Terapia *pre emptive* versus empírica en enfermedad fúngica invasora

María Elena Santolaya de P.
Jefe Unidad Infectología
Hospital de niños Luis Calvo Mackenna
Profesor titular de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad de Chile, Santiago, Chile

msantola@med.uchile.cl

Caso clínico

- 13 años, LMA
- Inducción
- Fiebre y neutropenia
- 4° día (sábado): evolución desfavorable

(mantiene fiebre y neutropenia)

Problemas con esta indicación

Sobre tratamiento de niños que tienen
fiebre y neutropenia al día 4
pero no tienen infección fúngica invasora

- Eventos adversos
- Hospitalizaciones prolongadas
- Aumento de costos

Antecedentes

En este escenario, se requiere un enfrentamiento racional de diagnóstico y manejo de la EFI

Steinbach W. Clin Microbiol Infect 2010;16: 1321-7

Estudios epidemiológicos.

Incidencia de EFI en niños inmunocomprometidos

The Clinical Feature of Invasive Fungal Infection in Pediatric Patients With Hematologic and Malignant Diseases

A 10-year Analysis at a Single Institution at Japan

Ryoji Kobayashi, MD, PhD,† Makoto Kaneda, MD,† Tomonobu Sato, MD, PhD,*† Mizuho Ichikawa, MD,† Daisuke Suzuki, MD,† and Tadashi Ariga, MD, PhD†*

(*J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:886–890)

Japón: 7%

Pediatr Blood Cancer 2009;52:470–475

Invasive Fungal Infections in Pediatric Leukemia Patients Receiving Fluconazole Prophylaxis

Zuhre Kaya, MD,[1*,†] Turkız Gursel, MD,[1‡] Ulker Kocak, MD,[1] Yusuf Ziya Aral, MD,[1§] Ayse Kalkanci, MD,[2¶] and Meryem Albayrak, MD[1]

Turquía: 14%

ORIGINAL STUDIES

Risk Factor Associated With Invasive Fungal Disease in Children With Cancer and Febrile Neutropenia

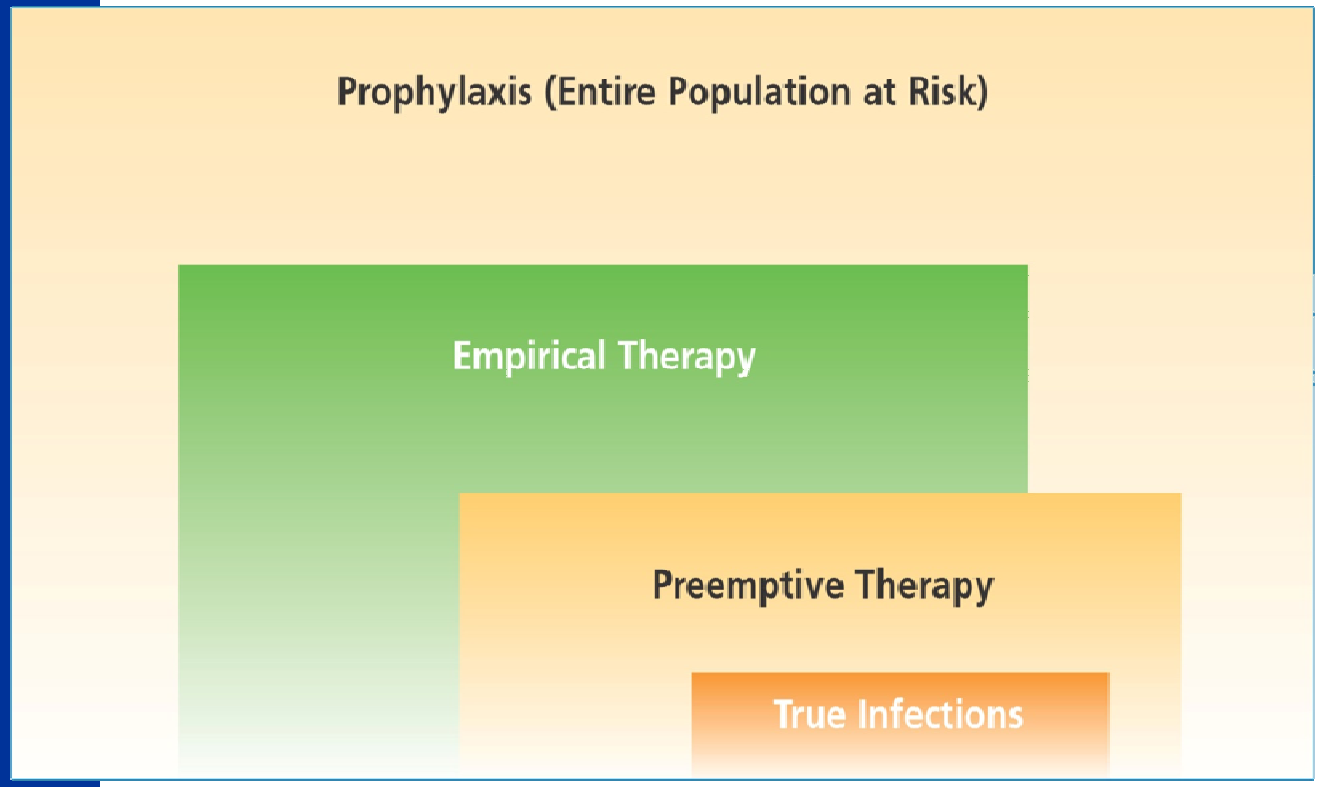
A Prospective Multicenter Evaluation

Milena Villarroel, MD,† Carmen L. Avilés, MD,†‡ Pamela Silva, MD,†‡ Ana M. Guzmán, MD,§ Helena Poggi, RN,§ Ana M. Alvarez, MD,†¶ Ana Becker, MD,†‖ Miguel O'Ryan, MD,** Carmen Salgado, MD,††† Santiago Topelberg, MD,‡‡‡ Juan Tordecilla, MD,‡‡‡ Mónica Varas, MD,†¶ Tamara Viviani, MD,†‖ Marcela Zubieta, MD,††† and María E. Santolaya, MD*†*

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 29, Number 9, September 2010

Chile: 6%

Terapia antifúngica



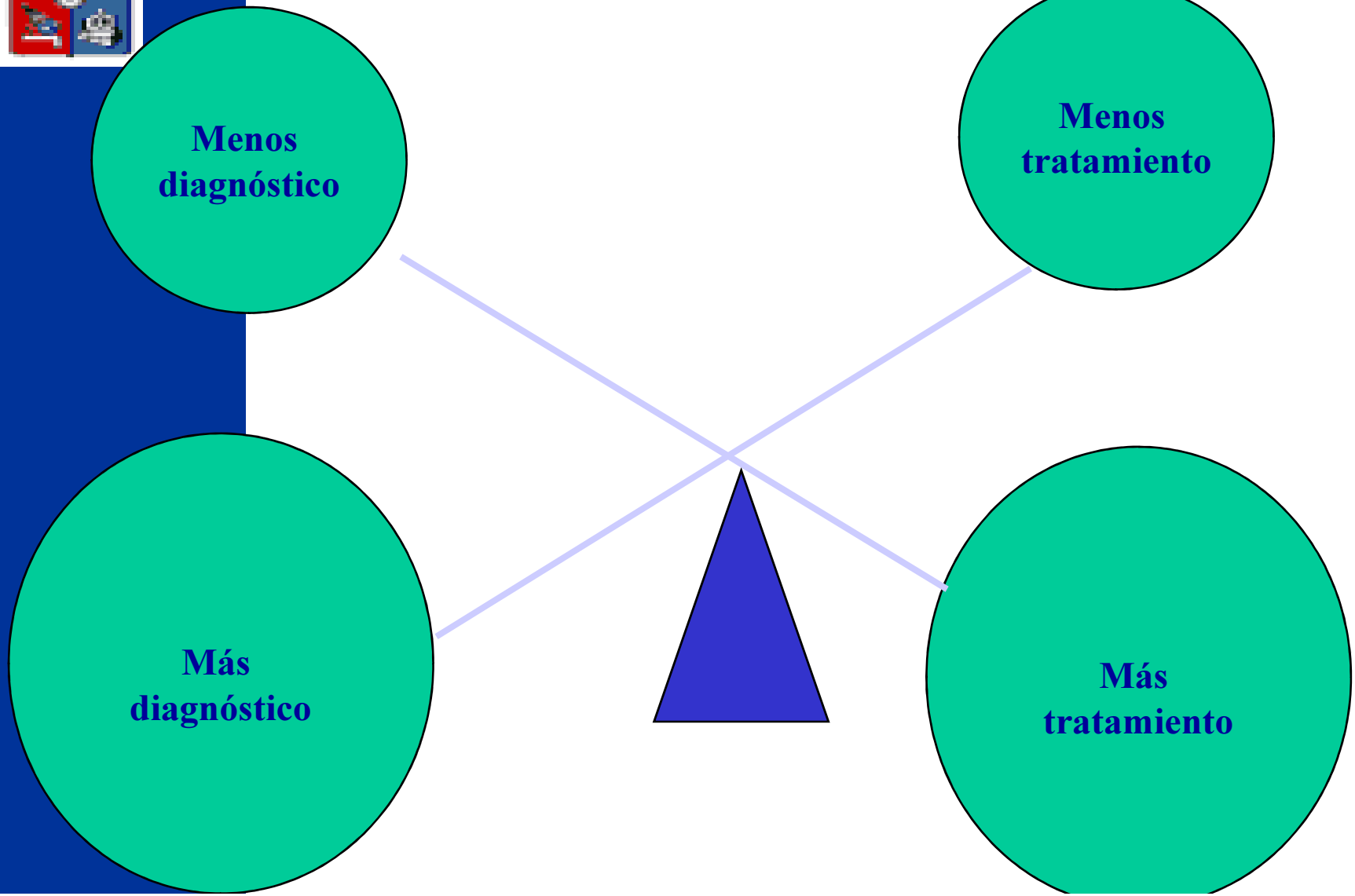
Wingard, et al.
Oncology 2001.

Caso clínico

- 13 años, LMA
- Inducción
- Fiebre y neutropenia
- 4° día (sábado): evolución desfavorable

- Ex clínico
- Fondo de ojo
- Cultivos
- Hemograma
- PCR
- Imágenes (torax, abdomen, cardíaca)
- Galactomanano

Equilibrio


Menos diagnóstico
Menos tratamiento
Más diagnóstico
Más tratamiento

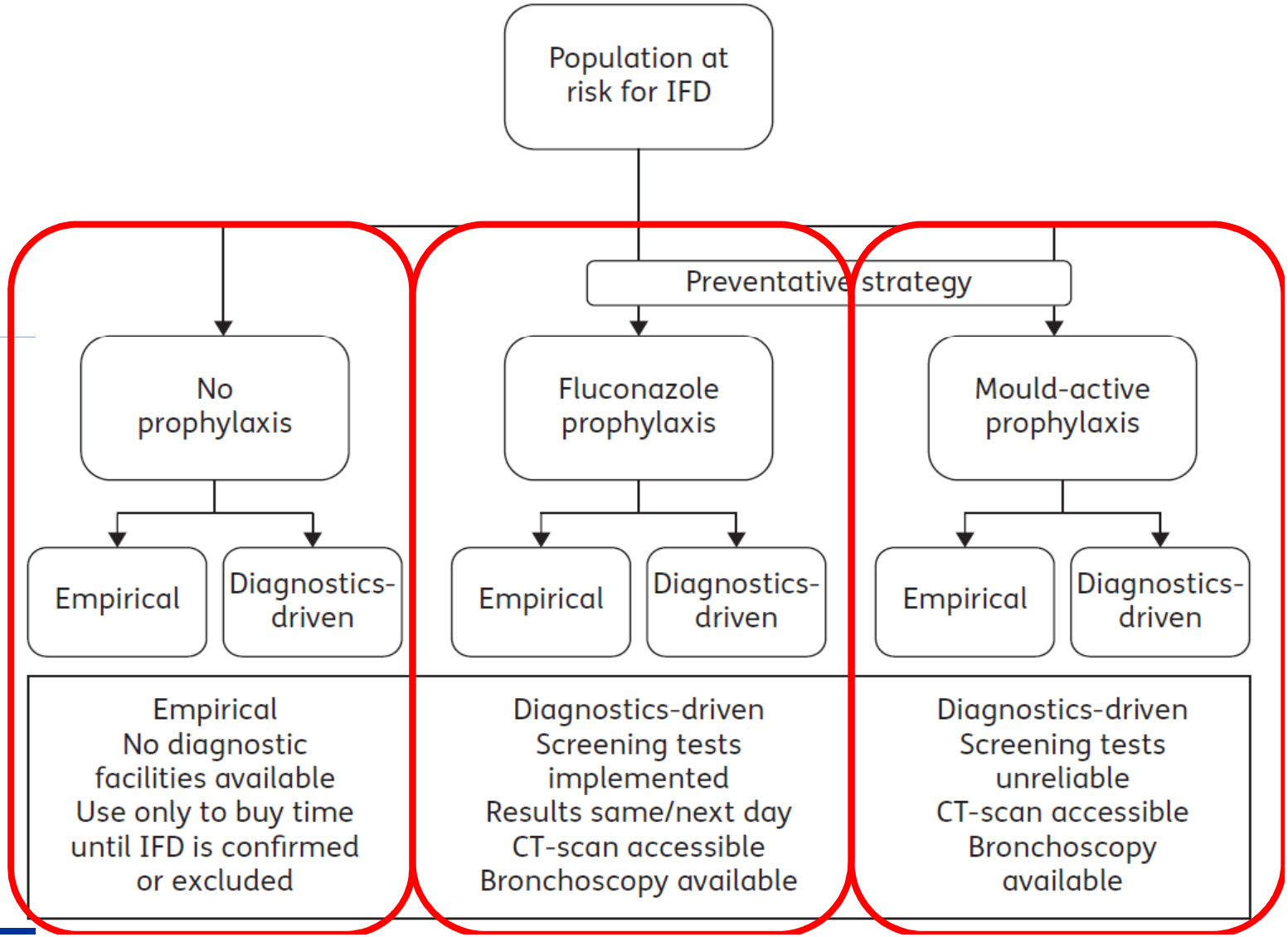
J Antimicrob Chemother 2011; **66** Suppl 1: i37–43
doi:10.1093/jac/dkq440

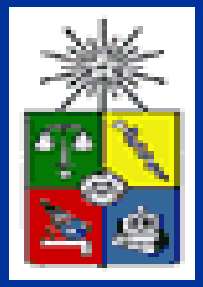
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Treatment and timing in invasive mould disease

Johan Maertens[1]*, Andreas H. Groll[2], Catherine Cordonnier[3], Rafael de la Cámara[4], Emmanuel Roilides[5] and Oscar Marchetti[6]

Estrategias de uso de antifúngicos





Si usamos tratamiento empírico en América Latina:

Que tratamiento usamos?

Tratamiento empírico más usado en América Latina

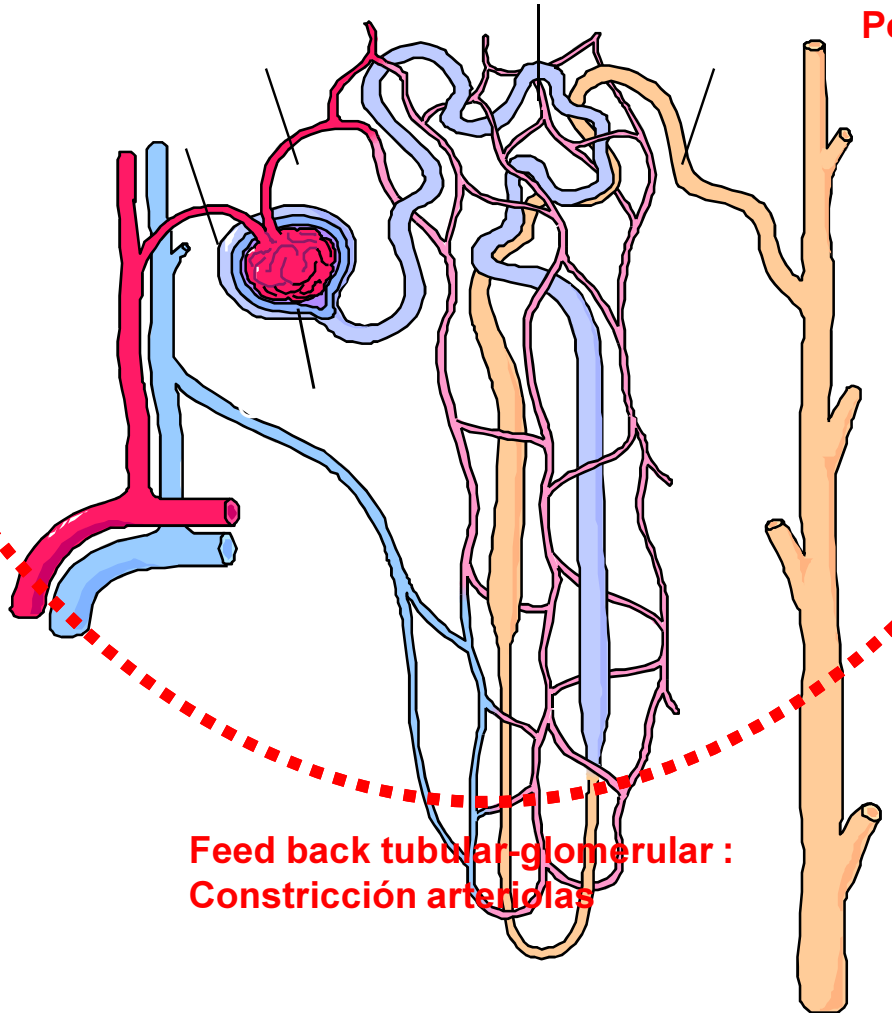
- Anfotericina B deoxicolato
- Fluconazol

¿Y que problema hay con usar anfotericina B deoxicolato y fluconazol empírico?

Nefrotoxicidad anfotericina B
Incidencia: 49 – 65%

Constricción arteriolas aferentes
Disminución filtración glomerular

Daño directo túbulo distal.
Pérdida de Na^+, K^+, y Mg^{++}

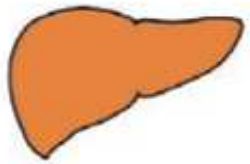


Feed back tubular-glomerular :
Constricción arteriolas

Wingard JF, Kubilis P, Lee G, et al. CID 1
White MH, Bowden RA, Sandler, et al. CI
Luke RG, Boyle JA. AJKD 1998 31:780-5
Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. NE

Reacciones Adversas de Antifúngicos

Hepatic



All azoles
Amphotericin B
5-FC
Echinocandins

Renal toxicity

Amphotericin B
Cyclodextrins possibly toxic (IV voriconazole)

CNS

Voriconazole

Photopsia

Voriconazole

Cutaneous

Rash (all antifungal agents)
Photosensitivity/malignancy? (voriconazole)

GI

Itraconazole
Posaconazole
5-FC

Cardiac

Cardiomyopathy (itraconazole)

QTc prolongation (all azoles, especially with drug interactions)

Infusion reactions

Amphotericin B
Echinocandins

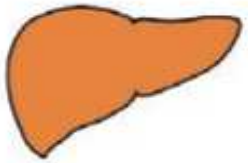
Bone marrow suppression

5-FC

Amphotericin B (anemia associated with decreased epoetin production)

Reacciones Adversas de Antifúngicos

Hepatic



All azoles
Amphotericin B
5-FC
Echinocandins

Renal toxicity

Amphotericin B
Cyclodextrins possibly toxic (IV voriconazole)

CNS

Voriconazole

Photopsia

Voriconazole

Cutaneous

Rash (all antifungal agents)
Photosensitivity/malignancy? (voriconazole)

GI

Itraconazole
Posaconazole
5-FC

Cardiac

Cardiomyopathy (itraconazole)

QTc prolongation (all azoles, especially with drug interactions)

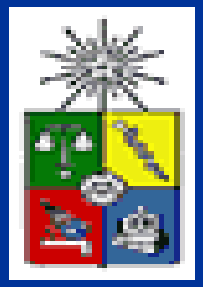
Infusion reactions

Amphotericin B
Echinocandins

Bone marrow suppression

5-FC

Amphotericin B (anemia associated with decreased epoetin production)



Sigamos revisando la literatura sobre terapia empirica vs pre emptive

J Antimicrob Chemother 2011; **66** Suppl 1: i25–35
doi:10.1093/jac/dkq439

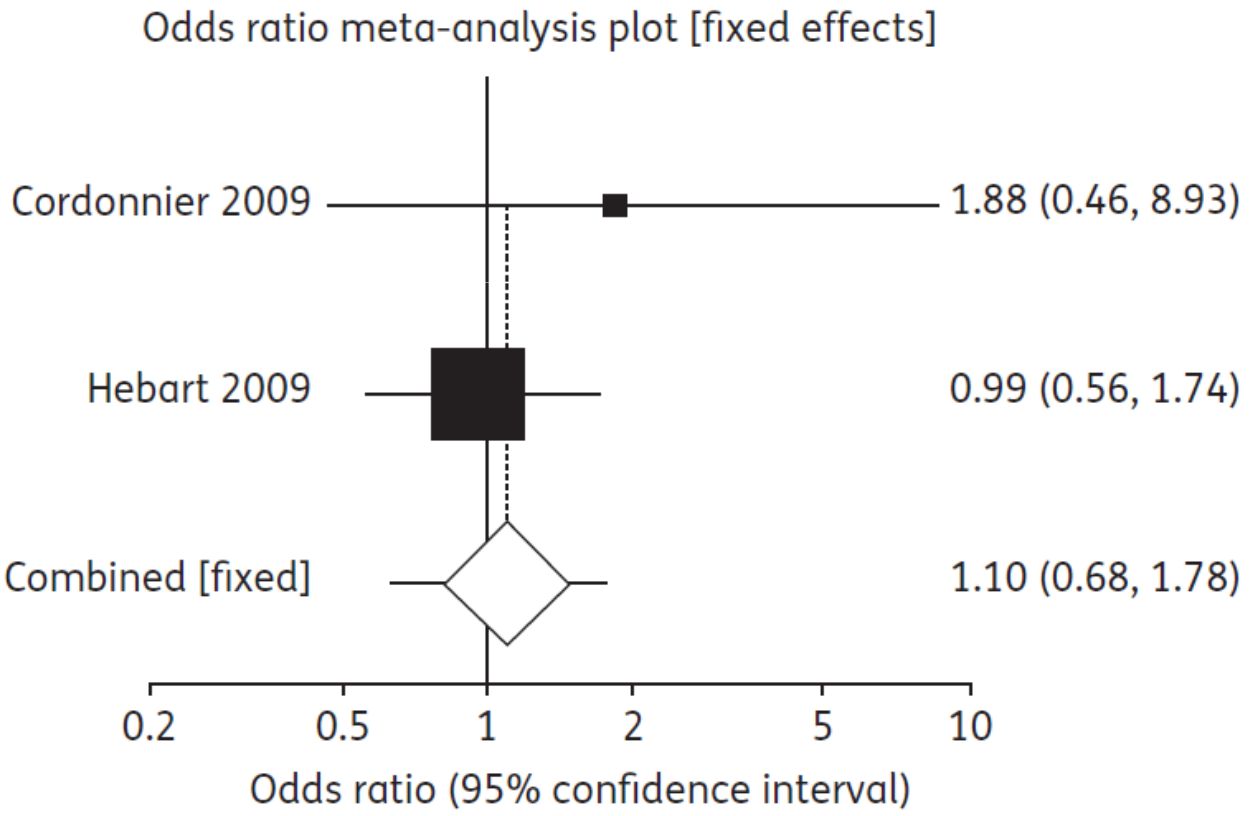
Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease

Nick Freemantle[1]*, Puvan Tharmanathan[2] and Raoul Herbrecht[3]

[1]School of Health and Population Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; [2]York, UK; [3]Département d'Oncologie et d'Hématologie, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

Mortalidad en terapia *pre emptive* vs empírica



Freemantle N et al
JAC 2011

Leukemia & Lymphoma, February 2011; 52(2): 179–193

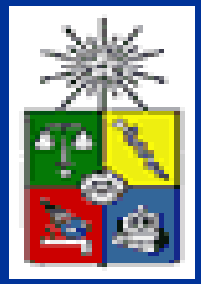
informa
healthcare

REVIEW

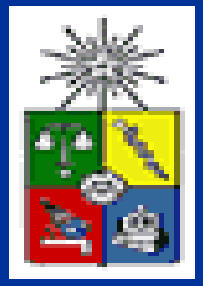
Design issues in a randomized controlled trial of a pre-emptive versus empiric antifungal strategy for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies

C. ORLA MORRISSEY[1,2], SHARON C.-A. CHEN[3], TANIA C. SORRELL[4], KENNETH F. BRADSTOCK[5], JEFFREY SZER[6], CATRIONA L. HALLIDAY[7], NICOLE M. GILROY[3], ANTHONY P. SCHWARER[8], & MONICA A. SLAVIN[2,9]

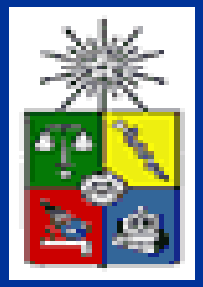
[1]*Infectious Diseases Unit, Department of Medicine, Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, VIC, Australia,* [2]*Burnet Institute, Melbourne, VIC, Australia,* [3]*Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead, NSW, Australia,* [4]*Centre for Infectious Diseases and Microbiology and Westmead Millennium Institute, University of Sydney, Westmead, NSW, Australia,* [5]*Department of Haematology, Westmead Hospital, Westmead, NSW, Australia,* [6]*Department of Clinical Haematology and BMT Service, Royal Melbourne Hospital, Parkville, VIC, Australia,* [7]*Centre for Infectious Diseases and Microbiology Laboratory Services, Westmead, NSW, Australia,* [8]*Department of Haematology and Medical Oncology, Box Hill Hospital, Box Hill, VIC, Australia, and* [9]*Peter MacCallum Cancer Centre and Centre for Clinical Research Excellence in Infectious Diseases, Royal Melbourne Hospital, Parkville, VIC, Australia*



- *End points*???
- Selección de pacientes
- Prospectivo/retrospectivo
- Ciego/no ciego
- Duración de *screening*
- Elección de exámenes *screening*
- Profilaxis



…y en América Latina?



…y en niños?

Risk Factor Associated With Invasive Fungal Disease in Children With Cancer and Febrile Neutropenia

A Prospective Multicenter Evaluation

Milena Villarroel, MD,† Carmen L. Avilés, MD,†‡ Pamela Silva, MD,†‡ Ana M. Guzmán, MD,§ Helena Poggi, RN,§ Ana M. Alvarez, MD,†¶ Ana Becker, MD,†‖ Miguel O'Ryan, MD,** Carmen Salgado, MD,††† Santiago Topelberg, MD,†‡‡ Juan Tordecilla, MD,†‡‡ Mónica Varas, MD,†¶ Tamara Viviani, MD,†‖ Marcela Zubieta, MD,††† and María E. Santolaya, MD*†*

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 29, Number 9, September 2010

Villarroel M y cols
Ped Infect Dis J 2010; 29

936 episodios NF

Alto riesgo, enrolados en el estudio N=604

Episodios EFI N=35

35/604
6%

Probada N= 7

Probable N= 10

Posible N= 18

No N= 569

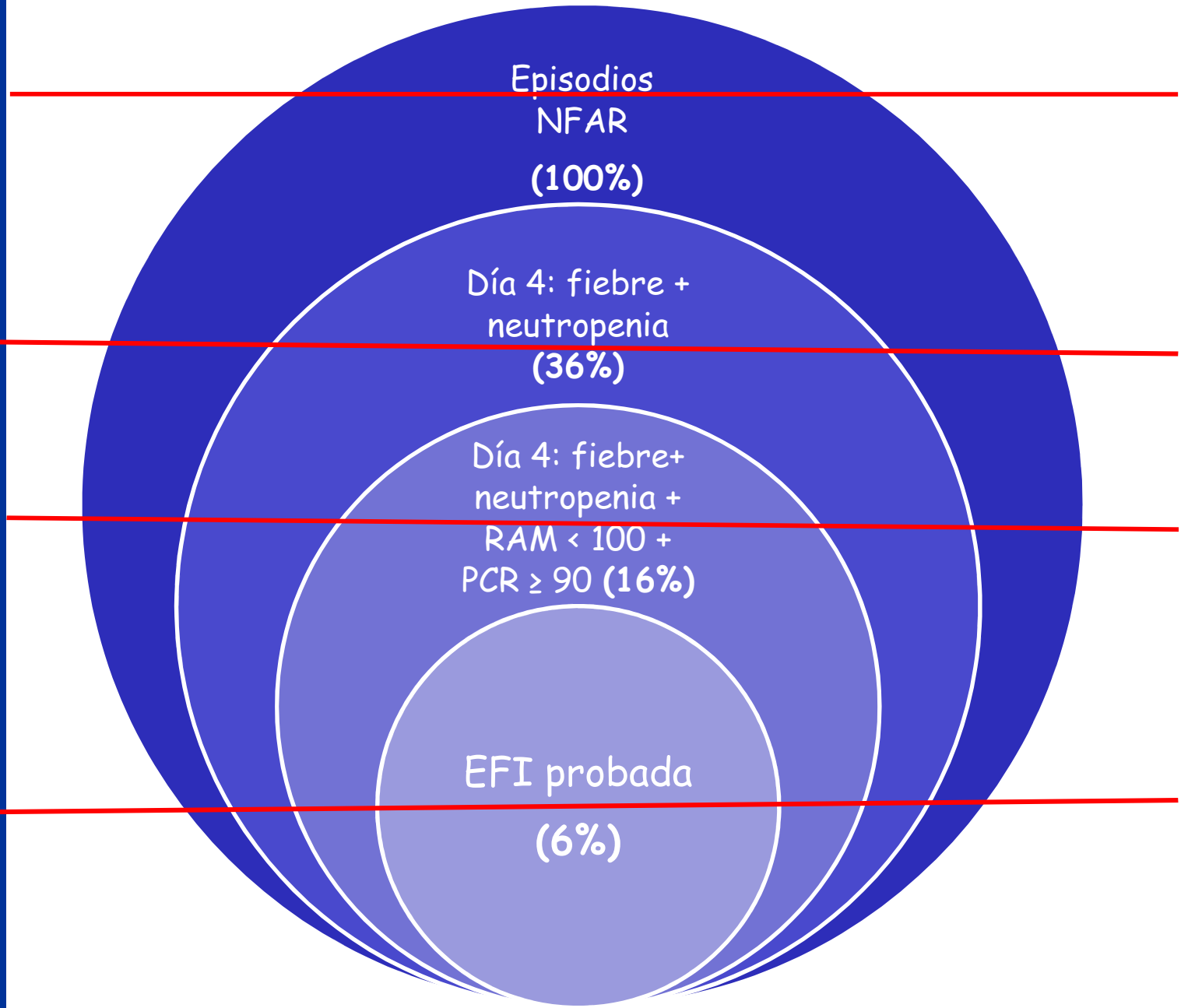
7/35
1.3%

10/35
1.7%

18/35
3.0%

TABLE 3. Clinical and Laboratory Characteristics Obtained at Day 4 of Hospitalization by Invasive Fungal Disease Status Diagnosed After 72 Hours of Admission

Characteristic	IFD Status Diagnosed After 72 h of Admission		Relative Risk Compared to No IFD
	Proven/ Probable (N = 14)	No IFD (N = 569)	Proven/Probable
Presence of fever	14 (100%)	227 (40%)	2.5 (2.1–2.9)
ANC ≤500	13 (93%)	387 (68%)	NS
AMC ≤100	14 (100%)	284 (50%)	2.0 (1.7–2.2)
CRP ≥90	9 (64%)	193 (34%)	NS
Fever plus			
ANC*	13 (93%)	187 (33%)	2.8 (2.2–3.6)
AMC*	14 (100%)	153 (27%)	3.7 (3.1–4.4)
CRP*	9 (64%)	125 (22%)	2.9 (1.6–5.0)
AMC and CRP	10 (75%)	74 (13%)	5.4 (3.2–9.2)



Villarroel M y cols
Ped Infect Dis J 2010; 29

ISSN 0716 - 1018
ISSN 0717 - 6341

Publicación Oficial de la
Sociedad Chilena de Infectología

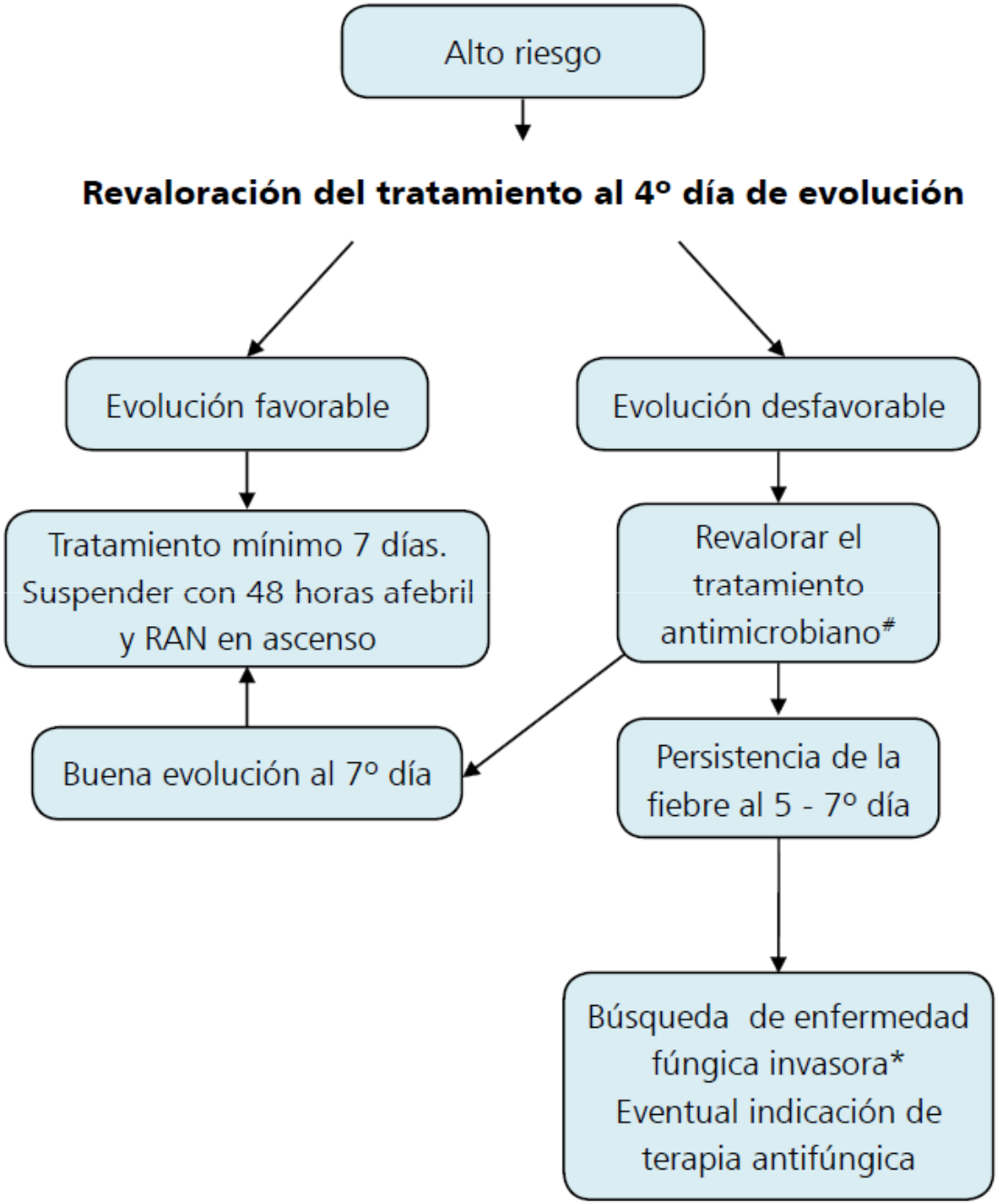
REVISTA CHILENA *de*
INFECTOLOGÍA

Suplemento
Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer.
Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. 2010.

Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer

Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Autores principales:
Hugo Paganini† (Argentina), María Elena Santolaya de P. (Chile)


Alto riesgo
Revaloración del tratamiento al 4º día de evolución
Evolución favorable
Evolución desfavorable
Tratamiento mínimo 7 días. Suspender con 48 horas afebril y RAN en ascenso
Revalorar el tratamiento antimicrobiano#
Buena evolución al 7º día
Persistencia de la fiebre al 5 - 7º día
Búsqueda de enfermedad fúngica invasora* Eventual indicación de terapia antifúngica

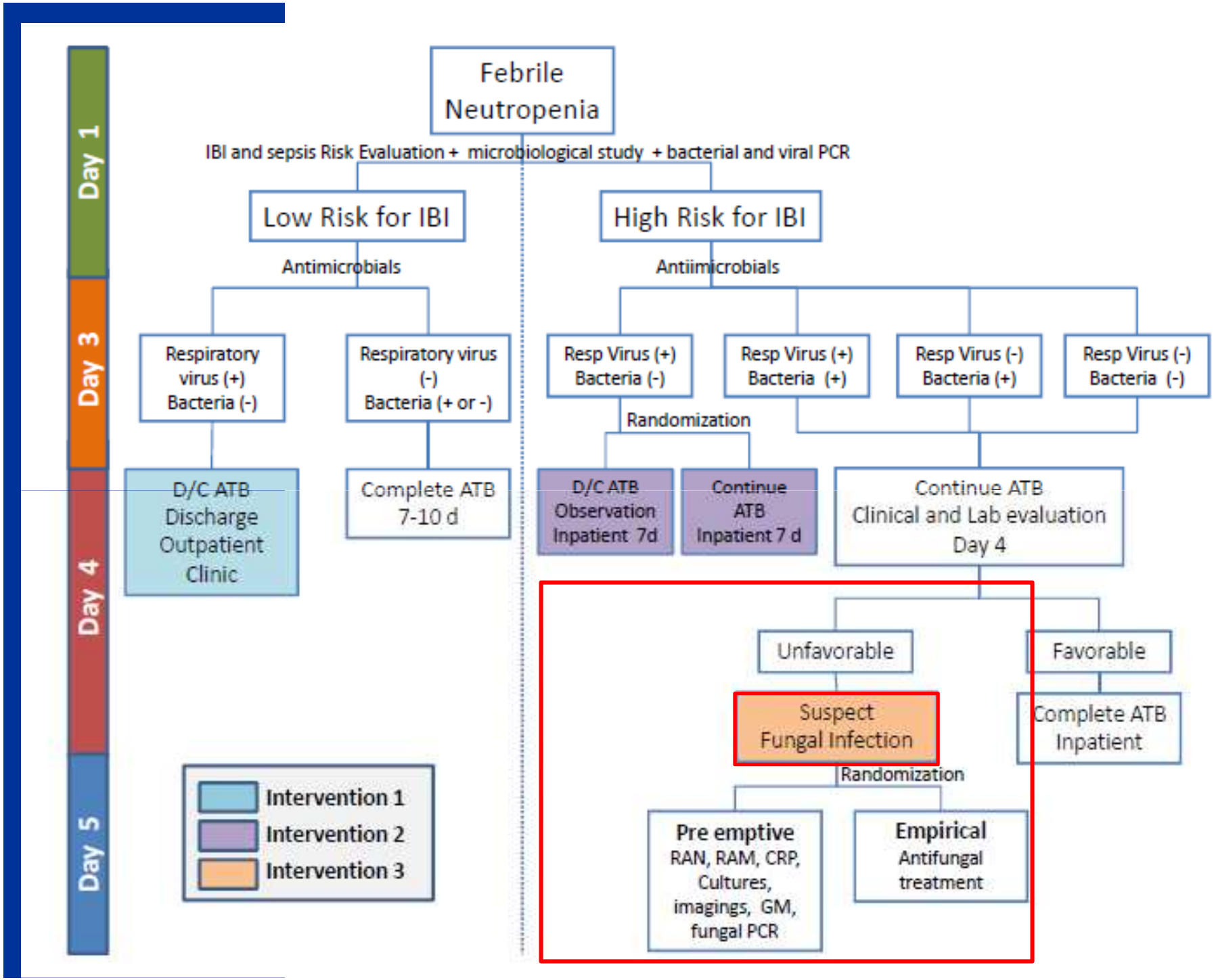

Day 1
Day 3
Day 4
Day 5
Febrile Neutropenia
IBI and sepsis Risk Evaluation + microbiological study + bacterial and viral PCR
Low Risk for IBI
High Risk for IBI
Antimicrobials
Antiimicrobials
Respiratory virus (+) Bacteria (-)
Respiratory virus (-) Bacteria (+ or -)
Resp Virus (+) Bacteria (-)
Resp Virus (+) Bacteria (+)
Resp Virus (-) Bacteria (+)
Resp Virus (-) Bacteria (-)
Randomization
D/C ATB Discharge Outpatient Clinic
Complete ATB 7-10 d
D/C ATB Observation Inpatient 7d
Continue ATB Inpatient 7 d
Continue ATB Clinical and Lab evaluation Day 4
Unfavorable
Favorable
Suspect Fungal Infection
Complete ATB Inpatient
Randomization
Pre emptive RAN, RAM, CRP, Cultures, imagings, GM, fungal PCR
Empirical Antifungal treatment
Intervention 1
Intervention 2
Intervention 3

Tabla 4. (Intervención 3). Niños con episodios de neutropenia febril de alto riesgo con mantención de fiebre y neutropenia al día 4 de evolución, randomizados a recibir terapia antifúngica pre emptive versus empírica

Características	Tipo de Intervención	
	Pre - emptive (n = 16)	Empírico (n = 25)
Días de hospitalización, mediana (p25-75)	22	21
Días de fiebre, mediana (p25 - 75)	14	10
Días de antifúngicos, mediana (p25 - 75)	3	12
Evolución favorable (n ;%)	14 (88)	22 (88)
Infección fúngica invasora		
Demostrada	2 (13)	2 (8)
Probable	1 (6)	3 (12)
Posible	0	3 (12)
Requiere inicio antifúngico, n (%)	8 (50)	0
Requiere modificación antifúngico, n (%)	4 (25)	6 (24)
Ingreso a UCI, n (%)	3 (19)	6 (24)
Fallece, n (%)	2 (13)	3 (12)

Caso clínico

- 13 años, LMA
- Inducción
- Fiebre y neutropenia
- 4° día (sábado): evolución desfavorable

- Ex clínico
- Cultivos
- PCR
- Imágenes
- Galactomanano

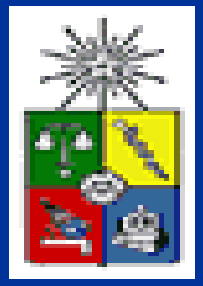
Randomización: terapia pre emptive

Mensaje final

- Enfrentamiento más global
- Prevención: Lavado manos, aire protegido, uso racional antibacterianos, profilaxis contra *Candida* en situaciones definidas
- Trabajo en equipo

Mensaje final

- Mejor diagnóstico:
  - Sospecha, imágenes, procedimientos invasores (LBA, biopsias, endoscopia), en 24 h
  - Rol laboratorio Microbiología
  - Rol Anatomía patológica
- Más que empírico vs *pre emptive*:
- Equilibrio: Evitar terapias innecesarias, mayor precocidad en las necesarios



Gracias