

REVISIÓN

Infecciones en pacientes con tumores sólidos de sistema nervioso central y de cabeza y cuello

Recibido: 22/11/17 Aceptado: 22/12/17

Patricia E. Costantini¹ y Andrea Mora²

RESUMEN

Los tumores sólidos representan el 90% de las patologías oncohematológicas que se diagnostican en Argentina. Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes, causando una importante morbimortalidad, y en muchos casos retrasan la prosecución de los tratamientos específicos. La incidencia y tipo de infección depende del sitio específico del tumor, los fenómenos post obstructivos, el tipo e intensidad del tratamiento que se administre, las comorbilidades del paciente y la epidemiología local, entre otros factores. En forma constante se van incorporando nuevos tratamientos al arsenal terapéutico, tales como nuevos esquemas de quimioterapia, terapias blanco e inmunoterapia, y el manejo de las complicaciones asociadas a los mismos representa un desafío para el equipo tratante. En esta revisión abordamos la epidemiología, prevención y manejo de las complicaciones infecciosas más frecuentes en los pacientes con tumores de sistema nervioso central y de cabeza y cuello.

Palabras clave: tumor sólido, cabeza y cuello, sistema nervioso central, infecciones, cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia.

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

²Servicio de Infectología, FLENI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección para correspondencia: Patricia E. Costantini, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Avenida San Martín 5481, CABA, 1417, Argentina.
patricocostantini@hotmail.com

Las autoras manifiestan la inexistencia de algún tipo de conflicto de intereses.

Introducción

Argentina se encuentra entre los países con una incidencia de cáncer de intermedia a alta, de 217 tumores por 100.000 habitantes por año.

Los tumores sólidos representan el 90% de las enfermedades oncohematológicas diagnosticadas, siendo los más frecuentes el cáncer de mama (17%), colon-recto (12%), pulmón (10%), próstata (10%) y cérvix (10%).

Los tumores más frecuentes en menores de quince años en nuestro país son las leucemias (30-40%), los tumores cerebrales (20%) y los linfomas (13%).

En 2012 se produjeron 60.000 muertes por cáncer en Argentina y la distribución de etiologías en orden de frecuencia es pulmón, colon-recto, mama y páncreas (<http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>).

Las infecciones son una complicación frecuente en estos pacientes. La incidencia y tipo de infecciones dependen del sitio específico de tumor y su historia natural, del tipo e intensidad del tratamiento que se administre, de las comorbilidades del paciente y de la epidemiología local, entre otros factores.

Los focos más comunes de infección son las bacteriemias asociadas a catéter, neutropenia febril secundaria a quimioterapia, neumonía, infección de sitio quirúrgico y de piel y partes blandas (1).

En este artículo abordaremos la epidemiología, prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones en pacientes con tumores de sistema nervioso central y de cabeza y cuello.

Tumores de sistema nervioso central

Este grupo de tumores comprende a las neoplasias primarias del sistema nervioso central (SNC): gliomas, oligodendrogliomas, meningiomas, etc., las metástasis de otros tumores (mama, pulmón, etc.) y el linfoma primario de SNC.

Los tumores de SNC se presentan, en general, como lesiones ocupantes de espacio (LOE) y se manifiestan por cefalea y trastornos neurológicos asociados a la localización del tumor o bien a hipertensión endocraneana. Los gliomas de alto grado son tumores malignos y rápidamente progresivos. Se suelen dividir, basados en la histopatología, en gliomas

anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico y glioblastoma anaplásico) y glioblastomas. En la actualidad se utiliza la biología molecular para mejorar la clasificación y determinar el pronóstico.

La mayoría de los pacientes requieren corticoides (2) como medicación anti edema, sobre todo durante la etapa peri operatoria. La modalidad combinada de cirugía y terapéutica adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia se realiza en la mayor parte de los gliomas de alto grado. En algunos tipos de tumores el beneficio es mayor con una resección quirúrgica amplia (la máxima resección que preserve las funciones neurológicas), mientras que en otros, por su ubicación en el SNC, solo existe como opción luego de la biopsia la quimio y radioterapia.

Podemos dividir las complicaciones infecciosas en:

- 1- Asociadas a la neurocirugía
- 2- Asociadas al tratamiento de la enfermedad de base

1- Infecciones asociadas a la neurocirugía

La tasa global de infecciones asociadas a neurocirugía es un 0,3 a 5% (3). Comprenden: infecciones superficiales del sitio quirúrgico, colecciones subgaleales, meningitis post quirúrgicas y abscesos cerebrales. Los factores de riesgo en general son principalmente un tiempo prolongado de cirugía, una neurocirugía previa, uso previo de corticoides en forma prolongada, radioterapia (4) o quimioterapia previa y fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los microorganismos que con mayor frecuencia causan este tipo de infecciones son: *Staphylococcus aureus* y bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp, aunque puede variar con la epidemiología local de cada institución. En aquellas neurocirugías que requieren colocación de elementos protésicos (*shunts* ventriculoperitoneales, plaquetas óseas, etc.) el *Staphylococcus epidermidis* suele ser el agente más frecuente (3).

Las infecciones superficiales de sitio quirúrgico suelen presentarse con eritema y supuración a nivel de la herida y en muchos casos se complican con osteomielitis. La meningitis bacteriana post quirúrgica (MBPQ) es una complicación poco frecuente, pero con una mortalidad reportada de 20 a 50%

(5). La tasa de MBPQ es de 0,8-1,5%. Los signos y síntomas de la MBPQ son indistinguibles de aquellos producidos por la meningitis irritativa: cefalea, fiebre, deterioro neurológico y vómitos; la infección de sitio quirúrgico suele asociarse a la MBPQ. La triada clásica de fiebre, cefalea, signos meníngeos se ve en menos del 50% de los casos. El tiempo medio entre la cirugía y la aparición de la meningitis es de 14 más menos 12 días (30% lo hace en la primera semana, otro 30% lo hace en la segunda semana y el resto luego de la tercera semana). Los factores de riesgo son: cirugía de urgencia, duración de la cirugía mayor a cuatro horas, re cirugía temprana, fístula de LCR, cirugía debida a sangrado de SNC. Dentro de los parámetros del físico químico del LCR nos orientan al origen infeccioso: un lactato mayor a 4 mmo/l, la presencia de hipoglucorraquia y el aumento de glóbulos blancos con predominio de polimorfonucleares (5). La tinción de Gram es positiva en un 30-50% de los casos (3). El tratamiento empírico inicial incluye vancomicina asociado a cefepime o meropenem, pero deberá adecuarse según la epidemiología local y la tasa de pacientes colonizados con gérmenes multiresistentes tales como productores de carbapenemasa tipo KPC o enterococo vancomicino resistente en cada institución. Algunos de los antibióticos previamente mencionados requieren dosis de carga y se administran en infusión prolongada o continua (6).

Para la prevención de infecciones asociadas a la neurocirugía se aconseja: la búsqueda de portación nasal de *Staphylococcus aureus* metilino resistente en caso de cirugías electivas y que lleven colocación de material protésico; también están recomendados el baño pre quirúrgico y la utilización de profilaxis antibiótica en la inducción anestésica.

2- Asociadas al tratamiento de la enfermedad de base

Los pacientes con tumores sólidos que realizan regímenes de quimioterapia estándar raramente desarrollan neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCJ) o herpes zóster uni o multi-metamérico y es más extraño aun que presenten infecciones por citomegalovirus (7).

El uso de corticoides en forma crónica (más de 20 mg de prednisona/día, o equivalente durante más de 3-4 semanas), la radioterapia y la utilización de temozolamida (8) producen depleción de linfocitos, lo que pone a este tipo de pacientes en riesgo incrementado de presentar las infecciones oportunistas (IO) mencionadas.

La temozolamida es un agente alkilante oral; en diversos trabajos en que se la compara con nitrosoureas muestra

beneficio en términos de eficacia. Además, se la asocia con mayor seguridad y tolerancia comparada con éstas. Cuando la temozolamida se asocia con radioterapia se observa prolongación en la supervivencia de los pacientes sin gran compromiso de sus funciones cognitivas. Los efectos adversos más frecuentes son la toxicidad hematológica con trombocitopenia moderada a severa que se presenta en un 10 a 20% de los casos y linfopenia moderada a severa en un 5 a 15% de los pacientes luego de tres meses de terapéutica (9). Cuando se la administra en forma prolongada (4-6 meses) hasta un 46% de los pacientes presentan linfopenia y ésta puede persistir hasta 12 meses luego de finalizada la quimioterapia (8).

Las IO que aparecen con mayor frecuencia son: neumonía por PCJ (2), herpes zóster (VZV) multi metamérico o diseminado (10) e infecciones por citomegalovirus (11).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Pneumocystis jirovecii es un hongo oportunista asociado a infecciones en pacientes con déficit de inmunidad celular. Su forma de presentación y evolución clínica son diferentes en los pacientes inmunocomprometidos oncohematológicos que en los pacientes VIH positivos.

Los pacientes VIH positivos presentan un cuadro clínico más insidioso con fiebre, tos seca y disnea, mientras que en los pacientes inmunocomprometidos no VIH, la forma de presentación es aguda con rápida evolución a la insuficiencia respiratoria en un mayor porcentaje de pacientes (10, 12). En algunas ocasiones suele verse una rápida progresión de la disnea y la hipoxemia cuando se reduce la dosis de corticoides. La radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales. La tomografía de alta resolución muestra un patrón en vidrio esmerilado difuso bilateral. El diagnóstico de certeza se realiza con una muestra respiratoria que presente tinción de Grocott positiva o bien una inmunofluorescencia positiva. La PCR para PCJ es el método más sensible y de elección, aunque aún no está disponible en la mayoría de los centros. Si el paciente no expectora puede intentarse la obtención de una muestra luego de realizar una nebulización con cloruro hipertónico o bien habrá que realizar una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar. El tratamiento de elección es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) a dosis de 15-20 mg/kg del componente de trimetoprima dividido en tres a cuatro dosis durante 14 a 21 días.

La tasa de mortalidad en pacientes inmunosuprimidos no VIH es elevada: 30-50% (13).

Herpes zóster diseminado

A diferencia de lo que sucede en el huésped inmunocompetente, el virus varicela zóster [*Human varicellovirus* (HHV 3) (VZV)] produce en estos pacientes formas graves de afectación cutánea, comprometiendo varias metámeras, haciéndolo en forma de lesiones diseminadas o bien presentando grandes ampollas hemorrágicas. El diagnóstico en muchos casos es clínico, pero también puede efectuarse por detección directa del antígeno viral en muestras obtenidas de las lesiones vesiculosas o costrosas por inmunofluorescencia o bien con métodos moleculares como la PCR, siendo esta última más sensible (14). Pueden presentarse formas diseminadas con compromiso visceral, siendo los órganos más frecuentemente afectados el pulmón, hígado y el SNC.

El tratamiento es con aciclovir endovenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas o valaciclovir oral 1 gr cada 8 horas, dependiendo de la gravedad, extensión del proceso y la tolerancia oral del paciente.

Infección por CMV

La infección por citomegalovirus [(Human Herpesvirus 5 (HHV 5) (CMV)] puede manifestarse como lesiones muco-cutáneas, colitis, neumonitis o mielitis. En algunas ocasiones se detecta viremia CMV cuando el paciente es estudiado para descartar toxicidad hematológica asociada a temozolamida (15), tales como plaquetopenia o neutropenia. Para la detección de viremia CMV en sangre se utiliza técnica de PCR o pp65 CMV; en las lesiones de piel-mucosas, secreciones respiratorias y LCR la detección se debe realizar por técnica de PCR.

La coinfección con CMV en pacientes con neumonía PCJ está descrita y no es infrecuente. El tratamiento es con ganciclovir endovenoso (5 mg/ kg cada 12 hs) o bien con valganclovir oral (900 mg cada 12 horas) también dependiendo del cuadro clínico y la tolerancia oral del paciente.

Otras infecciones reportadas son abscesos cerebrales causados por *Listeria* spp y *Nocardia* spp y la meningitis por *Cryptococcus* spp.

Prevención de las complicaciones infecciosas

a) Se recomienda aplicar vacunación para neumococo con la vacuna conjugada de 13 serotipos y antigripal (riesgo estacional) si contamos con 15 a 20 días antes del inicio de la radioterapia y la temozolamida. Puede evaluarse según el grado de inmunocompromiso de cada paciente el refuerzo con vacuna para neumococo polisacárida de 23 serotipos a las ocho semanas.

b) Profilaxis antimicrobiana para PCJ (12), la droga de elección es la TMP-SMX.

c) Profilaxis para VZV, en pacientes con antecedentes de episodios previos.

d) Monitoreo mensual de CD4 (7, 16).

e) En caso de CD4 por debajo de 100 se sugiere el monitoreo de viremia para CMV.

Tumores de cabeza y cuello

Generalidades

La expresión tumores de cabeza y cuello se refiere a los tumores que se originan en el tracto aerodigestivo superior, incluyendo los senos paranasales y las glándulas salivares. Representan el 4% del total de las neoplasias diagnosticadas (17).

Según datos de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia estimada de esta patología en la Argentina es de aproximadamente 3200 casos por año. Según la misma fuente, unos 1900 argentinos mueren al año por la enfermedad, el 77% hombres y el 23% mujeres.

En más del 90% de los casos se trata de carcinomas epidermoides. Los factores predisponentes son el tabaquismo, el alcoholismo, el consumo de bebidas muy calientes y la infección por virus HPV. Los tumores asociados a HPV tienen una epidemiología diferente, se presentan en una población más joven, prepondera la localización orofaríngea y base de lengua y tienen un pronóstico más favorable (18, 19).

Las modalidades terapéuticas tradicionales incluyen cirugía, radioterapia (RT) sola o con quimioterapia (QT) concurrente. Los pacientes con enfermedad avanzada en general reciben tratamiento de quimioterapia. Asimismo, hay un uso creciente de terapias dirigidas, como por ejemplo los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento epidérmico y más recientemente la inmunoterapia.

Mucositis

La mucositis oral y gastrointestinal es la inflamación y ulceración secundaria a los tratamientos radioterápicos y quimioterápicos. Es un proceso que compromete la mucosa y submucosa. Su incidencia y severidad es máxima en los pacientes que reciben tratamientos por tumores de cabeza y cuello o regímenes acondicionantes previo al trasplante de células hematopoyéticas (20). En una serie de 207 pacientes

con tumores de cabeza y cuello que recibieron RT con o sin QT, el 91% presentó mucositis y en el 60% de los casos esta fue severa (21). Entre las consecuencias de la misma se encuentran el dolor severo, pérdida de peso, interrupciones del tratamiento y la predisposición a infecciones locales y sistémicas, entre otras (22).

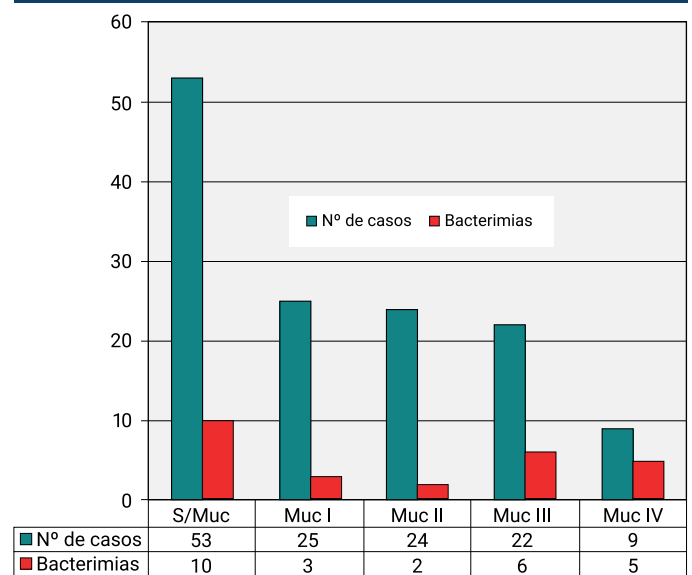
El proceso consiste en cinco fases, a saber (23, 24):

- 1. Inicial.** Hay apoptosis celular por daño del ADN y otras moléculas, generado por radicales libres.
- 2. Transcripción.** Se activa el factor de transcripción nuclear kB (NF-Kp) en células epiteliales, endoteliales, mesenquimáticas y macrófagos, aumentando la expresión de citoquinas pro inflamatorias como factor de necrosis tumoral, e interleukinas 1 y 6.
- 3. Amplificación.** Se produce por efecto de citoquinas proinflamatorias.
- 4. Ulceración.** En esta fase los microorganismos y los productos de su pared estimulan los macrófagos y otras células inmunes de la submucosa, incrementando la liberación de citoquinas.
- 5. Curación.** Para la restitución *ad integrum* de la mucosa, uno de los mediadores más importantes de este proceso es el factor estimulante de queratinocito, que es producido fundamentalmente por los fibroblastos.

Este daño mucoso predispone a infecciones bacterianas, virales o micóticas, tanto locales como sistémicas. Una revisión reciente mostró que la incidencia de infecciones locales por herpes simplex 1 y 2 [Human Herpesvirus (HHV 1, 2)] ocurren en un 43% de los pacientes que reciben radio y quimioterapia concomitante (25). La incidencia reportada de infecciones candidiásicas locales varía entre un 30 y 66% en este grupo de pacientes (26).

El inicio de la fiebre y los niveles de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva en el periodo posterior a la quimioterapia coinciden con el periodo de máximo daño mucoso más que con el inicio de la neutropenia (27, 28). La incidencia de fiebre y el uso de antibióticos es mucho mayor luego de ciclos de quimioterapia que inducen mucositis que durante aquellos que no la producen (29). En una serie de 133 episodios de neutropenia febril ocurridos en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, los pacientes con mucositis grado IV presentaron una incidencia de bacteriemia de 55% versus el 18% en los pacientes sin mucositis, con una incidencia creciente a medida que se incrementa la severidad de la misma (datos inéditos Figura 1).

Figura 1. Incidencia de bacteriemia en 133 episodios de neutropenia febril según el grado de mucositis (Costantini P. et al., datos inéditos)



Se debe contar con equipos multidisciplinares y protocolos de prevención y manejo de la mucositis. Son fundamentales los cuidados básicos como la evaluación odontológica previa y el mantenimiento de la higiene bucal antes y durante el tratamiento (20, 30). Se debe recomendar el cepillado dental tres veces por día, utilizando un cepillo ultra suave y pastas fluoradas. No ha demostrado la utilidad tanto en prevención como en tratamiento del uso de antibióticos o antifúngicos locales, por lo que se desaconseja su empleo.

En el último consenso de la MASCC sobre prevención y manejo de la mucositis se recomienda la utilización de buches con benzidamina en pacientes que reciben radioterapia (20). Una vez producida la mucositis se debe ofrecer siempre tratamiento sintomático especialmente para alivio del dolor y asegurarse una correcta ingesta de líquidos y alimentos (20, 31).

Ante la presencia de úlceras y/o membranas blanquecinas se deben descartar sobreinfecciones herpéticas y/o candidiasis, se deben solicitar PCR u otros métodos de detección para herpes y cultivos para *Cándida* spp e iniciar tratamiento empírico, especialmente en casos severos, hasta tener los resultados.

Recientemente se ha publicado un consenso de la Sociedad Argentina de Infectología que incluye una revisión extensa de las medidas de prevención y manejo de mucositis (22).

Neumonía aspirativa

Los trastornos deglutorios son muy frecuentes en este grupo de pacientes debido a la enfermedad de base. Varias revisiones recientes muestran que en pacientes con estadios III y IV de la enfermedad se presentan trastornos deglutorios entre un 93 y 100% y aspiración hasta en un 39% (32, 33).

En cuanto a las secuelas a largo plazo, de una serie de 230 pacientes que recibieron tratamiento de RT y QT concurrente, el 43% presentó trastornos deglutorios severos entre los 6 meses y tres años pos tratamiento (34). El riesgo fue mayor en los pacientes añosos o con estadios avanzados de la enfermedad de base.

Una de las consecuencias de los trastornos deglutorios es la aspiración, que no suele ser masiva y que puede ser silente, sin el típico síntoma de tos al ingerir alimentos. La aspiración produce diversos síndromes, como la neumonitis química que se observa cuando la aspiración es masiva, atelectasias, bronquiolitis y neumonía aspirativa; estas últimas pueden ser recurrentes y ocasionar secuelas fibróticas (35).

La incidencia reportada de neumonía aspirativa es variable. Un estudio taiwanés que incluyó 15.000 pacientes mostró una incidencia de 5% en los primeros tres meses de seguimiento (36), mientras que otras series muestran incidencias de 10 a 25% en los primeros 12 a 36 meses post RT con o sin QT concurrente (37, 38, 39).

La mortalidad de los pacientes con neumonía aspirativa puede llegar hasta un 30% en algunas series recientes (39).

Estas infecciones suelen ser polimicrobianas con mezcla de anaerobios de la flora orofaríngea y los microorganismos típicamente asociados a los cuidados de la salud, como bacilos Gram negativos y *Staphylococcus aureus*. La presentación clínica suele ser la de la neumonía de la comunidad con tos productiva, fiebre y síntomas constitucionales. La fiebre puede estar ausente en pacientes severamente desnutridos, con insuficiencia renal o bajo tratamiento con esteroides. Se debe tener un alto índice de sospecha al evaluar cuadros febriles o de deterioro clínico.

Estos pacientes tienen mayor riesgo de evolucionar a neumonía necrotizante, abscesos y empiema. Cuando la radiografía de tórax es negativa o ante la mala evolución clínica se debe solicitar una tomografía computada (TC) (40).

El tratamiento empírico inicial dependerá de la severidad del cuadro y de la exposición previa a antibióticos. Cuando

hay esputo pútrido o complicaciones supurativas se deberá asociar una droga útil para anaerobios (35, 40).

Los pacientes con tumores de cabeza y cuello tienen al diagnóstico una alta incidencia de anomalías tomográficas y hasta un 6,6% tuberculosis activa (41). En el seguimiento también tienen un riesgo incrementado de tuberculosis activa, especialmente si presentan secuelas radiológicas, y durante los periodos de tratamiento inmunosupresor (42). Por lo tanto, en la evaluación inicial se debe realizar una TC de tórax y PPD e indicar profilaxis con isoniazida en caso de tuberculosis latente. También se debe mantener un alto índice de sospecha durante el seguimiento.

En cuanto a la prevención, todos los pacientes deben ser evaluados al diagnóstico por un equipo interdisciplinario que incluya fonaudiólogos especializados en trastornos de deglución, siendo mandatorio en pacientes añosos o en estadios III y IV de la enfermedad (33, 38). Todos los pacientes deben recibir vacuna antigripal anual y antineumocócica, idealmente durante la evaluación inicial. Se recomienda un esquema secuencial con la vacuna antineumocócica conjugada primero y a las ocho semanas una dosis de vacuna antineumocócica polisacárida. Se recomienda además chequear el resto de las vacunas recomendadas en los pacientes con tumores sólidos (22).

Infección de sitio quirúrgico

El tratamiento quirúrgico sigue siendo una de las opciones terapéuticas con intento curativo de suma importancia en estos pacientes.

La incidencia de infecciones en cirugía limpia es menor a 1% y la utilización de profilaxis antibiótica en general no está recomendada en este subgrupo de pacientes (43). En cambio, la cirugía limpia contaminada en la que se atraviesa la barrera mucosa conlleva un riesgo mayor de complicaciones.

Las infecciones de sitio quirúrgico y de otras localizaciones causan importante morbilidad (44). La incidencia de infección de sitio quirúrgico (ISQ) en las cirugías limpias contaminadas varía entre un 6,6 y un 42%. Las consecuencias de la ISQ son desarrollo de fístulas, dehiscencia y sepsis, con la consecuente prolongación de la internación, incremento de los costos, secuelas funcionales y estéticas, retraso de otros tratamientos oncoespecíficos e incremento del riesgo de recurrencia de la enfermedad (45, 46).

Los factores de riesgo de ISQ más frecuentemente reportados son la traqueotomía, cirugía y radioterapia previa, desnutrición,

internación previa prolongada, el tipo y localización del tumor y la reconstrucción con colgajo (46, 47, 48, 49).

Múltiples antibióticos han demostrado ser eficaces para disminuir la incidencia de ISQ en cirugía limpia contaminada de cabeza y cuello, tales como cefazolina, ampicilina sulbactam y clindamicina sola o combinada con gentamicina (43, 50). La duración de la profilaxis no debe ser mayor a 24 horas; su prolongación por tres a cinco días ha sido estudiada en múltiples trabajos prospectivos y no ha demostrado beneficios aun cuando se analiza el subgrupo de mayor riesgo, que es la cirugía con reconstrucción con colgajos (43, 50, 51). Series retrospectivas tampoco han demostrado beneficios cuando se prolonga la profilaxis más allá de 24 horas (48). La SADI recomienda utilizar cefazolina asociada a metronidazol como monodosis o repetir una segunda dosis de cefazolina en caso de que la cirugía dure más de cuatro horas o la pérdida de sangre sea mayor a 1500 cc (sadi.org.ar).

En centros con alta incidencia de SAMR o si el paciente presentara factores de riesgo, se recomienda *screening* previo, especialmente en cirugías de alto riesgo, descolonización con mupirocina nasal y baños con clorhexidina jabonosa y agregar al esquema de profilaxis antibiótica vancomicina u otra droga útil para SAMR (52, 53) (sadi.org.ar).

Los agentes etiológicos de las ISQ son microorganismos de la flora oral como *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp y anaerobios, en series recientes hay incremento de la incidencia de *S aureus* metilino resistente, bacilos Gram negativos y diversas especies de *Cándida* (3, 53).

El diagnóstico de la infección es clínico, se debe considerar a toda herida con dehiscencia o fístula como infectada. Las muestras bacteriológicas deben ser obtenidas por punción o de material quirúrgico siempre que sea posible, dado que los hisopados o material obtenido de drenajes suelen mostrar flora colonizante (3).

El tratamiento de la ISQ es médico y quirúrgico. El tratamiento antibiótico empírico inicial dependerá de la exposición previa a antibióticos, la epidemiología local y la severidad del cuadro. Piperacilina tazobactam o un carbapenem con o sin vancomicina son alternativas para el tratamiento inicial hasta tener el resultado de los cultivos. Es fundamental el drenaje quirúrgico de las colecciones y el desbridamiento del tejido necrótico (3).

Neutropenia febril

La neutropenia es uno de los efectos adversos más frecuentes de los tratamientos quimioterápicos (QT). La presencia de fiebre en el paciente neutropénico se debe, en la mayoría de los casos, a infecciones, siendo estas causa de importante morbimortalidad e incremento de costos. El riesgo de infecciones se incrementa a medida que el recuento de polimorfonucleares (PMN) desciende, siendo este máximo cuando el recuento es menor de 100 por mm³ y particularmente en presencia de mucositis.

En una serie reciente (54) de pacientes con tumores sólidos y linfomas que recibieron quimioterapia, la incidencia acumulativa de neutropenia febril y neutropenia severa fue de alrededor del 30%, siendo esta mayor luego del primer ciclo y las consecuencias fueron internación, utilización de antibióticos y factores estimulantes de colonias y reducciones en la intensidad de dosis de la quimioterapia administrada.

Todo paciente neutropénico febril y/o con foco clínico sospechoso de infección, aún en ausencia de fiebre, **deberá ser evaluado rápidamente y medicado en menos de 1 hora.**

La evaluación inicial incluye la realización de un interrogatorio exhaustivo, examen físico completo incluyendo los sitios más frecuentes de infección, laboratorio, cultivos y evaluación del riesgo utilizando el score de MASCC y criterios clínicos. Los pacientes de bajo riesgo con buena tolerancia oral pueden ser medicados con antibióticos orales; la combinación más frecuentemente usada es ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico. Los pacientes que recibieron profilaxis con quinolonas no deben ser tratados con esta modalidad. Estos pacientes pueden ser externados si reúnen condiciones socioeconómicas y cuentan con ayuda familiar, manteniendo un estricto seguimiento con controles clínicos cada 48 horas (22, 55).

Los pacientes de alto riesgo requieren internación y tratamiento endovenoso. La monoterapia con cefepime o piperacilina tazobactam es efectiva y segura y se asocia a menos efectos adversos que las combinaciones de betalactámicos con aminoglucosidos. Debido a la emergencia de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes en los pacientes con cáncer y a su asociación con mayor mortalidad en algunas situaciones será necesario utilizar tratamiento combinado. Esto deberá considerarse en pacientes con presentación complicada, con factores de riesgo para presentar colonización o infección por gérmenes multirresistentes y en centros con alta incidencia de estos microorganismos. Un consenso de la Sociedad Argentina

de Infectología recientemente publicado incluye todos los pasos que se deben seguir tanto en la evaluación como en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes (22).

Algunos esquemas utilizados para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello como el PTF (cisplatino, paclitaxel y 5 fluorouracilo) tienen una incidencia elevada de neutropenia (37 a 97%) y neutropenia febril (3 a 20%) (56, 57) y algunos de los trabajos iniciales incluyeron la profilaxis con ciprofloxacina (58, 59). Al respecto cabe destacar que las neutropenias en pacientes con tumores sólidos son de corta duración y en general de bajo riesgo. La profilaxis antibiótica con quinolonas reduce la incidencia de neutropenia febril pero no reduce la mortalidad en este grupo de pacientes, por otro lado, el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un episodio febril es elevado. Cuando el riesgo esperado de neutropenia es mayor al 20% o mayor al 10% en presencia de otros factores de riesgo la ASCO recomienda utilizar factores estimulantes de colonia de granulocito. La utilización masiva de profilaxis con quinolonas incrementa el riesgo de infecciones por gérmenes resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* (60) e impide su uso para episodios de bajo riesgo o para pasaje precoz a la vía oral. El consenso de la SADI recomienda utilizar profilaxis antibiótica solo en pacientes de alto riesgo con leucemias agudas o trasplante de células hematopoyéticas (22). Si se decide utilizarla en grupos seleccionados de pacientes que reciben quimioterapia de alto riesgo en presencia de comorbilidades severas o heridas abiertas se sugiere limitar su uso al primer ciclo, que es el de mayor riesgo de neutropenia (55).

Infección de los espacios profundos del cuello

Son infecciones que comprometen los espacios virtuales entre las fascias cervicales. Pueden tener complicaciones severas como obstrucción de la vía aérea, extensión a mediastino, tromboflebitis supurada, empiema, pericarditis, compromiso de los grandes vasos con tromboflebitis supurado o pseudoaneurisma de carótida y sepsis (61).

En los pacientes con tumores de cabeza y cuello se pueden presentar como debut de la enfermedad, durante el tratamiento o luego del mismo como complicación de las secuelas de los tratamientos quirúrgicos o de RT (62).

Se deben sospechar ante la presencia de fiebre, dolor cervical, tumefacción, eritema o trismus.

La TC con contraste es de suma utilidad para confirmar el diagnóstico, mostrar la localización y extensión, determinar

la presencia de colecciones y planificar el abordaje de las mismas. Permite diferenciar la celulitis de los abscesos y masas sólidas. La resonancia magnética nuclear (RNM) es de utilidad cuando se sospecha compromiso óseo y/o vascular (61, 63, 64).

En diversas series publicadas los agentes causales aislados fueron *Streptococcus spp*, bacilos Gram negativos y anaerobios (62, 64).

Ante la sospecha clínica se deben tomar cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico. Entre las opciones está la combinación de ciprofloxacina con clindamicina o ampicilina sulbactam en altas dosis. La monoterapia con piperacilina tazobactam o un carbapenem son otras alternativas terapéuticas (63).

Si hay síntomas respiratorios o compromiso del espacio submandibular se recomienda la utilización de corticoides (62, 64).

Es fundamental el drenaje de los abscesos mayores a 2 ml, tanto por drenaje percutáneo como quirúrgico. En caso de celulitis necrotizante es necesario el desbridamiento de los tejidos necróticos (61, 63, 65).

El paciente debe ser asistido en una unidad donde se observe en forma frecuente el estado de la vía aérea y se cuente con material y personal entrenado para la realización de traqueotomía de urgencia. En conclusión, el tratamiento antibiótico precoz, el cuidado de la vía aérea y el drenaje de las colecciones son los pilares en el manejo de estos pacientes (61, 64).

Los pacientes con lesiones ulceradas o fístulas crónicas independientemente de su origen deben realizar curaciones diarias y cubrir las lesiones en forma permanente para prevenir la miasis.

Infecciones asociadas al uso de anti factor de crecimiento epitelial

El receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR por su sigla en inglés) juega un rol fundamental en la proliferación, diferenciación, antiapoptosis y en el desarrollo de metástasis. Actualmente hay dos anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR: la inmunoglobulina quimérica IgG1 cetuximab y el anticuerpo humanizado IgG2 panitumumab. Las toxicidades típicas de estas moléculas son rash, hipomagnesemia

y eventos trombóticos arteriales y venosos. El rash es predominantemente pápulo-pustuloso y frecuentemente se sobreinfecta; en algunas series hasta un 38% de los pacientes presenta complicaciones infecciosas cutáneas, especialmente con *Staphylococcus aureus*; otras complicaciones descritas son herpes simple, VZV e infecciones por dermatofitos (66, 67). Las infecciones severas reportadas en los trabajos Fase 2 y 3 fueron inicialmente atribuidas a los tratamientos concomitantes (68). Qi y colaboradores (69) publicaron recientemente un meta-análisis de 26 trabajos aleatorizados que incluyó 14.066 pacientes, mostrando que el riesgo relativo de infección en la rama que recibió cetuximab o panitumumab fue de 1,34 (rango 1,1 a 1,6), y el de infecciones severas de 4,3 (rango 1,8 a 10,7). El evento infeccioso más frecuente fue la neutropenia febril seguido por la neumonía y la sepsis. Otro meta-análisis recientemente publicado (70) muestra también que la frecuencia de infecciones severas y neutropenia febril fue mayor en la rama que realizó tratamiento con anticuerpos monoclonales. Los mecanismos que podrían explicar este incremento de la incidencia de infecciones son la mayor frecuencia de neutropenia, producto de que la diferenciación de la *stem cell* y la proliferación de polimorfonucleares son reguladas por el EGFR, así como la estimulación de la producción de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y la fagocitosis, también debidos a la acción del EGFR.

Inmunoterapia

Existen vías inhibitorias que regulan la función de los linfocitos T. La estimulación de estos sistemas son parte de los mecanismos que utilizan las células tumorales para inducir inmunotolerancia. Uno de ellos es la estimulación del receptor de muerte programada (PD1), presente en la membrana del linfocito T, que produce disminución de la proliferación, la producción de citoquinas y la actividad de las células *killer* con la consiguiente menor lisis de las células blanco. El bloqueo de estos receptores o sus ligandos es una de las formas de inmunoterapia (71).

Nivolumab y pembrolizumab, anticuerpos IGG4 humanizados dirigidos contra el receptor PD1, han sido recientemente aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de carcinomas de cabeza y cuello recurrentes o metastásicos que no responden a la quimioterapia (72).

Estos tratamientos se asocian a diversos efectos adversos de tipo inmunológico tales como rash cutáneo, diarrea, fiebre, hepatitis, infiltrados pulmonares, meningitis aséptica, encefalitis, neuropatía óptica, hipotiroidismo, hipofisitis, etc.

(73). El manejo de los casos severos es interdisciplinario y requiere descartar patología infecciosa previo el uso de corticoides en altas dosis u otros inmunosupresores como infliximab. En caso de diarrea se debe descartar siempre *Clostridium difficile* y otros enteropatógenos antes de iniciar el tratamiento con esteroides. El infliximab se debe evitar en casos de sepsis severa o perforación intestinal.

En presencia de síntomas respiratorios e infiltrado pulmonar se recomienda la realización de lavado broncoalveolar con o sin biopsia transbronquial, solicitando directos y cultivos para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y estudio virológico para realizar diagnóstico diferencial con patología infecciosa antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor (74).

En pacientes que requieren altas dosis de esteroides o infliximab se han descrito múltiples complicaciones infecciosas tales como PCJ, aspergilosis invasiva, candidiasis invasiva, hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*, VZV y reactivación de CMV, entre otras.

En la mayoría de los estudios iniciales se excluyeron los pacientes con marcadores positivos para HBV o HCV. Se han publicado series pequeñas con resultados discordantes. En pacientes con HBVs antígeno positivo se recomienda profilaxis con entecavir (75). En presencia de otros marcadores o HCV se sugiere el seguimiento con carga viral (CV) y hepatograma y la consulta con el especialista para el manejo individualizado del paciente.

Radio-osteonecrosis mandibular

Es una complicación tardía de la radioterapia. Se define como un área de exposición ósea que no cura espontáneamente en tres o más meses en una zona previamente irradiada. Las consecuencias son dolor, trismus, fístulas crónicas, fracturas patológicas y dificultades para la alimentación y fonación. Se han identificado múltiples factores de riesgo asociados al tipo de tumor y la intensidad y dosis de la radioterapia administrada. Otros factores de riesgo incluyen enfermedad oclusiva y periodontal previa, prótesis con deficiente ajuste y mala higiene dental. Habitualmente hay un desencadenante que suele ser una infección periodontal o un procedimiento odontológico (76).

Hay diversos mecanismos fisiopatológicos propuestos que incluyen la hipoxia tisular secundaria al daño endotelial y disminución de la vascularización, disminución de la actividad de remodelación ósea de los osteoclastos y de la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos secundarios a la

radioterapia (77, 78). La infección es considerada como un evento secundario.

Hay diversos sistemas de clasificación y no existe un consenso actualmente. Hay casos leves (Estadio I) con compromiso superficial del hueso, moderados (Estadio II) con compromiso de cortical y medular ósea y casos severos (Estadio III) con fístulas e incluso fracturas patológicas (76, 79). La TC y la RNM pueden ayudar a determinar la extensión del compromiso óseo y planificar las estrategias terapéuticas (76).

El manejo incluye higiene local, antibióticos dirigidos a flora de la boca y desbridamiento para los casos más leves. Los casos severos requieren cirugía reparadora con utilización de injerto óseo y/o colgajos. El rol de la cámara hiperbárica es controversial (80), se la puede utilizar en los casos leves o como adyuvante de la cirugía (78, 81). Hay series de casos que mostraron beneficios con la utilización de pentoxifilina y vitamina E solos (82) o asociados con clodronato y/o antibióticos (83, 84), pero estos resultados requieren confirmación con trabajos prospectivos y aleatorizados (85).

La prevención es fundamental e incluye la evaluación odontológica previa con extracción de las piezas insalvables por lo menos dos semanas previas al inicio de la radioterapia. Durante y luego del tratamiento es fundamental el seguimiento periódico por un odontólogo y la higiene bucal que incluye cepillado tres veces por día y el uso de pastas fluoradas. Se deben evitar las extracciones dentarias en los primeros seis meses posteriores al tratamiento (76).

Referencias

- Safdar A, Body G, Armstrong D. Infecciones en pacientes con cáncer: overview in Principle and Practice of Cancer Infectious Diseases; Safdar A editor. Springer New York Dordrecht Heidelberg London publisher; 2011. p 3-16.
- Mahindra A, Grossman SA. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV negative patients with primary brain tumors. *J Neurooncol.* 2003; 63 (3):263-70.
- Bouza E, Burillo A, Lopez-Gutierrez J, Tomas Martínez J. Postsurgery infections in cancer patients, in Principle and Practice of Cancer Infectious Diseases; Safdar A editor. Springer New York Dordrecht Heidelberg London publisher; 2011.p 67-86
- Sutton S. Infections Associated with solid malignancies. *Cancer Treat Res.* 2014; 161: 371-411.doi: 10.1007/978-3-319-04220-6_13.
- Maskin LP, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, Diaz MF et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115 (9): 1820-5.
- Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(6): 2704-9. doi: 10.1128/AAC.01708-10.
- Su Y.B, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C et al. Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J.Clin Oncol* 2004 22(4) 610-616.
- Schwarzberg A, Stover E, Sengupta T, Michelini A. Selective Lymphopenia and Opportunistic Infections in Neuroendocrine Tumor Patients Receiving Temozolamide. *Cancer Investigation* 2007 25: 249-255.
- Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S et al. Consortium Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2011; 17:5473-80.
- Freifeld A. Infections in Solid Tumor Patients Chapter 4. Principles and Practices of cancer Infections Diseases, Current Clinical Oncology in cancer patients. In Principle and Practice of Cancer Infectious Diseases; Safdar A editor. Springer New York Dordrecht Heidelberg London publisher; 2011. Pp. 39-46.
- Bianchi E, Roncarati P, Hougrand O, Guérin-El Khourouj V, Boreux R, Kroonen J et al. Human cytomegalovirus and primary intracranial tumours: frequency of tumour infection and lack of correlation with systemic immune anti-viral responses. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015; 41(2): e29-40. doi: 10.1111/nan.12172.
- Slivka A, Wen PY, Shea WM, Loeffler JS. Pneumocystis carinii pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. *Am J Med* 1993, 94: 216-9 *Am J Med.* 1993; 94 (2): 216-9.
- Festic E, Gajic O, Limper AH. Acute respiratory failure due to Pneumocystis Pneumonia in Patients without Human Immunodeficiency virus Infection. *Chest* 2005; 128: 573-579.
- Videla C. Diagnóstico de Infecciones virales en pacientes oncológicos : virus respiratorios, herpes simple, varicela y cytomegalovirus. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev Argent de Microbiol.* 2014; 46 (suppl 1): 26-36.
- Dixit S, Baker L, Walmsley V, Hingorani M. Temozolomide-related idiosyncratic and other uncommon toxicities: a systematic review. *Anticancer Drugs.* 2012; 23(10): 1099-106.
- Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest.* 2000; 118(3): 712-20.
- Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer.* 1995 Jan 1;75(1 Suppl):147-53.
- Gillison M, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao , Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for Human Papillomavirus type 16-positive and Human Papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 407-20.
- Habbous S, Chu KP, Qiu X, La Delfa A, Harland LT, Fadhel E et al. The changing incidence of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using multiple imputation from 2000 to 2010 at a Comprehensive Cancer Centre. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37(6):820-9.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014; 120(10): 1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592.
- Elting L, Cooksly C, Chambers M and Gardens A. Risk, outcome and costs of radiation-induced mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2007, 68:1110-20.
- 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. doi: 10.1016/S0325-7541(14)70067-7.

23. Blijlevens N and Donnelly P. Mucosal barrier injury and infections. In *Infections Principle and Practice of Cancer Infectious Diseases*; Safdar A editor. Springer New York Dordrecht Heidelberg London publisher; 2011, p. 167-174.
24. Al-Ansari S, Zecha J, Barasch A, Lange J, Rozema F, Raber-Durlacher J. Oral mucositis induced by anticancer therapy. *Curr Oral Health Rep*; 2015, 2: 202-211.
25. Elad S, Zadik Y, Hewson I, Hovan A, Correa ME, Logan R et al. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 993-1006.
26. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010, 18(8): 985-92. doi: 10.1007/s00520-010-0892-z.
27. Van der Velden W, Blijlevens N, Feuth T, Donnelly J. Febrile mucositis in HCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43: 55-60.
28. Van der Velden W, Herbers A, Netea M, Blijlevens N. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology* 2014; 167: 441-52
29. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The Burdens of Cancer Therapy Clinical and Economic Outcomes of Chemotherapy-Induced Mucositis. *Cancer* 2003; 98:1531-9.
30. Lanzós I, Herrera D, Lanzós E, Sanz M. A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional University Hospital Network of Madrid (Spain). *J Clin Exp Dent*. 2015; 7(5): e613-21. doi: 10.4317/jced.52557.
31. Bonomi M, Batt K. Supportive Management of Mucositis and Metabolic Derangements in Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2015; 7(3): 1743-57. doi: 10.3390/cancers7030862.
32. Nguyen N, Frank C, Moltz C, Vos P, Smith H, Nguyen P, et al. Analysis of factors influencing aspiration following chemoradiation for oropharyngeal cancer. *British Journal of Radiology* 2009; 82: 675-680.
33. Denaro N, Merlano M, Russi E. Dysphagia in head and neck cancer patients: pretreatment evaluation, predictive factors, and assessment during radio-chemotherapy, recommendations. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2013; 6: 117-126.
34. Machtay M, Mougham J, Trotti A, Garden A, Weber R, Cooper J et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3582-3589.
35. Marik P. Pulmonary aspiration syndromes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011; 17: 148-154.
36. Chu CN, Muo CH, Chen SW, Lyu SY, Morisky DE. Incidence of pneumonia and risk factors among patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *BMC Cancer*. 2013; 13: 370. doi: 10.1186/1471-2407-13-370.
37. Francis D, Weymuller E, Parvathaneni U, Merati A, Yueh B. Dysphagia, stricture, and pneumonia in head and neck cancer patients: Does treatment modality matter? *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 2010; 119: 391-397.
38. Hunter K, Lee O, Lyden T, Haxer M, Feng F, Shipper M, et al. Aspiration pneumonia after chemo-intensity-modulated therapy of oropharyngeal carcinoma and its clinical and dysphagia-related predictors. *Head and Neck* 2014; 36: 120-125.
39. Xu B, Boero I, Hwang L, Le K, Moiseenko V, Sanghvi P, et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 2015; 121: 1303-1311.
40. Ellison RT, Donowitz, GR. Acute Pneumonia. I in *Mandell, Douglas and Bennett Principles and Practice of Infectious Disease, Eight Edition*, Bennet J, Dolin R and Blaser M Editors. Elsevier Publisher 2014, pp 823-846.
41. Paiva D, Curioni OA, Souza RP, Vianna D, França LJ. Prevalence of alterations in chest computerized tomography in patients with head and neck cancer. *Rev Col Bras Cir*. 2015; 42(6):356-9. doi: 10.1590/0100-69912015006001.
42. Kim HR, Hwang SS, Ro YK, Jeon CH, Ha DY. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology* 2008; 13(3): 413-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x.
43. Koshkareva Y, Johnson J. What is the perioperative prophylaxis in adult oncologic head and neck surgery. *The Laryngoscope* 2013; 124: 1055-1056.
44. Skytarelik R, Morovik M, Manestar D. Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. *J Cranio-maxillo-facial Surgery* 2007; 35:15-20.
45. Penel N, Lefebvre JL, Cazin JL, Clisant S, Neu JC, Dervaux B, Yazdanpanah Y. Additional direct medical costs associated with nosocomial infections after head and neck cancer surgery: a hospital-perspective analysis. *Int*

- J Oral Maxillofac Surg. 2008; 37(2): 135-9.
46. Santos Cunha T, SoaresMelancia A, Zalago Fernandes Ribeiro C, Almeida de Brito J, Abreu Miguel S, Esteves Bogalhao do Casal A. Risk factors for surgical site infection in cervico-facial oncological surgery. *J Cranio-maxillo-facial Surgery* 2012; 40: 443-448.
 47. Lotfi CJ, Cavalcanti R de C, Costa e Silva AM, Latorre Mdo R, Ribeiro Kde C, Carvalho AL, Kowalski LP. Risk factors for surgical-site infections in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(1): 74-80. doi: 10.1016/j.otohns.2007.09.018.
 48. Sepehr A, Santos BJ, Chou C, Karimi K, Devcic Z, Oels S et al. Antibiotics in head and neck surgery in the setting of malnutrition, tracheotomy, and diabetes. *Laryngoscope.* 2009; 119(3): 549-53.
 49. Lee DH, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Choi JW, Roh JL. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011; 47(6):528-31. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.04.002.
 50. Russell M, Goldberg A. What is the evidence for use of antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck surgery? *The Laryngoscope* 2012; 122: 945-946
 51. Liu SA, Tung KC, Shiao JY, Chiu YT. Preliminary report of associated factors in wound infection after major head and neck neoplasm operations—does the duration of prophylactic antibiotic matter? *J Laryngol Otol.* 2008; 122(4): 403-8.
 52. Miyake M, Ohbayashi Y, Iwasaki A, Ogawa T, Nagahata S. Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Use of a Nasal Mupirocin Ointment in Oral Cancer Inpatients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(11): 2159-63.
 53. Rogers SN, Proczek K, Sen RA, Hughes J, Banks P, Lowe D. Which patients are most at risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a review of admissions to a regional maxillofacial ward between 2001 and 2005. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46(6):439-44. doi: 10.1016/j.bjoms.2007.12.013.
 54. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Medicine.* 2014; 3(2):434–444
 55. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A. Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Solid Cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. S0213-005X(15)00262-1. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.005.
 56. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34):8636-45.
 57. Kong L, Zhang YW, Hu CS, Guo Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer.* 2010; (5):551-5.
 58. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E, Van Laer C, Awada A, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase III feasibility study. *Ann Oncol.* 2004; (4):638-45.
 59. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:1695-704.
 60. Rangaraj G., Granwehr B.P., Jiang Y., Hachem R., Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* 2010; 116: 967–73.
 61. Vieira F, Allen SM, Stocks RM, Thompson JW. Deep neck infection. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008; 41(3): 459-83, vii. doi: 10.1016/j.otc.2008.01.002
 62. Wang LF, Kuo WR, Tsai SM, Huang KJ. Characterizations of life-threatening deep cervical space infections: a review of one hundred ninety-six cases. *Am J Otolaryngol.* 2003; (2):111-7.
 63. Chow A. Infection of the oral cavity, neck and head in Mandell, Douglas and Bennett Principles and Practice of Infectious Disease, Eighth Edition, Bennett J, Dolin R and Blaser M Editors. Elsevier Publisher 2014, pp 789-805.
 64. Reynolds SC, Chow AW. Severe soft tissue infections of the head and neck: a primer for critical care physicians. *Lung.* 2009; 187 (5): 271-9. doi: 10.1007/s00408-009-9153-7.
 65. Caccamese JF Jr, Coletti DP. Deep neck infections: clinical considerations in aggressive disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008; 20(3): 367-80. doi: 10.1016/j.coms.2008.03.001.
 66. Amitay-Laish I, David M, Stemmer SM. *Staphylococcus* coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions. *Oncologist.* 2010; 15(9): 1002-8. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0063.
 67. Cita O, Eilers Jr, R. E., Gandhi, M., Patel, J. D., Mulcahy, M. F., Agulnik, M., Hensing, T., & Lacouture, M. E. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal

- growth factor receptor inhibitor therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010, 102(1), 47-53.
68. Altan M, Burtneß B. EGFR-directed antibodies increase the risk of severe infection in cancer patients. *BMC Med*. 2015; 13:37. doi: 10.1186/s12916-015-0276-9.
69. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Incidence and risk of severe infections associated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014; 12:203. doi: 10.1186/s12916-014-0203-5.
70. Funakoshi T, Suzuki M, Tamura K. Infectious complications in cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(10):1221-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.09.002.
71. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther*. 2015; 37(4):764-82.
72. Szturz P, Vermorken JB. Immunotherapy in head and neck cancer: aiming at EXTREME precision. *BMC Med*. 2017 Jun 2; 15(1):110. doi: 10.1186/s12916-017-0879-4.
73. Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, Epstein JB, Klastersky J, Aapro M et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer*. 2017, 25 (10): 3017-3030.
74. Chuzi S, Tavora F, Cruz M, Costa R, Chae YK, Carneiro BA et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*. 2017; 9:207-213.
75. Wen X1, Wang Y, Ding Y, Li D, Li J, Guo Y. Safety of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with melanoma. *Melanoma Res*. 2016; 26(3): 284-9.
76. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011; 3: 455-64.
77. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol*. 2010; (11): 795-801.
78. Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer-associated factors and treatment outcomes. *Head Neck*. 2016, 38 (5): 762-8.
79. He Y, Liu Z, Tian Z, Dai T, Qiu W, Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44(12): 1547-57.
80. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24): 4893-900.
81. Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49(1): 2-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.10.036.
82. Bohn JC, Schussel JL, Stramandinoli-Zanicotti RT, Sassi LM. Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol-report of three cases. *Oral Maxillofac Surg*. 2015. doi: 10.1007/s10006-015-0522-5.
83. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(3):832-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.
84. D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 52(4): 356-62. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.003.
85. McCaul JA. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014; 26 (2): 247-52. doi: 10.1016/j.coms.2014.02.002.

Infections in patients with solid tumors of the central nervous system and head and neck

ABSTRACT

Solid tumours represent 90 percent of the oncohematologic pathologies diagnosed in Argentina. Infections are one of the most frequent complications causing important morbidity and mortality and delay in prosecution of their specific treatment. The type of infection depends on the specific site of the tumour, the presence of post obstructive phenomena, the treatment administered, comorbidity and local epidemiology, among others. New therapies are being continuously incorporated to the armamentarium of cancer treatment such as new chemotherapies regimes, target therapy and immunotherapy. The management of adverse events and infectious complications associated with them are a challenge for the physician in charge of these patients. The epidemiology, prevention and management of the most frequent infectious complications in patients with tumours of the central nervous system and head and neck are reviewed in this paper.

Keywords: Solid tumours, head and neck, central nervous system, infection, surgery, radiotherapy, chemotherapy, target therapy, immunotherapy.