



Actualización en Leucemia Mieloide Aguda

Hospital de Clínicas. Cátedra Hematología

LAM tratamiento de complicaciones infecciosas y profilaxis

Asistente de Cátedra

Enfermedades Infectocontagiosas

31-8-11

Dra. Jimena Prieto





¿Por qué son pacientes de Riesgo?

1) Neutropenia

- Severidad
- Duración

– Alto riesgo

2) Disrupción de barrera cutáneo mucosa por tratamiento PQT, radioterapia

3) Deterioro por la enfermedad maligna subyacente



Enfermedad/Tratamiento

Adaptada de NCCN

NIVEL DE RIESGO	ENFERMEDAD/ TRATAMIENTO	FIEBRE Y NEUTROPENIA CATEGORIA DE RIESGO
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> • PQT estándar para Tumores Sólidos • Neutropenia prevista menor de 7 días 	BAJO
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> • Auto TMO • Linfoma • Mieloma • LLC • Análogos de las Purinas (Fludarabina – 2-CDA) • Neutropenia prevista entre 7 y 10 días 	Generalmente ALTO, pero algunos expertos sugieren modificaciones según el estado del paciente Análogos de purinas, como agente único. Combinado con regimenes intensivos, ALTO.
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> • Alo TMO • LA: inducción, consolidación • Alemtuzumab • EIVH con altas dosis de corticoides • Neutropenia prevista > 10 días 	Generalmente ALTO, pero varía significativamente según duración de neutropenia, agentes inmunosupresores y estado de enfermedad de base



NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN Guidelines™ Version 2.2011
Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

OVERALL INFECTION RISK IN CANCER PATIENTS ^a	DISEASE / THERAPY EXAMPLES ^b	FEVER & NEUTROPENIA RISK CATEGORY (See FFV-3)	ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS ^{c, d, e, f, g, h}
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Standard chemotherapy regimens for most solid tumors • Anticipated neutropenia less than 7 d 	Low	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial - None • Fungal - None • Viral - None unless prior HSV episode
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Autologous HSCT • Lymphoma • Multiple myeloma • CLL • Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, 2-CdA) • Anticipated neutropenia 7 to 10 d 	Usually HIGH, but some experts suggest modifications depending on patient status. Purine analogs, intermediate risk when used as single agents; when combined with intensive chemotherapy regimens, the risk converts to high.	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis • Fungal - Consider fluconazole during neutropenia and for anticipated mucositis • Viral - During neutropenia and at least 30 d after HSCT
High	<ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic HSCT including cord blood • Acute leukemia <ul style="list-style-type: none"> ➢ Induction ➢ Consolidation • Alemtuzumab therapy • GVHD treated with high dose steroids • Anticipated neutropenia greater than 10 d 	Usually HIGH, but significant variability exists related to duration of neutropenia, immunosuppressive agents, and status of underlying malignancy	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis • Fungal - See INF-3 • Viral - during neutropenia and at least 30 d after HSCT • Consider penicillin and TMP/SMX (GVHD)



Estratificación de Riesgo para *Aspergillus* Invasiva (SEIMC)

Grupos de riesgo para aspergilosis y otros hongos filamentosos en pacientes oncohematológicos

Riesgo	Entidad	Profilaxis	Tratamiento empírico	Tratamiento anticipado
Bajo riesgo	Neutropenia < 7 días Mieloma múltiple Linfoma TPH autólogo	No	No	No
Riesgo moderado	Neutropenia 7-14 días LMA consolidación Alo-TPH < 40 años, HLA idénticos	Considerar ^a	Sí	Sí
Riesgo alto	Neutropenia > 14 días Inducción/rescate LMA/SMD Alo-TPH Alo-TPH cordón EICH	Sí	Sí	Sí

EICH: enfermedad injerto contra huésped; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

^a Considerar factores de riesgo añadidos: esteroides a dosis altas (≥ 2 mg/kg) y prolongado (> 2 semanas), análogos de purinas o alentuzumab, selección de CD34 y depleción de células T.

Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454 . In press



DIVERSAS ESTRATEGIAS

1. Profilaxis PRIMARIA
2. Profilaxis SECUNDARIA
3. *Pre-emptive therapy*
4. Tratamiento EMPIRICO
5. Tratamiento EMPIRICO DIRIGIDO
6. Tratamiento ESPECIFICO





ANTIMICROBIANOS PROFILAXIS Y TRATAMIENTO





- **En los últimos años:**
 - **Cambios en el espectro bacteriano de las infecciones**
 - **Aumento incidencia microorganismos grampositivos**
 - **Cambio en los patrones de sensibilidad microbiana**





Microorganismos

Gram +	Gram-
ECN	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible, SAMR	<i>Enterobacter sp</i>
<i>Enterococcus sp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter sp</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID s* **2011**;52(4):e56–e93





Profilaxis Primaria

- ATB
 - Últimos estudios muestran que disminuye mortalidad
 - Fluorquinolonas (BI)
 - Levofloxacin 500 mg v/o dia (más riesgo de mucositis)
 - Cirprofloxacin 500 mg v/o cada 12 horas
 - Inicio : el día que se inicia la PQT .
 - Suspendo: con la recuperación medular o con el inicio de fiebre.
 - Se sugiere monitorización de emergencia de resistencia antimicrobiana.(All)

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* **2011**;52(4):e56–e93





Plan Antimicrobiano empírico

- Parenteral, hospitalizado
- En la actualidad de preferencia
 - Betalactámicos
 - Con cobertura sobre los cocos gram positivos
 - Estables frente a las betalactamasas de los bacilos gram negativos en el neutropénico





Tratamiento empírico

- Monoterapia con antimicrobiano antipseudomonas(AI)
 - Piperacilina- Tazobactam (AI)
 - Meropenem, Imipenem (AI)
 - Cefepime (AI)
- } IDSA 2011

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* **2011**;52(4):e56–e93





Betalactámico ¿cuál elegir?

ATB	Ceftazidime	Piperacilina Tazobactam	Cefepime	Carbapenems (Meropenem/ Imipenem)
ESPECTRO DE ACCION	BGN. Poca cobertura cocos gram +	Cocos gram+, BGN (invitro actividad frente a BLEE), anaerobios	Cocos gram +(<i>Staphylococcus aureus metilino sensible</i> . <i>Streptococcus pneumoniae</i>) BGN- (gran nº portadoras de BLEE)	Mayor efectividad frente a BLEE.
INDUCCIÓN DE RESISTENCIA	Con su uso se evidenció resistencia a enterobacterias	Con su uso se evidenció resistencia a enterobacterias	Baja predisposición de seleccionar cepas resistentes	Baja predisposición de seleccionar cepas resistentes
PERFIL DE SEGURIDAD	Seguro	Seguro	Discordancias en cuanto a seguridad	Seguro





Betalactámico antipseudomonas

¿Cuál elegir?

- Las pruebas actuales apoyan el uso de piperacilina-tazobactam en lugares donde los perfiles de resistencia a los antibióticos no autorizan el uso empírico de carbapenemes.
- Existe evidencia de mayor mortalidad con el uso de cefepime, particularmente se postula el no uso de éste como monoterapia en pacientes.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 11. Art. No.: CD005197. DOI: 10.1002/14651858.CD005197

Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7: 338–48.





- Por perfil de seguridad
- Por espectro de acción
 - Adaptado a nuestro medio
 - Ante la ausencia de factores de riesgo que nos hagan presumir resistencia antimicrobiana
 - Tiempo hospitalización
 - Hospitalización previa
 - Colonización-infección previa
 - Endemia de la unidad
 - Antibioticoterapia previa

Piperacilina Tazobactam





Piperacilina Tazobactam

- ATB tiempo dependiente ($t > CIM$)
 - Se beneficia de Infusión prolongada
 - 3 horas o continua
- Dosis 4,5 gr i/v cada 6 horas
- Puede dar falsos positivos en la dosificación del galactomanano





- Ante la presencia de factores de riesgo para microorganismos multirresistentes
 - Tiempo hospitalización
 - Hospitalización previa
 - Colonización-infección previa
 - Endemia de la unidad
 - Antibioticoterapia previa
 - Inestabilidad del paciente

Carbapenem



Carbapenem

- Meropenem
 - Se beneficia infusión prolongada 3 horas
 - Dosis 1 gr i.v. cada 8 horas
 - Control: plaquetopenia
- Imipenem/cilastatina
 - 500 mg i.v. cada 6 horas





¿Cuándo debo agregar un Glucopéptido?

- Vancomicina (AI)
 - inestabilidad hemodinámica,
 - sospecha de infección relacionada al dispositivos intravasculares
 - Infección de piel y partes blandas,
 - ¿¿neumonía??
 - En nuestro medio no.
 - Dosis
 - Vancomicina 15 mg/ kg cada 12 horas
 - Infusión lenta

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* **2011**;52(4):e56–e93





Tratamiento empírico dirigido

- Adaptado a hallazgos microbiológicos
- En nuestro centro
 - Cultivo BGN no fermentador
 - Acinetobacter sp??
 - Agregar colistin al plan inicial
 - Dosis: 100 mg i.v. cada 8 horas





Tratamiento específico

- SAMR
 - Vancomicina
 - si CIM < 2.
 - Monitoreo de vancominemia.
 - Linezolid
- Enterococo vanco resistente
 - Linezolid
 - Daptomicina





ATB	DOSIS	ESPECTRO DE ACCIÓN
VANCOMICINA	15 mhg /kg cada 12 horas	Cocos Gram+, excepto EVR
LINEZOLID	600 mg v.o. cada 12 horas (equivalente i.v.)	Coco Gram+ incluido EVR Efectos adversos: plaquetopenia
DAPTOMICINA	4-6 mg/kd i.v.	Cocos Gram+





- Microorganismo productor de BLEEs
 - Carbapenem

- BGN productor de carbapenemasa (ej. KPC)
 - Adecuado a foco infeccioso
 - Biterapia





Duración del tratamiento

- Si el paciente tiene un foco clínico definido
 - Determinada por el foco infeccioso
 - Hasta recuperación medular
 - > 500 neutrófilos (BIII)
- Sin foco definido
 - Hasta recuperación medular
 - > 500 neutrófilos (BII)
- Alternativa
 - Agregar quinolonas una vez que el paciente esté estable, hasta la recuperación medular (CIII)

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* **2011**;52(4):e56–e93





En suma

- Indicado profilaxis ATB con FQ (BI)
 - Hasta recuperación medular
- Plan ATB empírico de elección
 - Piperacilina tazobactam (AI)
 - Hasta recuperación medular.
 - Determinado por foco infeccioso
- Vancomicina no de inicio sino en situaciones puntuales.
- Adecuar plan ATB a hallazgos microbiológicos.





ANTIMICÓTICOS

Profilaxis y tratamiento





Profilaxis primaria

- *Aspergillus sp*
 - Posaconazol
 - 200 mg v.o. tres veces día.
 - Activo: *Aspergillus sp*, *Candida sp*, *Zigomicetos sp*, y *Criptococo neoformans*
 - Monitorizar niveles en sangre
 - Duración:
 - hasta recuperación medular.
 - > 500 neutrófilos
 - 0 hasta el inicio del tratamiento empírico específico

Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454. In Press





Profilaxis frente a *Aspergillus* en LMA/SMD inducción/rescate

Fármaco	IDSA	ECIL	SEQ-AEHH	NCCN	SEIMC
Posaconazol	A-I	A-I	A-I	1	A-I
Voriconazol		ND	ND	2-B	ND
Itraconazol ^a	B-I	C-I	B-I		B-I
Micafungina		ND	C-I	1 ^a	ND
AmB-L		C-I	B-I	2-B	B-I
AmB-L nebulizada		B-I	B-I		B-II

.Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454.
In press





Profilaxis secundaria

- En pacientes que ya presentan antecedentes de infección fúngica y van a ser expuestos a nuevos ciclos de inmunosupresión
 - *Aspergillus* sp
 - En pacientes con AP de Aspergilosis invasiva (AII).
 - Neutropenia anticipada > 2 semanas (CIII)
 - Uso de citarabina a altas dosis
 - Respuesta parcial a tratamiento antifúngico previo.
 - Posaconazol
 - Voriconazol
 - Duración
 - Por el período que dure la inmunosupresión

.Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454.In press





Tratamiento empírico vs. preemptive therapy

TRATAMIENTO EMPÍRICO	PREEMPTIVE THERAPY
Tratar todo paciente con sospecha de enfermedad fúngica	Sólo tratar pacientes que tienen elementos para clínicos que indiquen enfermedad fúngica
Más efectos adversos.	Menos efectos adversos.
Aumenta niveles de resistencia	Menores niveles de resistencia
Menor índices de Aspergilosis invasiva	Mayor índice de Aspergilosis invasiva
Más seguro su utilización en pacientes con alto riesgo: LAM fase de inducción-remisión	Más seguro su indicación en pacientes con menor riesgo: LAM luego de la PQT de consolidación





Preemptive therapy

- Es una alternativa al tratamiento empírico antimicótico. (BII)
- **Infección establecida sin manifestación clínica**
- **Cómo nos guiamos?**
 - Parámetros paraclínicos
 - TC de senos faciales y Torax
 - Serología para infección fúngica
 - Galactomanano





- Conducta
 - 1) TC normal, galactomanano $< 0,7$ ng/ml
 - Conducta expectante con respecto al tratamiento antifúngico
 - 2) TC anormal o galactomanano $> 0,7$ ng/ml
 - Iniciar tratamiento antifúngico
 - Formulación lipídica AmB (AI)
 - Voriconazol (All)
 - 3) Si TC senos faciales es patológica
 - Pensar en otras micosis.
 - mucorales





Tratamiento empírico

- Antimicótico
 - En pacientes de alto riesgo con fiebre persistente al 4 -7 día. (AI)
 - Si Galactomanano positivo, compromiso pulmonar
 - Plantear *Aspergillus* sp
 - Tratamiento voriconazol (AI)
 - Si TC senos faciales patológica
 - No descarto mucorales
 - Tratamiento
 - » Anfotericina B liposomal (AI)
 - » Cirugía (con criterio oncológico)
 - Si no responde a tratamiento con Anfo B
 - Caspofungina (descrito como rescate)





Tratamiento antimicótico dirigido

- Aspergilosis invasiva
 - Precocidad del tratamiento es un factor pronóstico fundamental
 - Voriconazol (AI)
 - AmB liposomal (AI)
 - Caspofungina (CII)
- Tratamiento de rescate
 - Cambiar de grupo terapéutico o combinación de antifúngicos
 - Caspofungina (BII)
 - Posaconazol (BII)
 - Itraconazol (BII)

.Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454.In Press
N Engl J Med, Vol. 347, No. 6





Tratamiento antifúngico en AI (Aspergilosis invasiva)

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
Voriconazol	A-I	A-I	A-I
AmB-L	A-I	B-I	A-I ^a
ABCL		B-II	ND
Caspofungina		C-II	C-II
Micafungina			ND
Itraconazol		C-III	D-III ^b
Posaconazol		ND	ND
Combinación	B-II	D-III	C-III ^c

.Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454. In press





- Duración
 - Individualizados
 - No es posible recomendación general
- Siempre intentar reducir factores de riesgo para neutropenia
 - Disminuir agentes inmunosupresores, corticoides
 - Uso de factores estimulantes de colonia(All)

.Fortún J. et al /EnfermInfeccMicrobiolClin.2011;29(6): 435-454. In Press





Tratamiento antimicótico dirigido

- Candidemia
- 1) - Hemodinamicamente inestables
 - En PX con azoles
 - Candina. Casopofungina a dosis habituales (All)
 - AmB liposomal (All)
 - Por riesgo de *Candida* resistente a Fluconazol
- 2) -Hemodinamicamente estables
 - Sin Px con azoles
 - . Fluconazol: 800 mg v.o. día (12 mg /kg)
 - . 400 mg v.o. día (6 mg/kg)

Duración

Candidemia no complicada

- 14 días luego de HC negativo.

AmB liposomal	AmB	Voriconazol	Caspofungina
3 mg/kg/ día	0,7 a 1 mg/kg día hidratación pre y post Anfo	Dosis carga 6 mg/kg cada 12 horas i/v, 400 mg v/o cada 12 horas ; Mantenimiento: 4 mg/kg cada 12 horas; 200 mg v/o cada 12 horas	Dosis carga: 70 mg. i/v Mantenimiento : 50 mg i/v
Amplio espectro: <i>Aspergillus sp</i> , <i>Zygomyceto</i> , <i>Criptococo neoformans</i> , hongos dimórficos	Amplio espectro: <i>Aspergillus sp</i> , <i>Zygomyceto</i> , <i>Criptococo neoformans</i> , hongos dimórficos	<i>Candida sp</i> , <i>Aspergillus sp</i> , hongos dimórficos, <i>Criptococo neoformans</i> . Pobre actividad <i>Zygomycetos</i>	<i>Candida sp</i> , <i>Aspergillus</i> , no tiene utilidad para otras micosis
Menor incidencia de nefrotoxicidad	Multiples efectos adversos: nefrotoxicidad	Buen perfil de seguridad	Buen perfil de seguridad
		AI (IA), efectivo en candidemia en neutropenicos	Candidemia y candidiasis (AI), Rescate en AI

- **Profilaxis primaria para *Aspergillus***
 - En etapa de Inducción y rescate
 - Posaconazol
- **¿Tratamiento empírico o preemptive therapy?**
 - Según riesgo.
 - Inducción y rescate → Tratamiento empírico
 - Consolidación → Puede optarse por *preemptive therapy*
 - Voriconazol (All)
 - AmB liposomal
- **Tratamiento dirigido**
 - *Aspergillus*
 - Voriconazol (AI)
 - Si planteamos mucorales
 - AmB liposomal



LAM	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	Tratamiento empirico	Preemptive therapy	Trtamiento dirigido
Inducción	si	si	si	no	Según MO
Rescate	si	si	si	no	Según MO
Consolidación	?	?	si	Se puede considerar	Según MO



VIRALES

Tratamiento y profilaxis





Profilaxis primaria

- Antiviral
 - Riesgo de VHS
 - Indicado en
 - pacientes con serología positiva para VHS.(AI)
 - Aciclovir: 800 a 1600 mg dividido en 4 dosis
 - Importante la hidratación
 - Mientras dure neutropenia
 - Vacuna influenza anual. (AII)
 - Entre ciclos de PQT
 - Antes de los 7 días del último tratamiento o mas de 2 semanas antes del inicio del tratamiento.

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* **2011**;52(4):e56–e93





Tratamiento

- Tratamiento antiviral por HSV, o VVZ está indicado si hay evidencia clínica o paraclínica de enfermedad viral (CIII)
 - Afectación mucocutánea extensa a VHS o VVZ diseminado
 - Aciclovir 5 -10 mg / kg cada 8 hs por 7 días
- Influenza debe tratarse con inhibidores de la neuraminidasa
 - Oseltamivir 75 mg v/o cada 12 horas por 10 días

Freifeld A g et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* **2011**;52(4):e56–e93





En suma

- Profilaxis primaria en pacientes con serología positiva para VHS.
- Tratamiento con aciclovir o valaciclovir.
- Vacuna anual para influenza
- Diagnóstico de influenza
 - Tratamiento con oseltamivir





Para finalizar....

- Enfermedad de alto riesgo
- La implementación a tiempo de medidas de profilaxis, terapéuticas empíricas y dirigidas marcará el pronóstico de estos pacientes



Gracias.