

Prevención y tratamiento de la Infección en el paciente inmunodeprimido



Dra. C. Figueras

VI Curso de Hematología Pediátrica
Sitges, 25 de Marzo de 2011



Infección en el paciente HO

- Estudios necrópsicos: infecciones > causa de mortalidad en leucemia ag y 50% en linfomas
- Inmunosupresión: elevada susceptibilidad a microorganismos patógenos y oportunistas.
- Tipo/grado/duración del déficit inmunológico condicionan riesgo y etiología de la infección.

Fiebre en el paciente neutropénico

- Fiebre: única manifestación de infección
 - 1 sola determinación T oral = $> 38,3^{\circ}\text{C}$
 - T oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante al menos 1 h
- Signos/síntomas de inflamación atenuados



Tratamiento: Emergencia médica

Infecciones en la neutropenia: Etiología

	Bacterias	Virus	Hongos
Frecuentes	<i>Estafilococos coagulasa -</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus viridans,</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VHS Virus respiratorios CMV	<i>Candida spp.</i>
Menos Frecuentes	Otras enterobacterias Enterococos Neumococo Estreptococo grupo A <i>Corynebacterium spp.</i>	HHV-6 VVZ VEB	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Zygomycetos</i>
Raros	<i>Bacteroides, Bacillus spp., Acinetobacter spp.</i> <i>S. maltophilia,</i> <i>B. cepacia</i>	Adenovirus Parvovirus B19	<i>Scedesporium spp.</i> <i>Alternaria sp.</i> <i>Malassezia furfur</i>

Ectima gangrenoso por *Pseudomonas* sp





Tratamiento de la neutropenia febril

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,² Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

¹Department of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; ²Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; ³Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; ⁴Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research, Seattle, Washington; ⁵Division of Infectious Diseases, City of Hope National Medical Center, Duarte, California; ⁶Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; ⁷Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁸Division of Hematology/Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; and ⁹Departments of Medical Microbiology and Internal Medicine, the University of Manitoba, and Infection Control Services, Cancer Care Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

CID 2011;52 (15 February)

Clasificación de los pts según “riesgo”

- Riesgo elevado:

neutropenia <100 cel/mm³, > 7 días y/o
comorbilidad importante (hipotensión, neumonia,
cambios neurológicos, nueva abdominalgia).

MASC < 21

- Bajo riesgo:

neutropenia <= 7 días con poca comorbilidad.

MASC >=21

Neutropenia febril: conducta inicial

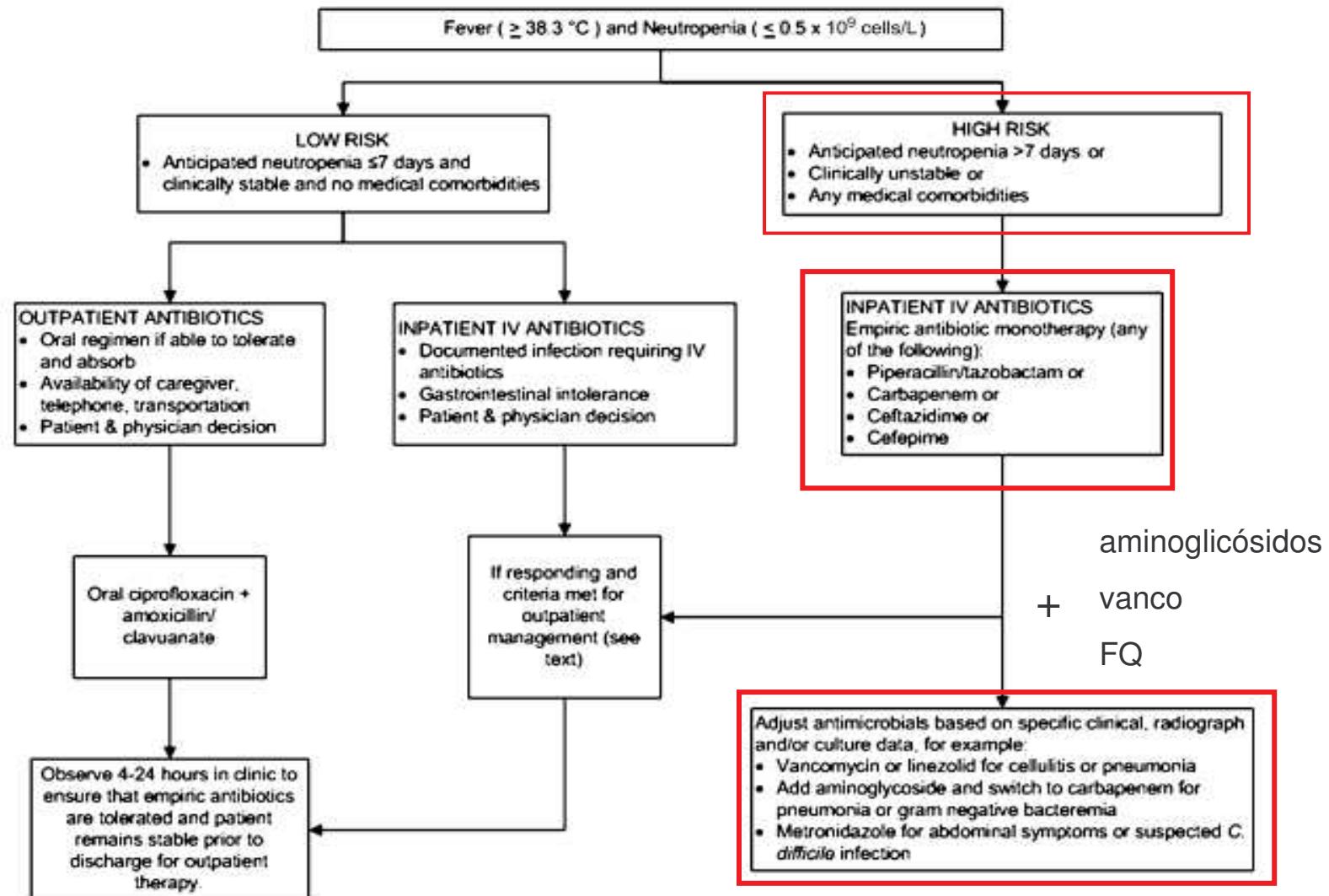


Figure 1. Initial management of fever and neutropenia. *Limited data to support recommendation. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

Indicaciones trat empírico inicial frente a grampositivos (Vancomicina)

Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia

- Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- Pneumonia documented radiographically
- Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- Skin or soft-tissue infection at any site
- Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *enterococcus*, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy

- STOP a las 48h si no evidencia de infección



Neutropenia febril: conducta al 3er dia

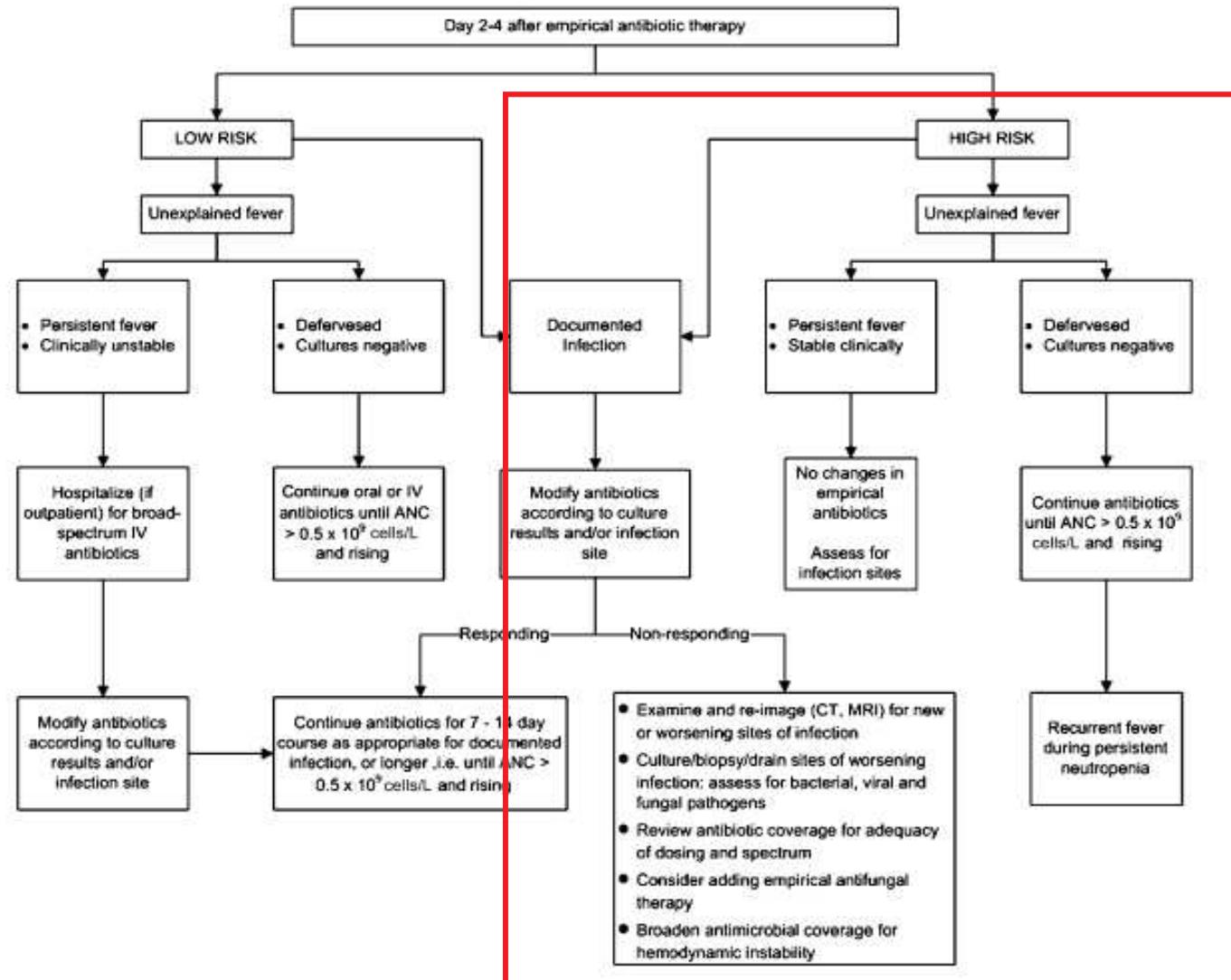


Figure 2. Reassess after 2-4 days of empirical antibiotic therapy. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; IV, intravenous; MRI, magnetic resonance imaging.

Neutropenia febril: conducta al 5º dia

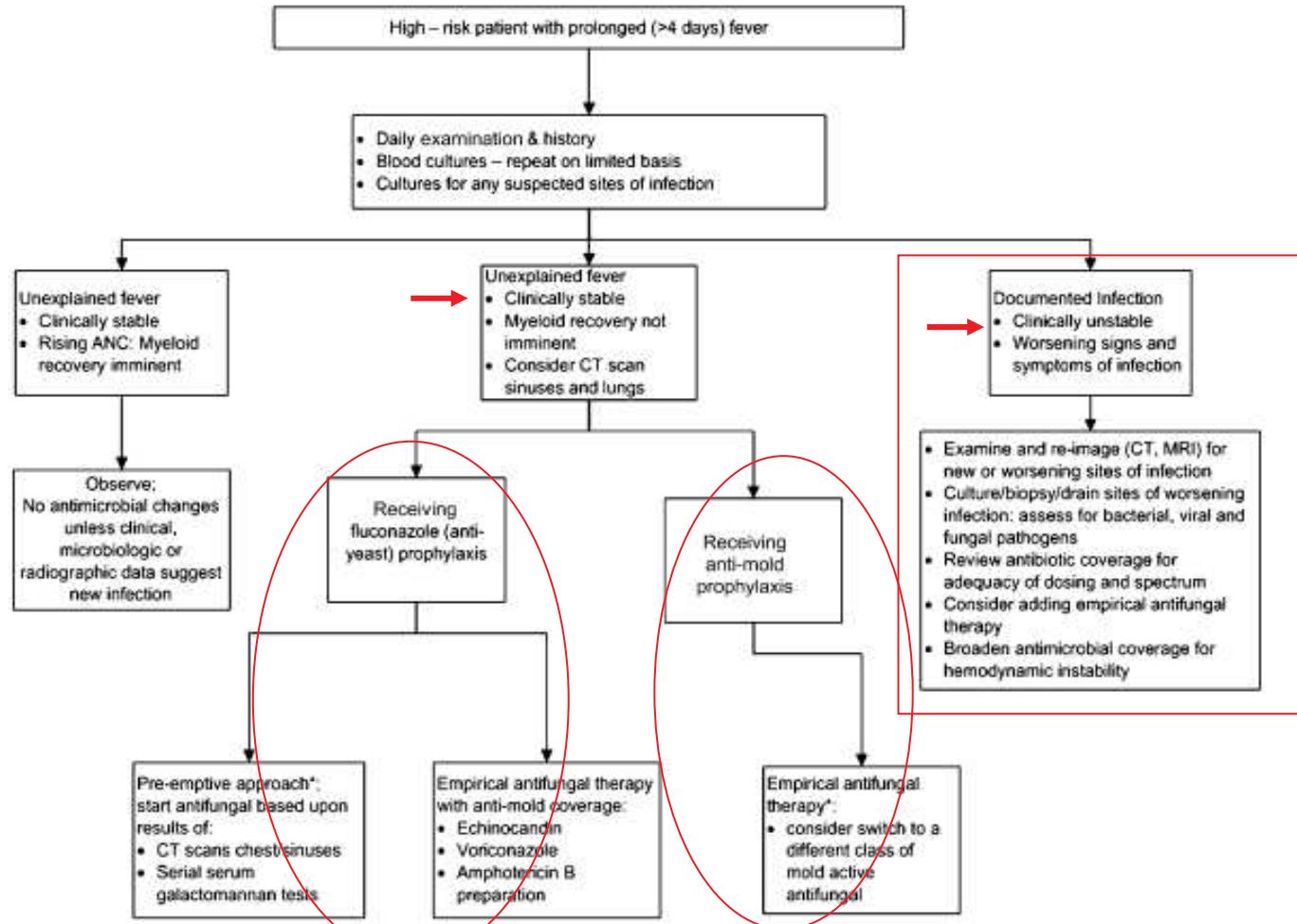


Figure 3. High-risk patient with fever after 4 days of empirical antibiotics. *C. difficile*, Clostridium difficile; IV, intravenous.

Antibioticoterapia empírica: Duración

- Infección documentada: hasta curación y recuperación neutrófilos. Cuando afebril, ajustar espectro i pasar a vía oral (FQ) (**B-III**)
- Fiebre persistente inexplicada en pte riesgo elevado: AB hasta recuperación neutrófilos. (**B-II**). P. Imagen, T. Antifúngico.
- Fiebre y clínica resueltas: a los 4 días afebril, profilaxis con FQ hasta recuperación neutrófilos (**C-III**)

Profilaxis AB (FQ): Indicaciones

- En niños indicada en neutropenia de riesgo elevado:
 - alo TPH
 - Trat inducción en leucemia ag
- Disminuye la mortalidad
- Ausencia de efectos adversos en series publicadas. *Noel GJ, Ped Infect Dis J 2007; 26:879-91*
- Posible inducción de R

Bacteriemia asociada a infeccc de cateter en el paciente neutropénico: Tratamiento

- ECN: puede mantenerse el cateter con AB sistémicos, con o sin antibiotic lock (**BIII**).
- SA, *P. aeruginosa*, hongos, micobacterias: retirada de cateter y tratamiento sistémico 14 días.
- Presencia de complicaciones (endocarditis, trombosis séptica, bacteriemia/fungemia persistente>72h a pesar trat correcto, infección tisular profunda): retirada de cateter y tratamiento sistémico 4-6 semanas

Infecciones en el TPH

- **1- 3 sem:**

- Neutropenia grave 7–21 d: gram-positivos (cateter) y gram-negativos, VHS, VRS, y hongos.
- Fiebre no filiada en 60–70% pts.

- **3 sem- 3 meses:**

- CMV, adenovirus, *Aspergillus*, *Candida* .
- Posibilidad neumonia por *P jiroveci* (>riesgo si EICH)

- **> 3m :**

- VVZ, *Aspergillus*, CMV . (>riesgo si EICH crónico).

Infecciones en el paciente sometido a TPH

	Pre injerto (<3 semanas)	Post injerto inmediato (3 semanas a 3 meses)	Post injerto tardío<br (>3="" b="" months)<=""/>
Mucositis	VHS, <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> ,	VHS, <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> ,	VHS <i>Candida spp.</i> ,
Neumonia localizada	Bacterias Hongos	Bacterias., <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP), <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB) . <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	Bacterias, <i>Aspergillus spp.</i> , PCP, <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , VVZ, linfoma asociado a VEB
Neumonia difusa	Virus respiratorios, VHS	CMV, PCP, Virus respiratorios, <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , TB, MAC.	Linfoma asociado a VEB
sinusitis	Bacterias, hongos, virus respiratorios	Bacterias, hongos, virus respiratorios	Bacterias, hongos, virus respiratorios

Infecciones en el paciente sometido a TPH

	Pre injerto (<3 semanas)	Post injerto inmediato (3 semanas a 3 meses)	Post injerto tardío<br (>3="" b="" months)<=""/>
Diarrea	Bacterias (<i>C. difficile</i>), <i>Candida</i> spp.	Bacterias (<i>C. difficile</i>), CMV, Enterovirus	VEB
Hepatitis	Bacterias, VHS, Candidiasis	VHS, CMV, VHH-6, PCP, Candidiasis	VHB, VHC, VEB, VVZ
Esofagitis	<i>Candida</i> spp., VHS,	CMV	
Cistitis hemorrágica	Adenovirus	CMV, adenovirus	BK virus
Nefritis	Bacterias	CMV, adenovirus	BK/JC virus
Afectación SNC	<u>Localizada:</u> bacterias, hongos <u>Difusa:</u> bacterias, VHS, <i>Candida</i> spp.,	<u>Localizada:</u> bacterias, hongos, toxoplasma <u>Difusa:</u> VHH-6, CMV, <i>Cryptococcus</i> spp.,	<u>Localizada:</u> bacterias, hongos <u>Difusa:</u> VVZ
Afectación ocular	<i>Candida</i> spp., hongos filamentosos	CMV, PCP, toxoplasma	VVZ
Aplasia medular	CMV, VHH-6	CMV, VHH-6	Parvovirus, CMV, VHH-6

1. Reactivación VHB en la infección aparente y oculta

- HBsAg+ y cv < 10^{4c} : LMV 6 sem-6m
- HBsAg + y cv > 10^{4c} : LMV hasta fin trat
- HBsAg – y HBcAc + y cv < 10^{2-3} : MTZ cv

Inmunosupresores con > riesgo de causar reactivación:

- Rituximab
- Anti TNF

2. Infecciones por virus respiratorios

Infecciones vías altas (laringitis, croup):
etiología mas frecuente en pediatría

- Adenovirus
- Parainfluenza 1-4

**Infecç. vías altas (Rinitis, Sinusitis,
Faringoamigdalitis, Otitis):
Etiología mas frecuente en pediatría**

- Rhinovirus
- Coronavirus
- Adenovirus
- Respiratorio sincitial (VRS)
- Influenza A y B
- Parainfluenza 1-4
- Metapneumovirus

Presentación clínica en inmunodeprimidos

Alto riesgo de progresión de infección de vías respiratorias altas a neumonía (VRS: 40%)
Factores de riesgo de progresión a neumonía:

- TPH alogénico
- EICH y corticoterapia
- linfopenia

Mortalidad de la Neumonía por VRS, parainfluenzae y adenovirus: $\geq 80\%$
Predisposición a sufrir sobreinfecciones (API)

Respiratory Syncytial Virus Infection in Patients with Hematological Diseases: Single-Center Study and Review of the Literature

Nina Khanna,^{1,2} Andreas F. Widmer,¹ Michael Decker,² Ingrid Steffen,³ Jörg Halter,² Dominik Heim,² Maja Weisser,¹ Alois Gratwohl,² Ursula Flückiger,¹ and Hans H. Hirsch^{1,2}

¹Infectious Diseases and Hospital Epidemiology and ²Hematology, University Hospital Basel, and ³Transplantation Virology and Diagnostic Division, Institute for Medical Microbiology, Department of Medicine, University of Basel, Basel, Switzerland

CID 2008;46 (1 February)

- 2002-07: 34 pts,
- Mortalidad 18%, relacionada con:
 - infecc vias inferiores
 - preengraftment
 - ID grave: <6m TPH; depleción To B <3m; EICH>2; leucopenia; linfopenia; hipogamma

Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Cancer: The Importance of Lymphopenia and Young Age

Chadi M. El Saleeb, MD^{a,b,c,d}, Grant W. Somes, PhD^e, John P. DeVincenzo, MD^{b,c,d,f}, Aditya H. Gaur, MD^a

^aDepartment of Infectious Diseases, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; Departments of Pediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, and Department of Molecular Sciences, Graduate School of Health Sciences, University of Tennessee, Memphis, Tennessee; ^bLeBonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee; ^cChildren's Foundation Research Center, University of Tennessee, Memphis, Tennessee

Pediatrics 2008;121:235-243

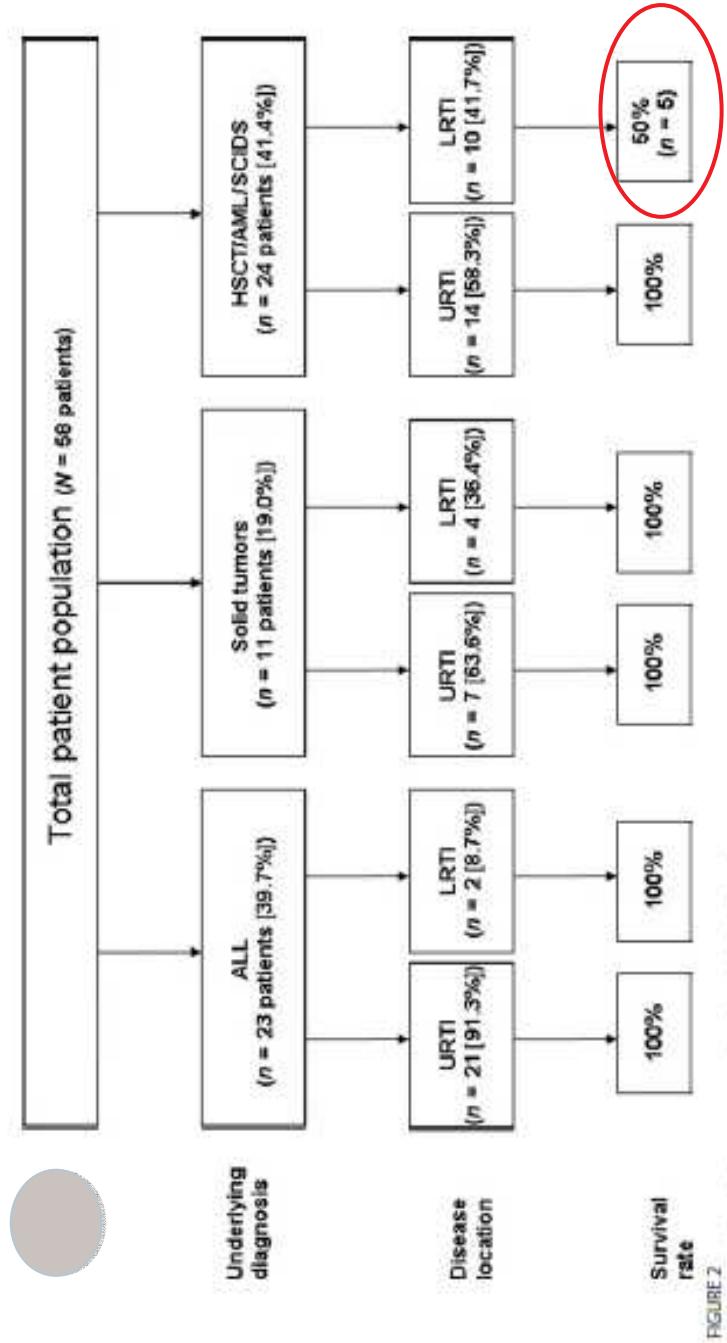


FIGURE 2
Disease severity and outcomes according to underlying diagnosis

TABLE 4 Factors Associated With Death After RSV Disease

Variable	<i>n</i>	Disease, <i>n</i> (%)		OR (95% CI)	Multivariate
		Fatal	Nonfatal		
Age					
>2 Y	41	1 (2.4)	40 (97.6)	12.3 (1.26–120)*	Reference
0–2 Y	17	4 (23.5)	13 (76.5)	—	—
Gender					
Female	22	2 (9.1)	20 (90.9)	Reference	
Male	36	3 (8.3)	33 (91.7)	0.91 (0.14–5.92)*	—
Ethnicity					
White	36	3 (8.3)	33 (91.7)	Reference	
Other	22	2 (9.1)	20 (90.9)	1.10 (0.17–7.16)*	—
Acquisition					
Community	49	3 (6.1)	46 (93.9)	Reference	
Nosocomial	9	2 (22.2)	7 (77.8)	4.38 (0.62–31.0)*	—
Diagnosis					
ALL	23	0 (0.0)	23 (100.0)	—	—
Severe immuno- deficiencies	11	0 (0.0)	11 (100.0)	—	—
HSCT/AML/SCIDS	24	5 (20.8)	19 (79.2)	100% of deaths occurred in this disease category	—
Disease location					
URTI	42	0 (0.0)	42 (100.0)	—	—
ICU	16	5 (31.2)	11 (68.8)	100% of deaths occurred in this disease category	—
Neutropenia at RSV diagnosis					
No	42	4 (9.5)	38 (90.5)	Reference	
Yes	16	1 (6.3)	15 (93.7)	0.63 (0.07–6.14)*	—
Profound neutropenia at RSV diagnosis					
No	47	4 (8.5)	43 (91.5)	Reference	
Yes	11	1 (9.1)	10 (90.9)	1.07 (0.11–10.7)*	—
Lymphopenia at RSV diagnosis					
No	42	2 (4.8)	40 (95.2)	Reference	
Yes	16	3 (18.7)	13 (81.3)	4.62 (0.69–30.7)*	—
Profound lymphopenia at RSV diagnosis					
No	48	2 (4.2)	46 (95.8)	Reference	
Yes	10	3 (30.0)	7 (70.0)	9.86 (1.39–69.8)*	—

Neutropenia was defined as ANC of ≤ 500 cells per mm 3 and profound neutropenia as ANC of ≤ 100 cells per mm 3 . Lymphopenia was defined as ALC of ≤ 100 cells per mm 3 and profound lymphopenia as ALC of ≤ 100 cells per mm 3 .

*Tested with Fisher's exact test. Exact tests were used when observations for individual cells in 2 \times 2 tables were <5 .

— Not done given overall small sample size, uncommon occurrence of outcome variable i.e. death and highly skewed distribution of death by underlying diagnosis and disease location.

Tratamiento infección por VRS: Objetivos

- Inhibir la replicación viral
- Disminuir la inflamación pulmonar
- Tratar la disfunción respiratoria
- Tratar las coinfecciones / sobreinfecciones

Fármacos disponibles

- Ribavirina: VO, IV, AER
- PVZ
- IGIV

Safety and Pharmacokinetics of Palivizumab Therapy in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection

Xavier Sáez-Llorens, MD,* María T. Moreno, MD,* Octavio Ramilo, MD,† Pablo J. Sánchez, MD,† Franklin H. Top Jr., MD,‡ and Edward M. Connor, MD,‡ for the MEDI-493 Study Group

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 23, Number 8, August 2004

TABLE 2. Serious Adverse Events

	5 mg/kg		15 mg/kg	
	Placebo	Palivizumab	Placebo	Palivizumab
No. of children	8	8	21	22
No. of events	2	3	6	5
Children with ≥1 event	2 (25)*	3 (38)	5 (24)	4 (18)
Fever	1	0	0	0
Bradycardia	0	0	1	0
Gastrointestinal hemorrhage	0	1	0	0
Elevated AST	0	0	1	0
Elevated ALT	0	1	0	0
Bronchiolitis	0	0	1	0
Dyspnea	1	1	0	0
Pharyngitis	0	0	1	0
Pneumonia	0	0	2	3
Whooping	0	0	0	1
Eye disorder	0	0	0	1

*Numbers in parentheses, percent.

Palivizumab en niños previamente sanos con infecc por VRS:

- Seguridad
- Eficacia en prevención infecc grave por VRS
- Disminución carga viral traqueal de VRS
- No eficacia en la enfermedad respiratoria baja establecida

Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation

Jharna N. Shah and Roy F. Chemaly

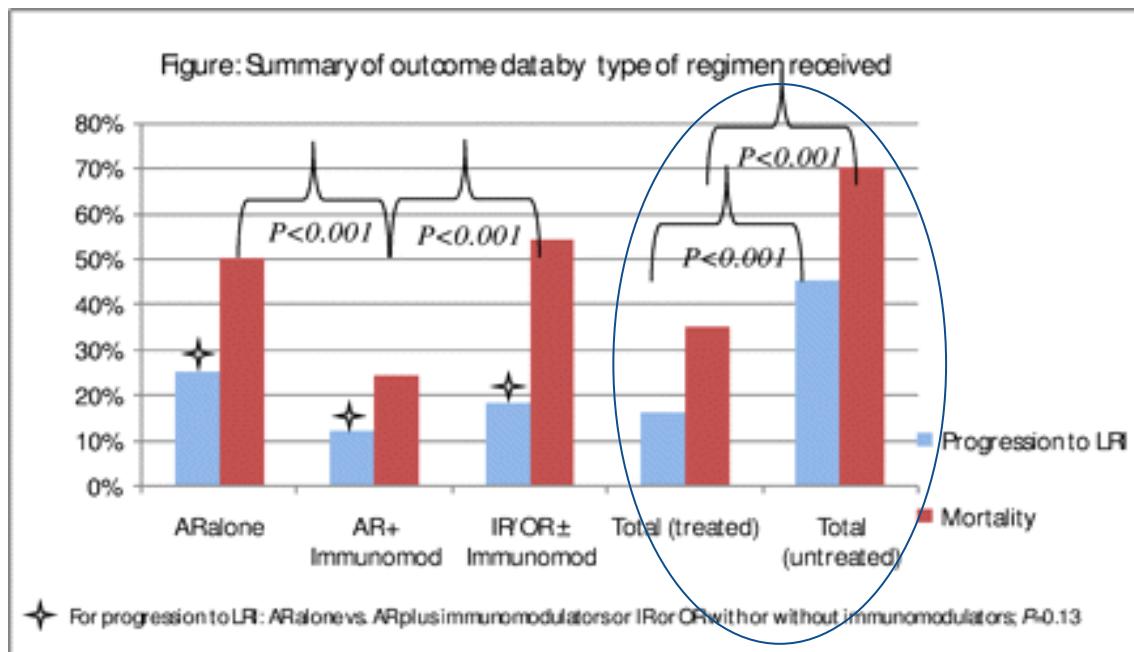


Figure 1. Summary of outcome data by type of regimen received. For progression to LRI: AR alone versus AR plus immunomodulators or IR or OR with or without immunomodulators. $P = .13$. AR indicates aerosolized ribavarin; IR, intravenous ribavarin; and OR, oral ribavarin.

Intravenous Palivizumab and Ribavirin Combination for Respiratory Syncytial Virus Disease in High-Risk Pediatric Patients

Chávez-Bueno, Susana MD*; Mejías, Asunción MD*; Merryman, Ruth A. PharmD†; Ahmad, Naveed MD†; Jafri, Hasan S. MD*; Ramilo, Octavio MD*

Pediatr In Dis J 2007; 26: 1089-93

- 20 male /11 female, median age 23.4 m (October 2001 - July 2005)
- Treated with iv palivizumab: mean dose 14.93 (SD = 0.68) mg/kg.
- 25 pts (80%) also received ribavirin, 22 of whom by aerosolization.
- Baseline: malignancy (n = 15), congenital heart disease (n = 5), and prematurity (n = 5). Included above are 1 cardiac and 6 HSCT
- 18(58%) pts had lower respiratory tract infection, 17 were hypoxemic, 10 required ICU) and 5 were intubated.
- 29 (93.6%) pts survived and 2 died. No adverse events attributed to palivizumab or ribavirin were observed.
- **Conclusions:** Treatment of RSV-infected high-risk children with intravenous palivizumab alone or in combination with ribavirin was well tolerated and associated with decreased mortality compared with previous reports.

Tratamiento infección por VRS

- Controvertido
- Pocos estudios y escaso nº pts
- Estudios en su mayoría retrospectivos
- Ausencia estudios randomizados

Fármacos en desarrollo

- Motavizumab: > afinidad y > actividad
- R1-001: IG-VRS IV
- Inhibidores de fusión: de las membr lipídicas
- ALN-RSV01: interrumpe síntesis proteica

3. Infección por Adenovirus

Se han identificado 52 serotipos patógenos para el hombre, agrupados en 7 subgrupos o familias: A, B, C, D, E, F, G. La enfermedad diseminada es más frecuente en las infecciones causadas por adenovirus de los grupos C, A, B.

Manifestaciones clínicas graves: neumonitis (A, B, C), encefalitis, hepatitis (B, C) a veces fulminante, enf. diseminada. Mortalidad: 60-100%. Otras menos graves: enterocolitis, cistitis hemorrágica (B, C).

Factores de riesgo en TPH: edad (niños), depleción T, EICH, TPH de donante no idéntico y DNE, TPH de SCU.

Adenovirus: monitorización de la infección

Trabajos de T. Lion demuestran que cargas virales en heces > 1 millon copias/g, se correlacionan con viremia una semana después. Así pues el autor recomienda iniciar tratamiento anticipado ante la presencia de dicha carga viral en heces.

Hasta no disponer de dicha monitorización, se recomienda iniciar tratamiento ante cualquier nivel de viremia.

No se ha establecido ningun valor cut off ni tampoco índices logarítmicos para valorar la viremia por PCR. No obstante se recomienda valorar la evolución de la misma, dinamicamente, a partir de cambios de 0,5-1 logaritmos.

Infección por Adenovirus: Tratamiento con Cidofovir

Existen dos patrones terapéuticos utilizados:

- 5mg/kg/dosis/semana, 2 semanas y luego quinzenal
+ Probenecid

- 1mg/kg/dosis 3 días semana + Probenecid:
1,25gr/m² 3h antes y 1h y 8h después de la
administración de CDF.

Cidofovir (CDF) debe administrarse siempre con Probenecid, cuya función es inhibir/disminuir la eliminación tubular renal de CDF, consiguiendo un incremento de sus niveles séricos y una disminución de la concentración urinaria, protegiendo así el túbulo renal y mejorando su biodisponibilidad.

Infección por Adv en TPH

- Serotipos mas frecuentes:
 - C (Ad1, A2, Ad5) y B (Ad 11 y 35)
- Elevada mortalidad a pesar de Cidofovir y Ribavirina
- Necesidad buena respuesta inmunológica celular para la resolución infección.
- Tratamiento: inmunoterapia adoptiva: CTLs

Immune Reconstitution and Clearance of Human Adenovirus Viremia in Pediatric Stem-Cell Recipients

Bianca Heemskerk,¹ Arjan C. Lankster,¹ Tamara van Vreeswijk,¹ Matthias F. C. Beersma,¹ Eric C. J. Claas,¹ Louise A. Veltrop-Duits,¹ Aloys C. M. Kroes,² Jaak M. J. J. Vossen,¹ Marco W. Schilham,¹ and Maarten J. D. van Tol¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Medical Microbiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

- Seguimiento de 48 pts
 - 21/48 (44%) infectados
 - 6/18: 33% viremia
 - 2/6 fallecidos
-
- Rto linfocitario bajo= predictor de viremia
 - Recuperación linfos 1as sem infecc = supervivencia
-
- Tratamiento:
Inmunoterapia adoptiva con CTLs

JID 2005:191 (15 February)

Adenovirus DNA polymerase is recognized by human CD8⁺ T cells

Amita Joshi,¹ Jie Tang,² Melanie Kuzma,² John Wagner,³ Bijoyesh Mookerjee,³ Joanne Filicko,³ Matthew Carabasi,³ Neal Flomenberg³ and Phyllis Flomenberg²

¹Department of Microbiology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, USA

²Department of Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, USA

³Department of Medical Oncology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, USA

Journal of General Virology (2009), 90, 84–94

La administración de CTLs de donantes dirigida a proteinas no estructurales del Adv, sintetizadas en la fase precoz de la infección, previa a la replicación viral, va a reducir la producción de Adv.

CTLs en infecciones virales post TPH

- Preguntas en CTLs:
 - ¿Cuándo administrar?:
profilaxis/preemptive/terapéutico
 - ¿De quién obtenerlas?:
 - Donante original
 - Donante familiar
 - Banco de CTLs
 - ¿Cantidad necesaria?

Podemos generar CTLs frente a múltiples virus: péptido
CVM + vector ADV + línea celular EBV)

Infecciones por Herpes virus

	Presentación clínica	Diagnóstico	Profilaxis	Tratamiento
VHS	gingivoestomatitis, esofagitis, traqueobronquitis, neumonía, hepatitis..	- Cultivo. - PCR.	Si seropositivo pre TPH: Aciclovir: 500mg/m2/dia/8h, del dia -1 hasta la recuperación immunológica	Aciclovir o Foscarnet (4.1)
VVZ	- Varicela - Herpes zóster - Herpes zóster generalizado - Enfermedad diseminada con afectación visceral.	- Cultivo. - PCR.	- <3 d exposición: GGI. - >3d exposición: Aciclovir vo	Aciclovir o Foscarnet (4.2)

Infecciones por Herpes virus

CMV	- asintomática - neumonía intersticial - esofagitis - gastroenteritis - colitis - hepatitis - encefalitis - retinitis	Cultivo PCR. Biopsia	Paciente o donante seropositivo: Aciclovir 1500 mg/m2/dia/8h del dia –1 al +180, en pacientes de alto riesgo (alo-TPH, EIICH, dosis altas de corticoides)	Viremia <u>Tratamiento:</u> Ganciclovir iv (5mg/kg/12h) o Foscarnet iv (60 mg/kg/8h) 2 semanas <u>Mantenimiento:</u> Ganciclovir iv (5mg/kg/dia/dosis, 5 dias a la semana) o Foscarnet iv (90 mg/kg/dia/dosis, 5 dias por semana), o bien Valganciclovir v.o., 2 semanas <u>Enfermedad:</u> Ganciclovir iv 4- 6 semanas o Foscarnet iv 4 semanas y luego si se requiere valganciclovir v.o..
VEB	síndrome linfoproliferativo	PCR biopsia	Control viremia	Rituximab: 375mg/m2 iv 1 vez/sem durante 4 sem.
VHH-6	- Neumonitis - sinusitis - encefalitis - episodios febriles - retraso o supresión del injerto medular.	Cultivo. PCR.	No indicada	Ganciclovir o Foscarnet

5. Infección por VEB

- **Fuente:** donante de cel linfoides
- **Síndromes clínicos:**
 - Relacionados con la primoinfección
(S. Mononucleosis-like)
 - Relacionados con la infección latente + falta de control inmunológico T
(S. Linfoproliferativos)

VEB: Antivirales activos in vitro

- Sólo inhiben la replicación lineal del DNA viral.
- No actividad en formas latentes episomales virales de las cel infectadas que replican usando enzimas celulares
- Eficacia demostrada en la leucoplaquia oral vellosa .
- **Aciclovir:** inhibidor competitivo de la DNA-polimerasa viral. Requiere timidín kinasa para que aciclovir monofosfato pase a trifosfato.
- **Foscarnet:** inhibidor no competitivo de la DNA polimerasa viral. No requiere activación intracelular
- **Ganciclovir**

Síndromes linfoproliferativos asociados a VEB

- Linfoma Burkitt
- Linfoma Hodgkin
- VIH → LNH
 - tumor músculo liso (leiomiomas, leiomiosarcoma)
 - leucoplaquia oral vellosa
- **Sd. linfoproliferativo postrasplante**
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfohistiocitosis hemofagocítica
- Carcinoma nasofaríngeo
- **Linfoma células T**
- Linfoma angiocéntrico nasal

Síndrome linfoproliferativo post-trasplante

- Proliferación linfoide descontrolada de cel B infectadas por VEB y posterior desarrollo de anomalías citogenéticas
- **Fc de riesgo:**
 - Primoinfección
 - carga viral elevada
 - depleción cel T
- **Tratamiento:**
 - Reducción inmunosupresión
 - Rituximab (anticipado/dirigido)
 - Q local
 - Inmunoterapia adoptiva: Infusión cel T donante

6. IFI: Situación actual en pediatría

- > frecuencia y gravedad en las últimas décadas
- Incremento nº pacientes susceptibles
- Emergencia nuevos géneros/especies fúngicas
- CI y AI: IFIs más frecuentes
- Elevada mortalidad: CI 16-31%, AI 77%

- Nuevos fármacos para profilaxis
- Nuevos procedimientos diagnósticos
- Avances en inmunomodulación
- Nuevos fármacos y esquemas terapéuticos

Manejo de la IFI

1. Corrección fc riesgo: - exposición ambiental
- patología de base
- inmunosupresión

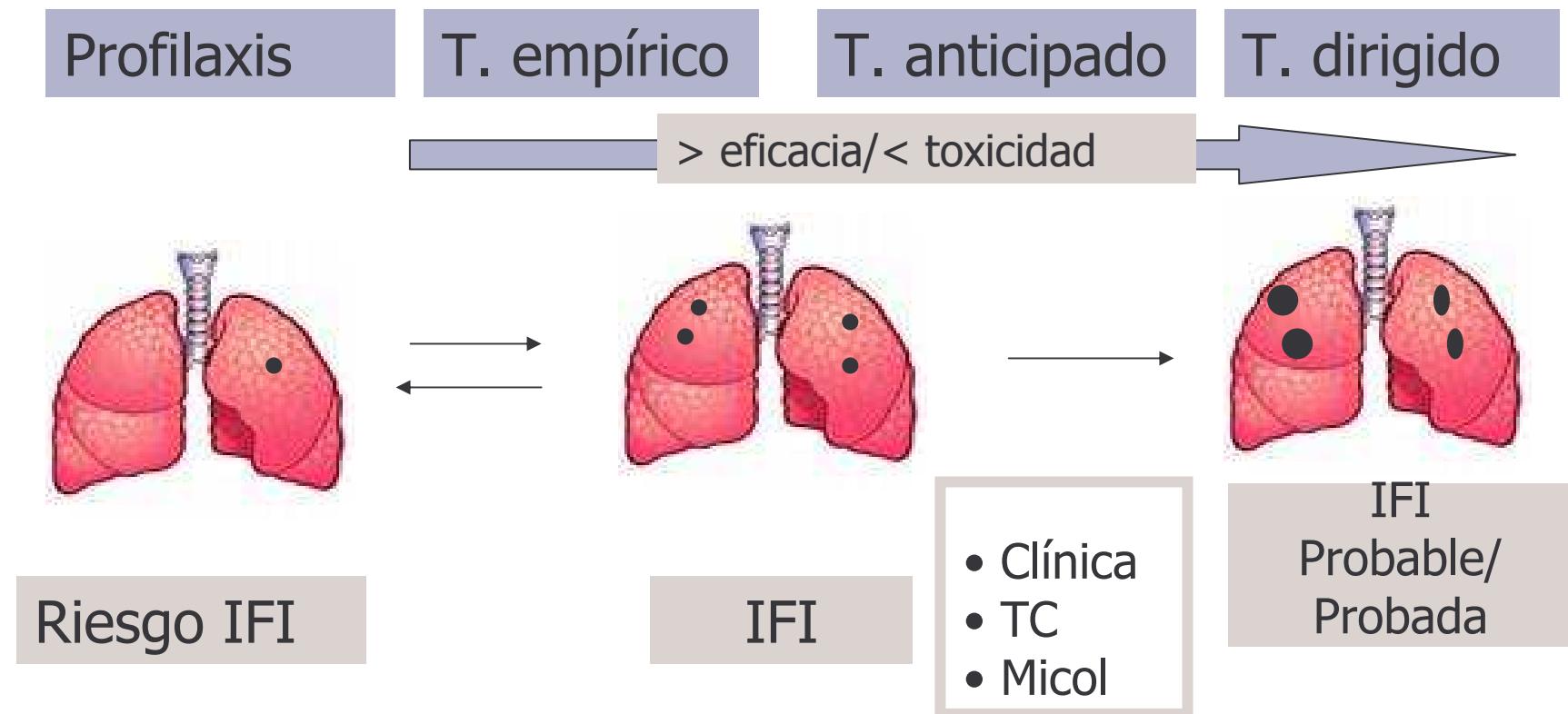
2. Profilaxis

3. Diagnóstico precoz: 1. Estratificar el riesgo
2. Clínica/Imagen/Micología



4. Tratamiento precoz: 1. Empírico (fiebre)
2. Anticipado (TC, micología)
3. Dirigido

Estrategias de prevención y tratamiento



DNAemia precede al GM una media de 49 días

Tratamiento empírico vs tratamiento anticipado

- No diferencia en mortalidad global
- > incidencia IFI en anticipado
- Trat anticipado fallido si neutropenia > 15dias: x3 IFIs
- Tratamiento anticipado fallido si incidencia IFI < 10% (< VPP del GM)
- > experiencia con trat empírico (estudios suman 6027 pts) vs. anticipado (697 pts)
- Estrategia + frecuente: empírico + anticipado

Goldberg E, Eur J Cancer 2008; 44:2192-03

Maertens J, JAC 2009, 63 (1)

Cordonier, CID 2009, 48:1042-50.

Hebart H, BMT 2009; 43:553-61



No existe una estrategia única para todos:
- Depende del tipo de paciente
- Depende de la profilaxis
- Se requieren más estudios

Table 3. Factors Influencing Decision Making of Antifungal Therapy in Leukemia Patients with Documented or Presumed Invasive Fungal Infection (IFI)

<u>Risk of nephrotoxicity</u> (eg, higher patient age, concomitant nephrotoxic drugs, or renal impairment)
<u>Liver dysfunction</u>
<u>Ability for oral medication</u> —gastrointestinal function (mucositis, nausea, and vomiting)
Active leukemia and plans for hemopoietic transplant
Type of chemotherapy (remission induction vs consolidation vs palliation)
<u>Type of fungus</u>
<u>Site of infection</u> (eg, central nervous system disease)
<u>Certainty of diagnosis</u>
<u>Interactions of concomitant drugs with antifungals</u>
Infected hardware or catheters
<u>Prior antifungal exposure</u> (risk of cross-resistance or tolerance with azoles)
Refractory IFI and number of previously failed regimens
Patient's preference and ability to pay for oral antifungals
Immunosuppression and reconstitution (timing and intensity of immunosuppression)
Concomitant infections (cytomegalovirus or bacteria) and their treatment
<u>Patient's compliance</u>
<u>Outpatient vs inpatient treatment</u>

Fc que intervienen en la elección del tratamiento

Terapia Antifúngica Actual: Bases

Pruuebas diagnósticas

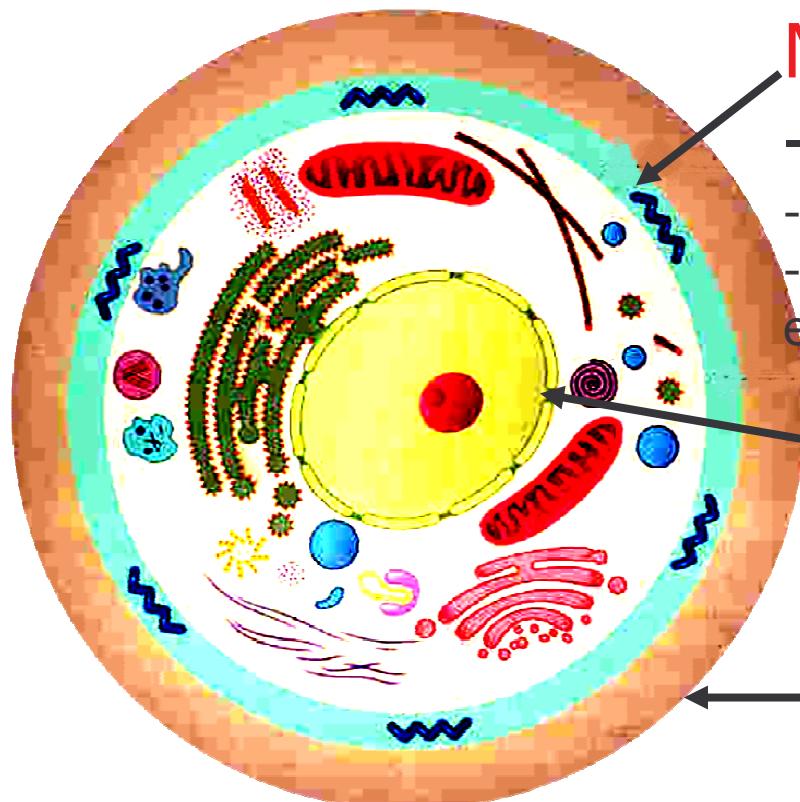
ABL

Triazoles

Equinocandinas

Combinaciones

Dianas de la Terapia Antifúngica



Membrana celular

- Polienos: Unión ergosterol
- Azoles: inhib. síntesis ergosterol
- Alilaminas (terbinafina): inhiben paso de escualeno a lanosterol

Síntesis DNA

- 5-Fluocytosina

Pared celular

- Equinocandinas: inhib. Síntesis glucano

Espectro de actividad

Table 1. Antifungal spectrum of activity against common fungi.

Organism	AmB ^a					Antifungal agent			
		Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
<i>Aspergillus</i> species	+	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. flavus</i>	±	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. niger</i>	+	-	±	+	+	+	+	+	-
<i>A. terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>Candida</i> species	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	±	±	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	±	+	+	+	+	+	±
<i>C. lusitaniae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+	±	±	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b	-
<i>Blastomycetes</i>	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b	-
<i>Histoplasma</i> species	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b	-
<i>Fusarium</i> species	±	-	-	+	+	-	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	+	-	±	+	+	-	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	-	±	+	-	-	-	-
Zygomycetes	±	-	-	-	-	-	-	-	-

Farmacocinética

Table 2. Comparative pharmacokinetics of the antifungal agents.

Pharmacokinetic parameter	Antifungal agent								Flucytosine
	Amb	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itri ^a	Vor	Pos	
Oral bioavailability, %	<5	<5	<5	<5	95	50	96	ND	<5
Food effect	NA	NA	NA	NA	NE	ES	ES	Food	NA
Distribution									NE
Total C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	0.5-2	4	131	0.1	0.7	11	4.6	7.8	0.24
AUC, $\text{mg} \times \text{h/L}$	17	43	14	555	400	29.2	20.3	8.9	80
Protein binding, %	>95	>95	>95	>95	10	99.8	58	99	62
CSF penetration, %	0-4	<5	<5	<5	>60	<10	60	NR	4
Vitreal penetration, % ^{c,d}	0-38 ^{c,d}	0-38 ^{c,d}	0-38 ^{c,d}	0-38 ^{c,d}	28-75 ^{c,d}	10 ^c	38 ^c	26 ^{c,d}	75
Urine penetration, % ^e	3-20	<5	<5	4.5	90	1-10	<2	<2	49 ^d
Metabolism	Minor Hep	Unk	Unk	Unk	Minor Hep	Hep	Hep	Hep	Minor intestinal
Elimination	Feces	Unk	Unk	Unk	Urine	Hep	Renal	Feces	Renal
Half-life, h	50	30	173	100-153	31	24	6	25	3-6

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Toxicidad

Table 6. Comparative toxicities of antifungal agents.

Type of toxicity	Antifungal agent											
	Amb	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Hepatic	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	++
Nephrotic	++++	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	
Hematologic	+	+	+	+	NR	NR	NR	NR	NR	+	+	+++
Infusion-related	+++	+++	+++	++	-	-	-	NA	+	+	+	NA
Electrolyte abnormalities ^a	+++	++	++	++	NR	+	+	NR	+	+	NR	+

NOTE. Plus signs indicate degree of toxicity: +, mild; ++, moderate; and +++, severe. ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; Amb, amphotericin B; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; LAB, liposomal amphotericin B; NA, data not available because of a lack of formulation; NR, not reported; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [5, 37, 41, 45, 47, 51, 52, 54, 58, 70, 111-118].

^a Includes hypokalemia and hypomagnesemia.

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Requerimiento ajuste dosis por disfunción orgánica

Table 3. Suggested dose modifications for antifungal agents, by type of organ dysfunction.

Type of organ dysfunction	Antifungal agent											
	AmB	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Hepatic	None	None	None	None	None	None	Decrease dose for mild-to-moderate cirrhosis	None	None	Decrease dose for moderate insufficiency	None	None
Renal	None	None	None	None	Decrease dose	Caution with iv preparation for ClCr <30 mL/min	Caution with iv preparation for ClCr <50 mL/min	None	None	None	Decrease dose	

NOTE. ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; AmB, amphotericin B; ClCr, creatinine clearance; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; LAB, liposomal amphotericin B; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [37, 41, 45, 47, 54, 80, 81, 90, 92].

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Azoles: interacciones

Table 4. Summary of azole-mediated cytochrome P450 drug-drug interactions.

Drug mechanism	Flu	Itr	Pos	Vor
Inhibitor				
2C19	+			+++
2C9	++	+		++
3A4	++	+++	+++	++
Substrate				
2C19				+++
2C9				+
3A4		+++		+

NOTE. Plus signs indicate degree of activity: +, minimal activity; ++, moderate activity; and +++, strong activity. Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [37, 41, 45, 95, 96].

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Voriconazol: interacciones

Tabla 3. Principales interacciones medicamentosas de voriconazol

Tipo de interacción	Recomendación
<i>El fármaco disminuye los niveles de voriconazol</i>	
Carbamazepina	Contraindicado
Rifampicina	Contraindicado
Barbitúricos de acción prolongada	Contraindicado
<i>Voriconazol incrementa las concentraciones del fármaco</i>	
Astemizol	Contraindicado
Cisaprida	Contraindicado
Ciclosporina	Reducir dosis a la mitad y monitorizar niveles
Alcaloides ergotamínicos	Contraindicado
Omeprazol	Reducir dosis a la mitad
Quinidina	Contraindicado
Sirolimus	Contraindicado
Tacrolimus	Reducir la dosis dos tercios y monitorizar las concentraciones
Terfenadina	Contraindicado
Warfarina	Monitorizar el tiempo de protrombina
<i>El fármaco disminuye los valores de voriconazol y voriconazol incrementa concentraciones del otro fármaco</i>	
Rifabutina	Contraindicado
Fenitoína	Doblar dosis de voriconazol y monitorizar niveles de fenitoína
<i>Voriconazol probablemente incrementa los valores del fármaco</i>	
Estatinas	Monitorizar los efectos y considerar una reducción en las dosis cuando se añade voriconazol
Alcaloides de la VINCA	
Sulfonilureas	
Bloqueadores de los canales del calcio	
Benzodiacepinas	

Adaptado de ref. 4

Monitorización C plasmáticas

Table 5. Serum drug concentration monitoring for antifungal agents.

Antifungal agent	Serum drug concentration monitoring ^a	Target range	Timing of sample
Amphotericin B ^b	No	NA	NA
Flucytosine	Yes (because of toxicity)	<100 µg/mL	Peak 2 h after dose
Fluconazole	No	NA	NA
Itraconazole	Yes (to ensure absorption and efficacy)	>0.5 µg/mL	Trough after 7 days of therapy
Voriconazole	Yes (because of variable metabolism, toxicity and drug interactions, and potentially pediatrics)	2–6 µg/mL	Trough after 7 days of therapy
Echinocandins	No	NA	NA

NOTE. The recommendations in this table represent expert opinion and have not been validated in prospective clinical trials. NA, not applicable. Data are derived from [109, 110].

^a Serum drug concentration monitoring may be considered to monitor for efficacy and/or toxicity.

^b Includes lipid preparations.

Recomendaciones Terapéuticas

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

Neonatal candidiasis	AmB-d 1 mg/kg daily (A-II); or fluconazole 12 mg/kg daily (B-II) for 3 weeks	LFAmB 3–5 mg/kg daily (B-III)	A lumbar puncture and dilated retinal examination should be performed on all neonates with suspected invasive candidiasis. Intravascular catheter removal is strongly recommended. Duration of therapy is at least <u>3 weeks</u> . LFAmB used only if there is no renal involvement. Echinocandins should be used with caution when other agents cannot be used.
----------------------	--	-------------------------------	---



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

**Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología
Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis
invasiva**

C. Figueras^{a,*}, C. Díaz de Heredia^b, J.J. García^c, M. Navarro^d, J. Ruiz-Contreras^e,
R. Rossich^f, J. Rumbao^g, M.A. Frick^a y E.M. Roselló^h, en representación del grupo de
estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología
Pediátrica (SEIP)◊

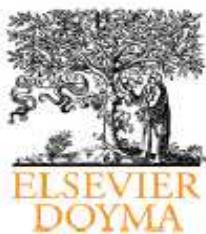
Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

IDSA Guidelines for Aspergillosis • CID 2008;46 (1 February)

Thomas J. Walsh,^{1,a} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,¹³ Raoul Herbrecht,¹⁴ Dimitrios P. Kontoyannidis,³ Kieren A. Marr,⁵ Vicki A. Morrison,^{6,7} Brahm H Segal,⁸ William J. Steinbach,⁹ David A. Stevens,^{10,11} Jo-Anne van Burik,⁷ John R. Wingard,¹² and Thomas F. Patterson^{4,a}

Table 2. Summary of recommendations for the treatment of aspergillosis.

Condition	Therapy ^a		Comments
	Primary	Alternative ^b	
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established ^c), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease ^d), itraconazole (dosage depends upon formulation) ^e	Primary combination therapy is not routinely recommended based on lack of clinical data; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole is 5–7 mg/kg IV every 12 h and for caspofungin is 50 mg/m ² /day; limited clinical experience is reported with amidulafungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined; indications for surgical intervention are outlined in table 3



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Infecciones fúngicas invasivas emergentes

F. Álvez^{a,*}, C. Figueras^b, E. Roselló^c y en representación del Grupo de Trabajo de Infecciones Fúngicas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

^aServicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^bUnidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^cServicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

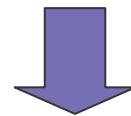
- Zygomicosis: ABL (7-10 mg/kg/d) + Posa
- Fusariosis: ABL + Vcz
- *S. prolificans*: Vcz + Terbinafina

Recomendaciones Tratamiento de la IFI

- Importancia prevención
- Importancia diagnóstico y tratamiento precoz
- Terapia combinada en Aspergilosis:
gravedad/SNC/endocarditis/ t. rescate
- Terapia combinada en IFI por hongos emergentes
- Importancia de la reducción de la
inmunosupresión
- Importancia de la cirugía
- Inmunomodulación/Inmunoterapia

Infección en el paciente con cancer: Importancia del Tratamiento individualizado

- Escenarios diferentes y complejos
- Consideraciones farmacológicas y del paciente
- Comorbilidad importante y variable
- Las Guías terapéuticas no son normas



Maximizar eficacia del tratamiento
Atender a las necesidades del paciente



Gracias !

www.upiip.com

Profilaxis anti IFI

- Frente a Candida:
 - 1-100 d aloTPH
 - Inducción intensiva LAM
- Frente a Aspergillus:
 - TPH si AI previa
 - previsión neutropenia >2sem
 - neutropenia prolongada previa TPH
- Frente Aspergilus con Posaconazol:
 - $\geq 13^{\text{a}}$ en QT intensiva en LAM y SMD

Antifúngicos: Dosificación en Pediatría

Infección fúngica invasiva (IFI): actualización

C. Figueras¹, C. Diaz de Heredia², ML Navarro³ E. Roselló⁴, y F. Alvarez⁵

Tabla VI. Dosificación antifúngicos en el tratamiento de la IFI.

fármaco	candidemia candidiasis diseminada	infección por hongos filamentosos
Fluconazol	5-10 mg/kg/día IV	No indicado
Caspofungina	75 mg/m ² /dosis IV 1er día 50mg/m ² /día IV días sucesivos	75 mg/m ² /dosis IV 1er día 50mg/m ² /día IV días sucesivos
Voriconazol (Formulación oral: en ayunas)		Niños de 2 a 12 años: 7mg/kg/dosis/12h IV 200mg/12H VO sin dosis de carga Niños de 12 a 16 años: IV: 6mg/kg/12h primer dia y luego 4mg/kg/12h VO en <40kg: 200mg/12 h el primer dia y seguir con 100mg/12h. VO en >=40kg: 400mg/12 el primer dia y seguir con 200 mg/12h.
Posaconazol (Oral, con las co- midas)		Niños <15kg: 6mg/kg/12h VO 15-19,9kg: 100mg/12h VO 20-33,9 kg: 200mg/12h >= 34 kg: 400mg/12h
Anf B liposómica	3-5 mg/kg/día IV	5 mg/kg/día IV