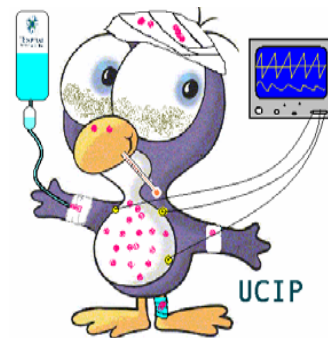


Prevención de las infecciones en los niños oncohematológicos Cuál es el rol de la profilaxis?

Dr. Alejandro Cané
Medico Pediatra Infectologo
Departamento Materno Infantil
Hospital Universitario Austral



HOSPITAL
UNIVERSITARIO AUSTRAL



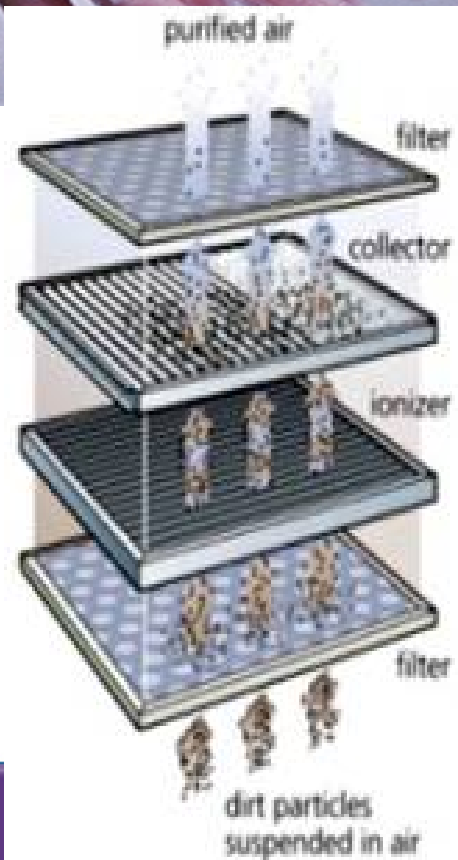
Departamento
Materno Infantil

Algunas reflexiones

- > N° niños con cáncer en LA
- Sobrevida cáncer infantil: 70%
- Quimioterapia más agresiva: complicaciones infecciosas
- Mortalidad por NF ha disminuido significativamente

Prevención

- Ambiente intra hospitalario
- Ambiente fuera del hospital
- Profilaxis





Reflexionemos

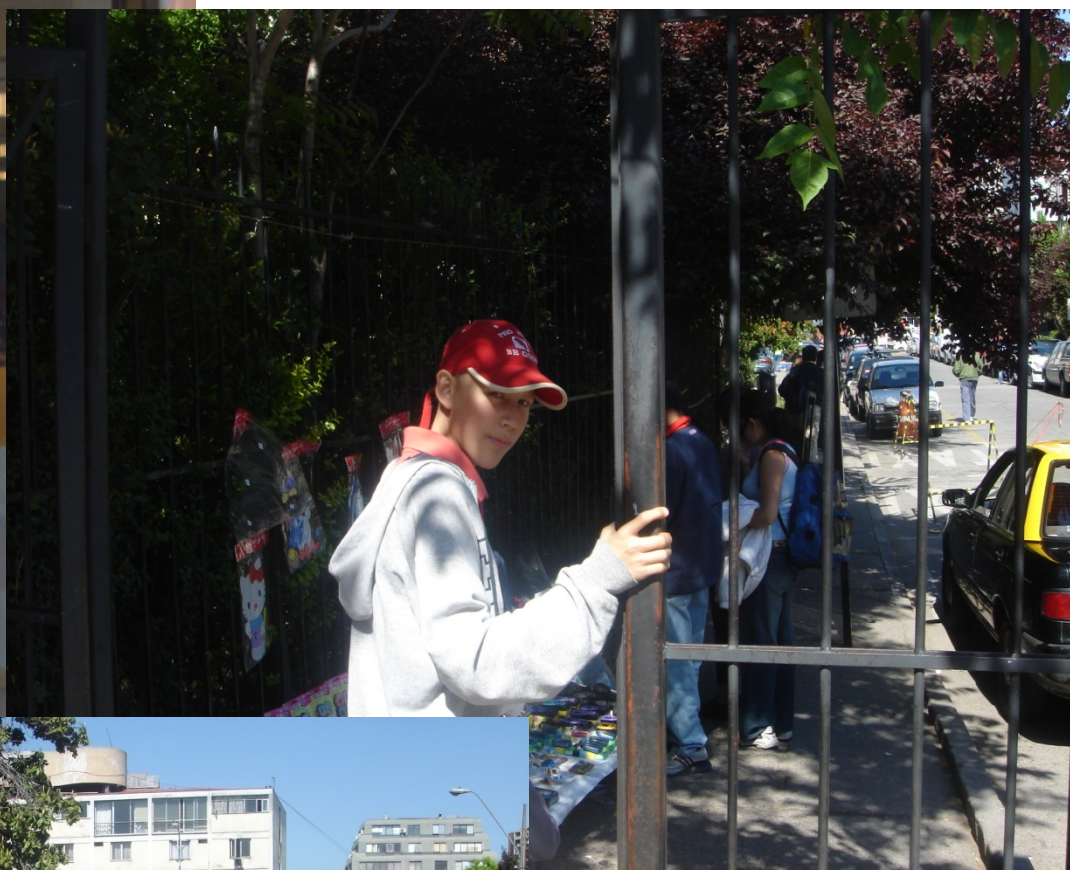
- Tenemos condiciones ideales- razonables- malas
- Diferenciar períodos de $>$ y $<$ riesgo
- ...paciente permanece en riesgo de adquirir infecciones **\pm 1 año**
- En algún momento es necesario volver al mundo real

Recomendaciones (en el hospital)

- **Se recomienda el ingreso de pacientes con NF a una habitación individual (A1)**
Si Ud no tiene aislamiento, hospitalice su paciente donde pueda
- **Higiene de manos: Antes y después del contacto con el paciente (A1)**
- **Restricción de visitas (A1)**

Recomendaciones

- **No permitir flores ni plantas en la habitación (B2)**
- **Objetos y juguetes de uso diario deben ser lavables y mantenerse limpios (A1)**
- **Pacientes con infecciones por VVZ no deben ser ingresados a las unidades de oncología(A2)**
- **Filtros HEPA. Necesario en paciente con alto riesgo de aspergilosis invasora (B1)**



El paciente inmunocomprometido y su ambiente extrahospitalario

- El ambiente intrafamiliar: casa, contactos
- Agua y alimentos
- Mascotas

Casa

- Limpia
- Sin alfombras
- Sin peluches
- Sin cortinas
- Sin plantas de interior



Vacunas en contactos intrafamiliares

- Carnet de Vacunación completo sin OPV
- Varicela
- Influenza

Agua y alimentos

Agua y otros líquidos

- No beber agua de fuentes subterráneas o superficiales.
- Beber agua envasada o hervida (CIII).
- Hervir el agua 1' elimina *Cryptosporidium* (AI)
- Cuidado con el hielo hecho con agua corriente
- La cloración casera es menos efectiva

Agua y alimentos

- Deben preferirse todos los productos pasteurizados a los “naturales”.
- Lavado de manos antes y después de cocinar, especialmente si se manipulan carnes
- No intercambiar vasos ni cubiertos

Alimentos altamente riesgosos

- Huevos crudos o poco cocidos
- Leche no pasteurizada
- Jugos de fruta fresca
- Quesos
- Carnes crudas o poco cocidas.
- Mariscos no cocidos
- Miel
- Granos o nueces, especialmente con cáscara.

¿Mascotas, un balance difícil?

Beneficio emocional



Riego infecciones

Profilaxis

¿disminuye la mortalidad asociada a infecciones?

¿disminuye la frecuencia de infecciones invasoras?

Datos que avalan el uso de Profilaxis

Por Dios...



www.osvigaristas.com.br

PROFILAXIS EN NEUTROPENIA FEBRIL

Escenario clínico

Antibacteriana

**Sulfametoxazol
trimetropim**

**Quinolonas
orales**

**Quinolonas +
anti G(+)**

Antifúngica

Fluconazol

Itraconazol

Anfotericina B

Nistatina

**Nuevos
antifúngicos**

P. jiroveci

Antiviral

Escenarios clínicos para considerar profilaxis antimicrobiana en neutropenia

Profilaxis antibacteriana

- Pacientes en que se espera neutropenia profunda ($< 500 \text{ cel/mm}^3$) y prolongada ($>7- 10$ días).
- Paciente con daño de piel y mucosas
- Usuario de cateter intravascular
- Enfermedad periodontal severa
- Enfermedad neoplásica no controlada
- Enfermedad injerto vs huésped

Objetivos

Objetivo primario: Mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) (al día 30 o final de seguimiento).

Objetivos secundarios : Mortalidad relacionada a infección (MRI), Fiebre (F), Infecciones documentadas clínicamente (CDI), Infecciones documentadas microbiológicamente (MDI), Bacteriemias (B), Infecciones fúngicas (IF), Resistencia ATB (R), Efectos adversos (EA).

Profilaxis ATB / neutropenia severa afebril / Meta-análisis

- 100 RCT ,10.274 p,1973-2004.ATB / FQ vs Placebo.
- Reducción estadísticamente significativa:
- **FQ RR (95% CI)**
- **MRT 0,52 (0,37-0,74) p = 0,001.**
- **MRI 0,38 (0,21-0,69) p = 0,001.**
- **Fiebre 0,67 (0,56-0,81) p < 0,001.**
- **CDI 0,53 (0,36-0,86) p = 0,002.**
- **MDI 0,50 (0,35-0,70) p < 0,001.**
- **Bacteriemia 0,64 (0,52-0,77) p < 0,00001.**
- **Gram (-) 0,36 (0,25-0,52) p < 0,00001.**
- **IF 0,83 (0,36-1,22) p = 0,3 (ns).**

Profilaxis ATB / neutropenia severa afebril / Meta-análisis

22 RCT, 2143 p, 1983-2002.

- Reducción significativa: OR (95% CI)
- Bacteriemia 0,48 (0,34-0,66) $p < 0,0001$. (ATB / Placebo) , FQ :
- Bacteriemia gram (-) , TMS : Bacteriemia gram (+), Mortalidad relacionada a la infección de causa bacteriana 0,49 (0,27-0,88) $p 0,02$.
- Reducción significativa Bacteriemia tanto Quimioterapia convencional como Trasplante de Células Progenitoras
- Hematopoyéticas (TCPH). Así como también comparativamente en estudios de 1980s y 1990s.
- Infección fúngica/Mortalidad de causa fúngica : (ns)

Profilaxis antibacteriana en pacientes neutropénicos

Desventajas de terapia antibiótica profiláctica:

- Aparición de toxicidad a los antibióticos utilizados
- Emergencia de bacterias resistentes
- Emergencia de micosis oportunistas

Profilaxis ATB Conclusiones

- **OBJETIVO 1º: FQ : reducción significativa mortalidad relacionada al tratamiento.**
- **OBJETIVOS 2º: FQ :reducción significativa mortalidad relacionada a la infección, fiebre, infecciones documentadas clínicamente, infecciones documentadas microbiológicamente, bacteriemia (A). No aumento significativo infección fúngica (A). Asociación GPP no redujo significativamente la mortalidad relacionada al tratamiento**
- **A QUIENES? Leucemia Aguda / TCPH autólogo – alogénico (A). Tumores sólidos / Linfoma / 1º ciclo quimioterapia ?.**
- **CON QUE? FQ : Ciprofloxacina / Levofloxacina (A).**
- **CUANDO? Desde el comienzo de la quimioterapia (A).**

“CADA CENTRO DEBERÁ CONSIDERAR FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALIZADOS A CADA PACIENTE Y FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS LOCALES PREVIO USO DE ESTA PAUTA”

Tipo de terapia antibiótica profiláctica

Conclusión Profilaxis con TMS o quinolonas orales en neutropenias

- Por no influir en la mortalidad de los pacientes NO estan recomendadas de rutina **Nivel D1**
- Si son usadas: por el período mas corto posible y en el menor número de pacientes **Nivel C1**

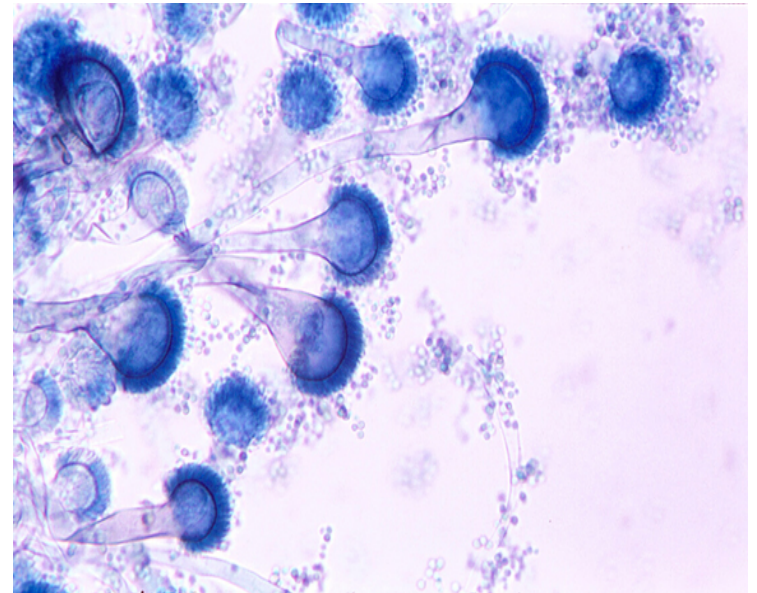
Profilaxis antifúngica

Enfermedad fúngica invasora. Nuestros protagonistas

Candida



Aspergillus



Profilaxis Antifúngica en Neutropenia

Escenarios clínicos para considerarla

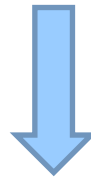
- Pacientes en que se espera una neutropenia profunda y prolongada.
- Receptores de TPH alogénico
- Terapia con esteroides
- Inmunosupresión prolongada
- Mucositis severa
- Infecciones virales concomitantes (CMV)
- Enfermedad injerto vs huésped
- Exposición a trabajos de construcción
- Antecedente de infección fúngica invasora

Tratamiento Preventivo Antifúngico

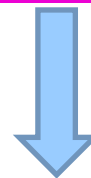
Nuevos métodos para el diagnóstico temprano de IFI
El mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados



Podrían predecir la aparición de la IFI



Estrategias de tratamiento preventivo
(Tratamiento precoz o anticipado)



Objetivo:

Identificar y tratar a los pacientes en estadio temprano de la IFI
Limitar la terapia antifúngica sólo a pacientes de alto riesgo de IFI

Profilaxis Antifúngica en Neutropenia Febril

Problemas derivados de profilaxis antifúngica actual:

- Selección de *Candida* resistentes a Fluconazol
- No cobertura adecuada de *Aspergillus sp*, otros hongos filamentosos y *Zigomicetes*

Profilaxis Antifúngica con Fluconazol

- La profilaxis primaria con fluconazol 400 mg/día reduce la incidencia de IFI y la tasa de mortalidad en receptores de trasplante alogénico de médula ósea. **(A1)**
- Se recomienda en pacientes mayores con Leucemia aguda que reciben quimioterapia intensiva.
- Para pacientes tratados con quimioterapia convencional la profilaxis con fluconazol no puede ser recomendada con la misma fuerza **(C1)**.
- Dosis bajo 400 mg/día no han probado ser efectivas en estudios bien diseñados **(C1)**.

Profilaxis Antifúngica con Itraconazol

- Espectro: Más amplio que fluconazol; *Candida* no albicans, *Aspergillus*

Formulación:

- Cápsulas: No logra adecuados niveles plasmáticos
- Suspensión oral: Biodisponibilidad superior
- Endovenosa: licenciado en USA (2000)
- Efectos adversos: Gastrointestinales, gusto desagradable
- Monitorización: Niveles plasmáticos son requeridos (> 5ug/ml)

Profilaxis Antifúngica con Itraconazol

- Un meta-análisis que incluyó 3597 pacientes neutropénicos tratados por neoplasias hematológicas demostró que la profilaxis antifúngica con itraconazol en solución oral o iv reduce las IFI por levaduras y reduce la mortalidad asociada a estas infecciones (B1)
- Existe pobre evidencia para el uso de itraconazol en cápsulas (C1)

Anfotericina B

- **Formulación oral** (no disponible en Argentina):
Disminuye la incidencia de infecciones fúngicas superficiales solamente. **B1**
- **Inhalación.** Beneficio en disminución de aspergilosis invasora **C1**
- **Intravenosa.** 1 mg/kg administradas en días alternos evidenció reducción de IFI **C 2**
- **Liposomal.** Baja toxicidad comparada con anfo B convencional pero no ha sido probada su eficacia. **C 1**

Nistatina

- La eficacia de nistatina en suspensión para profilaxis antifúngica no ha sido demostrada
- Nistatina no puede ser recomendado como profilaxis de infecciones por *Candidas* en pacientes inmunosuprimidos.

Posaconazol vs. Fluconazol

Probada/probable	Posa n=301	Fluco n=299	P
<i>Periodo de estudio</i>			
Total	5%	9%	0.07
Aspergillosis	2%	7%	0.006
<i>Profilaxis</i>			
Total	2%	8%	0.004
Aspergillosis	1%	6%	0.001

Conclusión de Profilaxis Antifúngica

- Un beneficio significativo vs placebo se ha demostrado para fluconazol 400 mg al día pero su superioridad ha sido demostrada sólo para receptores de trasplante alogénico **(A1)**
- El uso profiláctico de itraconazol es menos concluyente **(B1)**
- La evidencia para el uso de agentes antifúngicos en pacientes no sometidos a trasplantes es pobre para apoyar la profilaxis **(C1)**

Profilaxis de *Pneumocystis jiroveci*

- Está recomendada en todos los pacientes con riesgo de neumonía por PCP tengan o no neutropenia (**NIVEL A1**) especialmente en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda
- Profilaxis de **elección** :Sulfametoxazol trimetropim

Nuestro enfrentamiento actual

- Mejorar diagnóstico
- No usar profilaxis excepto en las condiciones seleccionadas
- Disminuir tratamiento antifúngico empírico

Reflexión final...

- Abordaje más global
- Prevención: Lavado manos, aire protegido, uso racional antibacterianos
- Neutropenia con "apellido"
- Diagnóstico:
 - Sospecha, imágenes, procedimientos invasores (LBA, bp, endoscopia), en 24 horas
 - Rol laboratorio Microbiología
 - Rol Anatomía patológica
- Equilibrio: Evitar tratamientos innecesarios, mayor precocidad en los necesarios

Muchas Gracias

