



ECCri 2014

T U C U M Á N

EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO GRAVE – MESA REDONDA

Dra. María Cecilia García

UCI72- Hospital Garrahan

Medica planta UCIP – Sanatorio Güemes



PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

Infecciones respiratorias graves y
Asistencia Ventilatoria Mecánica

- 
- La supervivencia y calidad de vida de los niños con cáncer ha mejorado en la última década
 - Supervivencia general a los 5 años=> 67% para los tumores sólidos y cercana al 90% para las leucemias
 - ~40% de los pacientes con cáncer requieren UCIP
 - Mortalidad de los pacientes que ingresan a ARM => 25-91% (Media 71%)
 - Dalton et al.⁽¹⁾ => No hay diferencia significativa de supervivencia a UCIP entre los pacientes con o sin cáncer

El diagnóstico de cáncer no debe limitar el ingreso a UCIP

(1) Dalton, H. J., Slonim, A. D., & Pollack, M. M. (n.d.). MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol*, 20, 643–649. doi:480L63VCKLDX2LQ3 [pii]

QUE?



CUANDO?



COMO?





QUE?

CAUSAS DE DIFICULTAD RESPIRATORIA E
INGRESO A UCIP





Fallo respiratorio agudo es la causa más frecuente de ingreso a UCIP en pacientes oncológicos pediátricos



INFECCIOSAS

NO INFECCIOSAS

- Emergencias Oncológicas
- Disfunción respiratoria relacionada directamente con el tumor
- Iatrogénicas (Medicamentosas, Radioterapia)
- Estadio final de la enfermedad



Medicamentosas

- Neumonía intersticial
- Daño alveolar difuso
- Bronquiolitis obliterante
- Hemorragia pulmonar
- Enfermedad venooclusiva del pulmón

Tabla 4 Dificultad respiratoria por quimioterapia

Fármaco	Frecuencia	Utilizado en...	Factores de riesgo	Cuadros típicos	Diagnóstico y tratamiento
Bleomicina	3-5%	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin	Pacientes cercanos a edad adulta; necesidad de oxigenoterapia; radiación de tórax previa; ciclos de menos de 6 meses de duración	Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial; bronquiolitis obliterante	Clínica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco
[Redacted]	Más del 50%, frecuente	Leucemia mieloide	Pacientes de muy corta edad; uso de radiación craneal concomitante o previa; uso de antraciclinas; aplicación de radiación torácica	[Redacted]	Clinica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco
[Redacted]	Infrecuente	Linfoma Burkitt, cáncer óseo, leucemias, cáncer testicular		[Redacted]	Urticaria, angioedema y broncoespasmo; respuesta inicial al tratamiento con corticoides
Melfalan	Acontece entre 1-4 meses después de iniciar el tratamiento	Cáncer de ovarios		Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial	Mal pronóstico; patrón reticular en radiografía de tórax; retirar el fármaco
Nitrosiureas	Frecuente, típico de trasplantados	Tumores del cerebro, enfermedad de Hodgkin, cáncer de ovarios		Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial	Patrón reticulonodular en la radiografía de tórax, 60% responden al tratamiento con corticoides
Metotrexate	Infrecuente	Leucemia, osteosarcoma y tumores óseos		Edema no cardiogénico por hipersensibilidad	Suele mostrar afectación en la radiografía de tórax; retirar fármaco
Citarabina	Infrecuente	Leucemia aguda linfoblástica y mielocítica		Edema no cardiogénico; hemorragia pulmonar	Clínica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco
[Redacted]	Infrecuente	Leucemia promielocítica		[Redacted] derrame pleural	Clinica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco

Infecciosas

Tabla 1 Agentes frecuentes causantes de infección respiratoria en el niño con cáncer

Pacientes en los primeros momentos de tratamiento o con más de 500 neutrófilos totales

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Pseudomonas aeruginosa
Escherichia coli
Diferentes especies de *Candida*

Pacientes con neutropenia prolongada o inmunosupresión intensa (menos de 100 neutrófilos totales o indetectables)

Mycobacterium tuberculosis
Pneumocystis jirovecii
Cryptococcus neoformans
Aspergillus
Trichosporium
Citomegalovirus
Adenovirus
Virus herpes simples
Herpesvirus humano 6
Virus respiratorio sincitial
Influenza
Parainfluenza

Evaluating Pulmonary Complications in Childhood Acute Leukemias

Barış Erdur, MD, Şebnem Yılmaz, MD,* Hale Ören, MD,* Fatih Demircioğlu, MD,*
Handan Çakmakçı, MD,† and Gülersu İrken, MD**

- ▶ Neumonía → principal complicación pulmonar en estos pacientes (92,4%)
- ▶ Alta tasa de mortalidad a pesar del tratamiento antibiótico adecuado y las terapias de soporte, especialmente para los pacientes que requieren VM
- ▶ Poca respuesta inflamatoria que puede enmascarar síntomas y hallazgos de laboratorio y de la RxTx
- ▶ Necesidad de procedimientos diagnóstico invasivos → BAL

TABLE

Types

Compl
Bron
Lob
Inva
Seps
Seps
lea
Pleu
Compl
Pulr
Lym
Pne
Pulr
Bron
Total

TABLE 3. Infectious Pathogens Detected in 14 Patients

Infectious Pathogens	n	%	Source	%
Bacterial				92.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	35.8	Blood (4), sputum (1)	75.9
<i>Escherichia coli</i>	2	14.2	Blood (1), splenic abscess material (1)	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7.1	Blood	3.8
Unidentified Gram (-) bacteria	1	7.1	Blood	1.3
Fungal				7.6
<i>Aspergillus spp.</i>	3	21.6	Sputum (2), BAL (1)	2.5
<i>Candida spp.</i>	2	14.2	BAL (1), sputum (1)	1.3
Total	14	100		1.3
BAL indicates bronchoalveolar lavage.				1.3
				100



TMO

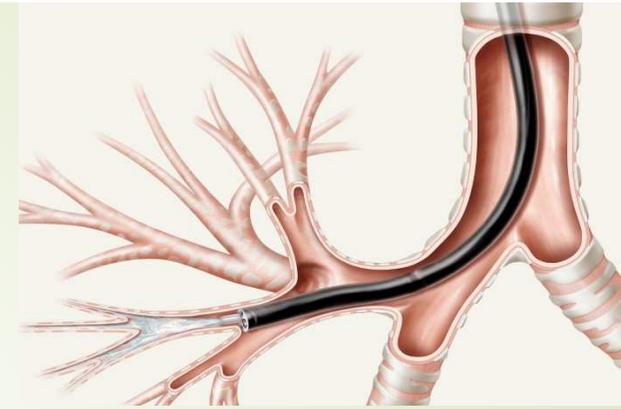
	1ª FASE (0 a 30 días pos TMO)		2ª FASE (30 a 100 días)	3ª FASE (+ de 100 días)
INFECCIOSAS	Alta sensibilidad a infecciones bacterianas (50%) y fúngicas (45%) (Aspergilosis invasiva)		Infecciones Virales - CMV 40%, otros: HVS, VSR Y VEB/VEB-PTLD - PCP	Poco frecuentes
NO INFECCIOSAS	<ul style="list-style-type: none">- Hemorragia alveolar- Edema pulmonar- Reacciones a drogas		<ul style="list-style-type: none">- Sme. Neumonía idiopática	<ul style="list-style-type: none">- Bronquiolitis obliterante- BO con neumonía en organización (boop)- GVH crónico

CUANDO?

DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO TEMPRANO

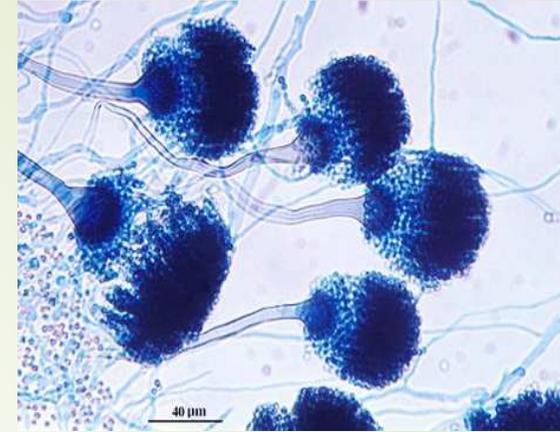


LAVADO BRONCOALVEOLAR



- Los trabajos muestran una sensibilidad para FOB + BAL entre el 69 y hasta el 84% en las primeras 48 hs del inicio de los síntomas ^{1,2,3,4,5,6}
- Especificidad 50%, VVP 31% Y VPN 93% para diagnóstico de NAV⁴
- Porcentaje relativamente bajo de complicaciones (20-30%), la mayoría leves y transitorias. No se observaron muertes
- Tanto los resultados positivos como negativos contribuyeron al tto (~30% de los pacientes hubo una modificación en el tratamiento)
- Se recomienda FOB + BAL 48 hs del inicio de infiltrados pulmonares y neutropenia, antes de agregar ATB de amplio espectro y antifúngicos ³
- Estudios sugieren similares resultados del miniBAL vs BAL x FOB ⁷

GALACTOMANANOS



➤ PUNTO DE CORTE

- Inicialmente 1,5 (UE), luego 0,5 (USA)
- Diferentes estudios proponen distintos puntos de corte entre 0,7 y 1,1 ^{1,2,3},
- Sensibilidad de 82,2-100% para IPA probable o probada
- Especificidad 82,5-98%
- VPN 93-95%

1. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and Computed Tomography – Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection : A Prospective Feasibility Study. 2005;41.
2. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, et al. Detection of Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples of Patients at High Risk for Invasive Pulmonary Aspergillosis: Analytical and Clinical Validity. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50(4):1258-1263. doi:10.1128/JCM.06423-11
3. Hsu L-Y, Ding Y, Phua J, et al. Galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid is useful for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients. *BMC Infect. Dis.* 2010;10:44.

Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

De Pauw et al.

Page 11

Table 2
Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses

NOTE. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical criterion, and a mycological criterion. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical criterion but for which mycological criteria are absent are considered possible IFD.

Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents)^e

Aspergillosis

Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF



- TAC + BAL redujo el uso de antifúngicos de 35% a 7,7% (78% reducción). Inicio temprano en 7,7% sin sospecha clínica ¹
- Mayoría coinciden EIA para GM mayor sensibilidad que PCR
- GM en BAL mayor sensibilidad que en suero
- Índice pronóstico: GM mayor 2 y/o el no descenso por debajo de valores de positividad se asocian a shock séptico y mayor mortalidad

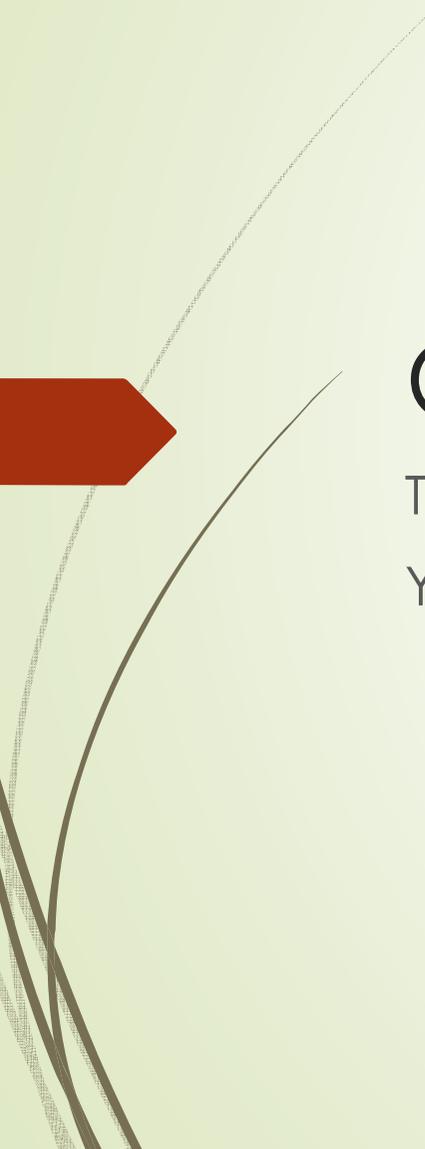
Table 2 Thirty-day all-cause mortality in 145 children and in 211 febrile neutropenia episodes

	Total	Died	Survived	p	Last 16 follow-up	
Patients	n = 145	n = 2	n = 122		n = 3	
Group						
Proven IA	5	2 (40.0)	3 (60.0)	<0.001	0	
Probable IA	15	7 (46.7)	7 (46.7)		1 (6.7)	
Possible IA	25	2 (8.0)	22 (88.0)		1 (4.0)	
No IA	100	9 (9.0)	90 (90.0)		1 (1.0)	
Single highest GA						
≥0.7	62	14 (22.6)	46 (74.2)	0.007	2 (3.2)	
<0.7	83	5 (6.0)	76 (91.6)		1 (1.2)	
≥1.9	32	11 (34.4)	19 (59.4)	<0.001	2 (1.1)	
<1.9	113	9 (8.0)	103 (91.2)		1 (3.2)	
Episodes	n = 211	n = 20	n = 188	p	n = 3	
Group						
Proven IA	5	2 (40.0)	3 (60.0)	<0.001	0	
Probable IA	15	7 (46.7)	7 (46.7)		1 (6.7)	
Possible IA	25	2 (8.0)	22 (88.0)		1 (4.0)	
No IA	106	9 (8.4)	106 (99.0)		1 (0.9)	
Median index GA	0.1	1.9	0.1	<0.001	1.3	
(IQR)	(0.0–1.5)	(0.1–2.7)	(0.0–1.1)		(0.7–1.8)	
Single highest GA						
≥0.7	66	14 (21.2)	50 (75.8)	<0.001	2 (3.0)	
<0.7	145	6 (4.1)	138 (95.2)		1 (0.7)	
≥1.9	31	10 (32.3)	20 (64.5)		<0.001	2 (1.1)
<1.9	180	10 (5.6)	168 (93.3)			1 (3.2)

Data are presented as n (%) or n (IQR).

GA = galactomannan assay; IA = invasive aspergillosis; IQR = interquartile range.

Dinand V, Anjan M, Oberoi JK, et al. Threshold of galactomannan antigenemia positivity for early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2014;1-8. doi:10.1016/j.jmii.2013.12.003



COMO?

TRATAMIENTO MAS AGRESIVO
Y PRECOZ



VENTILACIÓN NO INVASIVA



TABLE 2. OUTCOMES OF TREATMENT.*

OUTCOME	NONINVASIVE- VENTILATION GROUP (N=26)	STANDARD- TREATMENT GROUP (N=26)	P VALUE	RELATIVE RISK (95% CI)
Intubation — no./total no. (%)	12/26 (46)	20/26 (77)	0.03	0.60 (0.38–0.96)
Immunosuppression from hematologic cancer and neutropenia	8/15 (53)	14/15 (93)	0.02	0.57 (0.35–0.93)
Drug-induced immunosuppression	3/9 (33)	5/9 (56)	0.32	0.60 (0.20–1.79)
Immunosuppression from the acquired immunodeficiency syndrome	1/2 (50)	1/2 (50)	0.83	1.00 (0.14–7.10)
Initial improvement in PaO ₂ :FiO ₂ — no. (%)	12 (46)	4 (15)	0.02	
Sustained improvement in PaO ₂ :FiO ₂ without intubation — no. (%)	13 (50)	5 (19)	0.02	
Death in the ICU — no./total no. (%)†	10/26 (38)	18/26 (69)	0.03	0.56 (0.32–0.96)
Immunosuppression from hematologic cancer and neutropenia	7/15 (47)	13/15 (87)	0.02	0.54 (0.30–0.96)
Drug-induced immunosuppression	3/9 (33)	4/9 (44)	0.50	0.75 (0.23–2.44)
Immunosuppression from the acquired immunodeficiency syndrome	0/2	1/2 (50)	0.50	0.50 (0.13–2.00)
Total duration of any ventilatory assistance — days				
Among all patients	6±3	6±5	0.59	
Among survivors	5±2	3±5	0.12	
Length of ICU stay — days				
Among all patients	7±3	9±4	0.11	
Among survivors	7±3	10±4	0.06	
Death in the hospital — no./total no. (%)	13/26 (50)	21/26 (81)	0.02	0.62 (0.40–0.95)
Immunosuppression from hematologic cancer and neutropenia	8/15 (53)	14/15 (93)	0.02	0.57 (0.35–0.93)
Drug-induced immunosuppression	4/9 (44)	6/9 (67)	0.32	0.67 (0.28–1.58)
Immunosuppression from the acquired immunodeficiency syndrome	1/2 (50)	1/2 (50)	0.83	1.00 (0.14–7.10)

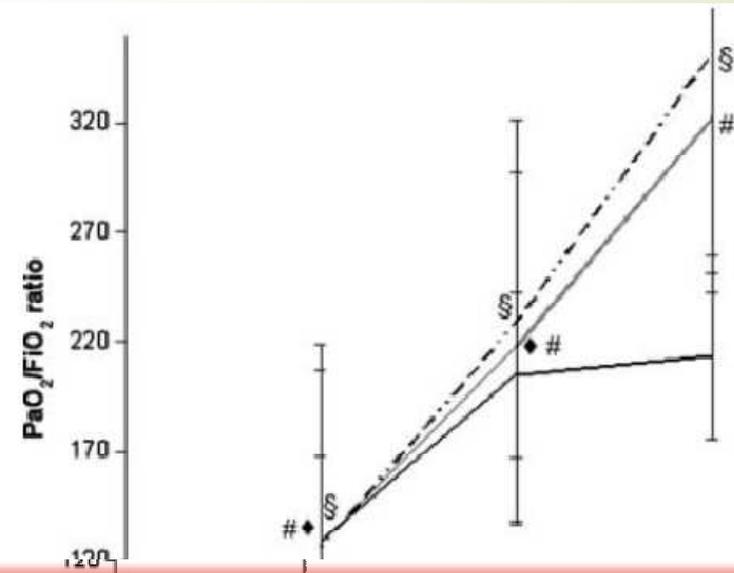
*Plus-minus values are means ±SD. CI denotes confidence interval, PaO₂ the partial pressure of arterial oxygen, FiO₂ the fraction of inspired oxygen, and ICU intensive care unit.

†The causes of death in the intensive care unit in the noninvasive-ventilation group and the standard-treatment group were as follows: severe sepsis or septic shock (consequent to ventilator-associated pneumonia in 1 and 2 patients, respectively) with multiorgan failure, 8 and 11; cardiogenic shock, 1 and 2; ventilator-associated pneumonia with prompt multiorgan failure, 1 and 4; and hemorrhagic shock consequent to severe gastrointestinal bleeding, 0 and 1.

Marco Piastra
Daniele De Luca
Domenico Pietrini
Silvia Pulitanò
Sonia D'Arrigo
Aldo Mancino
Giorgio Conti

Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study

- Se evitó la intubación en un 54,5%
- De los 10 pacientes que requirieron intubación
- La mortalidad tanto en UCIP como hospitalaria fue $P < 0,001$. La estadía en UCIP también fue
- Criterios para intubación:
 - Imposibilidad de lograr $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 150$
 - Convulsiones o deterioro neurológico
 - Intolerancia a la técnica o manejo de secreciones
 - Inestabilidad hemodinámica



La mayoría de las muertes fueron por sepsis y FMO desarrollados varios días después de la intubación

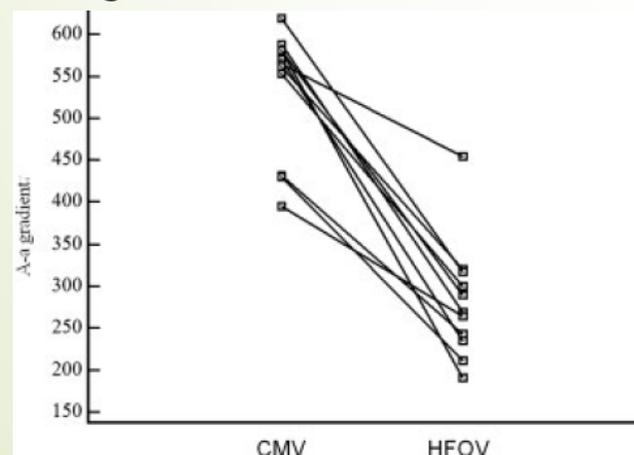
VAFO



The Use of High Frequency Oscillatory Ventilation in a Pediatric Oncology Intensive Care Unit

Nesreen A. Faqih, MD,^{1*} Su'ad H. Qabba'h, MD,¹ Rawad S. Rihani, MD,¹ Iyad M. Ghonimat, RN, MS,²
Yousef M. Yamani, MD,¹ and Iyad Y. Sultan, MD¹

- ▶ 12 pacientes
- ▶ 58 % de sobrevivida. 5 pacientes murieron (2 pos TMO)
- ▶ Criterios de ingreso a VAFO:
 - Alto requerimiento de FIO_2 - $\text{IO} > 13$
 - Requerimiento de parámetros tóxicos de respirador para mantener ventilación y oxigenación



Gradiente A-a de O_2 → Predictor de supervivencia: Los sobrevivientes tuvieron menor A-a luego de ingresar a VAFO que los no sobrevivientes

Published in final edited form as:

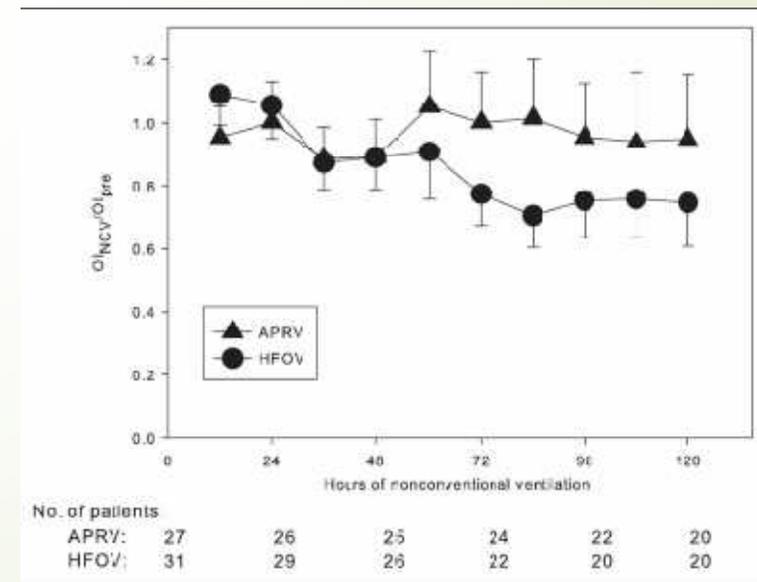
Pediatr Crit Care Med. 2014 May ; 15(4): e147–e156. doi:10.1097/PCC.000000000000069.

Improved Oxygenation 24 Hours After Transition to Airway Pressure Release Ventilation or High-Frequency Oscillatory Ventilation Accurately Discriminates Survival in Immunocompromised Pediatric Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome*

Nadir Yehya, MD¹, Alexis A. Topjian, MD, MSCE¹, Neal J. Thomas, MD, MSc², and Stuart H. Friess, MD³

¹Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

- 20 pacientes
- Mortalidad global 63%
- TMO 76%
- TMO alogénico 89%





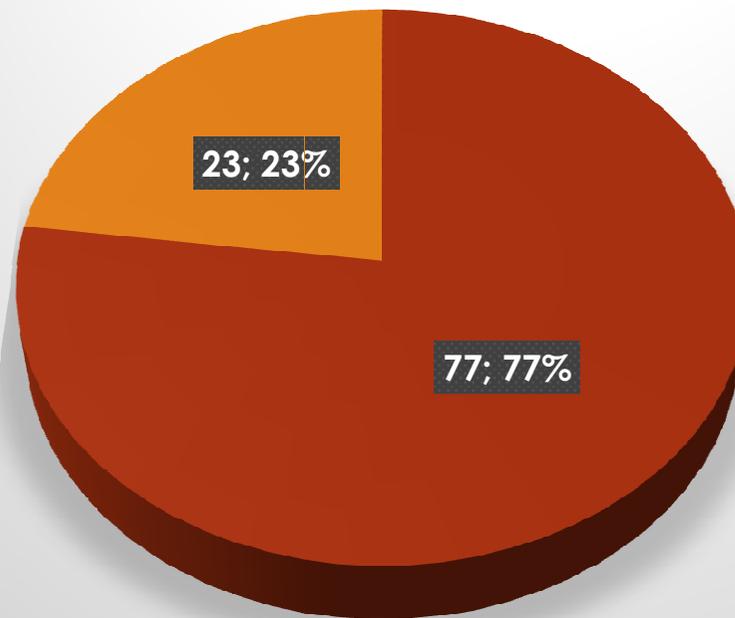
UCI 72

2012 - 2013

Pacientes con Leucemias/Linfoma

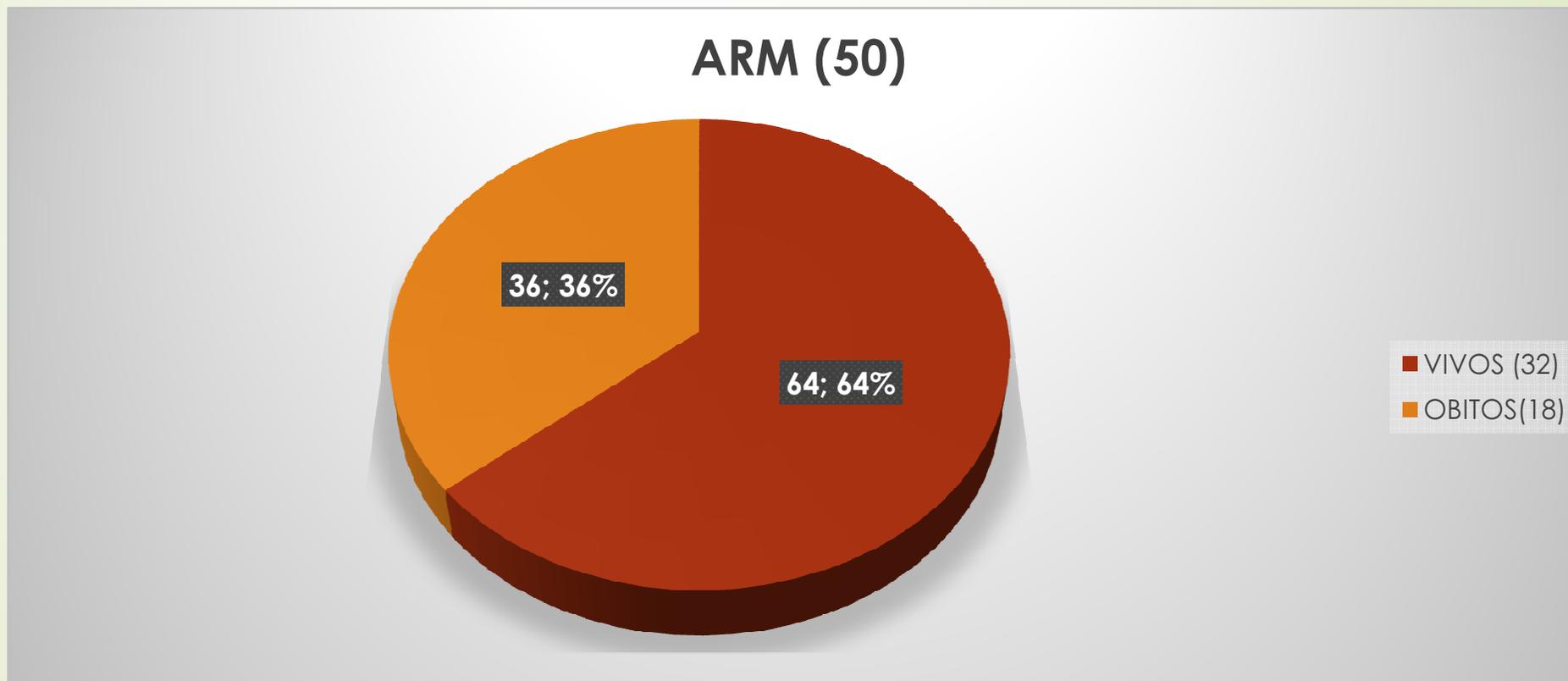
Julio 2012 – Octubre 2013

TOTAL PACIENTES (78)



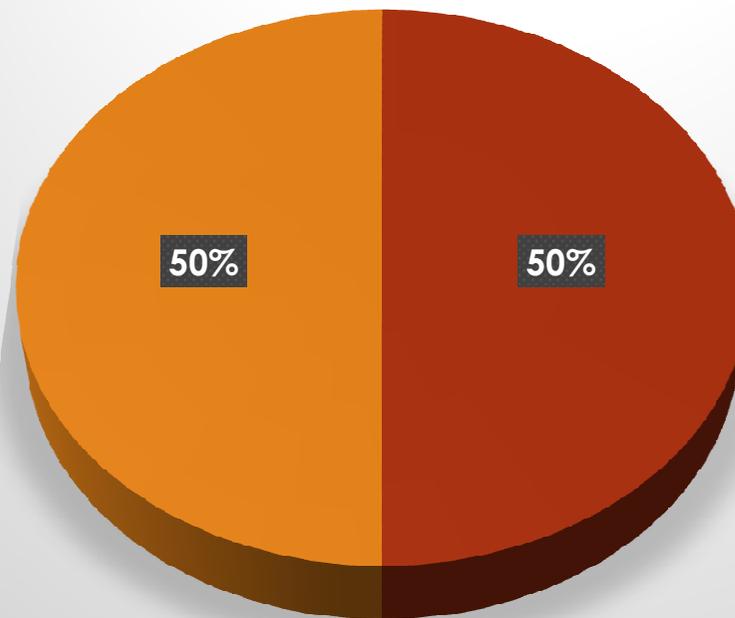
■ VIVOS (60)
■ OBITOS (18)

Pacientes que requirieron ARM



Pacientes que requirieron ARM + inotrópicos

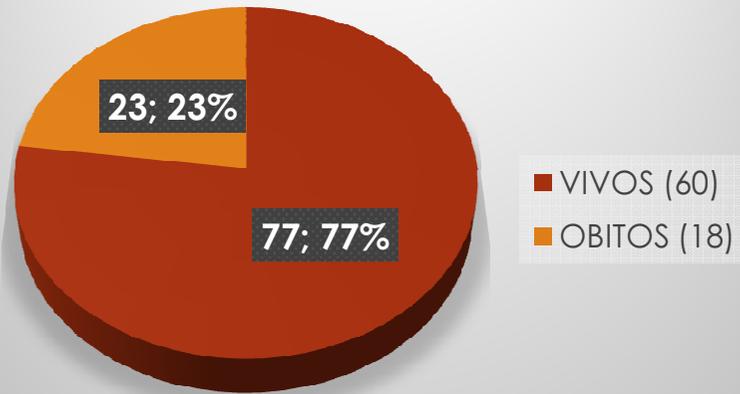
ARM + INOTROPICOS (22)



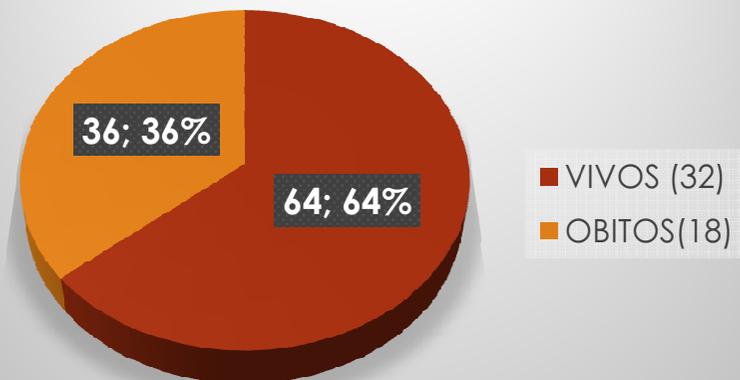
■ VIVOS (11)

■ OBITOS (11)

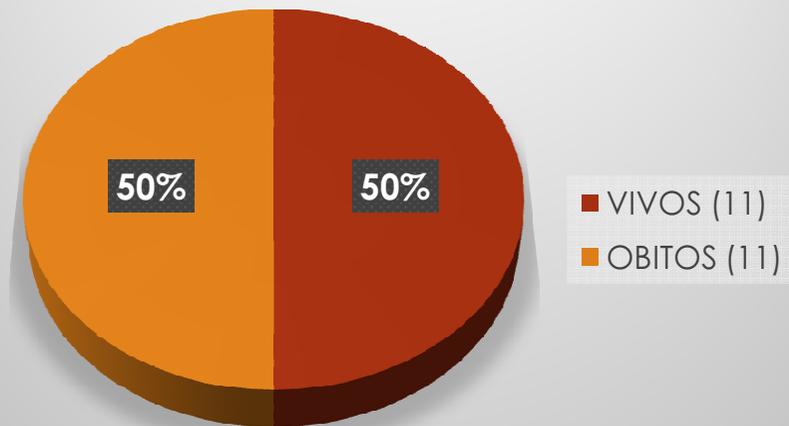
TOTAL PACIENTES (78)



ARM (50)



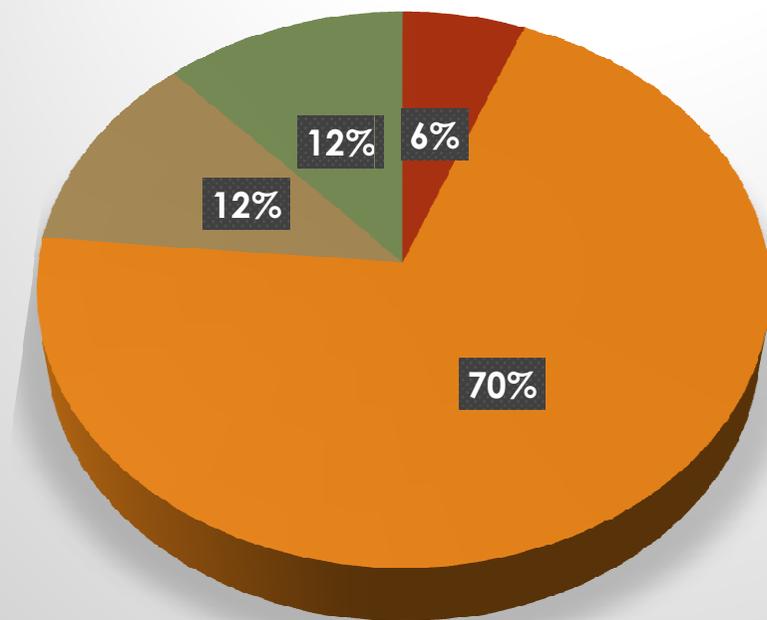
ARM + INOTROPICOS (22)



TMO

25 pacientes

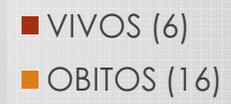
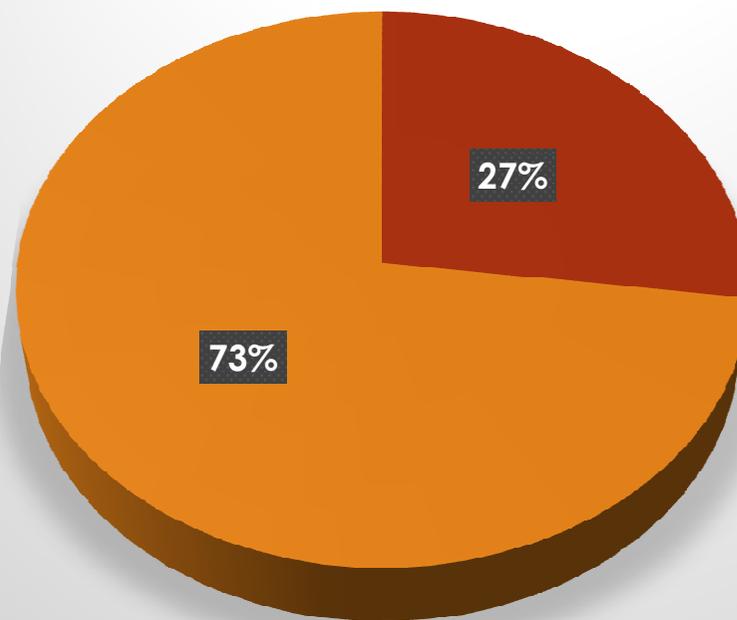
OBITOS 17 (68%)



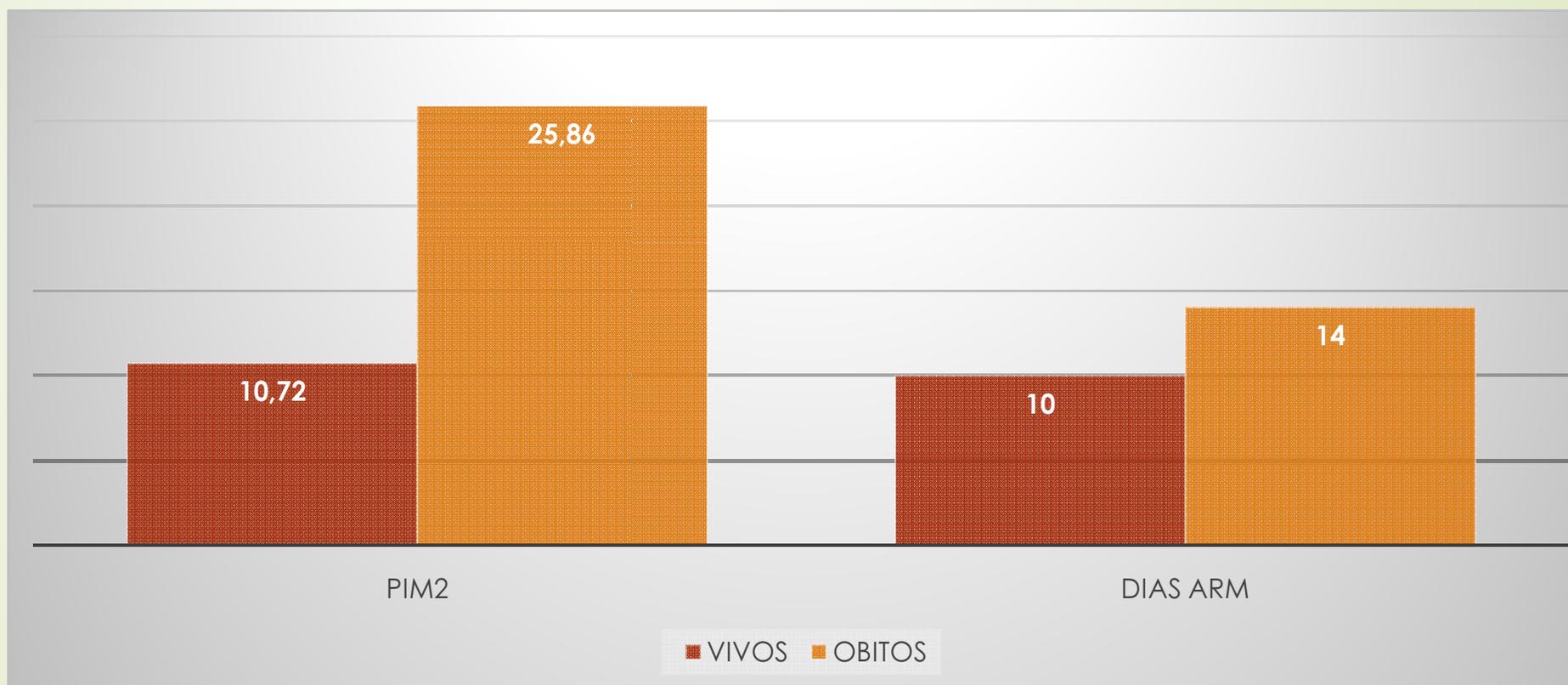
- Limitacion tto
- FMO
- Hipox. Refractaria
- Shock

ARM

ARM (22)



PIM 2

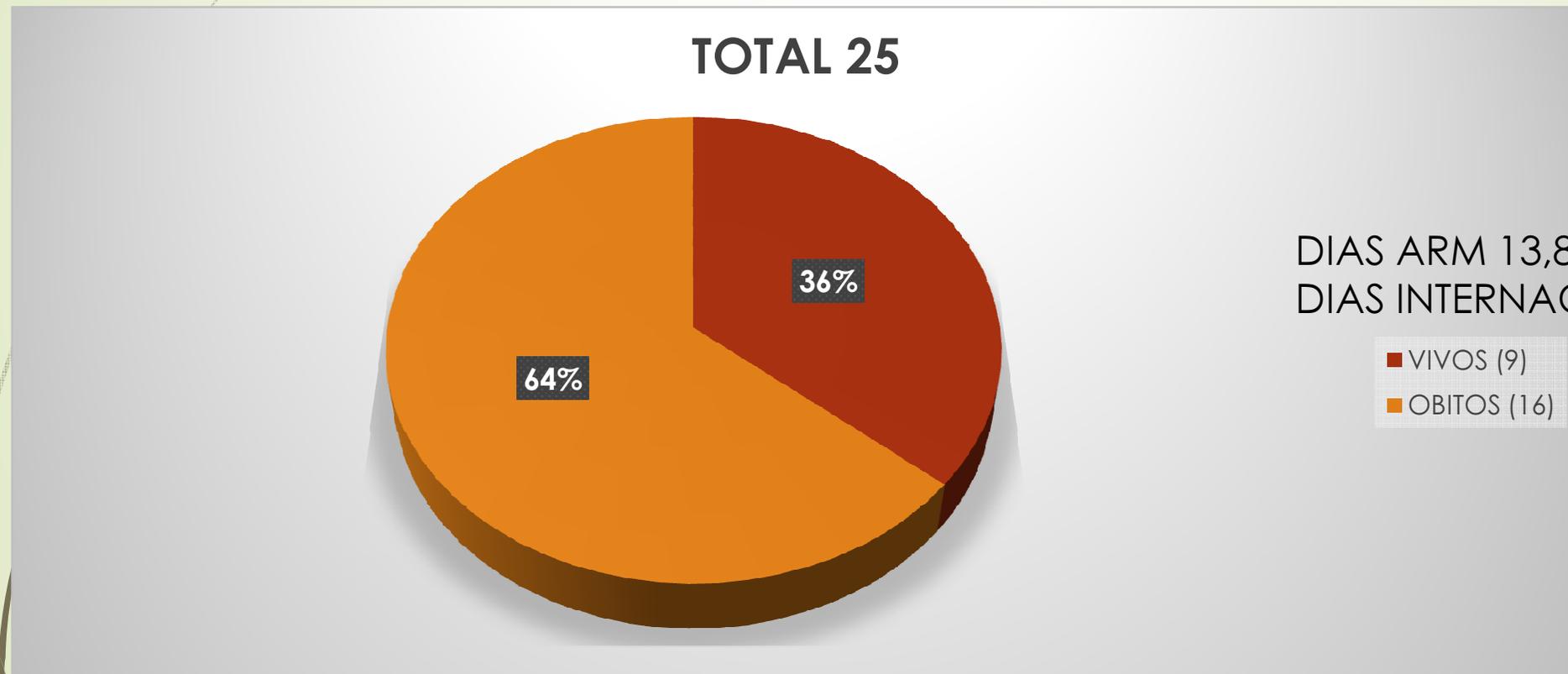




VAFO

Noviembre 2012-Agosto 2013

Pacientes inmunocomprometidos + VAFO

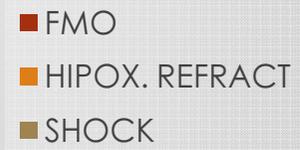
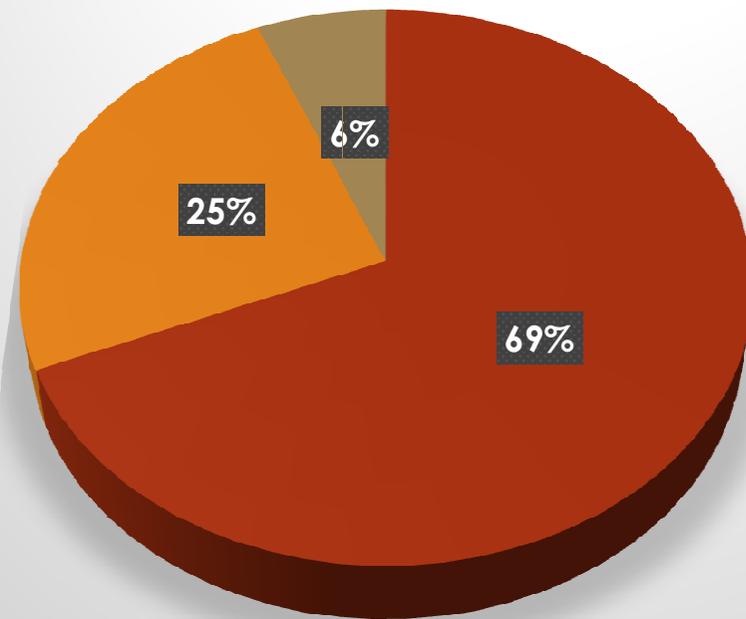


DIAS ARM 13,86
DIAS INTERNACION 15,52

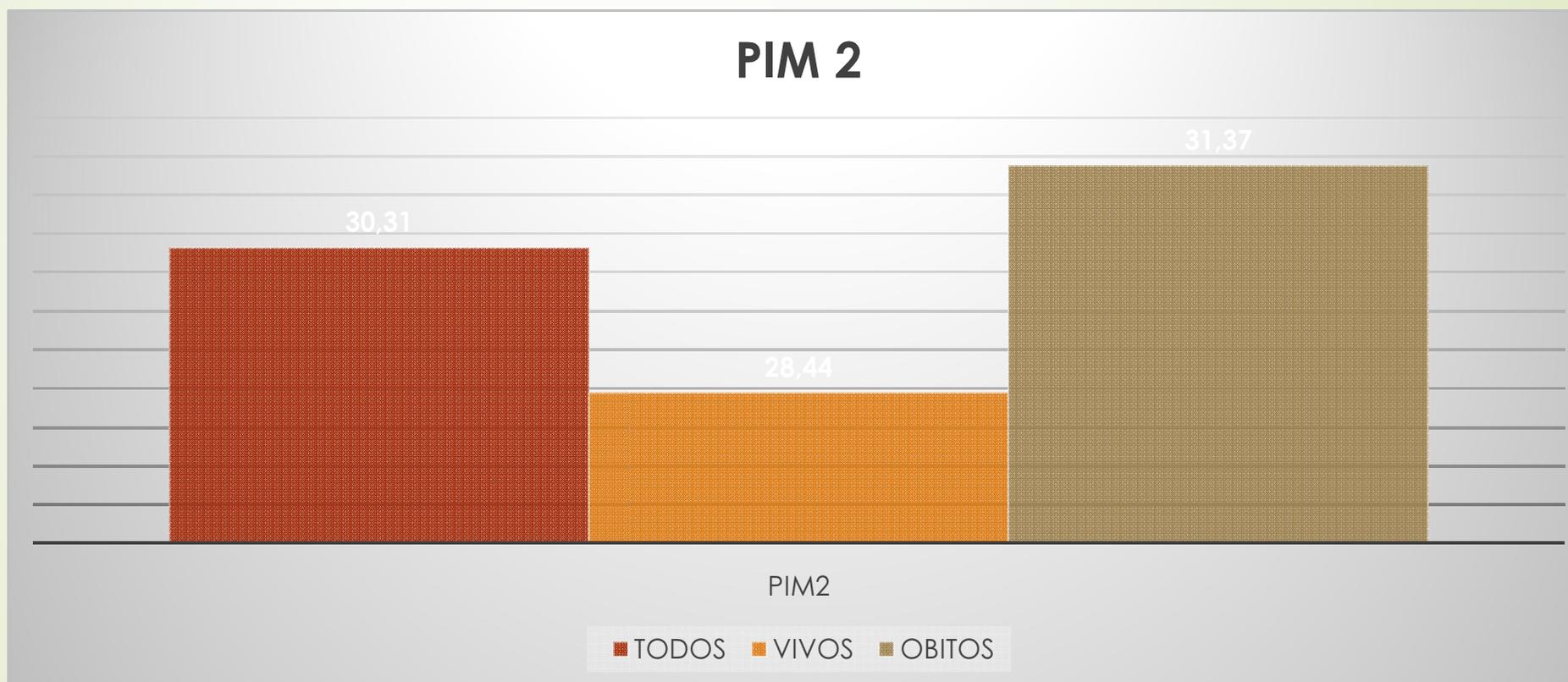
- VIVOS (9)
- OBITOS (16)

Óbitos

OBITOS



VAFO



RESUMIENDO..



QUE

- Conocer las diferentes etiologías según el estadio de la enfermedad para poder llegar a un diagnóstico acertado. Tener en cuenta las causas no infecciosas e iatrogénicas de dificultad respiratoria.

CUANDO

- Diagnóstico temprano. Considerar BAL ante no mejoría de los síntomas a las 48 hs o cuadro y antes de iniciar ATB de amplio espectro y antifúngicos. Considerar dosar Galactomananos en suero o BAL cuando sea posible en pacientes con factores de riesgo para IPA (punto de corte óptimo aun en discusión, en espera de nuevos estudios se sugiere 0.5)

COMO

- Intentar VNI precoz ante los primeros síntomas de SDRA
- Intentar VAFO ante imposibilidad de disminuir FIO_2 , índice de oxigenación elevado parámetros tóxicos de respirador para mantener ventilación y/o oxigenación