
a. Historia clínica completa: tos persistente, adelgazamiento, fiebre o sudoración nocturna, u otros que sugieran TB extrapulmonar. b. Imagenológico (RxTx o, de preferencia TC de tórax) evaluando signos de TB activa o imágenes residuales. ¹ c. Si expectora: XpertUltra/MTB RIF (XPT) ² Con tamizaje positivo para TB activa y XPT negativo, se realizará consulta con especialista para orientar los estudios de confirmación etiológica. Con XPT positivo, consulta con especialista. ¹ Con imágenes residuales: tratamiento ITBL (consulta con especialista). ² Prueba rápida de biología molecular.	
Paso 2. Excluida la TB activa:	
Alto riesgo de desarrollar TB activa:	Moderado riesgo de desarrollar TB activa:
Candidatos a TPH, recibiendo corticoides y/o EICH crónica	Otras enfermedades HO no catalogadas de alto riesgo
a. Pruebas de diagnóstico de ITBL b. Considerar tratamiento de ITBL ² ² Considerar en este contexto de alto riesgo, especialmente si se suman otros factores como: contacto conviviente, TB previa, reclusión carcelaria, VIH, trabajador de la salud, consumo de drogas, situación de calle, diabetes.	a. Pruebas de diagnóstico de ITBL

Algoritmo diagnóstico de ITBL.

Se recomienda realizar IGRA y PPD, en lo posible simultáneos, de lo contrario secuencial, prefiriendo primero el IGRA. Si el IGRA se realiza en segundo lugar debe realizarse en las primeras 72hs posteriores al PPD para evitar falsos positivos. Cualquier resultado positivo de una prueba, evita la realización de la segunda. Si no se cuenta con acceso a IGRA, se realizará PPD con booster si el primero es negativo.

Se consideran indicación de tratamiento:

1. IGRA positivo o indeterminado
2. PPD positivo ($\geq 5\text{mm}$)

Tratamiento de ITBL

- El esquema recomendado es la asociación de isoniacida y rifapentina (disponible en combinación de dosis fija) semanal, por 3 meses (3HP).
- El esquema alternativo es isoniazida diaria por 6 meses (6H).

8. VACUNAS.

La inmunidad celular y humoral se ven alteradas en las enfermedades hemato-oncológicas y frente a quimioterapia (QT) y/o radioterapia. Por lo cual los pacientes con dichas enfermedades tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones infecciosas. Sin embargo, estas enfermedades son diferentes unas de otras y los tratamientos son diversos y rápidamente cambiantes, lo cual dificulta un programa único de vacunación.

La vacunación es una estrategia útil para prevenir algunas de estas enfermedades; pero la respuesta inmune a la vacunación y la eficacia es menor en estos pacientes, sobre todo cuando se encuentran bajo QT.

Tabla 17. Vacunas en Linfoma Hodgkin (LH) y Linfoma No Hodgkin (LNH):

Vacunas	Oportunidad
Vacuna contra influenza	Anual. Puede administrarse durante QT, evitar momento de máxima inmunodepresión
COVID-19	Indicado esquema primario, dosis adicional y dosis de refuerzo subsiguientes. Preferentemente previo a la QT, pero puede administrarse durante la misma procurando evitar período de máxima inmunosupresión *
Anti-neumocócica conjugada 13 valente (VCN 13)	1 dosis antes de QT o el mes 3 a 6 post QT (en caso de uso de análogos de las purinas aguardar 6 meses)
Antineumocócica 23 valente (VN23)	A las 8 semanas de VCN 13. Otra dosis a los 5 años y a los 65 años
Anti-Hepatitis B (HB)	3 dosis (0,1,3 a 6 meses) si no recibió previamente. Preferentemente iniciar antes de QT. Completar las 3 dosis a partir del mes 3 a 6 post QT**
Anti-Virus del papiloma humano (VPH)	3 dosis (0, 1 y 6 meses) a partir del mes 3 a 6 post QT. Desde los 11 hasta los 26 años, si no recibió previamente
Anti-meningocócicas	En pacientes esplenectomizados
Anti- Haemophilus influenzae tipo B (Hib)	En pacientes esplenectomizados

*Vacuna contra COVID-19: El esquema de vacunación es el definido por el MSP a octubre de 2023. Según la situación epidemiológica, las variantes de SARS-CoV 2 circulantes y las vacunas disponibles es posible que este esquema cambie. Al momento actual, para los pacientes inmunodeprimidos, está indicado un esquema primario de dos dosis de vacuna contra COVID-19 con un intervalo de 4 semanas, más una dosis adicional a los cuatro meses y dosis de refuerzo posteriores.

**Testear la serología al mes de la 3ª dosis. Se considera inmunizado si Anticuerpos de superficie (anti HBS) >10MU/ml. Con valores menores a 10 MU/ml se recomienda la revacunación para hepatitis B con 3 dosis. Respecto a la vacuna de subunidad recombinante para herpes zoster (Shringrix®) aún no se encuentra disponible en el país. En caso de estar disponible considerar dos dosis.

Tabla 18. Vacunas en Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

Vacunas	Oportunidad
Vacuna anti-influenza	Anual. Puede administrarse durante QT, evitar momento de máxima inmunodepresión
COVID-19	Indicado esquema primario, dosis adicional y dosis de refuerzo subsiguientes. Preferentemente previo a la QT, pero puede administrarse durante la misma procurando evitar período de máxima inmunosupresión *
Antineumocócica conjugada 13 valente (VCN 13)	1 dosis antes de QT o el mes 3 a 6 post QT (en caso de uso de análogos de las purinas aguardar 6 m)
Antineumocócica 23 valente (VN 23)	A las 8 semanas de VCN 13. Otra dosis a los 5 años y a los 65 años
Anti-Hepatitis B (HB)	3 dosis (0,1,3 a 6 meses) si no recibió previamente. Preferentemente iniciar antes de QT. Completar las 3 dosis a partir del mes 3 a 6 post QT **.

Tabla 19. Vacunas en Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) y Síndromes Mielodisplásicos (SMD):

Vacunas	Oportunidad
Vacuna anti-influenza	Anual. Puede administrarse durante la QT. Procurar evitar período de máxima inmunodepresión
COVID-19	Puede administrarse durante la QT si no completó el esquema primario, dosis adicional y dosis de refuerzo subsiguientes previamente. Procurar evitar período de máxima inmunosupresión*
Antineumocócica conjugada 13 valente (PCV 13)	1 dosis al mes 3 a 6 post QT
Antineumocócica 23 valente (VN 23)	A las 8 semanas de PCV 13. Otra dosis a los 5 años.
Anti-Hepatitis B (HB)	3 dosis (0,1,3 a 6 meses) si no recibió previamente. A partir del mes 3 a 6 post QT**.
Anti-Virus del papiloma humano (VPH)	3 dosis (0, 1 y 6 meses) a partir del mes 3 a 6 post QT. Desde los 11 hasta los 26 años, si no recibió previamente

Tabla 20. Vacunas en Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL):

Vacunas	Oportunidad
Vacuna anti-influenza	En cualquier momento (preferentemente con leucocitosis mayor a 1.000 cel/mm ³ o día 1 de cualquier ciclo, continuando en forma anual.
COVID-19	Puede administrarse durante la QT si no completó el esquema primario, dosis adicional y dosis de refuerzo subsiguientes previamente. Procurar evitar período de máxima inmunosupresión*
Antineumocócica conjugada 13 valente (PCV 13)	Luego de 3-6 meses de finalizada la inducción-consolidación.
Antineumocócica 23 valente (VN 23)	Luego de 3-6 meses de finalizada la inducción-consolidación. A las 8 semanas de VCN 13. Revacunar con VN 23 a los 5 años y a los 65 años.
Anti-Hepatitis B (HB)	3 dosis (0,1,3 a 6 meses) si no recibió previamente. Preferentemente iniciar antes de QT. Completar las 3 dosis a partir del mes 3 a 6 post QT **.
Anti-Virus del papiloma humano (VPH)	3 dosis (0, 1 y 6 meses) a partir del mes 3 a 6 post QT. Desde los 11 hasta los 26 años, si no recibió previamente.

Tabla 21. Vacunas en Mieloma MÚLTIPLE (MM):

Vacunas	Oportunidad
Vacuna antigripal	Anual. Puede administrarse durante QT, evitar momento de máxima inmunodepresión.
COVID-19	Puede administrarse durante la QT si no completó el esquema primario, dosis adicional y dosis de refuerzo subsiguientes previamente. Procurar evitar período de máxima inmunosupresión*
Antineumocócica conjugada 13 valente (VCN 13)	1 dosis antes de QT o el mes 3 a 6 post QT.
Antineumocócica 23 valente (VN 23)	A las 8 semanas de VCN13. Otra dosis a los 5 años.
Anti-Hepatitis B (HB)	3 dosis. Preferentemente iniciar antes de QT. Completar las 3 dosis desde el mes 3 a 6 post QT.

Otros: Eculizumab (inhibidor del complejo de ataque de membrana):

En todos los casos en que se utilice para tratamiento el Eculizumab o que el paciente presente déficit del complemento o asplenia funcional o anatómica existe riesgo aumentado de enfermedad meningocócica. Por lo cual es necesario la vacunación con las vacunas anti meningocócicas B y anti-serotipos A, C, W-135, Y dependiendo de la situación epidemiológica del país.

Al momento actual predomina el serotipo B con menor circulación de C, W135 e Y, por lo que estos pacientes deben recibir ambas vacunas. Ver capítulo de asplenia-esplenectomía.

Tabla 22. Vacunas en convivientes y personal de salud:

Vacunas	Oportunidad
Vacuna antigripal	Anual. Indicada para personal de salud y convivientes.
COVID-19	Según Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19 según edad, comorbilidades, trabajador de la salud.
Triple Viral (SRP):	Todos los nacidos luego de 1967 deben contar con dos dosis
Anti-Varicela:	A los susceptibles
Anti-Hepatitis B (HB)	Indicada para el personal de salud, niños y grupos de riesgo.

Tabla 23. Vacunas en esplenectomizados o con asplenia:

Vacuna	Dosis 1	Dosis 2	Dosis posterior
VCN 13	15 días antes de esplenectomía o 15 días después	No	No
	En asplenia funcional tan pronto se diagnostique	No	No
VN 23	8 semanas después de PCV13	5 años	65 años
Anti meningocócica A, C, W, Y	15 días antes de esplenectomía o 15 días después.(Menveo o MenQuadfi simultáneas a VN13. Menactra a las 4 semanas de PCV 13). En asplenia funcional tan pronto se diagnostique	8 semanas	Considerar Cada 5 años
Anti meningocócica B (Bexsero)	15 días antes de esplenectomía o 15 días después. Puede administrarse en forma simultánea a las otras vacunas En asplenia funcional tan pronto se diagnostique	4-8 semanas	Considerar Una dosis al año, luego cada 2 a 3 años
Hib	15 días antes de esplenectomía o 15 días después. En asplenia funcional tan pronto se diagnostique	No	No
Antigripal	Anual		
COVID-19 (sólo en caso de no haberlas recibido previamente)	<p>En esplenectomía por traumatismo: mismas indicaciones que su grupo etario. Evitar administrar entre 15 días antes y 15 días después de la esplenectomía. Si ya recibió previo a la esplenectomía, no es necesario administrar nuevamente.</p> <p>En enfermedades hematooncológicas u otra causa de inmunosupresión: se administran esquema primario, dosis adicional y refuerzos según esquema nacional. Evitar administrar entre 15 días antes y 15 días después de la esplenectomía. Si ya recibió previo a la esplenectomía, no es necesario administrar nuevamente.</p>		

Post trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):

Vacunas	Meses											Anual
	3	4	5	6	8	9	10	12	14	18	24	
dTpa ¹				X	X		X				X	
Hib ²				X	X		X					
HB ³				X	X			X				
HA ⁴				X				X				
VCN 13 ⁵				X	X		X					
VN 23 ⁵								X				
IPV ⁶				X	X		X					
Influenza ⁷						X						X
COVID 19 ⁸	X	X	X				X					
Antimeningococcica ⁹								X	X			
VPH ¹⁰								X	X	X		
SRP ¹¹											X	
Varicela ¹¹												

En naranja vacunas de administración opcional o con administración en grupos específicos. En rojo, vacunas contraindicadas en el período delimitado.

Notas:

- Difteria, Tétanos, Pertussis acelular (dTpa):** La respuesta a dosis reducida de difteria y pertussis puede ser pobre, por lo que se recomienda una dosis de refuerzo para mayor inmunogenicidad, planteando que en pacientes receptores de TPH tiene pocos efectos adversos. Luego dT según Esquema Nacional de Vacunación de los adultos.
- Haemophilus influenzae tipo B (Hib)**
- Hepatitis B (HB):** Testear de serología al mes de la 3ª dosis, se considera inmunizado si Ac de superficie (anti HBS) >10MIU/MI. Con valores menores a 10 MU/ml se recomienda la revacunación para hepatitis B con 3 dosis.
- Hepatitis A (HA):** Valorar situaciones de riesgo (brote, vivienda sin saneamiento, hombres que tienen sexo con hombres y quienes mantienen sexo oro-anal).
- Antineumocócicas (VCN 13 Y VN 23):** Se recomienda realizar VCN 13 según esquema, dado que hay mejor respuesta a las vacunas conjugadas. La VN23 se debería repetir por única vez a los 5 años. Si esta dosis fue antes de los 65 años se debe dar una dosis adicional. El plan de vacunas antineumocócicas no es intercambiable, si recibió VN 23 no debería recibir VCN 13 hasta luego del año. En casos de Enfermedad injerto contra huésped (EICH) se podría realizar una 4ª dosis de VCN13, dado la mala respuesta en estos casos a vacunas polisacáridas.
- Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV)**
- Vacuna anti-influenza:** Puede administrarse a los 3-4 meses según noción epidemiológica. Si se administra a los 3-4 meses puede considerarse dar una segunda dosis luego de los 6 meses. Luego continuar con dosis anuales administradas según esquema nacional.

8. **Anti-COVID-19:** Los pacientes receptores de trasplante de médula ósea son considerados pacientes inmunodeprimidos por lo que tienen indicadas dos dosis de esquema inicial de vacuna contra COVID-19, más dosis adicional (total 3 dosis separadas al menos 1 mes entre cada dosis) más dosis de refuerzo posteriores según Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19.
Según la situación epidemiológica, variantes circulantes y vacunas disponibles es posible que se adapte este esquema. Las medidas de protección como uso de tapabocas y limitar los contactos sociales debe continuar. Así como la vacunación del grupo familiar y personal de salud tratante. En pacientes cursando una EICH no controlado Grado 3-4 es recomendable individualizar la oportunidad de vacunación con consulta con hematólogo o infectólogo previo a la decisión de su administración.
9. **Anti-meningocóccicas:** Vacunas de administración opcional. Se encuentran indicadas en caso de asplenia funcional o esplenectomía, situación de riesgo o brote. Considerar el tipo de vacunas según la noción epidemiológica. Se prefieren las vacunas conjugadas: A, C, W-135 e Y, y monovalente contra serotipo B de tecnología reversa.
10. **Vacuna para Papiloma Virus Humano (VPH):** No hay datos claros sobre inmunogenicidad en trasplante ni cuándo empezar a vacunar. El riesgo de cáncer vinculado a HPV es mayor en pacientes inmunocomprometidos por lo que se plantea vacunar a hombres y a mujeres de 12 a 26 años y opcionalmente hasta los 45 años.
11. **Sarampión-Rubéola-Paperas (SRP) y Varicela:** por ser vacunas vivas atenuadas NO se pueden administrar antes de los 24 meses postTPH y en pacientes con EICH activa o en tratamiento inmunosupresor. Luego de los 24 meses se podrían realizar en caso de remisión de la enfermedad, sin EICH ni tratamiento inmunosupresor. Valorar realizar serología previamente a la vacunación para Sarampión o Varicela. Consulta con hematólogo o infectólogo previo a la decisión de su administración.

Recordar vacunas del viajero, consultar a especialista.

La vacuna de subunidad recombinante para herpes zoster (Shingrix®) aún no se encuentra disponible en el país. En caso de estar disponible están indicadas dos dosis a partir del mes 6.

No se deberían administrar las vacunas 1 mes antes y/o después de haber recibido gammaglobulina hiperinmune.

Bibliografía.

Generalidades:

Recomendaciones Básicas de Prevención y Control de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). (OMS. OPS, 2017).

Comité de prevención y control de infecciones hospitalarias. Comisión Nacional Asesora de Prevención de IH. MSP 2006.

Sistema de vigilancia de las infecciones hospitalarias. MSP 2006.

Ayuda memoria. Control de infección. OMS 2007.

Mpoi Linh Ling et al. Recomendaciones para higiene de manos. MSP 2011. APSIC Guidelines for environmental cleaning and decontamination. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4:58. Doi 10.1186/s13756-015-0099-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696151> .

Profilaxis antibacteriana:

Pagano L, Caira M, Rossi G, et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2012;91(5):767–774.

Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20–37.

Mayer K, Hahn-Ast C, Mückter S, et al. Comparison of antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole/colistin (COT/ COL) versus ciprofloxacin (CIP) in patients with acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer*. 2015;23(5):1321–1329.

Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353(10):988–998.

Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100(6):1603–1620.

Chong Y, Shimoda S, Miyake N, et al. Incomplete recovery of the fecal flora of hematological patients with neutropenia and repeated fluoroquinolone prophylaxis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:193–199.

Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Clinical impact of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the fecal flora of hematological patients with neutropenia and levofloxacin prophylaxis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85210.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043–3054.

Satlin M, Chavda K, Baker T et al. Colonization With Levofloxacin-resistant Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae and Risk of Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(11):1720-1728. doi: 10.1093/cid/ciy363.

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD004386. Doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3

United States Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>.

Profilaxis anti fúngica:

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. 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(4):e56.

Ray Hachem, Andrew Assaf, Yazan Numan, Pankil Shah, Ying Jiang, Anne-Marie Chaftari, Issam I. Raad, Comparing the safety and efficacy of voriconazole versus posaconazole in the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with hematological malignancies, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2017), <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.021>.

Ullmann AJ, Aguado JM, Arkan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE,

Munoz P, Verweij PE, Warris A, Ader F, Akova M, Arendrup MC, Barnes RA, Beigelman-Aubry C, Blot S, Bouza E, Brüggemann RJM, Buchheidt D, Cadranet J, Castagnola E, Chakrabarti A, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Fortun J, Gangneux JP, Garbino J, Heinz WJ, Herbrecht R, Heussel CP, Kibbler CC, Klimko N, Kullberg BJ, Lange C, Lehrnbecher T, Löffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Meis JF, Pagano L, Ribaud P, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Sanguinetti M, Sheppard DC, Sinkó J, Skiada A, Vehreschild MJGT, Viscoli C, Cornely OA. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29544767.

PROFILAXIS ANTIVIRAL:

National Cancer Comprehensive Network - NCCN Guidelines Version 1.2021. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth V. Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related

Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. JCO 2018

Enric Carreras, Montserrat Rovira, David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular 2022. Fundación Josep carreras, España ISBN: 978-84-09-38822-6

Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation, a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800-1805.

Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007;110:3071-3077.

George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis* 2010;12:322-329.

Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988;318:70-75.

Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994;343:749-753.

Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99:3050-3056.

Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1159-1164.

Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, Arcese W, Bruno R, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a position paper. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(12):935-940. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.023.

Gentile G, Andreoni M, Antonelli G, Sarmati L. Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(12):916-923. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.024.

Shih CA, Chen WC. Prevention of hepatitis B reactivation in patients requiring chemotherapy and immunosuppressive therapy. *World J Clin Cases* 2021;9(21):5769-5781. doi: 10.12998/wjcc.v9.i21.5769.

Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, Lim SL, Lucas M, et al. Screening and Prophylaxis to Prevent Hepatitis B Reactivation: Patients with Hematological and Solid Tumor Malignancies. *Clin Liver Dis* 2019;23(3):511-519. doi: 10.1016/j.cld.2019.04.011.

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261-83. doi: 10.1002/hep.28156.

Neofytos D. Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(2):361-380. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.002.

Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877e83.

Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844e53.

Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. lamivudine for prevention hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521e30.

Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486e96.

Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877e83.

Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018;68(4):672-681. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.

Neofytos D. Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(2):361-380. Doi: 10.1016/j.idc.2019.02.002.

Atkins S, He F. Chemotherapy and Beyond: Infections in the Era of Old and New Treatments for Hematologic Malignancies. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(2):289-309. doi: 10.1016/j.idc.2019.01.001.

Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B Virus Reactivation Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34(2):341-358. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.009.

Profilaxis anti PNJ:

Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (D. Ann Hematol. 2013. doi:10.1007/s00277-013-1698-0.

Morris A, Norris K a. Colonization by pneumocystis jirovecii and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):297-317. doi:10.1128/CMR.00013-12.

Rodríguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):770.

Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2021. <http://www.nccn.org> (Accessed on July 2021). University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. PMID 19747629

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(3):348-371. doi:10.1016/j.bbmt.2011.12.519.

Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, Tian X, Wiestner A, Gea-Banacloche J. Atypical Pneumocystis jirovecii pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood.* 2016;128(15):1940-1943.

Jennifer R. Brown; How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood* 2018; 131 (4): 379–386. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-764712>.

Profilaxis anti TB:

Agrawal N, Agarwal M, Kapoor J, Ahmed R, Shrestha A, Kaushik M, Bhurani D. Incidence and clinical profile of tuberculosis after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2018 Feb;20(1). doi: 10.1111/tid.12794. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29064140.

Cheng MP, Kusztos AE, Bold TD, Ho VT, Glotzbecker BE, Hsieh C, et al. Risk of latent tuberculosis reactivation after hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2017; 64(15): 635-44

Fan W-C, Liu C-J, Hong Y-C, Feng J-Y, Su W-J, Chien S-H, et al. Long-term of tuberculosis in haematopoietic stem cell transplant recipients: a 10-year nationwide study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(1): 58-64

Cheon J, Kim Ch, Park EJ, Ock M, Lee H, Ahn JJ, et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. *J Thorac Dis* 2020; 12(9): 4950-59

Kapoor J, Prakash Mirgh S, Khushoo V, Mehta Pet al. Study of clinical characteristics, risk factors and outcomes for tuberculosis post allogeneic stem cell transplant: never count it aout. *Their Adv Infectious Dis*, 2021 (8): 1-14

Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin Andrew. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700157

Moon SM, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, Yoon DH, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB in-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis* 2012 15(1):104-9.

Qin L-L, Wang Q-R, Wang Q, Yao H, Wen L-J, Wu L-L, et al. T-SPOT.TB for detection of tuberculosis infection among hematological patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7415-7419

Lee YM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim DY, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell trans- plant recipients. *J Infect.* 2014; 69:165–73.

Mohammad HA, Esmail MA, Abdelftah MT, Soliman W, Mohammad A, Esmail E. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold in-Tub test in the screening of latent tuberculosis infection in cancer patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2015) 64, 681–688

De Oliveira M, de Almeida LH, dos Santos AC, Zanetti LP, da Silva L, de Souza MP, Colturato VR, Machado CM. Latent and active tuberculosis infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a prospective cohort study. *Bone Marrow Transplant* 2021 56(9):2241-2247.

Rahimifard N, Mahmoudi S, Mamishi S, Pourakbaru B. Prevalence of latent tuberculosis infection in transplant candidates: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2018; 125:401-410.

Bourlon C, Camacho-Hernández R, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Bourlon MT, Niembro-Ortega MD, et al. Latent tuberculosis in hematopoietic stem cell transplantation: diagnostic and therapeutic strategies to prevent disease activation in an endemic population. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1350-54

Osorio-López EA, Vilar-Compte D, García-Tirado J, Martín-Onraet A. Prevalence of latent tuberculosis in patients with hematological neoplasms in a cancer referral hospital in Mexico City. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21: 510

Ha Park J, Choi E-J, Park H-S, Choi S-H, Lee S-O, Kim YS, et al. Treatment of latent tuberculosis infection based on the Interferon-γ release assay in allogeneic stem cell transplante recipients. *Clin Infect Dis* 2020;71(8):1977–9

Situación de la TB 2021. <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/03/Dia-de-la-TB-2021-Informe-epidemiologico.pdf>

Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis en situaciones especiales. MSP Uruguay, 2017.

Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): e1-e33.

Vacunas:

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-1238.

Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6): e200-e212.

Janssen M, Bruns A, Kuball J, Raijmakers R, van Baarle D. Vaccine Responses in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2021;13(23):6140.

Rebagliatti R. Trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH). En: Savio E, Celi A, Pérez Sartori G, Vázquez H, Vacunaciones de los adultos Manual Práctico. 2nd ed. Quito: Asociación Panamericana de Infectología; 2015. p. 201-209.

Javier A, Calmaggi A, Constantini P, Cozzi J, D'Alessandro D, Dignani M et al. Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Hematopoyéticas. *Hematología*. 2011;15(3):159-204.

Forlenza C, Small T. Live (vaccines) from New York. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;48(6):749-754.

Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado C, Storek J et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;44(8):521-526.

L'Huillier A, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(12):2852-2863

Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011;29(16):2825-2833.

Ministerio de Salud Pública del Uruguay. Manual de Vacunación en Situaciones Especiales. Montevideo; 2018 p. 55-59.

Rubin L, Levin M, Ljungman P, Davies E, Avery R, Tomblyn M et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(3):309-318.

Langedijk A, van Aalst M, Meek B, van Leeuwen E, Zeerleder S, Meijer E et al. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine*. 2019;37(3):510-515.

Lee A, Wong S, Chai L, Lee S, Lee M, Muthiah M et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; e068632.

Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603-2615.

Oliver S, Gargano J, Marin M, Wallace M, Curran K, Chamberland M et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(50):1922-1924.

Baden L, El Sahly H, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):403-416.

Logunov D, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, Tukhvatulin A, Zubkova O, Dzharullaeva A et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397(10275):671-681.

Khawaja F, Chemaly R, Dadwal S, Pergam S, Wingard J, Auletta J et al. ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T cell recipients - Hematology.org [Internet]. Hematology.org. 2022: Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>

Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina. UdelAR. Vacunas COVID-19 en Paciente Hematológico. Montevideo; 2021.

Esquema de vacunación frente a SARS-CoV-2 [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2022 [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/esquema-vacunacion-frente-sars-cov-2>

Ali H, Ngo D, Aribi A, et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(11): 938.e1-938.e6.

MacNeil J, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez I, Patel M, Martin S. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization

Practices, 2015. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2015;64(41):1171-1176.

Mbaeyi S, Bozio C, Duffy J, Rubin L, Hariri S, Stephens D et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recommendations and Reports. 2020;69(9):1-41.

Sanofi Pasteur Inc. Menactra® [Internet]. 2018 p. 2-43. Disponibles en: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20&%20biologics/published/Package-Insert--Menactra.pdf>

Chun JY, Kim K, Lee MK, et al. Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. BMC Infect Dis. 2021;26:21(1):117

Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56:1.

Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. JAMA 2019; 322:123.

Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. NCCN. 2022 [cited 7 June 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/category>

Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious Diseases. 2019;19(6):e188-e199.

Echavarría I, Carrión Galindo J, Corral J, Diz Taín M, Henao Carrasco F, Iranzo González-Cruz V et al. SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). Clinical and Translational Oncology. 2022;24(4):724-732.

Fendler A, de Vries E, GeurtsvanKessel C, Haanen J, Wörmann B, Turajlic S et al. COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nature Reviews Clinical Oncology. 2022;19(6):385-401.

Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013 Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Rev Argent Microbiol. 2014;46(Supl. 1):7-144

Teran R. Inmunizaciones en pacientes hematocológicos. En: Vacunaciones de los adultos. Savio E, A.P. Celi, Pérez Sartori G, Vazquez H. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. Ecuador. 2017 pág 273-281.

Stamboulian D. Influenza. Influenza. En: Savio E, Celi A P, Pérez Sartori G, Vazquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. Ecuador. 2017 pág 135-142.

Donowitz GR, Maki GD. Infections in the Neutropenic Patient-New Views of an Old Problem. Hematology. American Society of Hematology Education Program. 2001: 113-39.

Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. Br J Haematol 2005; 130:96-98.

Cheuk D, Chiang A, Lee T, Chan G, Ha S. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011.

Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018.

Engelhard D, Mohty B, de la Cámara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. Transplant Infectious Disease. 2013;15(3):219-232.

Thormann M, Feris J. Enfermedades neumocócicas Streptococcus pneumoniae. Neumococo. En: Savio E, Celi A P, Pérez Sartori G, Vazquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico Asociación Panamericana de Infectología. Ecuador. 2017 pág 155-162

Robertson JD, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. British Journal of Cancer. 2000; 82 (7): 1261-1265.

Löbermann M, Boršo D, Hilgendorf I, Fritzsche C, Zettl U, Reisinger E. Immunization in the adult immunocompromised host. Autoimmunity Reviews. 2012;11(3):212-218.

Mufson M, Hao J, Stanek R, Norton N. Clinical Features of Patients With Recurrent Invasive Streptococcus pneumoniae Disease. The American Journal of the Medical Sciences. 2012;343(4):303-309.

Tohru Takata et al. Attenuated Antibody Reaction for de Primary Antigen but not for the Recall Antigen of Influenza Vaccination in Patient with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma after Administration of Rituximab-CHOP. J Clin Exp Hematopathol. 2009; 49 (1).

Tsang V. Vaccination Recommendations for the Hematology and Oncology and Post-Stem Cell Transplant Populations. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2012;3(2).

U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2014. Disponible en: <http://cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>

Top K, Pham-Huy A, Price V, Sung L, Tran D, Vaudry W et al. Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2016;12(4):931-936.

- Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;13(2):359-368.
- Lee G. Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology*. 2020;2020(1):328-335.
- Holdsworth R, Irving A, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: Actual versus perceived risks. *British Journal of Surgery*. 1991;78(9):1031-1038.
- Rosado M, Gesualdo F, Marcellini V, Di Sabatino A, Corazza G R, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies *Eur. J. Immunol*. 2013. 43: 2659–2670
- Cofré F, Cofré J. Asplenia e hiposplenia en pediatría. Prevención de sepsis bacteriana fulminante. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(1):66-72
- Davies J, Lewis M, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs P. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *British Journal of Haematology* 2011; 155, 308–317.
- Osorio J V. Asplenia. En: Savio E, Celi A P, Pérez Sartori G, Vazquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico API 2017. Ecuador, Impresora Collage. Pág 261-266
- Rubin L, Levin M, Ljungman P, Davies E, Avery R, Tomblyn M et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(3):309-318.57.
- Prieto J. En: Savio E, Celi A P, Pérez Sartori G, Vazquez H. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico Asociación Panamericana de Infectología. Ecuador. 2017 pág 106-110
- Kuchar E, Miskiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *British J Haematology*, 2015, 171, 683–694
- Mbaeyi S, Bozio C, Duffy J, Rubin L, Hariri S, Stephens D et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recommendations and Reports*. 2020;69(9):1-41.
- FDA. Package insert Menactra. <https://www.fda.gov/media/75619/download>
- Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6): e188-e199.
- World Health Organization. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines: an approach to optimize the global impact of COVID-19 vaccines, based on public health goals, global and national equity, and vaccine access and coverage scenarios, first issued 20 October 2020, updated: 13 November 2020, updated: 16 July 2021, latest update: 21 January 2022. [Internet]. World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351138.62>.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1).
- Mittelman M, Magen O, Barda N, Dagan N, Oster H, Leader A et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood*. 2022;139(10):1439-1451.
- Teh J, Coussement J, Neoh Z, Spelman T, Lazarakis S, Slavin M et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*. 2022;6(7):2014-2034.

APOYA:

