

Prevención y Manejo de las Infecciones en pacientes con Mieloma Múltiple

Prevention and treatment of infections in multiple myeloma patient's.

Patricia Costantini ^{1*}, José Cozzi ^{2*}, Rosana Jordan ^{3*}

1- División Infectología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires

2- Centro de Trasplante de Médula Ósea de Rosario

3- Servicio de Infectología, Hospital Británico de Buenos Aires

*Comisión de Infecciones en el paciente inmunocomprometido de la Sociedad Argentina de Infectología

CONSENSO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGÍA

patricocostantini@hotmail.com / joseacozzi@hotmail.com / rosanaajordan61@gmail.com

Fecha de recepción: 27/08/2014

Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA

Número Extraordinario: 40-50

Octubre 2014

Palabras clave: mieloma múltiple, infecciones.

Keywords: multiple myeloma, infections.

Introducción

Las discrasias de células plasmáticas comprenden un espectro de patologías que incluyen entre otras a la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), el plasmacitoma solitario, la amiloidosis primaria, el mieloma múltiple indolente y el mieloma múltiple sintomático (MM)⁽¹⁾.

El MM se caracteriza por la presencia de una banda monoclonal (inmunoglobulina no funcionante), infiltración de la médula ósea por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco. Como consecuencia, la producción de inmunoglobulinas no es efectiva⁽²⁾.

Con la introducción de nuevas estrategias de tratamiento en la última década, se ha observado mayor supervivencia de los pacientes con MM, tanto en jóvenes como en aquellos mayores de 65 años, transformándolo en una enfermedad crónica, con múltiples recaídas

y necesidad de indicar terapias de salvataje^(3,4,5).

El tratamiento actual del MM consiste en inducción, consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) en pacientes jóvenes y sin comorbilidad^(1, 2, 6) y terapia de mantenimiento con el fin de inducir enfermedad no detectable o enfermedad residual mínima. Las terapias deben ser individualizadas de acuerdo a la disponibilidad de drogas, edad y comorbilidades, teniendo en cuenta las toxicidades e interacciones y las preferencias del paciente⁽⁷⁾. Con el uso de nuevos tratamientos se ha reportado un cambio en el espectro de infecciones, las mismas producen elevada morbilidad y mortalidad.

Durante los primeros meses luego del diagnóstico hasta un 10 % de los pacientes fallece y la mitad de estos casos son por causa infecciosa. En diver-

En las series los factores de riesgo identificados como independientemente asociados con la muerte son la insuficiencia renal crónica (IR), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los niveles elevados de beta 2 microglobulina, la edad, la presencia de infecciones y la intolerancia al tratamiento^(8,9).

Las series actuales muestran una incidencia global de infecciones de alrededor del 20% y la mitad de ellas son severas^(10, 11, 12, 13). Estudios de autopsia de pacientes con MM mostraron que el 59% de los pacientes presentaban infección, siendo la neumonía el foco más frecuente⁽¹⁴⁾.

Factores de riesgo de infección

Los factores que se asocian con la presencia de infecciones en pacientes con MM son:

1) La enfermedad por sí misma:

Los pacientes con MM tienen compromiso de la inmunidad innata y adaptativa, tanto humoral como de la celular⁽¹⁵⁾. Los defectos inmunológicos son mediados por citoquinas producidas por la interacción del clon de células plasmáticas tumorales y el estroma de la médula ósea. Hay alteración de las funciones básicas de los monocitos y las células NK, tales como la quimiotaxis, fagocitosis y la capacidad de lisis de diferentes patógenos. Presentan disminución del número de células B tanto en médula ósea como circulantes, los niveles de gammaglobulinas policlonales están disminuidos, así como los títulos de anticuerpos específicos para determinados patógenos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y virus Varicela zoster, entre otros⁽¹⁶⁾. Estos títulos bajos se correlacionan con un riesgo incrementado de sufrir infecciones. Por ejemplo, el riesgo de infecciones invasivas por *S pneumoniae* es 63 veces el de la población general. Este riesgo incrementado se observa aún años antes del diagnóstico⁽¹⁷⁾ y en pacientes con MGUS⁽¹⁸⁾.

Otras alteraciones presentes son disminución del número y función de las células dendríticas, inversión de la relación CD4/CD8 y la disrupción global de diversidad de las células T. La disminución del recuento de CD4 se agrava a medida que la enfermedad progresa, luego de tratamientos como el TCH y puede persistir más allá del año postrasplante⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, los pacientes que logran control de la enfermedad por períodos prolongados y durante las fases estables de la enfermedad con bajos niveles de paraproteína recuperan precursores de células B, plasmocitos y células detriticas en médula ósea. También presentan recuperación de la función de los monocitos y las células NK^(15, 19).

2) La disfunción de órganos y comorbilidades^(12, 20)

- Insuficiencia renal, produce alteración en la función de los neutrófilos y de la inmunidad celular, en algunos trabajos la falla renal fue un factor independiente de infecciones en primeros 2 a 4 meses⁽⁸⁾.
- Insuficiencia respiratoria producida por la presencia de EPOC, colapso de vértebras y fracturas costales, tratamiento con opiáceos, amiloidosis, etc.
- Mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia.
- Hiperglucemia inducida por dexametasona.
- Trastornos del metabolismo del hierro⁽²¹⁾; particularmente la sobrecarga de hierro por transfusiones produce alteración en la función de neutrófilos, monocitos, macrófagos y células NK aumentando el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas
- Edad avanzada

3) Tratamiento del MM

Las nuevas terapias mejoran el pronóstico de estos pacientes pero producen diversas alteraciones inmunitarias que predisponen a una gran variedad de patógenos como se detalla en la **Tabla I**. Su utilización resulta en la emergencia de infecciones que no se documentaban en los pacientes con MM con terapia convencional. La utilización de bifosfonatos se asocia con necrosis ósea y osteomielitis maxilar.

4) Complicaciones no infecciosas asociadas al uso de drogas para el tratamiento del MM:

La trombosis venosa profunda (asociada al uso de talidomida o lenalidomida) en pacientes con bacteriemia incrementa el riesgo de tromboflebitis séptica asociada a catéter⁽³⁰⁾. La neuropatía periférica incrementa el riesgo de trauma e infección de piel y partes blandas con progresión a osteomielitis.

Tabla 1: Alteraciones inmunológicas y microorganismos infectantes según las diferentes modalidades terapéuticas.

Factor de riesgo	Alteración inmunológica	Microorganismos / infección
Talidomida ^(12, 15, 22)	Estimulación de células T y NK Aumento producción IL-2 y IFN. Inhibición de la estimulación de granulocitos por antígenos bacterianos	No incrementa el riesgo de infección TVP en sitios catéter Neuropatía periférica
Bortezomib ^(15, 22, 23, 24, 25, 26)	- Alteración de proliferación cel T, número y función NK y CD8 - Alteración función células dendríticas y secreción citoquinas (TNF e IL-2) - Neutropenia	- Aumenta incidencia HVS y VZV. - Reactivación HBV - CMV post TCH
Lenalidomida ^(15, 22, 27, 41)	Estimulación de células T y NK Neutropenia	Asociada a Dexametasona Aumenta riesgo infecciones bacterianas en MM con recaída. Si se asocia a C, A, o M alta I de neutropenia
Regímenes con Dexametasona ^(15,20)	Alteración inmunidad celular Disminución quimiotaxis Hiperglucemia	Bacterias capsuladas y otras Virus (HVS, VZV, CMV, respiratorios) Hongos (<i>Candida</i> spp, PJP, filamentosos , endémicos) Micobacterias <i>Nocardia</i> spp
Enfermedad activa + Melfalan + prednisona ⁽²²⁾	Hipogammaglobulinemia	<i>Bacterias capsuladas</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Ps aeruginosa</i>
	Neutropenia	Bacteriemia Neumonía Sinusitis Otitis Meningitis

Evaluación del estado inmunológico

Algunos expertos sugieren para evaluar el estado inmunológico del paciente solicitar los siguientes estudios:

- Recuento de neutrófilos.
- Número de linfocitos totales y CD4, que serían particularmente útiles para definir las estrategias de prevención en el periodo pos TCH y en pacientes con enfermedad avanzada y/o refractaria
- Niveles séricos de inmunoglobulinas.

Medidas de prevención

Para evaluar la necesidad de diferentes estrategias para la prevención de infecciones en pacientes con MM se debe estratificar el riesgo de acuerdo a:

- Estadío de enfermedad: se debe tener en cuenta las alteraciones citogenéticas, el nivel de paraproteína, el dosaje de β2 microglobulina y los niveles elevados de LDH entre otros.
- Evaluación del huésped: comorbilidades y disfunción de órganos.
- Tipo de drogas utilizadas en el tratamiento.
- Evaluación del estado inmunológico (véase ítem anterior)

1) Prevención de infecciones bacterianas:

MM no neutropénicos:

Debido a que el mayor riesgo de infecciones se produce en los primeros meses luego del diagnóstico, Oken y colaboradores(31) realizaron un

pequeño estudio randomizado que incluyó 54 pacientes, comparando trimetoprima sulfametoxazol 160/800 (TMS) versus no tratamiento, mostrando una disminución significativa de la incidencia de infecciones en el primer grupo, 2 de 28 versus 11 de 26. El mismo grupo de trabajo⁽¹³⁾ realizó un estudio prospectivo randomizado con tres ramas que incluyó 212 pacientes, comparando TMS, ciprofloxacina y no tratamiento, sin encontrar diferencias en la incidencia de infecciones, infecciones severas o mortalidad en los tres grupos.

RECOMENDACIÓN: la indicación de profilaxis ATB en los pacientes con MM durante el trata-

miento de inducción es controvertida, debiendo considerársela en pacientes con factores de riesgo y/o infecciones recurrentes.

MM con neutropenia

Se produce en regímenes con lenalidomida combinada con C, M o A o luego del condicionamiento para TCH.

RECOMENDACIÓN: se sugiere seguir las mismas guías de recomendaciones que para otros pacientes con patología oncohematológica que reciben quimioterapia. Indicar fluoroquinolonas, ciprofloxacina 500 mg/cada 12 hs o levofloxacina 500 mg/día⁽³²⁾ (véase **Tabla II**).

Tabla 2: Medidas para prevenir infecciones bacterianas, virales y fúngicas

Tipo de infección	Condición	Conducta
Neutropenia	Alto riesgo TCH Lenalidomida + M, C, A	Profilaxis con quinolonas durante el período de neutropenia
No neutropénico	Primera fase del tratamiento (dos meses)	Individualizar en alto riesgo TMS o levofloxacina diaria
	Infecciones recurrentes y severas	Profilaxis con amoxicilina o levofloxacina
	Refractario a profilaxis antibiótica y vacunas	GGIV 400 mg/kg/mensual GGSC semanal 6-12 meses y reevaluar
<i>Clostridium difficile</i>	TCH Infección previa	Alto índice de sospecha Tratamiento empírico ante diarrea hasta tener resultados de toxina/cultivos
VZV	Bortezomid Lenalidomida en avanzados TCH	Profilaxis con aciclovir/valaciclovir
HHS	Infecciones recurrentes TCH	Profilaxis con aciclovir/valaciclovir
HBV	Todos los tratamientos/ testeo universal HBVs antígeno o PCR +	Profilaxis entecavir/adefovir
	HBVc + con o sin HBVs anticuerpo + TCH y bortezomid mayor riesgo de reactivación	Monitoreo mensual. Si no es posible: profilaxis
CMV	TCH tándem o alogénico Infección previa	Monitoreo PP65 o PCR Reactivación 14-21 días ganciclovir/foscarnet
HHS6	Bortezomid y TCH	Alto índice de sospecha: fiebre, rash, meningitis, encefalitis límbica

Tipo de infección	Condición	Conducta
Influenza (estacional)	ETI/IRAG	Panel virológico Oseltamivir 5 a 10 días
	Contacto estrecho con caso documentado	Profilaxis con oseltamivir
Virus respiratorios	Enfermedad avanzada/refractaria/ TCH/ CD4 < 200 mm ³ CVAS/IRAG	Panel respiratorio y tratamiento preventivo o de la IRAG
<i>Candida</i> spp	TCH Infección recurrente	Profilaxis con fluconazol
<i>Aspergillus</i> spp	Neutropenia prolongada	Monitoreo GM
	TCH alogénico EIVH	Alto índice de sospecha/profilaxis
	Altas dosis de dexametasona Avanzado refractarios	Alto índice de sospecha
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Altas dosis de dexametasona TCH CD4<200 mm ³	TMS forte trisemanal o simple diario Dapsona 100 mg/día Pentamidine aerosolizado
<i>Micobacterium tuberculosis</i>	Testeo universal Bortezomid Altas dosis de dexametasona	Rx tórax y PPD Profilaxis en infección latente con isoniácida 6 a 9 meses

Diarrea por *Clostridium difficile*(DCD)

La incidencia de DCD varía entre 2 y 7% en pacientes con MM bajo quimioterapia convencional y entre 5 y 30% en aquellos que reciben TCH, con un riesgo elevado de recurrencia llegando hasta un 50%. Krisma y colaboradores⁽³³⁾ realizaron un estudio prospectivo en pacientes con MM que eran sometidos a TCH en tándem. Ante la presencia de diarrea se indicó tratamiento empírico por vía oral con metronidazol, vancomicina y loperamida hasta tener los resultados de la detección de toxina. La incidencia de DCD en este estudio fue de 14% y no hubo muertes relacionadas a diarrea por *Clostridium difficile*. Se requieren más estudios para validar esta estrategia.

RECOMENDACIÓN: Alto índice de sospecha, especialmente post TCH y con antecedente de DCD previa; ante la presencia de diarrea iniciar tratamiento empírico hasta tener resultados de toxina (véase Tabla II).

Gammaglobulina

Estudios realizados en pacientes en fase estable de MM y sin profilaxis antibiótica mostraron que la administración de gammaglobulina endovenosa disminuye significativamente el riesgo de infecciones sin impacto en la mortalidad⁽³⁴⁾.

Un metanálisis mostró que la utilización de gammaglobulina se asocia a disminución de 50% del riesgo de infecciones severas e infecciones documentadas sin impacto en la mortalidad⁽³⁵⁾. Recomendación: Dado el elevado costo de la gammaglobulina, sumado a los efectos adversos asociados a la administración de la misma, tales como reacciones de hipersensibilidad, ICC, IR, tromboembolismo de pulmón, etc., se sugiere reservar la misma para aquellos pacientes que presentan infecciones recurrentes y severas a pesar de las vacunas y profilaxis antibiótica⁽³⁶⁾. Se sugiere administrar la misma a una dosis de 400 mg/Kg endovenosa o su equivalente en forma subcutánea durante seis meses y luego reevaluar la indicación.

2) *Micobacterium tuberculosis*:

Ahe y colaboradores 26 mostraron en una serie de 115 pacientes en un área de alta endemicidad tratados con bortezomib una incidencia de 7% de tuberculosis (TBC), y ésta se asoció a peor sobrevida.

RECOMENDACIÓN: Solicitar PPD y Rx tórax, descartar tuberculosis activa y en caso de TBC latente, PPD >5 mm y Rx tórax normal, indicar profilaxis con isoniácida 300 mg / día por 6-9 meses

3) Prevención de infecciones virales:

Herpes simple (HHS) y Varicela zoster (VZV)
En diversos estudios se ha demostrado que el tratamiento con bortezomib se asocia con una elevada incidencia de herpes zoster comparado con otros tratamientos, 13% versus 6%, sin impacto en la mortalidad⁽²³⁾. En pacientes avanzados y con varias líneas de tratamiento previo, el uso de lenalidomida se asoció a alta incidencia de reactivación de HHS y VZV⁽²⁷⁾. La profilaxis con aciclovir y valaciclovir es efectiva para evitar reactivación VZV en pacientes con MM tratados con bortezomid^(32, 36, 37).

RECOMENDACIÓN: se sugiere profilaxis de HHS y VZV en i) historia de herpes recurrente, ii) sero positivos particularmente con CD4 < 50 células/mm³, iii) tratamiento con bortezomid, iv) tratamiento con lenalidomida en pacientes avanzados, con aciclovir 400 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg día. La utilización de profilaxis ha traído aparejado el problema de la resistencia, en particular en el caso de HHS, por lo cual en aquellos pacientes con inmunosupresión severa, con antecedentes de múltiples episodios de reactivación o que requieran profilaxis prolongada, se recomienda utilizar dosis más altas, aciclovir 800 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg cada 12 horas⁽³²⁾.

Para prevención de otros virus véase **Tabla II**.

4) Prevención de infecciones micóticas

En pacientes con TCH y múltiples tratamientos se recomienda prevención de infecciones fúngicas:

- Candidiasis: fluconazol 100-200 mg/día
- Hongos filamentosos: monitoreo con galactomananos (GM)/ profilaxis primaria / secundaria.
- Pneumocitis jiroveci (PJP): en pacientes que reciben altas dosis de corticoides equivalentes a 20 mg día de deltisona B, pacientes con enfermedad refractaria, avanzados o con CD4 bajos.

RECOMENDACIÓN: la droga de elección es TMS 800/160 trisemanal o diario, siendo alternativas la pentamidina aerosolizada mensual, la dapsona a 100mg oral/día y el atovacuone a 1500 mg/día.

5) Vacunas

Los mismos principios aplicados a vacunas en otros huéspedes inmunocomprometidos⁽³²⁾ se aplican a pacientes con MM⁽³⁶⁾. La respuesta a

las vacunas es limitada, pero aún la protección parcial es beneficiosa⁽¹⁵⁾. No hay estudios de eficacia y/o con las nuevas modalidades terapéuticas. Las vacunas inactivadas son seguras en pacientes con MM. Las vacunas a microorganismos vivos no se pueden aplicar (MMR, Varicela, Zoster, Fiebre amarilla, BCG, Sabin oral, Rotavirus, Influenza intranasal, Fiebre tifoidea oral). El estadio de la enfermedad y los tratamientos aplicados determinan la posibilidad de respuesta a las vacunas. La respuesta a las mismas está marcadamente disminuida después de la quimioterapia.

RECOMENDACIÓN: Se debe vacunar tan pronto como sea posible en estadios tempranos de enfermedad, particularmente en pacientes con MGUS o antes de la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. El recuento de CD4 y dosaje de inmunoglobulinas podría ser considerado para planificar la vacunación. Si no se vacunó antes del inicio de la quimioterapia (QT), debe indicarse tres a seis meses después de completar la QT o 6 a 12 meses luego de altas dosis de QT seguidos de TCH. Si bien no hay contraindicación para vacunar entre ciclos de quimioterapia, su eficacia está significativamente reducida. En este caso indicarla 14 días antes de iniciar QT.

Las vacunas a aplicar son las siguientes:

- Vacuna antigripal: todos los años
- Vacuna antineumocócica: aplicar primero una dosis de vacuna conjugada de 13 serotipos y a las 8 semanas una dosis de vacuna de 23 serotipos polisacárida.
- Vacuna antihaemophilus b: una dosis
- Vacuna antimeningocócica conjugada: una dosis
- Vacuna de hepatitis B en susceptibles a los 0, 1 y 6 meses

Vacunas a microorganismos vivos

No existen trabajos de seguridad y eficacia con este tipo de vacunas en pacientes con MM. Están contraindicadas en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor. Podrían considerarse en pacientes en remisión entre 3 y 6 meses de finalizada la QT o 24 meses luego del TCH (en este caso se recomienda la consulta con el especialista).

Vacunación de familiares / contactos / trabajadores de la salud.

Las vacunas indicadas son las siguientes:

- Triple viral (MMR) en mayores de un año susceptibles.
- Varicela en mayores de un año susceptibles.
- Vacuna antigripal anual.

Se recomienda evitar contacto con familiar en caso de exantema después de vacunación para varicela hasta que las lesiones estén en costra así como por 4 a 6 semanas en caso de vacunación inadvertida con Sabin oral.

Respuesta a las vacunas

Idealmente se debería medir la respuesta a las vacunas pero esto conlleva varias desventajas a saber: i) alto costo, ii) limitada disponibilidad de los test y iii) variabilidades técnicas. Por otro lado, la respuesta serológica a algunos antígenos, tanto polisacáridos como proteicos, no implica respuesta a todos los antígenos.

Puede ocurrir pérdida de anticuerpos protectores con los sucesivos tratamientos inmunosupresores posteriores.

6) Osteonecrosis mandibular por bifosfonatos

Los bifosfonatos producen inhibición de osteoclastos y angiogénesis. La osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos habitualmente se desencadena luego de procedimientos invasivos odontológicos. Se ha descrito una alta incidencia de actinomicosis en estos pacientes⁽³⁸⁾.

Para la prevención⁽³⁹⁾ se recomienda la evaluación inicial y extracción de piezas insalvables. Es muy importante mantener una buena higiene dental: lavarse los dientes con cepillo suave después de las comidas, usar hilo dental, no compartir cepillo dientes y cambiarlo cada 3 meses. Se recomienda evitar extracciones y colocación de implantes. Si son inevitables suspender 3 meses antes y 3 meses después el bifosfonato e indicar tratamiento antibiótico previo al procedimiento⁽⁴⁰⁾.

Cuando la osteonecrosis mandibular ya está establecida se recomienda: i) manejo conservador, desbridamiento, analgésicos/ antibióticos (activos para actinomicosis), ii) secuestrectomía, laser, cirugía.

7) Medidas generales para prevenir infecciones

- a) Mantener una adecuada higiene personal que incluye lavado de manos con agua y jabón antes

de comer y después del contacto con materiales contaminados.

- b) Practicar sexo seguro con el uso de preservativo.

c) Evitar la exposición ambiental de riesgo como el contacto con personas que estén cursando infección respiratoria, lesiones cutáneas por VZV o HHS, conjuntivitis, vacunación reciente con vacuna anti poliomielítica Sabin oral (4-6 semanas), otras enfermedades infectocontagiosas como TBC, Sarampión, Hepatitis A etc. Evitar en lo posible concurrir a lugares donde haya hacinamiento.

d) Ingerir comida y agua seguras. Las carnes y huevos deben estar bien cocidos y las frutas y verduras bien lavadas. Los productos lácteos deben ser pasteurizados. Solo consumir agua potable.

e) Actividades de recreación: evitar nadar en piscinas públicas y actividades al aire libre con riesgo de infección como visitar cuevas.

f) Actividades ocupacionales: evitar el trabajo en cárceles y otras instituciones que puedan causar exposición a ciertos patógenos (consultar a un especialista).

g) Las mascotas deben estar vacunadas y desparasitadas. Debe evitarse el contacto con excretas de los animales. No limpiar jaulas.

h) Debe consultarse al especialista antes de realizar viajes.

8) Otras medidas^(32, 36)

- Sobrecarga de hierro: minimizar número de transfusiones / quelantes de hierro cuando esté indicado.
- Prevención de fracturas: bifosfonatos en pacientes con severa osteopenia e historia de fracturas.
- Control de la glucemia inducida por corticoides.
- Profilaxis de TVP: para prevenir tromboflebitis sépticas.

Manejo del paciente febril

Ante la presencia de fiebre se debe evaluar al paciente con una minuciosa anamnesis teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, los tratamientos recibidos, profilaxis, posibles exposición

a patógenos, etc. (Figuras 1 y 2). Se debe tener en cuenta el riesgo de neutropenia⁽⁴¹⁾ y realizar exámen físico considerando que el foco respiratorio es el más frecuente. Se recomienda tomar hemocultivos y otras muestras de acuerdo a los

síntomas y los hallazgos. Debido a la alta frecuencia de infecciones invasivas por gérmenes capsulados se debe iniciar siempre tratamiento antibiótico empírico (Figuras 1 y 2).

Figura 1: Manejo del paciente con MM febril con foco respiratorio. CVAS: catarro de vías aéreas superiores, AMS: amoxicilina más inhibidor de β lactamasa, IFI: infección fúngica invasiva, no I: no infeccioso, SRI: síndrome de reconstitución inmune, EP no C: edema de pulmón no cardiogénico. TEP: tromboembolismo de pulmón. Demás referencias en el texto.

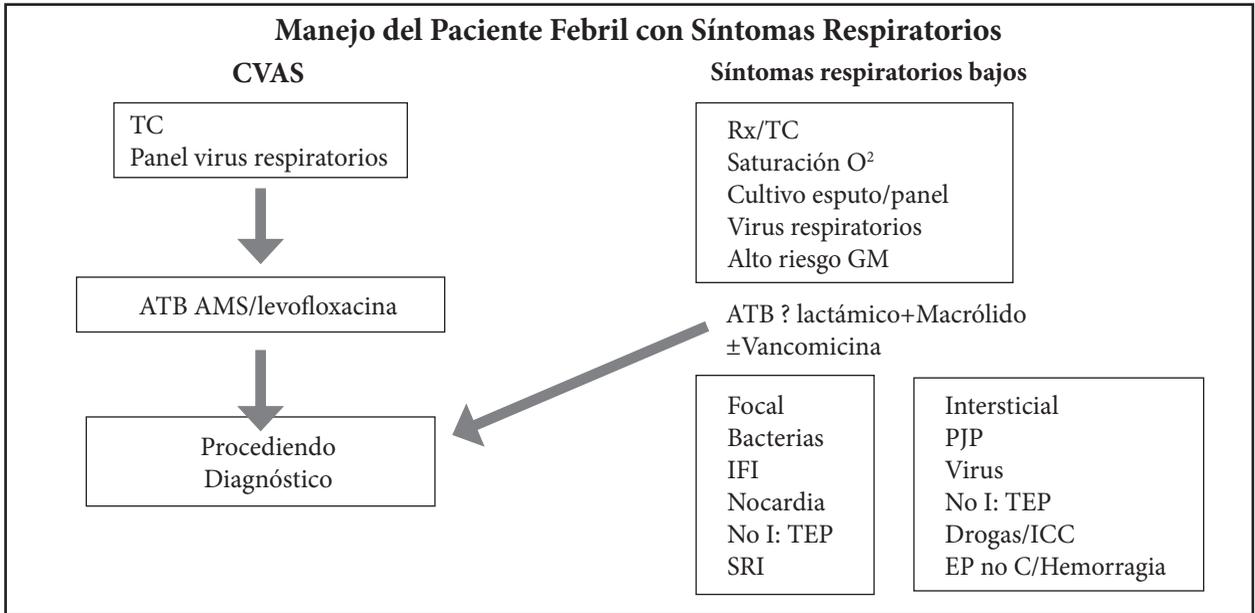
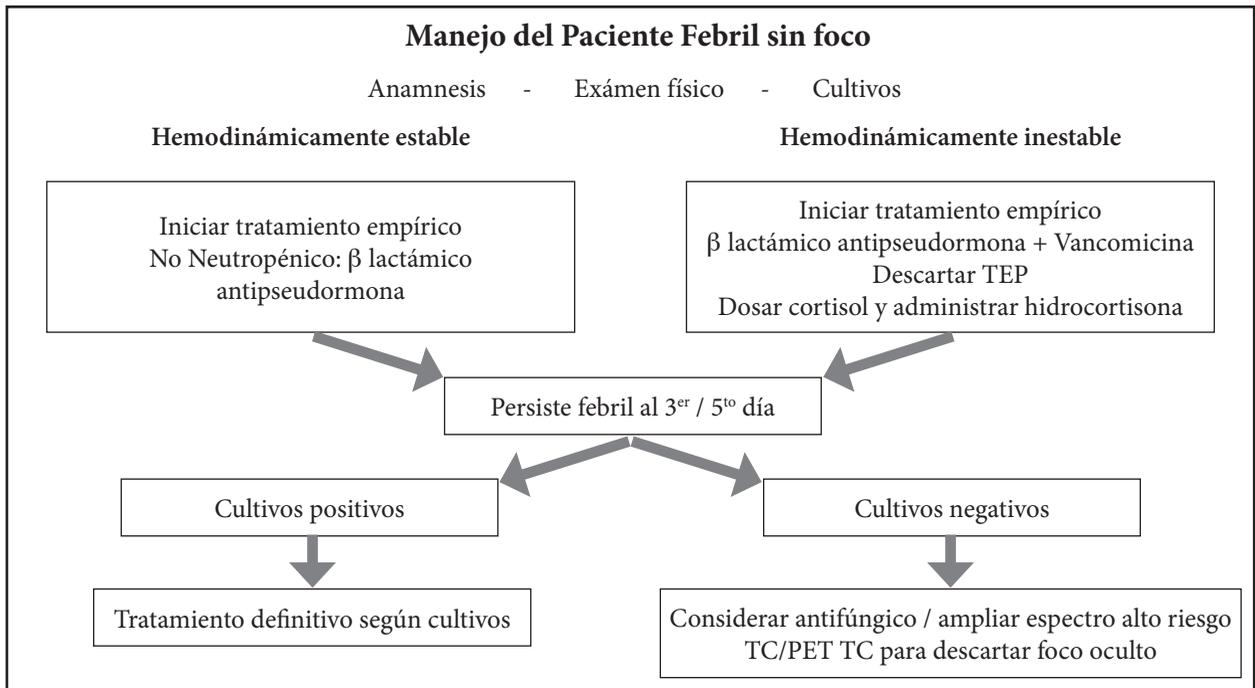


Figura 2: Manejo del paciente con MM febril sin foco. Referencias en Figura 1 y en el texto.



Conclusiones

El MM es actualmente una enfermedad crónica que afecta a una población añosa y con múltiples comorbilidades. Con el advenimiento de las nuevas modalidades terapéuticas ha cambiado el espectro de infecciones.

Se recomienda evaluar el estado neto de inmunosupresión para individualizar las profilaxis y manejar adecuadamente los episodios febriles.

Se debe enfatizar la importancia de vacunar a los pacientes precozmente en el curso de la enfermedad o en períodos de control de la misma y vacunar a los contactos y personal de la salud.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 496-503.
- Fantl D, Curutchet, M Kusminsky G y col, Mieloma Multiple disponible en www.sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH_GUIA2012_MielomaMultiple.pdf
- Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1993-9
- Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 830-4
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ y col. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28:1122-8
- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, y col. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014; 99: 232-42.
- Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF y col. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; doi 10.1200/JCO.2013.48.7934.
- Augustson BM, Begum G, Dunn JA y col. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005;23: 9219-26.
- Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S. y col. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013; 98: 980-7
- Einarsdóttir HM, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Gottfredsson M. Nationwide study of recurrent invasive pneumococcal infections in a population with a low prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 744-9.
- Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schönheyder HC, Sørensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 217-23.
- Offidani M, Corvatta L, Polloni C y col. Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52:776-85
- Vesole DH, Oken MM, Heckler C y col. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. 2012; 26: 2517-20.
- Oshima K, Kanda Y, Nannya Y y col. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2001; 67:1-5.
- Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, Thursky KA, Worth LJ, Slavin MA. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection. *Blood Rev*. 2014; 28: 75-86.
- Karlsson J, Andréasson B, Kondori N. y col. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 Jun;18(6):969-77

17. McShane CM, Murray LJ, Engels EA, Landgren O, Anderson LA. Common community-acquired infections and subsequent risk of multiple myeloma: a population-based study. *Int J Cancer*. 2011; 134:1734-40.
18. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM. Y col. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012; 97: 854-8.
19. Pessoa de Magalhães RJ, Vidriales MB, Paiva B. y col. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry. *Haematologica*. 2013; 98: 79-86.
20. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1211-25.
21. König C, Kleber M, Ihorst G. y col. Prevalence of iron overload vs iron deficiency in multiple myeloma: resembling or different from MDS--and stem cell transplant (SCT)--patients?. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013; 13: 671-680.
22. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R. y col. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007: 317-23.
23. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW. Y Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4784-90
24. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M. y col. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013; 119: 4119-28.
25. Mya DH, Han ST, Linn YC, Hwang WY, Goh YT, Tan DC. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Oncol*. 2012; 23: 421-6.
26. Ahn JS, Rew SY, Yang DH. y col. Poor prognostic significance of Mycobacterium tuberculosis infection during bortezomib-containing chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Blood Res*. 2013; 48: 35-9.
27. König C, Kleber M, Reinhardt H, Knop S, Wäsch R, Engelhardt M. Incidence, risk factors, and implemented prophylaxis of varicella zoster virus infection, including complicated varicella zoster virus and herpes simplex virus infections, in lenalidomide-treated multiple myeloma patients. *Ann Hematol*. 2014; 93: 479.
28. Marchesi F, Mengarelli A, Giannotti F, y col. High incidence of post-transplant cytomegalovirus reactivations in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation after treatment with bortezomib-based regimens: a survey from the Rome Transplant Network. *Transpl Infect Dis*. 2014; 16: 158-64.
29. Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, y col. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 857-64.
30. Miceli M, Atoui R, Walker R. y col. Diagnosis of deep septic thrombophlebitis in cancer patients by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1949-56.
31. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*. 1996;100: 624-8.
32. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of infections in cancer patients 2013. *Rev Argent Microbiol*. 2014; 46 Suppl 1: 7-144.
33. Krishna SG, Zhao W, Apewokin SK, Krishna K, Chepayala P, Anaissie EJ. Risk factors, preemptive therapy, and antiperistaltic agents for Clostridium difficile infection in cancer patients. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15: 493-501.
34. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*. 1994; 343: 1059-63.
35. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50: 764-72.
36. Consensus Guidelines for infectious prophylaxis including vaccination in multiple myeloma. 13th International Myeloma Workshop, Paris, France, 2011. http://myeloma.org/pdfs/XIV-01_anaisse.pdf.
37. Swaika A, Paulus A, Miller KC, y col. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients *J Support Oncol*. 2012;10:155-9.

38. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014; 26: 231-7.
39. Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA. Y col. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 2013; 49: 878-86.
40. Montefusco V, Gay F, Spina F. y col. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma.* 2008 Nov;49(11):2156-62.
41. Palumbo A, Bladé J., Boccadoro M. y col. How to manage neutropenia in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia,* 2012; 12: 5-11.