

SEMANA DE CONGRESOS Y JORNADAS
NACIONALES 2017
8° CONGRESO ARGENTINO DE INFECTOLOGIA
PEDIATRICA

Aspectos infectológicos en el paciente
inmunocomprometido onco-hematológico

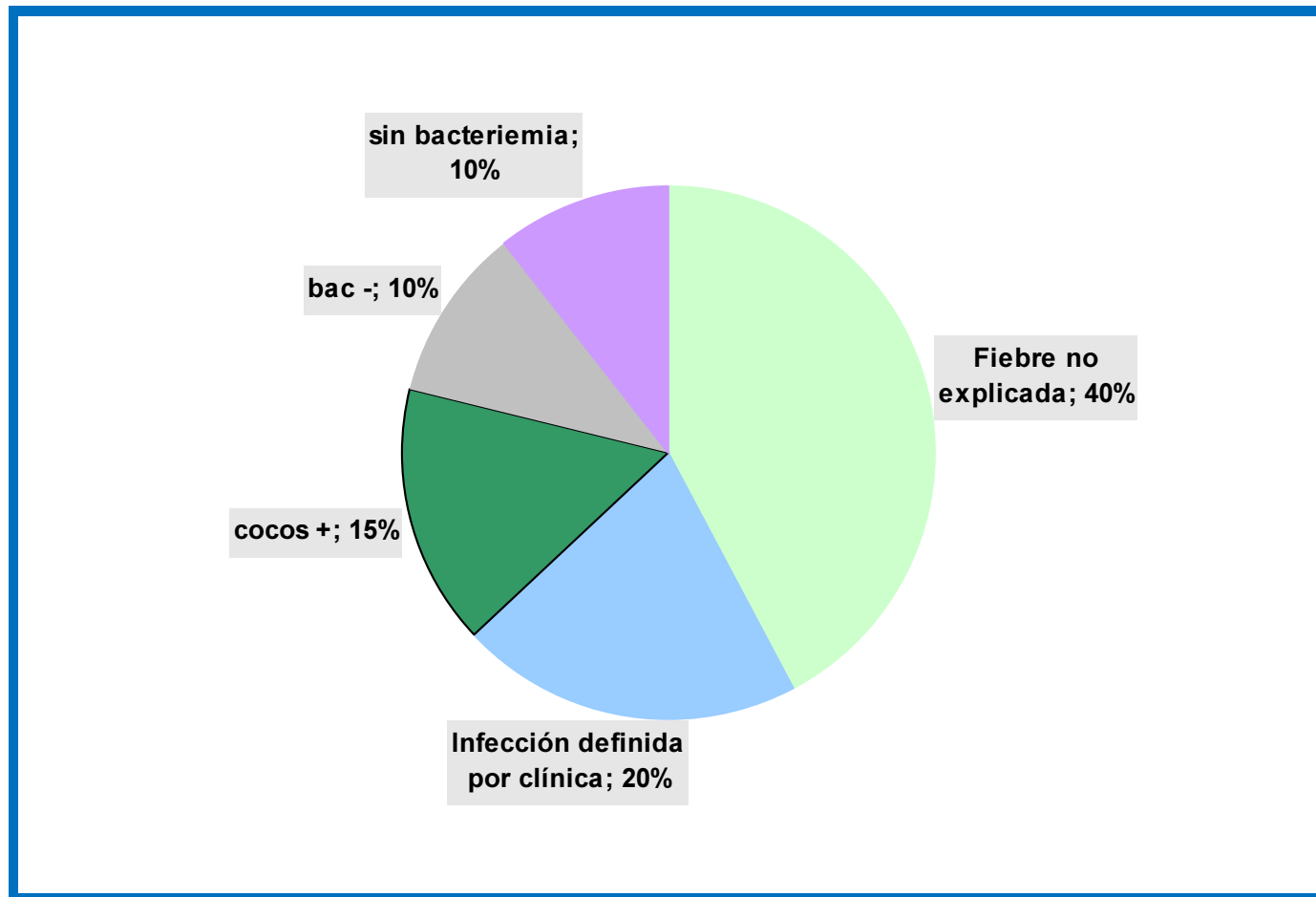
Nuevos enfoques terapéuticos de la neutropenia febril

Dra. Gabriela Tapponnier

Hospital Nacional Alejandro Posadas



- La presencia de fiebre durante los episodios de neutropenia inducida por quimioterapia es una situación frecuente y las infecciones son la principal causa a descartar
- Los pacientes con neutropenia febril sin tratamiento pueden tener un resultado rápidamente fatal debido especialmente a la bacteriemia por Gram-negativos.
- La fiebre en el contexto de la neutropenia debe ser considerada una urgencia infectológica
- Tasas de mortalidad de 5% a 20% y más del 50%, en pacientes con shock séptico o infección documentada.



Definiciones

NEUTROPENIA:

- Recuento absoluto de neutrófilos menor o igual a 500/mm³;
- Conteo entre 500 a 1000/mm³ con recuento esperable menor de 500 neutrófilos en las próximas 24- 48 hs.

FIEBRE:

- Con un registro de temperatura axilar mayor a 38.5° C;
- 2 mediciones de 38° C separadas por al menos 1 hora

- Los pacientes neutropénicos afebriles o hipotérmicos con sepsis o signos de infección,
- o los pacientes de reciente diagnóstico, con blastos en sangre periférica



deberán ser tratados precozmente con antibióticos.

Manejo inicial de la neutropenia febril

Evaluación y estratificación del riesgo.

Instauración precoz de tratamiento empírico.

Categorización del riesgo

Table 3. Validated Pediatric Risk Stratification Strategies for Low-Risk Patients

Strategy Factor	Rackoff et al ¹² (1996)	Alexander et al ¹³ (2002)	Rondinelli et al ¹⁴ (2006)	Santolaya et al ¹⁵ (2001)	Ammann et al ¹⁶ (2003)	Ammann et al ¹⁷ (2010)
Patient- and disease related factors	None	AML, Burkitt's lymphoma, induction ALL, progressive disease, relapsed with marrow involvement	2 points for central venous catheter; 1 point for age \leq 5 years	Relapsed leukemia; chemotherapy within 7 days of episode	Bone marrow involvement, central venous catheter, pre-B-cell leukemia	4 points for chemotherapy more intensive than ALL maintenance
Episode-specific factors	Absolute monocyte count	Hypotension, tachypnea/hypoxia $<$ 94%, new CXR changes, altered mental status, severe mucositis, vomiting or abdominal pain, focal infection, other clinical reason for inpatient treatment	4.5 points for clinical site of infection; 2.5 points for no URTI; 1 point each for fever $>$ 38.5°C, hemoglobin \leq 70 g/L	CRP \geq 90 mg/L, hypotension, platelets \leq 50 g/L	Absence of clinical signs of viral infection, CRP $>$ 50 mg/L, WBC \leq 500/uL, hemoglobin $>$ 100 g/L	5 points for hemoglobin \geq 90 g/L; 3 points each for WBC $<$ 300/uL, platelets $<$ 50 g/L
Rule formulation	Absolute monocyte count \geq 100/uL, low risk of bacteremia; HSCT, high risk	Absence of any risk factor, low risk of serious medical complication; HSCT, high risk	Total score $<$ 6, low risk of serious infectious complication; HSCT, high risk	Zero risk factors, only low platelets, or only $<$ 7 days from chemotherapy, low risk of invasive bacterial infection	Three or fewer risk factors, low risk of significant infection; HSCT, high risk	Total score $<$ 9, low risk of adverse FN outcome; HSCT, high risk
Demonstrated to be valid*	United States; Madsen et al ¹⁸ (2002)	United Kingdom; Dommert et al ¹⁹ (2009)	Brazil; Rondinelli et al ¹⁴ (2006)	South America; Santolaya et al ²⁰ (2002)	Europe; Ammann et al ¹⁷ (2010); Macher et al ²¹ (2010)	Europe; Miedema et al ²² (2011)

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CRP, C-reactive protein; CXR, chest radiograph; FN, fever and neutropenia; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; URTI, upper respiratory tract infection.
*Valid refers to clinically adequate discrimination of a group at low risk of complications.

Lehrnbecher T. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Dec 2013.



Table 1. Demographic of study population, stratified by present on admission (POA) versus healthcare-associated infection (HAI)

	All n=104	POA n=69	HAI n=35	P-value
Sex: Male	65 (62)	43(62)	22(63)	.957
Age in years (mean, \pm SD)	7.5 (\pm 5.6)	7 (\pm 5.4)	8(\pm 6)	.180
<i>Primary disease type</i>				.258
Leukemia	78(75)	51(74)	27(77)	
Lymphoma	12(11.5)	6(9)	6(17)	
Solid Tumor	12(11.5)	10(14)	2 (6)	
CNS Tumor	2(2)	2(3)	0(0)	

NOTE. Values are presented as n (%).

*2-sided P values calculated using Fisher exact test (binary variables), Pearson χ^2 test (primary disease type), or Independent t- test (continuous variables).

Differential characteristics and clinical outcomes of present on admission compared to healthcare-associated infections in a Pediatric Cancer Center in Argentina (Htal Posadas). PIDS, March 2016

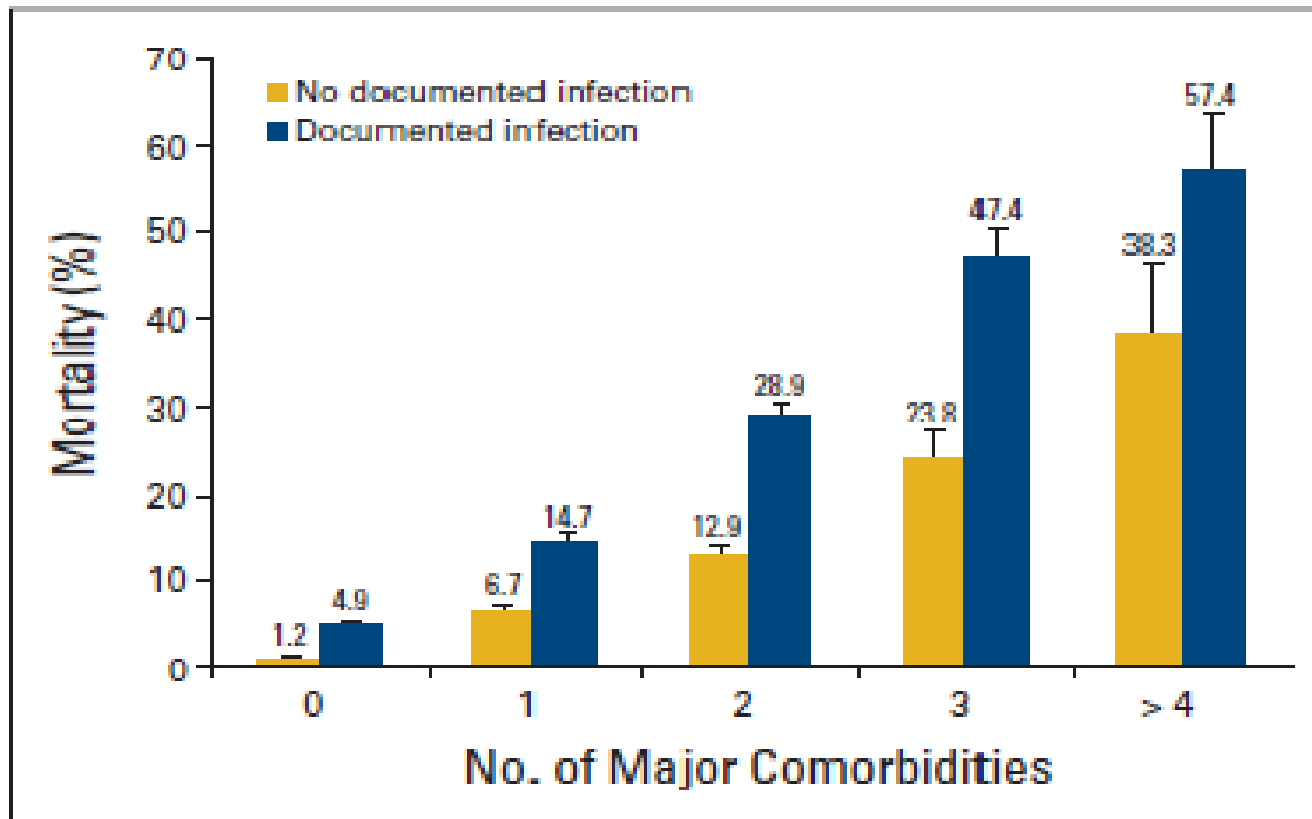
Table 3. Clinical outcomes of study population, stratified by present on admission (POA) versus healthcare-associated infection (HAI)

	All	POA	HAI	P-value
Admission to ICU due to infection	20 (6)	6(30)	14(70)	.002
Length of stay	10 (0-110)	7 (0-76)	22 (5-110)	.001
All cause in-hospital mortality	13 (5)	7(4)	6(7)	.367
Infection-related in-hospital mortality	6(2)	1(0.5)	5(5)	.016

NOTE. Values are presented as n (%) or median (range)

*2-sided P values calculated using Independent t- test (continuous variables).

Differential characteristics and clinical outcomes of present on admission compared to healthcare-associated infections in a Pediatric Cancer Center in Argentina (Htal Posadas). PIDS, March 2016



*Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients
Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al.*

Tiempo hasta la administración del TTE



- El tiempo hasta la administración de los antibióticos (TTA) es una medida de calidad de atención para niños con cáncer y neutropenia febril.
- La mortalidad, ingreso de unidad de cuidados intensivos pediátricos dentro de las 24 horas posteriores a la presentación y / o reanimación con líquido ≥ 40 ml / kg en las 24 horas posteriores a la presentación se asociaron con intervalos TTA de 60 minutos (61–120 minutes vs. ≤ 60 minutes, OR 1.81, 95% CI 1.01–3.26)

Tratamiento empírico en niños con neutropenia febril de alto riesgo



- Usar monoterapia con un antibiotico β lactámico con actividad antipseudomona o un carbapenem como terapia empírica en neutropenia febril de alto riesgo (Nivel de evidencia: 1A).
- Reservar la adición de un segundo agente contra bacterias Gram-negativas o un glucopéptido para pacientes clínicamente inestables, cuando se sospecha una infección resistente, (tto ATB previo, catéter central) o para centros con una alta tasa de patógenos resistentes (Nivel de evidencia: 1B)

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Lehrnbecher et al. Journal Clin Oncology. Dec 2013.

Table 2. Synthesized Outcomes for Comparisons of Different Antibiotic Strategies

Comparison and Outcome	No. of Studies	No. of FN Episodes	Effect	95% CI*†	I ² (%)	P
Aminoglycoside-containing combination v monotherapy‡						
Failure with modification included	9	672	RR 1.13	0.92 to 1.38	10	.23
Failure with modification excluded	4	289	RR 1.65	0.61 to 4.51	0	.33
Infection-related mortality	7	524	RR 1.99	0.58 to 6.85	0	.28
Overall mortality	3	269	RR 1.44	0.47 to 4.43	0	.52
Days of fever	6	546	MD -0.10	-0.88 to 0.67	79	.80
Days of antibiotics	4	293	MD 0.71	-1.20 to 2.61	76	.47
Adverse events	5	437	RR 0.93	0.54 to 1.60	0	.79
Antipseudomonal penicillin monotherapy v fourth-generation cephalosporin monotherapy						
Failure with modification included	3	390	RR 0.94	0.74 to 1.20	0	.63
Infection-related mortality	4	509	RR 2.52	0.49 to 12.90	0	.27
Days of fever	3	296	MD -0.03	-0.96 to 0.89	0	.94
Days of antibiotics	3	382	MD 0.81	0.15 to 1.47	4	.02

Abbreviations: FN, fever and neutropenia; MD, mean difference; RR, risk ratio.

*Only monotherapy regimens considered appropriate for high-risk FN were included in analysis.

†MD > 0 and RR > 1 favor monotherapy and fourth-generation cephalosporin in comparison with combination therapy and antipseudomonal penicillin, respectively.

‡Three studies were restricted to patients with high-risk FN.^{11,15,18}

Cuando indicar vancomicina en el tratamiento empírico inicial?

- Inestabilidad hemodinámica.
- Sepsis, distress respiratorio
- Sospecha de infección asociada a catéter.
- Infección de piel y tejidos blandos
- Identificación de cocos GRAM +
- Mucositis grave
- Uso de quinolonas como profilaxis *

* Los antibióticos profilácticos han demostrado cierta eficacia en la reducción del riesgo de episodios febriles en pacientes neutropénicos con cáncer; Sin embargo, se han asociado con toxicidad adicional y la aparición de bacterias resistentes, Ej. *Streptococcus viridans*

Consideraciones para el tratamiento en niños con neutropenia febril de bajo riesgo



- En los niños con neutropenia febril de bajo riesgo, considere el tratamiento ambulatorio inicial o secuencia parenteral-oral si la infraestructura es adecuada * para garantizar el seguimiento cuidadoso
- No hubo aumento en el fracaso del tratamiento (incluyendo la modificación) con pacientes ambulatorios en relación con el manejo de pacientes hospitalizados (15% vs. 27%; P .04).
- No hubo muertes relacionadas con la infección entre los 953 pacientes ambulatorios.

* infraestructura adecuada y un enfoque multidisciplinario : Equipo especializado de profesionales. Los pacientes ambulatorios deben ser monitorizados para la readmisión o aparición de complicaciones.

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Lehrnbecher et al. Journal Clin Oncology. Dec 2013.

Requisitos para un programa exitoso de terapia ambulatoria en pacientes con neutropenia de bajo riesgo



- Equipo de atención médica especializado (médicos, Enfermeras, farmacéuticos)
 - Infraestructura institucional adecuada
 - Disponibilidad de información epidemiológica y datos de resistencia
 - Seguimiento adecuados (p. Clínica de neutropenia)
 - Pacientes, familias y otros cuidadores comprometidos
 - Transporte y comunicación adecuados para pacientes y proximidad (por ejemplo, radio de 30 millas) al Centro de tratamiento
 - Acceso 24 horas al día al equipo directivo (por ejemplo, Línea directa, departamentos de emergencia y otros servicios de apoyo)
-

¿En los niños con FN de bajo riesgo, la administración oral o secuencial parenteral-oral es tan eficaz y segura como la administración de antibióticos parenterales?



- En niños con FN de bajo riesgo, considere la administración oral de antibióticos si el niño es capaz de tolerar esta vía de administración.
- No hubo diferencias en el fracaso del tratamiento (incluyendo la modificación) y sin muertes relacionadas con la infección entre los 676 niños que recibieron antibióticos orales
- En los trabajos analizados se utilizaron fluorquinolonas ,7; FQ mas Amoxicilina Clavulanico,3 y cefixima,1

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Lehrnbecher et al. Journal Clin Oncology. Dec 2013.

Table 3. Synthesized Outcomes for Comparisons of Different Management Strategies

Comparison and Outcome	No. of Studies	No. of FN Episodes	Effect	95% CI*	I ²	P
Inpatient v outpatient management						
Infection-related mortality	4	366	RR 1.60	0.37 to 6.88	0	.53
Overall mortality	3	339	RR 1.18	0.30 to 4.72	0	.81
Days of fever	3	228	MD -0.02	-0.81 to 0.78	45	.97
Days of antibiotics	4	377	MD 0.17	-0.47 to 0.82	40	.60
Days of hospitalization	3	340	MD 3.85	3.01 to 4.69	63	< .001
Intravenous v oral						
Failure with modification included	4	526	RR 0.95	0.72 to 1.24	0	.70
Failure with modification excluded	5	613	RR 0.65	0.28 to 1.52	0	.32
Infection-related mortality	7	932	No events			
Overall mortality	6	816	No events			
Readmission	5	578	RR 0.50	0.23 to 1.08	0	.08
Intensive care unit	4	462	No events			
Days of fever	6	758	RR 0.14	-0.27 to 0.56	75	.50
Adverse events	4	459	RR 0.46	0.11 to 1.92	0	.29
Therapeutic colony-stimulating factor v no factor						
Duration of hospitalization	3	314	MD -1.42	-2.22 to -0.62	80	< .001

Abbreviations: FN, fever and neutropenia; MD, mean difference; RR, risk ratio.

*MD > 0 and RR > 1 favor outpatient and oral therapy in comparison with inpatient and intravenous therapy, respectively. MD < 0 and RR < 0 favor colony-stimulating factor administration.

Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. Robinson et al. Journal Clin Oncology. Jun 2016.



- Los regímenes de antibióticos empíricos deben revisarse regularmente a la luz de los patrones de resistencia microbiana institucionales en aumento.



- La monoterapia puede no ser apropiada en instituciones con un alto tasa de resistencia

Table 2. Distribution of infection-related variables, stratified by present on admission (POA) versus healthcare-associated infection (HAI)

	All n=312	POA n=163	HAI n=119	P-value
<i>Infection category</i>				
				.001
Clinically suspected	173 (55)	129(74)	44(25)	
Microbiologically confirmed	139 (45)	64(46)	75(64)	
<i>Site of infection</i>				
				.001
Fever of unknown origin	68(22)	55 (28)	13 (11)	
Respiratory tract	62(20)	44 (23)	18 (15)	
Bloodstream infection	59(19)	19 (10)	40 (34)	
Gastrointestinal	39 (12)	17 (9)	22 (18)	
Skin and soft tissue	28 (9)	18 (9)	10 (8)	
Lower respiratory tract	22 (7)	20 (10)	2 (2)	
Pneumonia	18 (6)	11 (6)	7 (6)	
Urinary tract	13 (4)	7 (4)	6(5)	
Other	3 (1)	2 (1)	1 (1)	
<i>Neutropenia</i>				
Neutropenia during infection window†	156(50)	91(58)	65(41)	.200
Profound neutropenia (ANC < 100 /mm ³)	78 (25)	32 (41)	46(59)	.001
<i>Microbial infection type (n=139)</i>				
				.018
Gram-negative bacterial	56 (40)	18 (28)	38 (51)	
Gram-positive bacterial	35 (25)	15 (23)	20 (27)	
Atypical bacterial	3 (2)	2 (3)	1 (1)	
Virus	37 (26)	25 (39)	12 (16)	
Fungal	8 (6)	4 (6)	4 (5)	

NOTE. Values are presented as n (%)

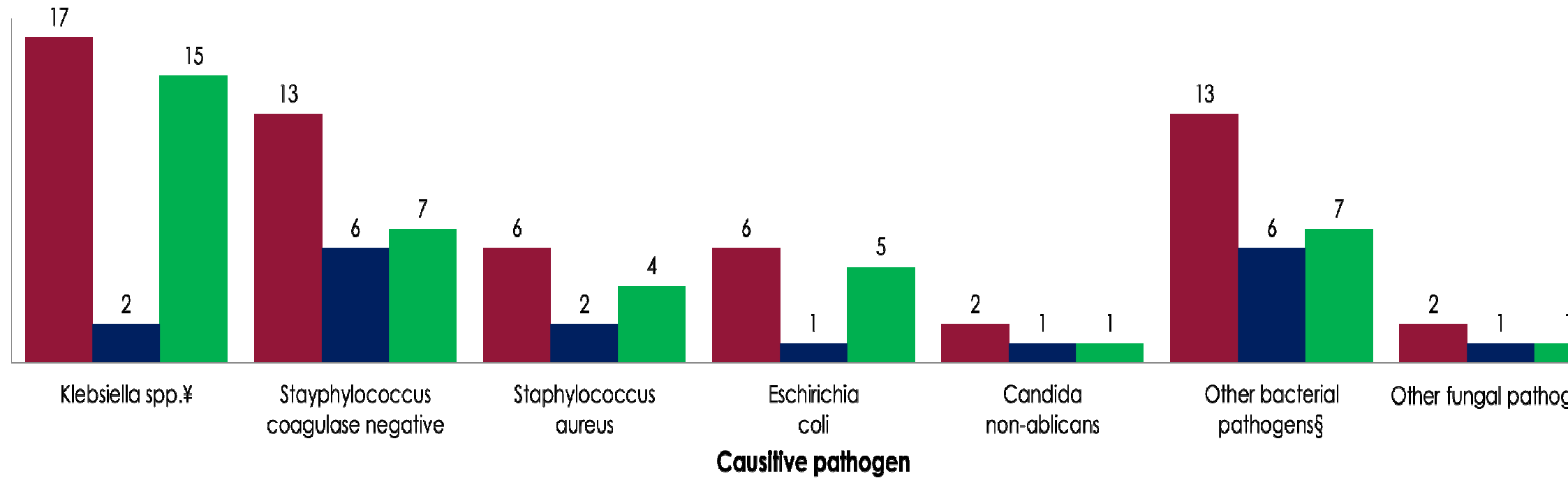
†Absolute neutrophil count < 500/mm³ within 3 days before or after event.

ANC, absolute neutrophil count;

*2-sided P values calculated using Pearson χ^2 test (site of infection), or Independent t- test (continuous variables).

Figure 1. Isolated pathogens of bloodstream infections (n=59)

■ All (n=59) ■ POA (n=19) ■ HAI (n=40)



¥ *Klebsiella* spp. includes *Klebsiella oxytoca* (7), *Klebsiella pneumoniae* (n-9), and unspecified (1)

§ Other bacterial pathogens are *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Achromobacter xylosoxidans* (1), *Acinetobacter baumannii* (1), *Enterobacter cloacae* (1), *Enterococcus* spp (1), *Haemophilus influenzae* type unspecified (1), *Moraxella catarrhalis* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (1), *Serratia marcescens* (2), *Serratia* sp. (1) and *Roseomonas gilardii* (1)

¶ Other fungal pathogens are penicillium spp (1) and exophiala spp (1)

Manejo de la neutropenia febril 24 a 72 horas después del inicio del tratamiento empírico

Modificación y duración del tratamiento

Modificación del tratamiento

- En los pacientes que están respondiendo al tratamiento empírico inicial, discontinuar la doble cobertura para Gram-negativos o glucopéptido empírico (si se inició) después de 24 a 72 horas si no hay indicación microbiológica específica para continuar la terapia combinada (Evidencia: 1B)
- No modificar el régimen antibiótico empírico inicial basado exclusivamente en la fiebre persistente en niños que están clínicamente estables (1C)
- En los niños con fiebre persistente que clínicamente inestables, intensificar el régimen antibiótico empírico inicial Incluyen cobertura para Gram-negativos resistentes, Gram- positivos y anaerobios (1C)

Duración del tratamiento

- En todos los pacientes: Suspender los antibióticos empíricos en pacientes que tienen hemocultivos negativos a las 48 horas, que han permanecido afebriles durante al menos 24 horas, y que tengan evidencia de recuperación de médula ósea (1C)
- Neutropenia febril de bajo riesgo: Considerar la interrupción de los antibióticos empíricos a las 72 horas en pacientes de bajo riesgo que tienen hemocultivos negativos y que han estado afebriles durante al menos 24 horas, independientemente del estado de recuperación de la médula ósea **si se asegura el seguimiento cuidadoso** (2B)
- Con documentación de foco o aislamiento microbiológico se completará el tratamiento de acuerdo a ello.

Tratamiento antimicótico empírico: 96 horas
después del inicio del tratamiento antibacteriano
empírico

Establecer riesgo de infección fúngica invasiva



Pacientes con alto riesgo de IFI:

- LMA
 - Recaída
 - Quimioterapia muy mielosupresora para otros tumores malignos
 - Paciente con TMO
 - con persistencia Fiebre a las 96 hs pesar de la antibióticoterapia de amplio espectro y esperado neutropenia prolongada (10 días)
-

Tratamiento

- Todos los pacientes: Utilizar caspofungina o anfotericina liposomal B para la terapia antimicótica empírica (1A).
- En los niños neutropénicos con alto riesgo de IFI, iniciar tratamiento antimicótico empírico para fiebre persistente o recurrente de etiología poco clara que no responde (96 hs.) a agentes antibacterianos de amplio espectro (1C) .
- IFI de bajo riesgo: considerar terapia antifúngica empírica en el establecimiento de FN persistente (2C).

Conclusiones

- El abordaje adecuado de la neutropenia febril requiere una evaluación inmediata, la categorización del riesgo y el tratamiento antibiótico empírico precoz.
 - En pacientes de alto riesgo, el tratamiento debe ser EV e incluir un antibiótico con cobertura contra *Pseudomona*. El régimen óptimo dependerá de cada institución y deberá adoptarse de acuerdo a la vigilancia epidemiológica.
 - El manejo ambulatorio y la administración de antibióticos por vía oral son opciones seguras y efectivas para el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo pero dependerá de una infraestructura adecuada y una familia continente.
 - Educar a los pacientes y las familias: lavado de manos, cuidado de los dispositivos y consulta precoz ante el cuadro febril.
-

Bibliografía



- Guideline Neutropenic Patients. IDSA 2010
 - Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2011
 - Christopher R. Flowers, Jerome Seidenfeld, Eric J. Bow, Clare Karten, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Nicole M. Kuderer, Amelia A. Langston, Kieren A. Marr, Kenneth V.I. Rolston, and Scott D. Ramsey. **Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.** Journal Clin Oncology. Feb 2013.
 - Thomas Lehrnbecher, Robert Phillips, Sarah Alexander, Frank Alvaro, Fabianne Carlesse, Brian Fisher, Hana Hakim, Maria Santolaya, et al. **Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation.** Journal Clin Oncology. Dec 2013.
 - **Combination Versus Monotherapy Antibiotics in High-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients; Practice Update, 2014**
-

- Paula D. Robinson, Thomas Lehrnbecher, Robert Phillips, L. Lee Dupuis, and Lillian Sung. **Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials.** Journal Clin Oncology. Jun 2016.
- M.K. Krzyzanowska, C. Walker-Dilks, C. Atzema , A. Morris, R. Gupta, R. Halligan, T. Kouroukis and K. McCann. **Approach to fever assessment in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: a clinical practice guideline.** Current Oncology, August 2016
- Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG; **Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia.** J Oncol Pharm Pract. Oct 2016
- Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Venegas M, Villarroel M, Zubieta M, Toso A, Bataszew A, Farfán MJ, de la Maza V, Vergara A, Valenzuela R, Torres JP. **Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial.** Clin Microbiol Infect. Mar 2017.

Muchas gracias!

