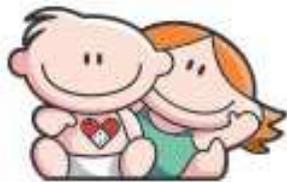


Sepsis y cáncer

Darío Barsotti

Centro de Atención Integral del Paciente
Hemato-Oncológico



Hospital de Pediatría
Garrahan

Sepsis y cáncer

Evelin es una niña de 3 años portadora de LLA AR.

Concurre a control clínico y oncológico posterior a infusión de bloque RA1bis.

Al ingreso: paciente afebril, normotensa, lúcida.

Hemograma sin citopenias severas.

Como hallazgo positivo mucositis oral y FC 145x min

Taquicardia

- ✓ Anemia.
- ✓ Compromiso miocárdico por antraciclinas.
- ✓ Reacciones alérgicas a drogas
(I-asa, Carboplatino)
- ✓ Hipotensión (ifosfamida).
- ✓ Sustancias vasoactivas tumorales
(neuroblastoma, paraganglioma).
- ✓ Temor
- ✓ INFECCIÓN

Sepsis y cáncer

Presenta antecedentes de internaciones por neutropenia febril en todos los ciclos previos.

Antecedente de ingreso a UCIP con 5 días de ARM post bloque RA2.

Sepsis y cáncer

Categorización:

- ✓ Enfermedad/ Recaída/ 2da. Enfermedad
- ✓ Fecha de diagnóstico
- ✓ Etapa
- ✓ Medicación
- ✓ Última hospitalización
- ✓ Antecedentes de ingreso a UCI
- ✓ Catéter de larga permanencia

Pacientes con riesgo de infecciones graves

Niños mayores de 12 años

En etapa de inducción

Recaídos

Protocolos de alto riesgo (QMT agresiva- bloques)

Con antecedentes de infecciones severas (UCI)

Desnutridos

Sepsis y cáncer

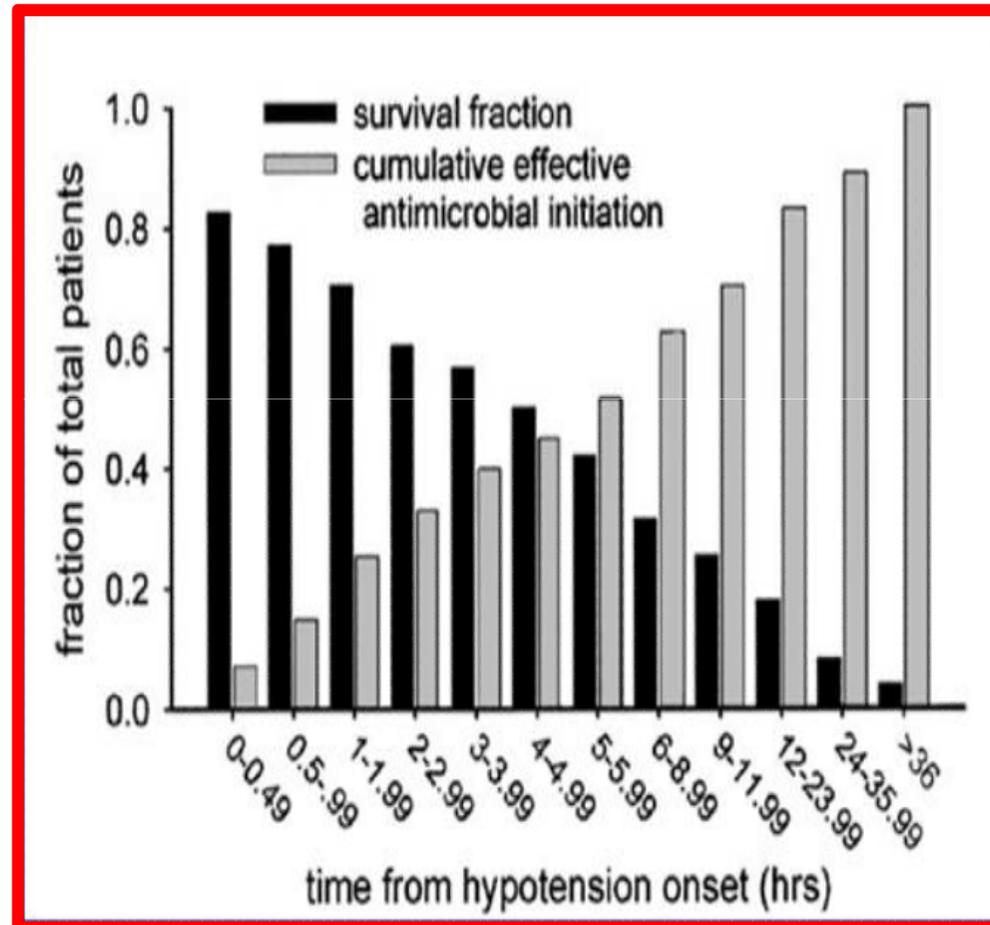
Debido a los antecedentes y el cuadro clínico se decide internación para control evolutivo.

Paciente permanece afebril.

Mucositis grado 3, se indican analgésicos y soporte nutricional a través de sng.

Durante la noche presenta 3 registros de hipotensión.

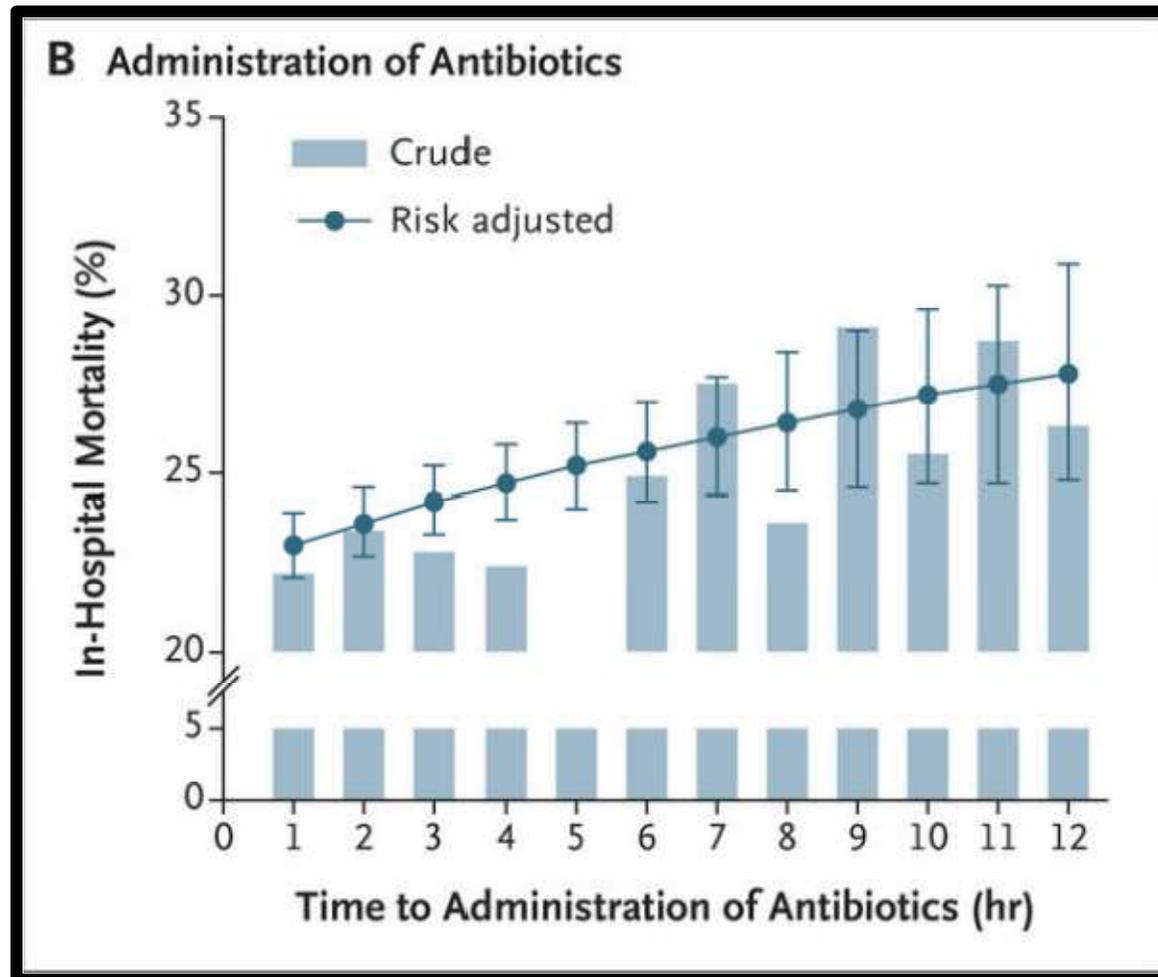
Shock séptico - Relación entre supervivencia y demora del comienzo de antibióticos desde la hipotensión



Predicción de crecimiento bacteriano y manifestaciones clínicas en pacientes neutropénicos

Hora	Numero de microorganismos	Manifestaciones clínicas
0	1	No
0.5	2	No
1.0	4	No
2.0	16	No
4.0	256	No
6.0	4096	Fiebre
8.0	65,536	Septicemia
10.0	1,048,576	Choque séptico
12.0	16,777,216	Muerte

Rubin LG. Comparison of in vivo and in vitro multiplication rates of *Haemophilus influenzae* type b. Infect Immun 1986 Jun;52(3):911-3.



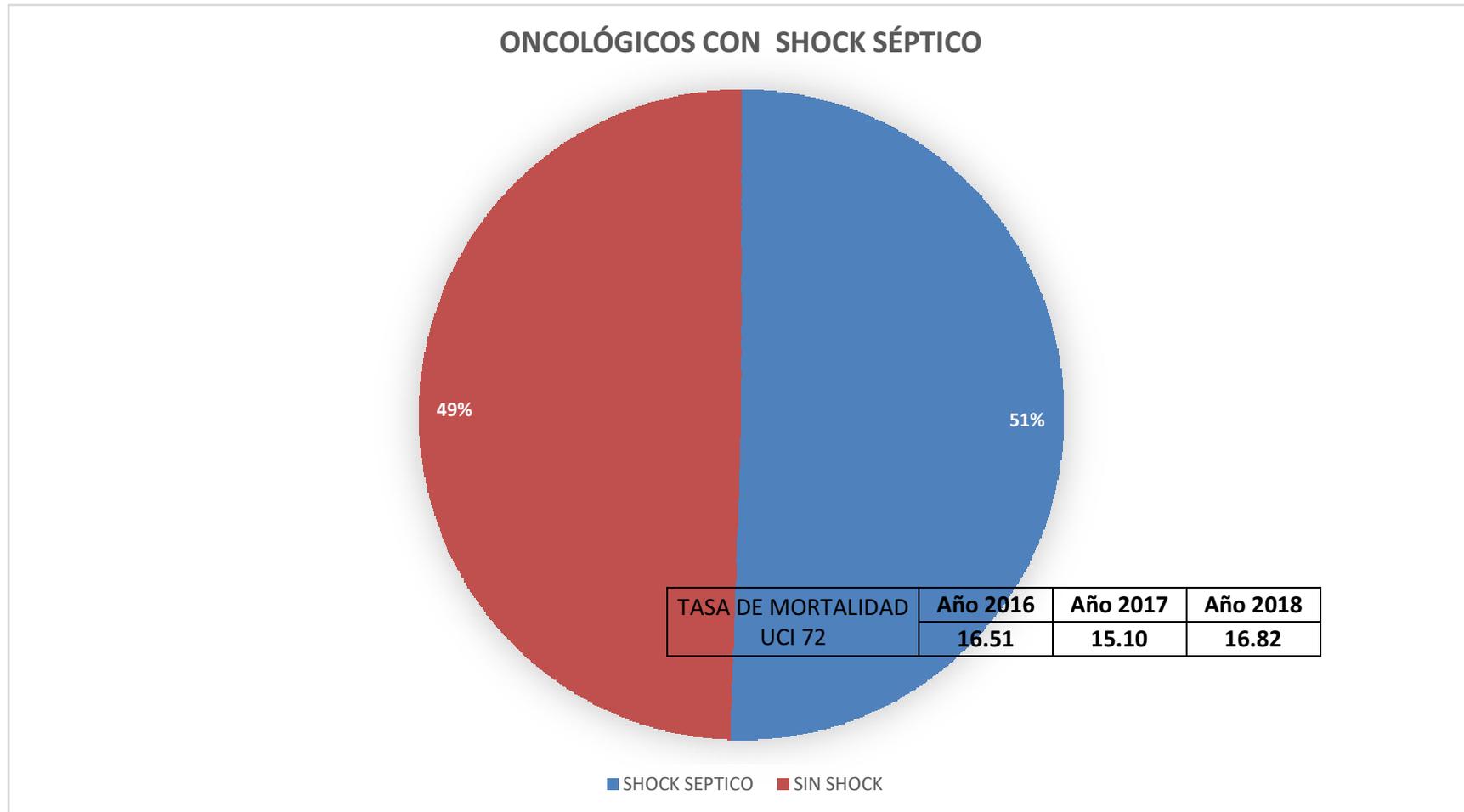
Mortalidad por sepsis y tiempo en la administración de tratamiento antibiótico.

Seymour CW et al. New Engl J Med
2017;376:2235-2244

Sepsis y cáncer

- La paciente sufre deterioro del sensorio y de su estado hemodinámico, por lo que se toman hmc x2 y de catéter, se indican antibióticos empíricos y se comienza con fluidoterapia agresiva.
- A los 20 min. por persistencia de hipotensión asociada a la aparición de rales pulmonares se decide comenzar terapia con inotrópicos y su ingreso a UCIP.

Sepsis y cáncer



Datos UCIP 72 Htal. Garrahan

Sepsis y cáncer

Los sistemas de alerta temprana proveen una herramienta interesante, para evitar demoras en el tratamiento e ingresos no esperados a UCIP.

Constan de 2 brazos, 1 aferente (detección) y 1 eferente (tratamiento adecuado y precoz).

Cada centro tiene que adaptarlos a su realidad.

Sepsis y cáncer

Component	0	1	2	3	Score
Behavior/neurologic	<ul style="list-style-type: none"> Playing or sleeping appropriately Alert at patient's baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Stoopy, somnolent when not disturbed 	<ul style="list-style-type: none"> Irritable, difficult to console Increase in patient's baseline seizure activity 	<ul style="list-style-type: none"> Lethargic, confused, and floppy Reduced response to pain Prolonged or frequent seizures Pupils asymmetric or sluggish 	
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Skin tone appropriate for patient Capillary refill ≤ 2 s 	<ul style="list-style-type: none"> Pale Capillary refill 3–4 s Mild tachycardia Intermittent ectopy or irregular heart rhythm (not new) 	<ul style="list-style-type: none"> Grey Capillary refill 4–5 s Moderate tachycardia 	<ul style="list-style-type: none"> Grey and mottled Capillary refill >5 s Severe tachycardia New onset bradycardia New onset/increase in ectopy, irregular heart rhythm, or heart block 	
	<ul style="list-style-type: none"> Within normal parameters No retractions 	<ul style="list-style-type: none"> Mild tachypnea Mild increased WCB (flaring and retracting) Up to 40% supplemental O_2 via mask 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate increased WCB (flaring, retracting, grunting, and use of accessory muscles) 40–60% O_2 via mask 	<ul style="list-style-type: none"> Severe tachypnea Respiratory rate below normal for age Severe increased WCB (ie ... head bobbing, paradoxical breathing) $> 60\%$ O_2 via mask 	

Respiratory		<ul style="list-style-type: none"> Up to 1 LNC $>$ patient's baseline need Mild desaturation Intermittent apnea self-resolving 	<ul style="list-style-type: none"> 1–2 LNC $>$ patient's baseline need Nebulizations every 1–2 hr Moderate desaturation Apnea requiring repositioning or stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> > 2 LNC $>$ patient's baseline need Nebulizations every 30 min to 1 hr Severe desaturation Apnea requiring interventions other than repositioning or stimulation 	
Staff concern	Not concerned	Concerned			
Family concern	Not concerned	Concerned or absent			
Total score					

Vital Sign	Age	Mild	Moderate	Severe
Respiratory rate and heart rate	Infant	$\geq 10\%$ \uparrow for age	$\geq 15\%$ \uparrow for age	$\geq 25\%$ \uparrow for age
	Toddler and older	$\geq 10\%$ \uparrow for age	$\geq 25\%$ \uparrow for age	$\geq 50\%$ \uparrow for age
Desaturation from patient's baseline O_2 saturation	All ages	5% below	10% below	15% below

40. Agalnik A, Forbes PW, Stenquist N, Rodríguez-Galindo C, Kleinman M. Validation of a pediatric early warning score in hospitalized pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):e146–53.

Sepsis y cáncer

Cardiotoxicidad.

Anemia.

Hipoalbuminemia.

Precaución con la tolerancia a los fluidos.

Administración precoz de inotrópicos

Sepsis y cáncer

Caso 2: paciente de 12 años de edad.

Linfoma vertebral con compromiso medular.

Dolor neuropático de difícil manejo.

Motivo de consulta: aumento del dolor,
quimioterapia alejada 18 días, no neutropénico,
afebril.

Sepsis y cáncer

- SV: FC 120 FR 24 temp.36.5* TA 130-90.

En las siguiente 6 horas el paciente persiste con dolor urente pese a la administración de analgésicos.

Ecografía de MMII sin particularidades se hmc *2 y se medica con ceftriaxone.

Sepsis y cáncer

A las 8 hs de observación el paciente presenta deterioro del sensorio.

El examen de laboratorio muestra hemograma con caída de las tres series y alteración hepática y renal.

Una Rx. de miembro inferior muestra gas disecando los planos musculares del MMII derecho.

Sepsis y cáncer

DOLOR

Enfermedad de base.

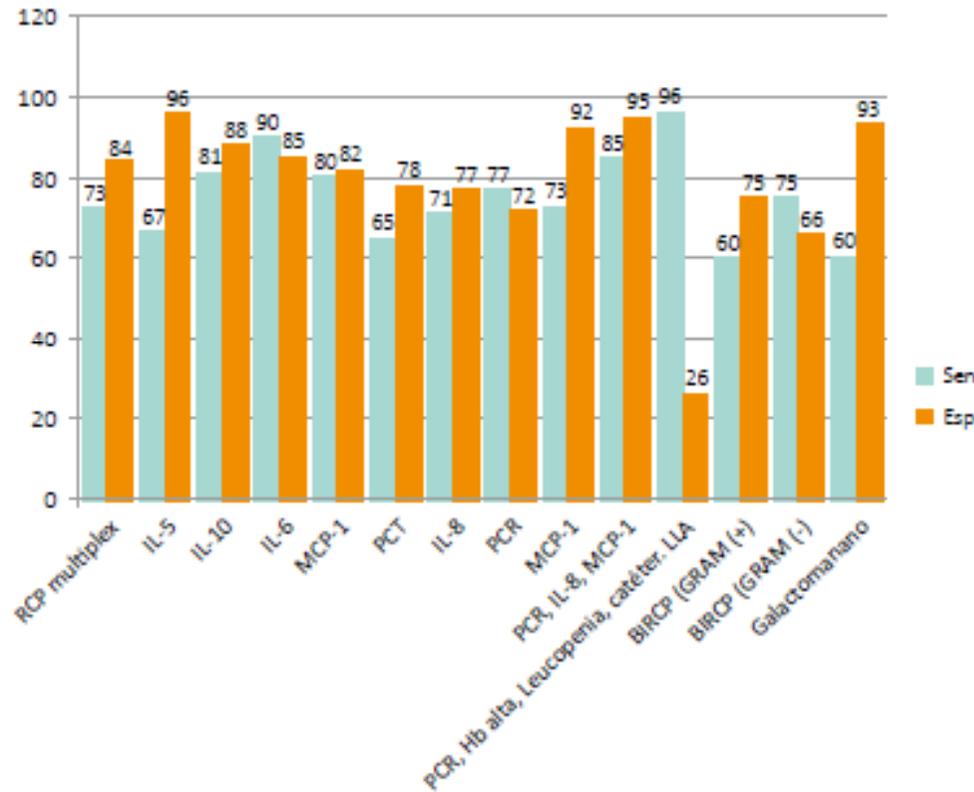
Efecto adverso de drogas.

Procedimientos.

Cirugías.

INFECCIONES.

Sepsis y cáncer



Utilidad de biomarcadores para diagnóstico de infecciones severas

Sepsis y cáncer

Caso 3.

Martina, 17 años.

LLA Phi recaída hematológica tardía.

CYCLET hace 10 días.

Concurre a control ambulatorio por pancitopenia.

Al examinarla regular estado general. Temp 37.8°C, mucositis oral grado 2/3

Sepsis y cáncer

Fiebre.

Enfermedad de base.

Hemoderivados.

Drogas (Ara C, Carboplatino)

Reacciones alérgicas.

INFECCIONES.

Sepsis y cáncer

Un registro de temperatura $>$ de 38.3° C.

Un registro $>$ 38° C por lo menos 1 hora.

Dos picos de $>$ 38° C durante un período de 24 horas.

...

...

Valorar estado clínico y contexto.

Trabajo multidisciplinario

Sepsis y cáncer

Pacientes neutropénicos tienen riesgo aumentado de infecciones severas.

La neutropenia es el factor de riesgo mas importante para desarrollar infecciones.

SEVERIDAD

DURACION

Sepsis y cáncer

Importante:

- ✓ Grado de la neutropenia.
- ✓ Duración de la neutropenia.
- ✓ Velocidad de la caída de neutrófilos.

Sepsis y cáncer

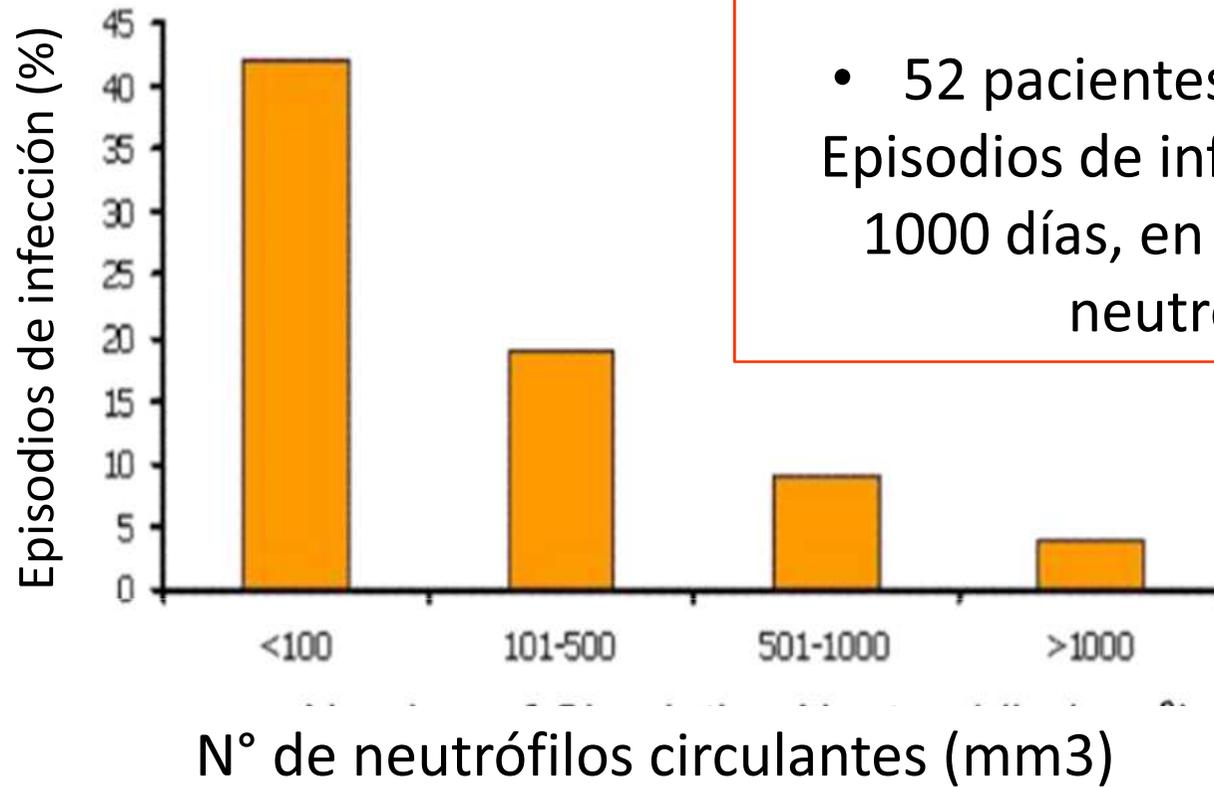
Ann Intern Med 1966;64:328-340

Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia

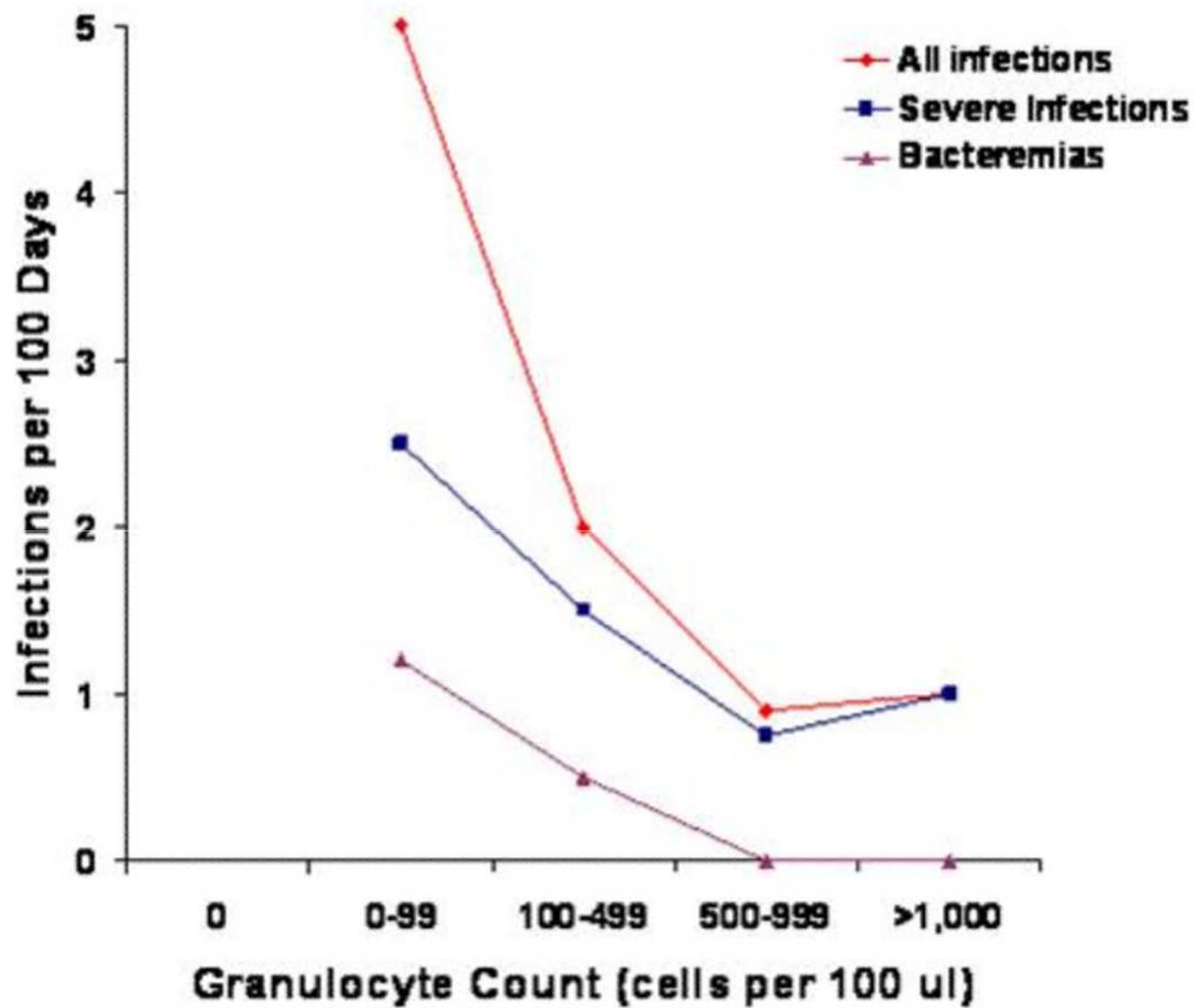
Gerald P. Bodey, M.D.; Monica Buckley, B.A.; y. S. Sathe, Ph.D.;

and Emil J Freireich, M.D.

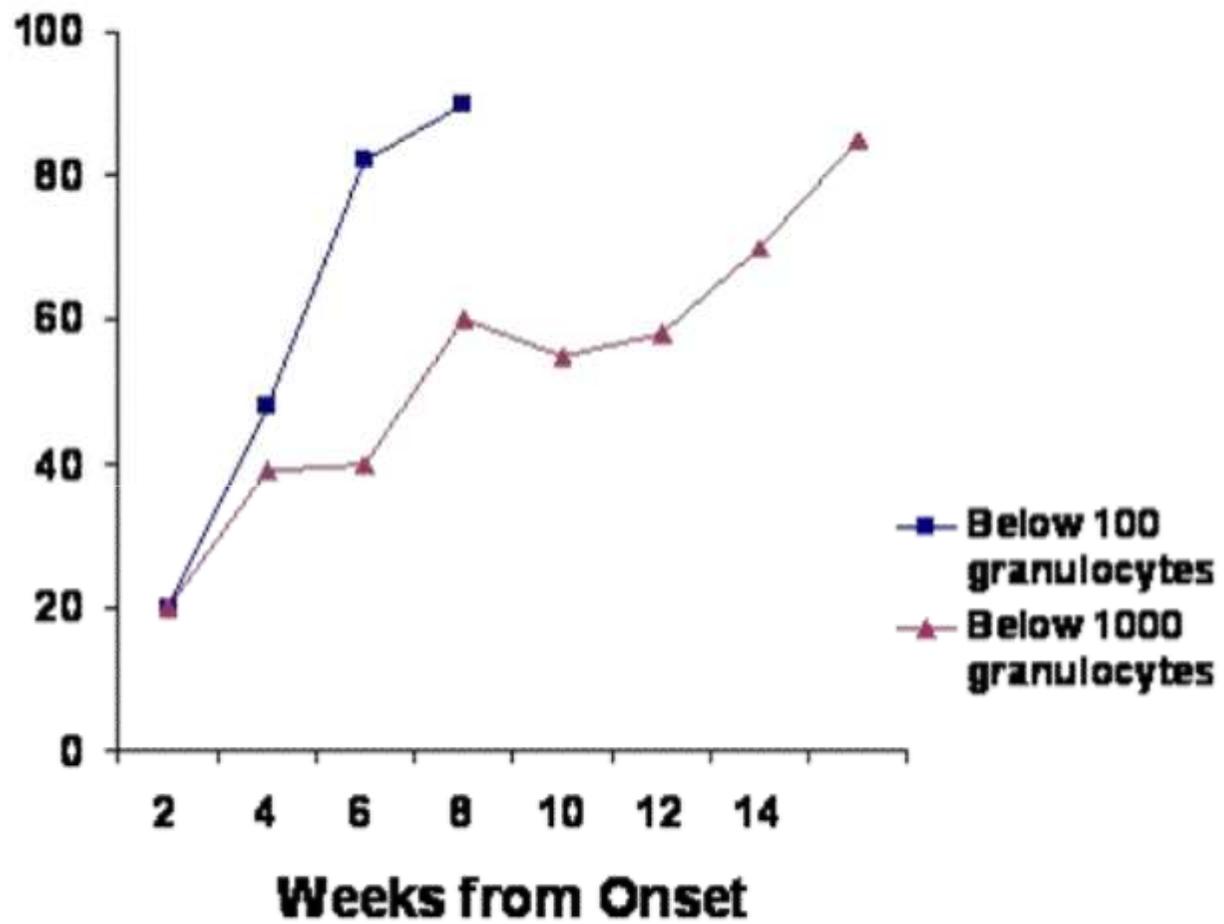
- Relación **INVERSA** entre número de infecciones y recuento de neutrófilos
- Fuerte **ASOCIACIÓN** entre infección y severa leucopenia ($<05 \times 10^9$ cel/l)
- Aumento de frecuencia de infecciones con **MAYOR DURACIÓN** de leucopenia



- 52 pacientes con leucemia
Episodios de infección severa/
1000 días, en cada nivel de
neutrófilos



% of Episodes Resulting in Severe Infection



Sepsis y cáncer

En ausencia de tratamiento antibiótico empírico se estima que el 100% de los niños con neutropenia de más de 3 semanas de duración y NAN <100 desarrollará una infección bacteriana.

Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.

[Schimpff S](#), [Satterlee W](#), [Young VM](#), [Serpick A](#).

N Engl J Med 1971;284:1061-5

INFECTION is common in granulocytopenic patients with cancer and is the major cause of death in patients with acute leukemia.^{1,2} *Pseudomonas aeruginosa* has been the most frequent cause of infection at the Baltimore Cancer Research Center during recent years. Death from this infection has come swiftly; between July, 1968, and July, 1969, half the patients with pseudomonas bacteremia died within 72 hours of the initial positive blood culture. These observations suggested the need for empiric antibiotic therapy for the patient with cancer and granulocytopenia who is suspected of having infection. The combination of carbenicil-

Sepsis y cáncer

N Engl J Med 1971;284:1061-5, [Schimpff S](#), [Satterlee W](#), [Young VM](#), [Serpick A](#).

Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia.

El tratamiento antibiótico empírico al comenzar el episodio de neutropenia y fiebre reduce la morbilidad y la mortalidad

Tratamiento empírico, de amplio espectro, intravenoso debe ser administrado inmediatamente con el paciente internado

Usando esta estrategia la mortalidad por NF bajó dramáticamente de 70% en los '70 a 3-5% en adultos y **0.4-1%** en niños.

Fiebre

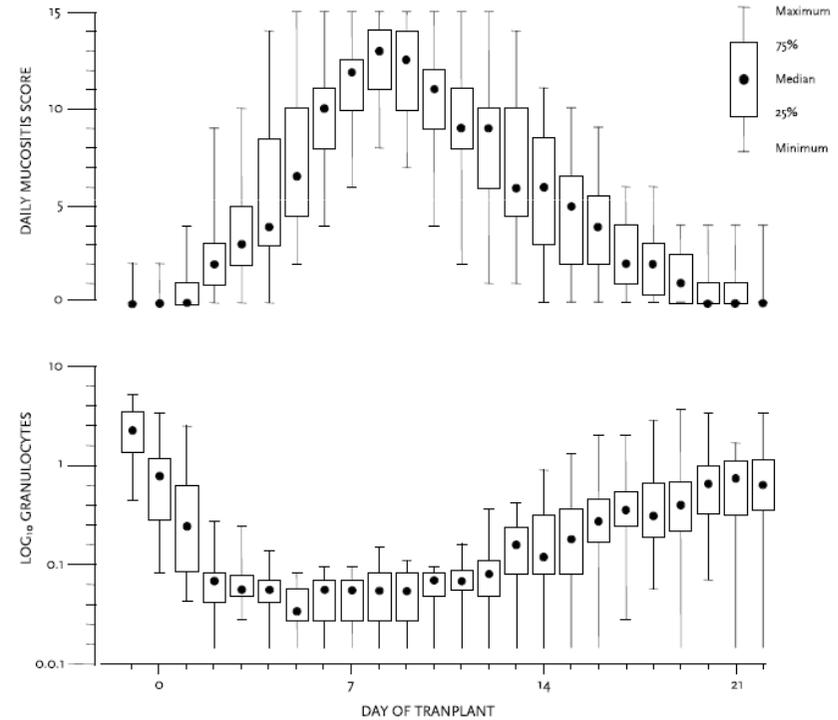
Aunque haya otras causas posibles:

Pensar en infección

Sepsis y cáncer

Mucositis y neutropenia

- Donnelly JP, et al. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:409-13



Sepsis y cáncer

Estudio prospectivo

Determinar impacto de mucositis intestinal

-PCR

-niveles de citrulina

Tasas de bacteremia

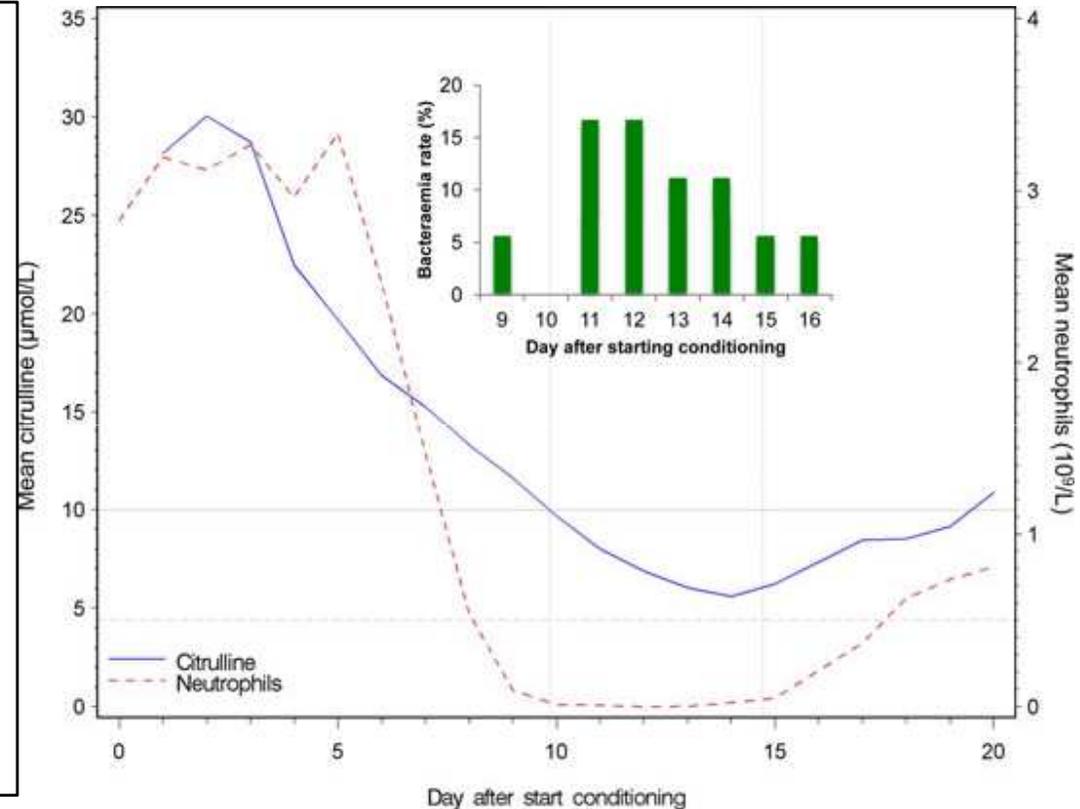
Preparación para trasplante

18 pts. mieloablativo →

mucositis, 8 bacteremia

19 pts. no mieloablativo → no

mucositis, 2 bacteremia



Sepsis y cáncer

Infecciones de catéter según presencia o no de mucositis

	Baseline period	Postintervention period
Overall CLABSI		
Rate per 1,000 line-days	3.37 (34 infections/10,090 line-days)	3.21 (32 infections/9,969 line-days)
IRR (95% CI)	–	0.95 (.59–1.54)
% Change	–	–4.70%
<i>P</i> value	–	.84
MBI-LCBI		
Rate per 1,000 line-days	2.08 (21 infections/10,090 line days)	2.61 (26 infections/9,969 line days)
IRR (95% CI)	–	1.25 (.71–2.23)
% Change	–	25.30%
<i>P</i> value	–	.44
Non-MBI-LCBI		
Rate per 1,000 line-days	1.29 (13 infections/10,090 line days)	0.60 (6 infections/9,969 line days)
IRR (95% CI)	–	0.47 (.18–1.23)
% Change	–	–53.30%
<i>P</i> value	–	.12

Sepsis y cáncer

MBI-LCBI organisms cultured	No. (%) of MBI-LCBI cases ($n = 47$ cases with $n = 53$ organisms isolated)	Non-MBI-LCBI organisms cultured	No. (%) of non-MBI-LCBI cases ($n = 19$ cases with $n = 20$ organisms isolated)
<i>Escherichia coli</i>	15 (32)	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (26)
<i>Enterococcus faecium</i>	14 (30)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (21)
Viridans group streptococci	10 (21)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (16)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (6)	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (6)	<i>Capnocytophaga sputigena</i>	1 (5)
<i>Candida</i> species	2 (4)	<i>Escherichia coli</i>	1 (5)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2)	Viridans group streptococci	1 (5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2)	<i>Gemella</i> species	1 (5)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (2)	<i>Lactobacillus</i> species	1 (5)
<i>Fusobacterium</i> species	1 (2)	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (2)	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (5)
<i>Bacterioides thetaiotaomicron</i>	1 (2)		

Sepsis y cáncer

ALGUNAS REFLEXIONES

Sepsis y cáncer

Importante inequidad

80% de pacientes en países de bajos recursos.

90% de las muertes.

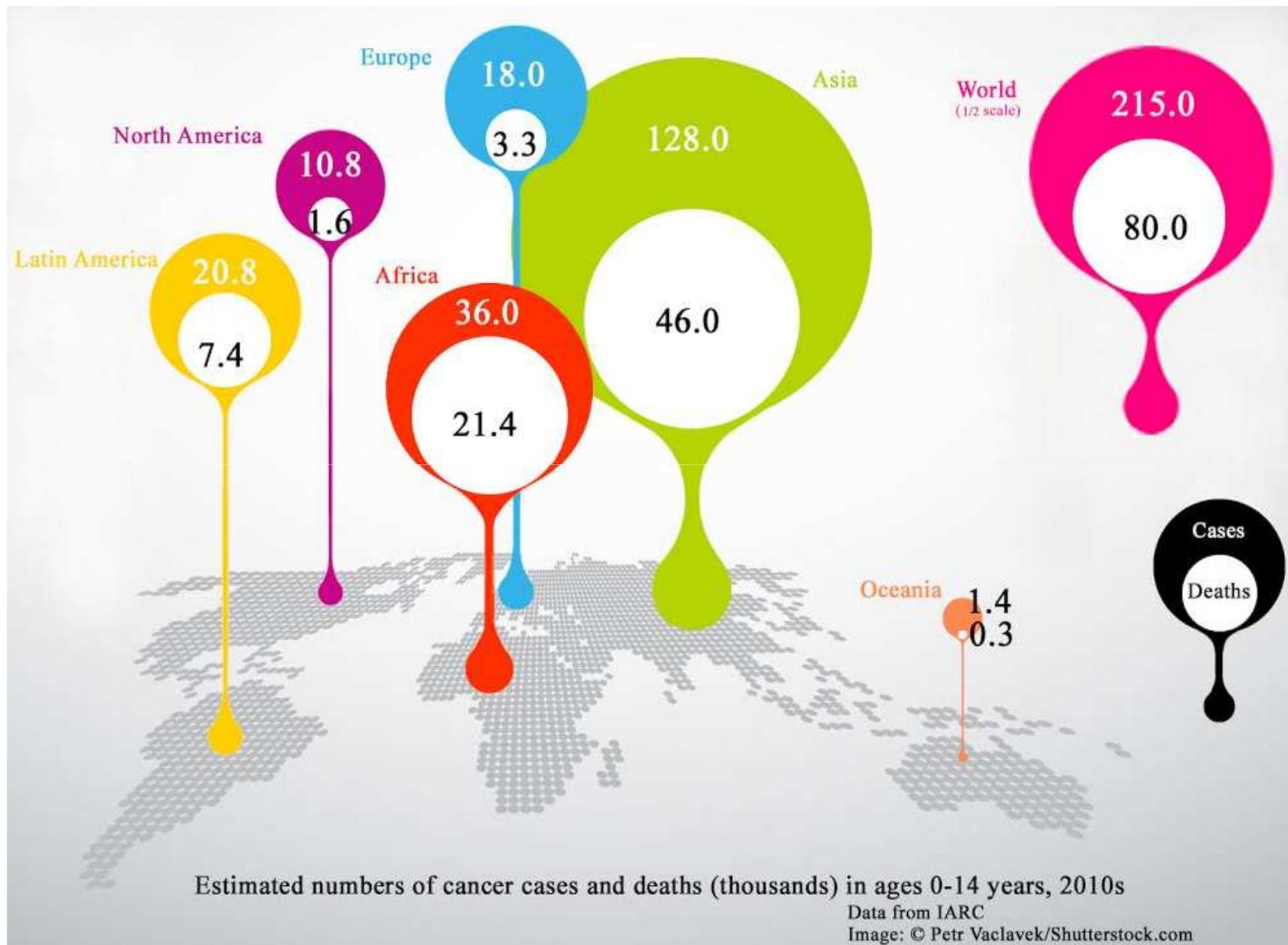
Sólo el 5% de recursos para cuidados y control del cáncer

Sepsis y cáncer

En países desarrollados cerca del 80% de niños con cáncer lograrán sobrevivir.

El porcentaje es mucho menor en países de menores recursos.

EEUU: aprox. 379 000 sobrevivientes de cáncer infantil. 1/500 adultos jóvenes



Sepsis y cáncer

Se calcula que entre 10% y 30% de estas muertes son secundarias a infecciones. Muchas de estas son evitables.

LLA Muertes en RC

- Análisis de las muertes en Remisión Completa del protocolo ALLIC 09 hasta diciembre de 2016.
- 32 pacientes.
- Datos completos: 26 pacientes.
- 9 pacientes post TCPH.
- Sexo: Masc. 17 (65%) Fem. 9 (35%) Relación 1,8/1
- Edad al diagnóstico: mediana 112.5 meses (r 23 – 201)

Presentado en SLAOP 2017

Evento final – Pacientes no TCPH

- Causa de muerte
- Infecciones 15/17 (88%)
 - (Neumonía, neumonía necrotizante, Aspergillosis diseminada, sepsis Candida parapsilosis, sepsis Candida tropicalis, sepsis bacilos Gram negativos, enteritis)
- Hemorragias 1/17 (6%)
 - Hemorragia pulmonar
- Otras 1/17 (6%)
 - Síndrome de Lyell

Presentado en SLAOP 2017

Sepsis y cáncer

Las complicaciones infecciosas son causas mayores de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de las enfermedades oncológicas.

Sepsis y cáncer

Categorización del riesgo en cada interurrencia.

Categorización de la neutropenia febril de bajo o alto riesgo.

Plan de acción para pacientes internados y ambulatorio

Tratamiento antibiótico sin demora.

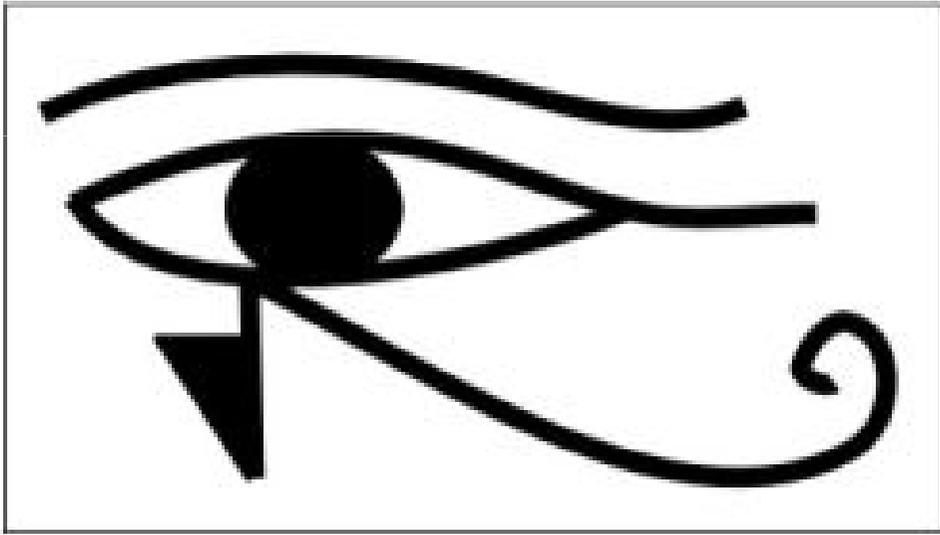
Sepsis y cáncer

Prevención de infecciones

Tratamiento precoz y agresivo de las infecciones

Características de los pacientes:

Lábiles, oligosintomáticos



MUCHAS GRACIAS

CAIPHO, Hospital de pediatría
Garrahan.