Leucemia Linfoide Crónica

– detección y tratamiento de sus complicaciones infecciosas –

Dra. María Victoria Irigoín Costa*,
Dra. Ana Carolina Oliver Solimano**

* Asistente de la Cátedra de Hematología Hospital de Clínicas. COSEM.

** Asistente de la Cátedra de Hematología Hospital de Clínicas. Hospital Británico. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Resumen: *Las infecciones son una complicación frecuente y relevante en pacientes portadores de Leucemia Linfoide Crónica, constituyen la principal causa de morbimortalidad en esta enfermedad con una mortalidad que oscila entre 30-50%.*

Los pacientes con LLC están expuestos a un riesgo incrementado de infecciones tanto por la inmunodepresión vinculada a la duración y estadío de la enfermedad como a la asociada al tratamiento oncoespecífico.

El conocimiento de este riesgo, su asociación con diferentes terapias, la aplicación oportuna de estrategias de prevención así como la detección precoz y su tratamiento, constituyen pilares fundamentales del manejo de estos pacientes más aún desde que las nuevas terapias dirigidas permiten una sobrevida más prolongada de los mismos.

Summary: *Infections are a frequent and relevant complication in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, they represent the main cause of morbidity and mortality, with a mortality rate in the order of 30-50% according to different reports.*

Patients with CLL harboring chronic lymphocytic leukemia are exposed to an increased risk of infections secondary to the disease inherent inmunosuppression, which depends on disease stage and duration as well as from the immunosuppression related to the therapies used.

Being aware of this risk and its association with treatment modalities, application of prophylactic measures and early treatment of these complications are a milestone in the management of this patients, specially when new targeted therapies have led to increased patient´s survival.

Palabras clave: Leucemia Linfoide Crónica, infecciones, inmunodepresión
Key words: Chronic Lymphocytic Leukemia, infections, immunosuppression

Leucemia Linfoide Crónica e infección

La Leucemia Linfoide Crónica *(LLC)* constituye ***la leucemia más frecuente en la población adulta*** occidental con una incidencia adaptada a la edad en Estados Unidos de 4,1 por 100.000/habitantes por año y una mediana de edad al diagnóstico de 67-72 años[1]. En Uruguay la incidencia es de 5,65 casos por 100.000 habitantes por año según el registro de la Sociedad de Hematología del Uruguay.

La enfermedad se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos B maduros, típicamente CD5+ en la sangre, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo[2]. Presenta un curso clínico heterogéneo requiriendo tratamiento oncoespecífico 2/3 de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Las infecciones son una complicación frecuente, y representan la principal causa de morbimortalidad

E-mail: carolinaoliver80@gmail.com

en esta población, siendo responsables de la muerte de estos pacientes hasta en 80%[3,4]**.** Asimismo constituyen la ***manifestación inicial*** de la enfermedad hasta en 50% de los pacientes[3,5].

La etiología de esta predisposición es multifactorial, dependiente de ***alteraciones inmunológicas inherentes*** a la LLC y al efecto inmunosupresor de los ***tratamientos*** utilizados[6-8].

La incidencia y gravedad de las infecciones aumenta con la evolución de la enfermedad, incluso en pacientes sin requerimiento terapéutico y a su vez el patrón de infecciones varía de acuerdo al comportamiento de la enfermedad y al tipo de agentes utilizados para el tratamiento[6].

El aumento de la sobrevida de estos enfermos desde el advenimiento de nuevas terapias dirigidas expone a los mismos a un mayor tiempo y riesgo para el desarrollo de estas complicaciones por lo que *conocer los factores de riesgo, aplicar estrategias de profilaxis adecuadas así como instaurar precozmente un tratamiento oportuno constituyen claves en la mejora del manejo de estos pacientes*.

Etiopatogenia de la inmunodepresión

La ***inmunodepresión*** es un rasgo cardinal de la LLC desde el debut de la enfermedad y este defecto se agrava con la evolución y la progresión de la misma aún en pacientes que no requieren tratamiento específico[6, 7].

Las causas que determinan este defecto inmune son numerosas y se dividen clásicamente en aquellas vinculadas ***a la enfermedad*** y las ***derivadas de los tratamientos*** realizados *(Ver Tablas 1 y 2)*.

Hipogammaglobulinemia

La prevalencia de hipogamaglobulinemia es muy variable oscilando entre 10-100%, y guarda relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y el estadío de la misma[6,7,9].

Las 3 subclases de Ig se afectan, con predominio de IgG3 e IgG4. Esta alteración responde al déficit de síntesis de inmunoglobulinas por el clon tumoral y por efecto supresor de citoquinas secretadas por los linfocitos B clonales sobre los linfocitos B normales[10,11]. La severidad de este defecto aumenta con la evolución de la enfermedad[6,7] y se asocia con infecciones bacterianas recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Si bien no todos los pacientes que presentan hipogamaglobulinemia presentarán infecciones a repetición es frecuente que quienes sí las presenten ostentan valores de IgG < 600 mg/dL[12].

Por otra parte se documentan infecciones en ocasiones graves en pacientes con cifras normales de inmunoglobulinas y se plantea que esto puede deberse a valores "*falsamente normales*" determinados por la Ig monoclonal disfuncional.

La hipogamaglobulinemia es habitualmente ***irreversible*** con el tratamiento oncoespecífico si bien existen reportes de la restauración al menos parcial de la misma con el uso de rituximab[13].

Inmunodeficiencia celular

En la LLC existe un defecto en la inmunidad que compromete tanto a la respuesta inmune innata como adaptativa y se manifiesta por alteraciones tanto *cuantitativas como cualitativas*[14].

A pesar de evidenciarse recuentos normales de linfocitos T, se constata aumento de niveles de linfocitos T con fenotipo supresor (CD4+ FOXP3+Treg) y disminución de linfocitos cooperadores[15]. Los linfocitos tumorales tienen capacidad de inducir cambios en los linfocitos T a través del contacto directo célula-célula y a la secreción de citoquinas inhibitorias como FNT, IL-6, IL-10 y TGF-beta[16,17]. Los neutrófilos también presentan alteraciones funcionales, con menor capacidad de fagocitosis y quimiotaxis[18,19]. En 40% de pacientes se demuestra disminución de proteínas del complemento lo que determina disminución de la capacidad de opsonizacion[20].

Factores de Riesgo vinculados a LLC
Defecto funcional de linfocitos B clonales
Hipogammaglobulinemia
Alteración de la inmunidad celular T
Neutropenia y alteración funcional de neutrófilos
Estadío de la enfermedad
Tiempo de enfermedad

Adaptado de Annamaria Nosari. Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4

Tabla 1

Factores de riesgo vinculado al tratamiento
Neutropenia
Inmunosupresión vinculado a uso de CC
Supresión linfoide T por análogos de purinas

Adaptado de Annamaria Nosari. Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4

Tabla 2

Características de la enfermedad

Existe una correlación significativa entre el estadio de la enfermedad y el riesgo de complicaciones infecciosas. Los pacientes en estadio C de Binet presentan infecciones no sólo más frecuentemente sino más graves *(82%)* en relación a los pacientes en estadio A *(33%)*[9].

En relación a las características de la enfermedad, existen reportes contradictorios con respecto al impacto que el estado mutacional del gen de la región variable de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas *(IgVH)* tendría sobre el riesgo de complicaciones infecciosas. Sinislao y col. en su estudio no documentan relación alguna entre el estado mutacional de IgVH y el riesgo infeccioso[21] mientras que en el trabajo de Francis y col. los pacientes con IgVH No Mutado presentaron menor tiempo al primer evento infeccioso *(31 meses vs 62 meses)* y mayor mortalidad vinculada a infección[22].

Agentes causales y sitio de infección

Las ***bacterias encapsuladas*** fundamentalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los patógenos predominantes durante el curso de la enfermedad, pero en situaciones de neutropenia secundaria al tratamiento, el espectro de agentes causales es amplio, incluyendo *Staphilococcus aureus*, bacilos gram negativos entéricos como *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* entre otros[8].

En etapas avanzadas de la enfermedad o en relación al uso de análogos de purinas pueden observarse infección por *Virus Herpes simple o Virus Varicela Zoster*[8,14].

En un estudio epidemiológico francés publicado en 2011, los síndromes linfoproliferativos fueron la segunda enfermedad hematológica subyacente *(21,6%)* en pacientes con *aspergilosis* luego de las leucemias agudas, representando la LLC el 30,6% de los síndromes linfoproliferativos complicados con esta infección fúngica[23]. Otros estudios han mostrado resultados similares; en el registro PATH Alliance que reporta los datos epidemiológicos de 960 pacientes con aspergilosis, 48,2% fueron pacientes portadores de enfermedades hematooncológicas y dentro de esta cohorte la LLC representó el 7,1% del total[24].

En un reporte de Molteni y col de 379 pacientes con LLC y complicaciones infecciosas entre 1984-2002 el origen de las infecciones fue:

- infecciones bacterianas 67%,
- infecciones virales 25% e
- infecciones fúngicas 7%[25]

En relación al sitio de infección, el más frecuente es el ***aparato respiratorio***. Con menor frecuencia se observan infecciones del tracto *urinario y de partes blandas*, mientras que *en pacientes neutropénicos puede documentarse bacteriemia y sepsis*[8].

Tratamiento de la LLC y complicaciones infecciosas

La historia y las características de las infecciones vinculadas a la LLC ha cambiado en las últimas 2 décadas desde las infecciones bacterianas clásicas anteriormente descriptas en pacientes con enfermedades de larga evolución habitualmente tratados con alquilantes y corticoides a infecciones específicas vinculadas al uso de análogos de purinas y anticuerpos monoclonales.

Cada agente terapéutico tiene un espectro particular de toxicidad y determina inmunosupresión por diferentes mecanismos, lo que explica el patrón de infecciones observadas con cada uno de ellos.

El riesgo y características de las infecciones vinculadas al tratamiento dependerán por tanto del tipo de agente utilizado, pero también del tiempo de tratamiento y del número de planes utilizados en cada paciente.

Alquilantes (Clorambucil, Ciclofosfamida)

Han sido el pilar del tratamiento de esta enfermedad durante décadas, determinando riesgo de infecciones por neutropenia secundaria.

En pacientes tratados con este tipo de drogas es habitual la presencia de ***infecciones respiratorias*** producidas por bacterias comunes como *S. pneumoniae y Haemophilus influenzae*[7]. Cuando estos agentes se asocian a corticosteroides este riesgo aumenta.

De todas maneras estos tratamientos no se consideran de alto riesgo y no se acompañan de una indicación formal de profilaxis antimicrobiana.

Bendamustina es un agente alquilante introducido recientemente en el tratamiento de la LLC con buenos resultados, demostrando superioridad vs. clorambucil en términos de control de la enfermedad, sin embargo la tasa de neutropenia es mayor con el uso de esta droga *(27% vs 14%)* así como la tasa de complicaciones infecciosas *(8% vs 3%)*[26]. Estas com-

plicaciones se presentan en una mayor proporción de pacientes cuando esta droga se utiliza en situaciones de recaída/refractariedad[27].

Análogos de purinas (Fludarabina, Cladribine)

Constituyen drogas de primera línea en el manejo de pacientes jóvenes o sin comorbiliades. Determinan en general neutropenia que puede ser profunda y característicamente linfodepleción T profunda y prolongada[7]. Este hecho se asocia a un aumento del riesgo de infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii,* infecciones fúngicas o reactivación de infecciones virales fundamentalmente VHZ, predominantemente al inicio del tratamiento[6, 8].

La asociación de análogos de purinas con corticoides potencia el riesgo infeccioso en forma significativa, por lo que se desaconseja su uso combinado[7]. Sin embargo la adición a fludarabina de ciclofosfamida no ha demostrado en ensayos prospectivos randomizados asociarse a mayor tasa de neutropenia ni de infecciones[28].

La depleción linfocitaria T que determinan estos agentes puede durar hasta 1-2 años luego de finalizado el tratamiento, hecho que es importante recordar al momento de aplicar terapias profilácticas[7].

Anticuerpos Monoclonales

Rituximab

El Rituximab *(anticuerpo monoclonal anti CD20)* que se ha integrado a los planes convencionales de poliquimioterapia como agente de primera línea, determina un descenso rápido y marcado de linfocitos B, que retornan a sus cifras habituales alrededor de 12 meses luego de finalizado el tratamiento.

La adición de este agente a planes de quimioterapia convencionales en tratamiento de primera línea se asocia con mayor incidencia de leucopenia y neutropenia *(24% vs 12% y 34% vs 12%)* que en planes sin este agente, pero sin aumento en la tasa de complicaciones infecciosas[29,30].

En forma infrecuente se han reportado casos de encefalitis multifocal progresiva, vinculada a infección por el virus JC. El uso de Rituximab se ha asociado a riesgo de reactivación de Virus de Hepatitis B incluso en pacientes con perfil de hepatitis B pasada.

Ofatumumab

Anticuerpo Monoclonal anti CD20 con efecto citotóxico mediada por complemento, más potente que Rituximab.

La tasa de infecciones vinculada a su uso en pacientes refractarios a fludarabina o alemtuzumab fue 20% siendo las infecciones respiratorias las más frecuentemente reportadas[31].

En el ensayo de Wierda W y col, en el cual se utilizó ofatumumab en combinación con FC *(Fludarabina-Ciclofosfamida)* en primera línea se observó neutropenia grado 3-4 en 48% y se documentó complicación infecciosa en 38% de las administraciones[32].

Obinutuzumab

Anticuerpo monoclonal anti CD20 de mayor potencia que Rituximab y Ofatumumab.

Desde el ensayo fase III randomizado del grupo alemán de Goede V y col, esta droga se ha se ha posicionado como uno de los tratamientos de elección en el paciente añoso o unfit en primera línea en combinación con clorambucil.

Con la combinación Obinutuzumab-Clorambucil se observó mayor tasa de neutropenia pero sin diferencia significativa en la tasa de infecciones en relación al tratamiento con clorambucil en monoterapia[33].

Nuevos Agentes

Ibrutinib

Este inhibidor de la vía de BTK *(bruton tirosin kinasa)* fundamental en la señalización mediada por el receptor de célula B *(BCR)*, ha demostrado excelentes resultados en pacientes recaídos refractarios, portadores de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y más recientemente también en tratamiento de primera línea en pacientes añosos o con comorbilidades.

En el ensayo fase 1b/2 en primera línea en pacientes añosos o con comorbilidades la tasa de infecciones respiratorias documentadas fue 26% sin episodios reportados como grado 3-4[34]. En el ensayo randomizado de Burger y col comparando *ibrutinb vs clorambucil* en monoterapia en primera línea, la incidencia de neutropenia fue similar con mayor tasa de eventos en el grupo de clorambucil, mientras que la incidencia de infecciones respiratorias fundamentalmente neumonía fue algo superior en el grupo de Ibrutinib sin significación estadística[35].

Los ensayos que han demostrado la utilidad de este agente en pacientes recaídos/refractarios reportando una incidencia de neutropenia de 15 % y de infecciones respiratorias de 33% *(ninguno de estos episodios grado 3-4)*[36].

Agente utilizado	Profilaxis	Tiempo
Análogos de Purinas	TMP-SMX para profilaxis de infección por P. jirovecii	Hasta 12 meses post finalización del tratamiento
	Profilaxis antiviral (Aciclovir) para prevención de reactivación de VHS y VVZ	Mínimo 6 meses post finalización del tratamiento
Alquilantes	Profilaxis antimicrobiana, antifúngica y antiviral sólo si se comprueba neutropenia profunda > 7 días	Hasta resolución de la neutropenia
Anticuerpos Monoclonales	Profilaxis de reactivación de VHB de acuerdo a perfil serológico	Hasta 6-12 meses post final del tratamiento
Ibrutinib	No aplica	

Tabla 3

Estrategias de profilaxis infecciosa

La profilaxis de complicaciones infecciosas en pacientes con LLC constituye un pilar fundamental en el manejo de esta enfermedad.

Antimicrobianos

A la luz de la evidencia anteriormente mencionada del riesgo especial de algunos agentes de determinar infecciones específicas existen recomendaciones para el uso de antimicrobianos y otras medidas *(Ver Tabla 3)*.

La profilaxis para infección por *Pneumocystis jirovecii* es de fundamental importancia en pacientes que reciben análogos de purinas o corticoisteroides a altas dosis dado el riesgo de hasta 7% de esta complicación reportada en pacientes sin profilaxis[6,37,42].

La profilaxis *antiviral* con aciclovir se recomienda ampliamente en pacientes tratados con análogos de purinas, siendo especialmente importante el cumplimiento de esta medida en pacientes con antecedente previo de infección herpética[8,42].

La profilaxis universal *antifúngica* no constituye una recomendación, sin embargo debe ser tenida en cuenta en situaciones de mucositis severa o neutropenia prolongada.

Bibliografía

Sigue

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2013; 88(9):803-816. doi:10.1002/ajh.23491.
2. Rozman C ME. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995; 333:1052-1057.
3. Molica Stefano. Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia: Risk Factors, and Impact on Survival, and Treatment. Leuk Lymphoma. 1994; 13(3-4):203-214. http://dx.doi.org/10.3109/10428199409056283.
4. Hamblin AD HT. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. Br Med Bull. 2008; 87:49-62.
5. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, Illidge T, Johnson S, Maguire P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. BrJ Haematol. 2004; 125:294-317.
6. Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:332-338. doi:10.1182/asheducation-2007.1.332.
7. Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. Clin Lymphoma Myeloma. 2009; 9(5):365-370. doi:10.3816/CLM.2009.n.071.
8. Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012; 4(1). doi:10.4084/MJHID.2012.070.
9. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol. 1992; 48(5):266-270. doi:10.1111/j.1600-0609.1992.tb01805.x.
10. Hersey P, Wotherspoon J, Reid G, Gunz FW. Hypogammaglobulinemia Associated with Abnormalities of Both Lymphocytes-B and Lymphocytes-T in Patients with Chronic Lymphatic-Leukemia. Clin Exp Immunol. 1980; 39(3):698-707. <Go to ISI>://A1980JH46900022.
11. Sampalo A, Navas G, Medina F, Segundo C, Cámara C, Brieva JA. Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells : role of CD95-CD95L interaction Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells : role of CD95-C. Blood. 2000; 96(9):3168-3174.
12. Dhalla F, Lucas MM, Schuh AA, Bhola M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? J Clin Immunol. 2014; 34(3):277-282. doi: 10.1007/s10875-014-9995-5.
13. Alexandrescu DT, Wiernik PH. Serum globulins as marker of immune restoration after treatment with high-dose rituximab for chronic lymphocytic leukemia. Med Oncol. 2008; 25(3):309-314. doi: 10.1007/s12032-007-9037-8.
14. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Best Pract Res Clin Haematol. 2010; 23(1):145-153. doi:10.1016/j.beha.2009.12.004.
15. Christopoulos P, Pfeifer D, Bartholomé K, Follo M, Timmer J, Fisch P, et al. T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL. Blood. 2011; 117(14):3836-3846.
16. Scrivener S, Goddard RV, Kaminski ER, Prentice AG. Abnormal T-cell function in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Leuk Lymphoma. 2003; 44:383-389.
17. Buggins AG, Patten PE, Richards J, Thomas NS, Mufti GJ, Devereux S. Tumor-derived IL- 6 may contribute to the immunological defect in CLL. Leukemia. 2009; 22:1084-1087.
18. Kontoyiannis DP, Georgiadou SP, Wierda WG, Wright S, Albert ND, Ferrajoli A, et al. Impaired bactericidal

De acuerdo a la escasez de reportes de infecciones por *micobacterias* en esta población sólo se recomienda profilaxis frente a las mismas en pacientes con antecedentes previos de infección por estos agentes[8].

En pacientes candidatos a recibir anticuerpos monoclonales *(rituximab)* es fundamental contar previo al inicio del tratamiento con serología completa para VHB dado el riesgo incrementado de reactivación viral con el uso de los mencionados agentes. La aproximación que se recomienda de acuerdo al perfil serológico se esquematiza en la *Tabla 4.*

Inmunoglobulina polivalente

La administración de inmunoglobulina polivalente ha demostrado reducir las tasas de infecciones en pacientes con LLC en numerosos estudios, si bien existen reportes que no evidencian este beneficio[38-40]. Sin embargo no hay ensayos que hayan demostrado impacto en mejoría de la sobrevida global.

Cabe destacar que la inmunoglobulina polivalente no restaura los niveles de IgA ni de IgM[7] y en general su uso se reserva para pacientes con hipogamaglobulinemia severa *(< 500mg/dL)* que han presentado infecciones a repetición.

En un estudio randomizado que comparó diferentes dosis de Ig *(250 mg/kg cada 4 semanas vs 500 mg/kg cada 4 semanas)* no se observó beneficio de las dosis elevadas en términos de reducción de la tasa de infecciones severa [41,42]. Sklenar y col encontraron que la dosis ideal sería 400 mg/kg i/v cada 3 semanas, seguido de un mantenimiento cada 5 semanas[43] y esta pauta de dosis y periodicidad es frecuentemente utilizada en la práctica clínica habitual.

Inmunizaciones

Los pacientes portadores de LLC presentan una respuesta subóptima a las inmunizaciones probablemente relacionado a un defecto en la producción normal de anticuerpos[7,8]. Se ha demostrado una mejor respuesta a vacunas conjugadas que a sus contrapartes polisacarídicas [44,45] por lo que las primeras son de elección en esta población[46].

La respuesta a las inmunizaciones es más efectiva al inicio de la enfermedad cuando aún los niveles de Ig se encuentran conservados lo cual resalta la importancia de la inmunización precoz de estos enfermos.

Se recomienda la vacunación anual para *Influenza* y la vacunación antineumocóccica utilizando la formulación conjugada *(PCV13)* realizando una vacunación con la vacuna polisacarídica PPSV23 a las 8 semanas de la anterior, repitiéndola quinquenalmente. Las vacunas a virus vivos se desaconsejan.

Bibliografía

Sigue

but not fungicidal activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2013; 54(8).
19. Itala M, Vainio O. Functional abnorma lities in granulocytes predict susceptibility to b acterial in chronic lymphocy tic le ukaernia. Eur J Haematol. 1996; 57:46-53.
20. Schlesinger M, Broman I. The complement system is defective in chronic lymphatic leukemia patients and in their healthy relatives. Leukemia. 1996; 10:1509-1513.
21. Sinisalo M, Aittoniemi J, Koski T, Tobin G, Thunberg U, Sundström C, et al. Similar humoral immunity parameters in chronic lymphocytic leukemia patients independent of VH gene mutation status. Leuk Lymphoma. 2004; 45:2451-2454.
22. Francis S, Karanth M, Pratt G, Starczynski J, Hooper L, Fegan C, et al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2006; 107(5):1023-1033. doi:10.1002/cncr.22094.
23. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: The SAIF network (2005-2007). Clin Microbiol Infect. 2011; 17(12):1882-1889. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03548.x.
24. Steinbach W, Marr K AE. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. J Infect. 2012; 65(5):453-464.
25. Molteni A. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. Haematologica. 2005; 90:1145-1147.
26. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4378-4384. doi:10.1200/JCO.2008.20.8389.
27. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011; 29(26):3559-3566. doi:10.1200/JCO.2011.39.2688.
28. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008; 107(3):885-891. doi: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-06-2395
29. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fionk AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376(9747):1164-1174. doi: 10.1016/S0140-6736-(10)61381-5.
30. Schulz H, Klein SK, Rehwald U, Reiser M, Hinke A, Knauf WU, et al. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and udarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002; 100(9):3115-3120. doi:10.1182/blood-2002-03-0972.Reprints.
31. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28(10):1749-1755. doi:10.1200/JCO.2009.25.3187.
32. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, Griskevicius L, Stilgenbauer S, Mayer J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia Chemoimmunothe-

AgHVBs	AcHVBs	AcHVBc	Carga viral	Conducta
Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Profilaxis con lamivudina o PCR mensual y tratamiento con tenofovir si + *
Negativo	Negativo	Positivo	Negativa	Vacunación. Repetir serología luego de 1 dosis: Si AcVHBs+ completar 3 dosis Si AcVHBs – lamivudina/ tenofovir
			Positiva	< 2000 UI/ml: lamivudina o tenofovir ** > 2000 UI/ml: tenofovir
Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Hepatitis B activa (transaminitis): AcMo contraindicados
				Transaminasas normales: Tenofovir y proceder a AcMo

** Si se decide adoptar una conducta expectante y realizar control mensual con PCR, este debe realizarse durante todo el tratamiento y hasta al menos 3 meses luego de finalizado el mismo.*

*** En caso de ser necesario instaurar tratamiento, el mismo se deberá mantener al menos 12 meses luego de finalizado el mismo siempre y cuando la carga viral se mantenga indetectable. En estos casos en que se plantea uso prolongado de antivirales y conociendo el riesgo de resistencia a lamivudina observada en tratamientos prolongados, deberá considerarse el uso de tenofovir como tratamiento de elección.*

Tabla 4

Conclusiones

Las infecciones son la causa más relevante de complicación en pacientes con LLC determinando la mayor parte de las internaciones y muertes en estos enfermos. El riesgo infeccioso está determinado por una combinación de alteraciones inmunológicas propias de la enfermedad y el efecto del tratamiento utilizado.

A medida que los nuevos tratamientos logran aumentar la sobrevida de estos pacientes las complicaciones infecciosas de tornan más prevalentes por lo que conocer sus causas, factores de riesgo, profilaxis y manejo se vuelve un pilar fundamental en el manejo de los pacientes portadores de esta enfermedad.

Recibido: 16/09/2016
Aprobado: 03/11/2016

Bibliografía

rapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. 2014;117(24):6450-6458. doi: 10.1182/blood-2010-12-323980.

33. Guede V, Fischer K, Busch R, Engole A, Eichhorst B, Winter CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014;370(12):1101-1110. doi:10.1056/NEJMoa1313984.
34. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: An open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):48-58. doi:10.1016/S1470-2045(13)70513-8.
35. Burger JA., Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-2437. doi:10.1056/NEJMoa1509388.
36. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369(1):32. doi:10.1056/NEJMoa1215637.
37. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. Ann Intern Med. 1998;129(7):559-566.
38. Lachance S, Christofides AL, Lee JK, Sehn LH, Ritchie BC, Shustik C, et al. A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. Curr Oncol. 2016;23(1):42-51. doi:10.3747/co.23.2810.
39. H Griffiths, V Brennan, J Lea, C Bunch ML and HC. Crossover Study of Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients With Low-Grade B Cell Tumors. Blood. 1989;73(2):366-368.
40. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1988;319:902-907.
41. Jurlander J, Hartmann C, Mork M. Treatment of hypogammaglobulinenia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. Eur J Hematol 1994;53(2):114-118.
42. Gamm H, Huber C, Chapel H, Lee M, Ries F, Dicato M. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. Clin Exp Immunol. 1994;97 Suppl 1(Suppl 1):17-20.
43. Sklenar I, Schiffman G, Jønsson V, Verhoef G, Birgens H, Ferrant A, et al. Effect of various doses of intravenous polyclonal IgG on in vivo levels of 12 pneumococcal antibodies in patients with chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma. Oncology. 1993;50:466-477.
44. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Kayhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2001;114:107-110.
45. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H BD. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine. 2001;19:1671-1677.
46. Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, Stelmach-Goldys A, Korona-Glowniak I, Gozdz S, et al. Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients - Preliminary report. PLoS One. 2014;9(12):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0114966.