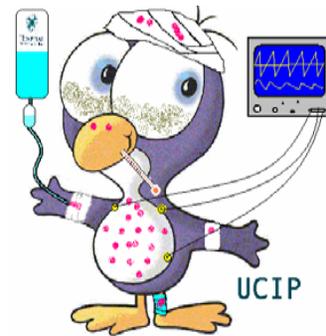


# Prevención de las infecciones en los niños oncohematológicos Cuál es el rol de la profilaxis?

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



**HOSPITAL**  
UNIVERSITARIO AUSTRAL



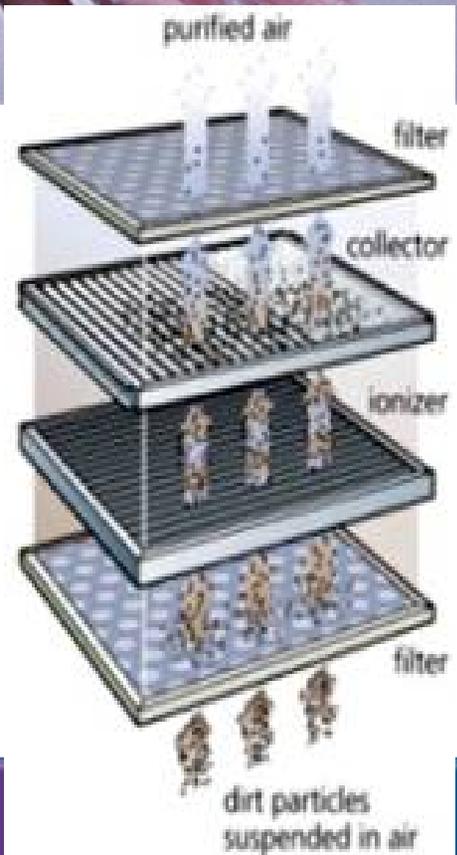
Departamento  
Materno Infantil

# 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

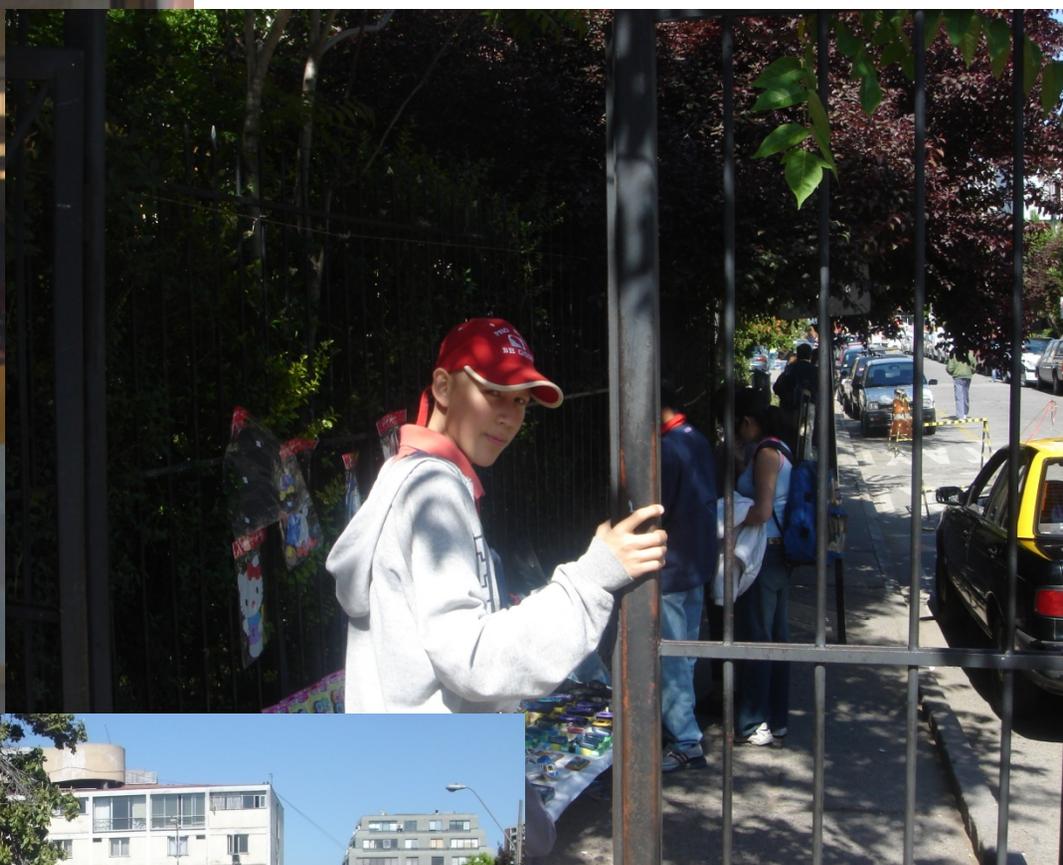
- Tenemos condiciones ideales- razonables- malas
- Diferenciar períodos de  $>$  y  $<$  riesgo
- ...paciente permanece en riesgo de adquirir infecciones  **$\pm$  1 año**
- En algún momento es necesario volver al mundo real

# 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.osviqaristas.com.br](http://www.osviqaristas.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**

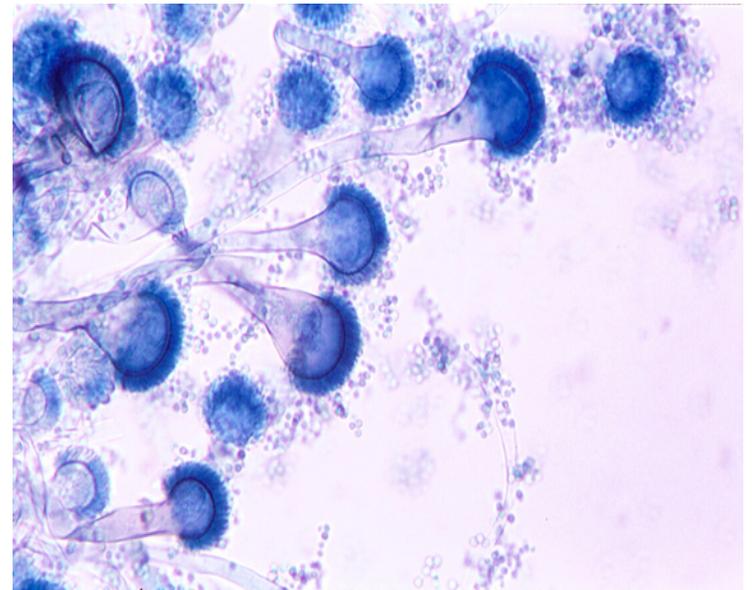
# Profilaxis antifúngica

# 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

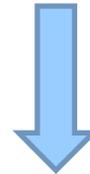
Nuevos métodos para el diagnóstico temprano de IFI  
El mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados



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

