

Fiebre prolongada en el paciente oncológico

Sara Vicent Martí (R2)

Sección: Oncología

Tutores: Catalina Montoya, Virginia González



ÍNDICE

- Caso clínico
- *Pneumocystis jirovecii*
- Infección fúngica invasiva
 - Aspergilosis invasiva
 - Mucormicosis
 - Candidiasis invasiva
- Ideas principales
- Tablas fármacos antifúngicos
- Referencias bibliográficas

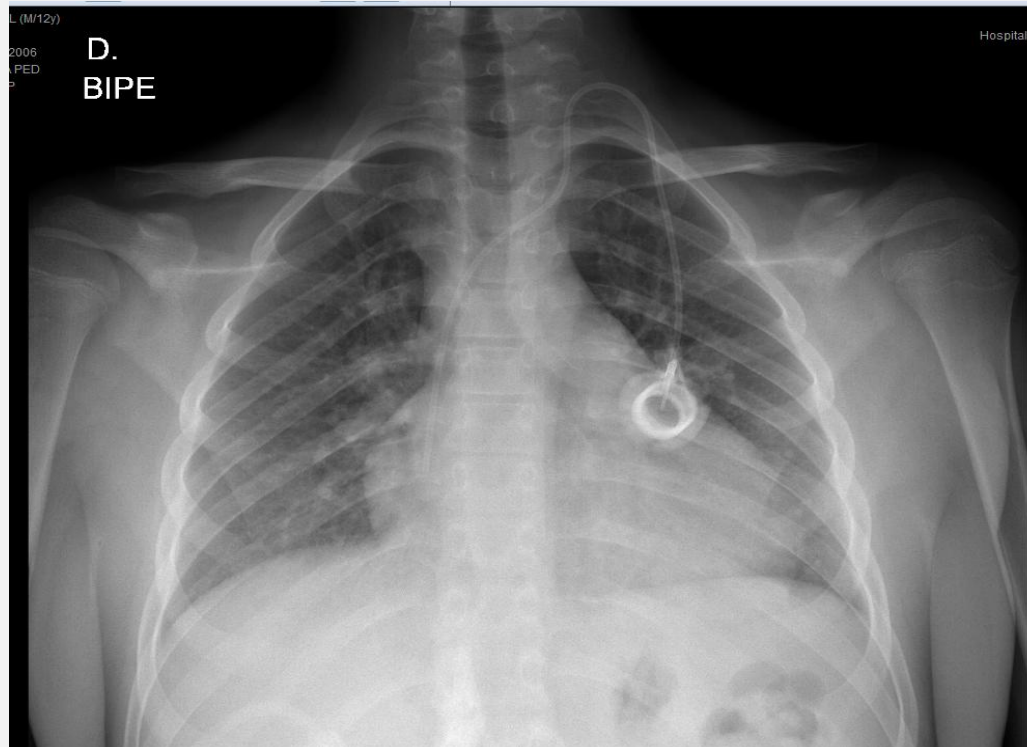
CASO CLÍNICO

- Paciente 12 años con Leucemia Promielocítica (29/01/19)
- Tratamiento quimioterápico en fase de consolidación
- **Antecedentes:** trombosis senos venosos 20/02/19 (heparina), hemorragias retinianas
- **Profilaxis infecciosa:** posaconazol diario y trimetoprim-sulfametoxazol sábados y domingos
- Ingresos por fiebre y neutropenia, antibioterapia empírica con cefepime
- 3º día ingreso persiste febril con aumento de RFA
- Se detecta *Streptococo mitis* en hemocultivo → se añade tratamiento con teicoplanina
- En antibiograma resistencia a cefepime → meropenem
- Hemocultivos negativos posteriores



CASO CLÍNICO

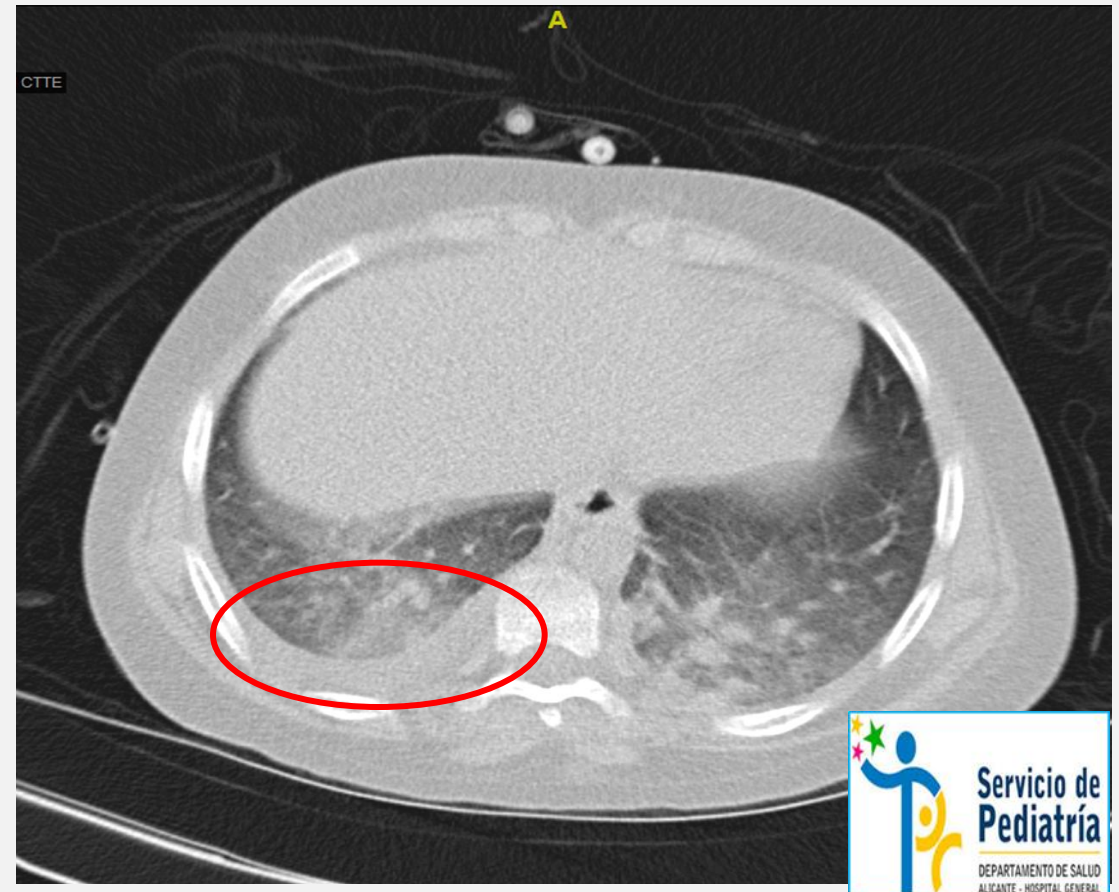
- Al 5º día de ingreso se objetiva empeoramiento clínico con persistencia de fiebre elevada, leve dificultad respiratoria e hipoxemia que precisa oxigenoterapia en gafas nasales (1-1.5L)
- Rx tórax



- Engrosamiento bronquial bilateral de distribución difusa
- Opacidad basal izquierda

CASO CLÍNICO

- TAC PULMONAR



CASO CLÍNICO

- Sospecha infección fúngica → tratamiento empírico con anfotericina B (se extrae galactomanano en sangre)
- Se añade cotrimoxazol a dosis terapéuticas para cubrir *Pneumocystis*
- **Se realiza lavado bronco-alveolar:**
 - ❖ Galactomanano: negativo
 - ❖ Cultivo bacteriológico y **hongos** negativo
 - ❖ PCR VRS negativa
 - ❖ Carga viral CMV no se detecta
 - ❖ *Pneumocystis jirovecii* negativo, *Aspergillus* negativo
 - ❖ Tinción micobacterias negativo, cultivo pendiente, PCR TBC negativa
 - ❖ Citometría flujo BAL: ausencia de infiltración leucémica

negativo

No se detecta
germen

- Presenta mejoría clínica
- Se suspende cotrimoxazol y anfotericina B tras 7 días de tratamiento

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- Hongo oportunista casi exclusivo de pacientes inmunodeprimidos
- Incidencia en ascenso → aumento de pacientes con tratamiento inmunosupresor
- Humano principal reservorio, transmisión por vía inhalatoria
- Exposición común en países desarrollados → >80% niños desarrollan anticuerpos antes 4 años
- Elevada morbi-mortalidad, si no se trata la mortalidad es del 100%
- Pacientes que no reciben profilaxis → riesgo de infección del 5-12%
- Pacientes con profilaxis: riesgo de infección <2%

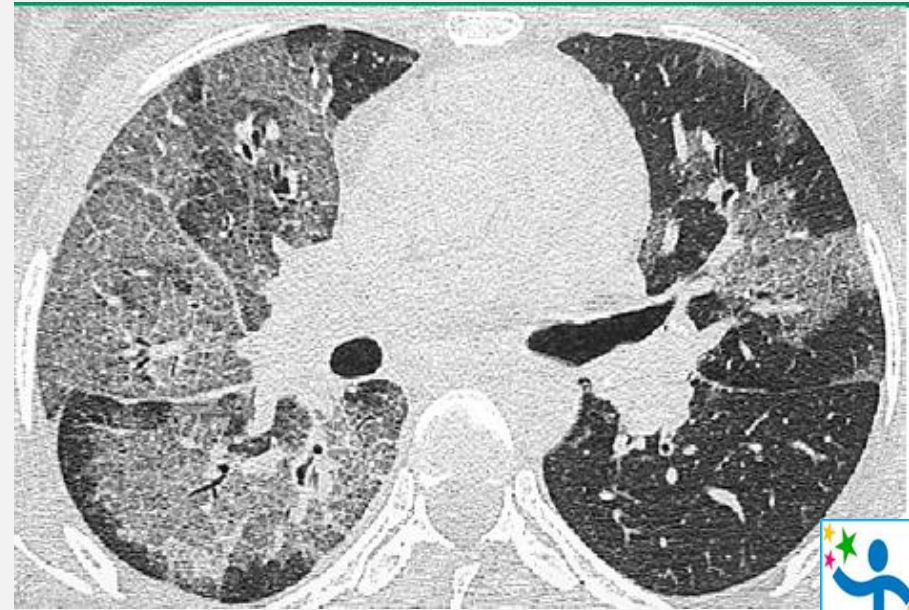
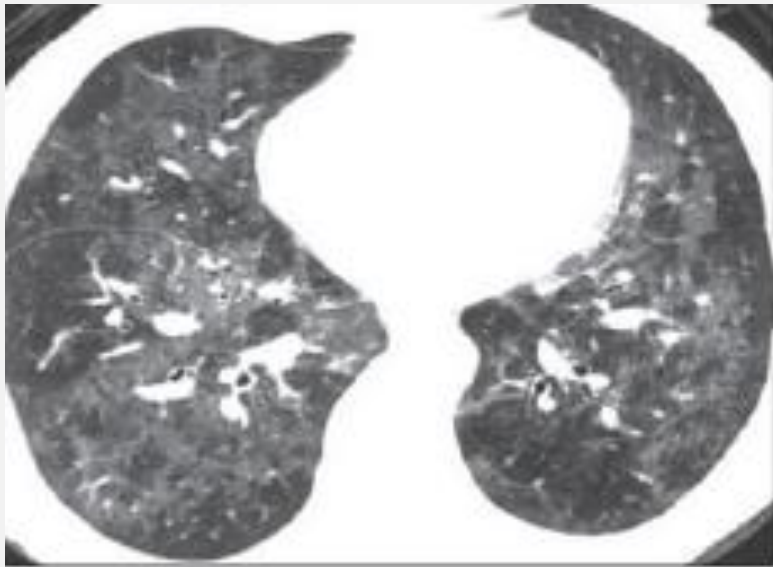
PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- Adhesión a la superficie del epitelio alveolar estimulando una respuesta inflamatoria pulmonar
- Clínica inespecífica inicialmente (tos seca, fiebre, disnea, pérdida de peso, taquipnea)
- Neumonía intersticial
- **Rx tórax:** infiltrado bilateral, intersticial difuso con una patrón retículo-nodular
- Puede ser normal en estadios tempranos y en pacientes con neutropenia



PNEUMOCYSTIS JIROVECII

- **TAC PULMONAR:** opacificación en vidrio esmerilado bilateral, más sensible



PNEUMOCYSTIS - DIAGNÓSTICO

- Paciente con factores de riesgo + clínica respiratoria + Rx/TAC pulmonar sugestivos
- Gold estándar → estudio microbiológico en muestras respiratorias (preferible lavado bronco alveolar-BAL)
- PCR en BAL sensibilidad 100% y especificidad 87%
- Cultivo difícil de obtener
- Biopsia pulmonar es raramente requerida

PNEUMOCYSTIS - DIAGNÓSTICO

ESTUDIOS AÑADIDOS

- **B-D glucano en sangre/BAL:**

- Componente de la pared celular de algunos hongos (no diferencia)
- Alta sensibilidad (excluye), especificidad subóptima por falsos positivos (infección por pseudomona, exposición a IGs, uso de piperazilina/tazobactam)

- **LDH en sangre:**

- Produce elevación (>500ml/dl)
- Poca utilidad, se eleva por otras causas (enf. hematológica maligna de base)

PNEUMOCYSTIS - PROFILAXIS

- LLA iniciar tras la inducción IA
 - LMA desde el inicio
 - Tumores sólidos

- Uso rutinario en pacientes onco-hematológicos
- Mantener hasta 3 meses después del tratamiento (en trasplante hasta CD4>200)
- **Trimetoprim y sulfametoxazol (cotrimoxazol)** → dosis 5mg/kg/día (TMP) cada 12h (2-3 días a la semana consecutivos)
- No administrar durante metotrexate (tras 48-72h de su eliminación)
- **Previene:** enterobacterias, toxoplasmosis, *Neumococo*, *Nocardia* y *Listeria*
- Bien tolerado: leucopenia, trombocitopenia, reacciones dermatológicas
- **2ª LÍNEA:** pentamidina inhalada mensualmente 300mg/dosis (menos efectiva, no llega a todas las porciones del pulmón), pentamidina iv 4mg/kg (máx 300mg) cada 2-3 semanas (eficaz pero no cubre toxoplasma), dapsona o atovacuona oral

PNEUMOCYSTIS - TRATAMIENTO

- **Trimetoprim y sulfametoxazol** de elección → 15-20mg/kg/d (basado en TMP) dividido en 3-4 dosis durante 14-21 días
- En infección leve-moderada puede darse vía oral
- No susceptible de azoles por la ausencia de ergostol en la pared celular, poco valor las equinocandinas

USO
CORTICOIDE

- Suprime actividad inflamatoria aguda asociada
- Prednisona
- Resultados diversos con evidencia limitada de su beneficio
- Valorar en enfermedad moderada-severa, podría mejorar resultados y disminuir la mortalidad sin aumentar infecciones oportunistas

PNEUMOCYSTIS JIROVECI	PROFILAXIS	TRATAMIENTO
<p><u>DOSIS PEDIÁTRICA (Septrín):</u> -Solución oral 8mg TMP/40mg SFX/ por ml -Comprimidos 20mg TMP/100mg SFX -Comprimidos 80mg TMP/400mg SFX</p> <p><u>DOSIS ADULTO:</u> -Comprimidos 160mg TMP/800mg SFX (Septrín forte)</p> <p><u>INTRAVENOSO:</u> - Vial 160mg TMP/800mg SFX (Soltrim)</p>	<p>5mg/kg/día basado en TMP (cada 12h) 2 días consecutivos a la semana</p> <p>Dosis máxima 320mg TMP al día</p>	<p>15-20mg/kg/día basado en TMP durante 14-21 días (cada 6-8h)</p>

Pneumocystis – tratamiento 2º línea

- Fallo del tratamiento si la clínica persiste > 7 días
- Leve: **atovaquona**, clindamicina + primaquine o TMP + daposone. Todos pueden darse vía oral
- Grave: **clindamicina (iv) + primaquine** (solo oral), pentamidina iv (+ tóxica con hipotensión, hipoglucemia, nefrotoxicidad y pancreatitis)

INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA (IFI)

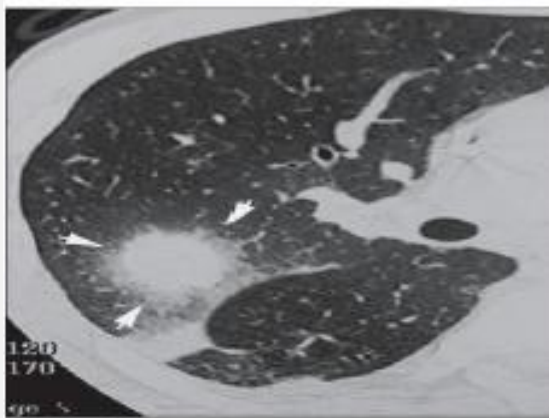
ASPERGILOSIS INVASIVA

- Hongo filamentoso ubicuo en el ambiente
- Infección tras inhalación de esporas → inicio como **enfermedad pulmonar**
- 2º patógeno fúngico más frecuentemente aislado en pediatría (tras *Candida*)
- *Aspergillus fumigatus* 80-90% de los casos de aspergilosis invasiva
- *A.flavus* presentación rinosal u otomastoidea
- Clínica inicial inespecífica
- **Otras formas clínicas:** rino-sinusal, orbitaria, cerebral, cutánea y tejidos blandos



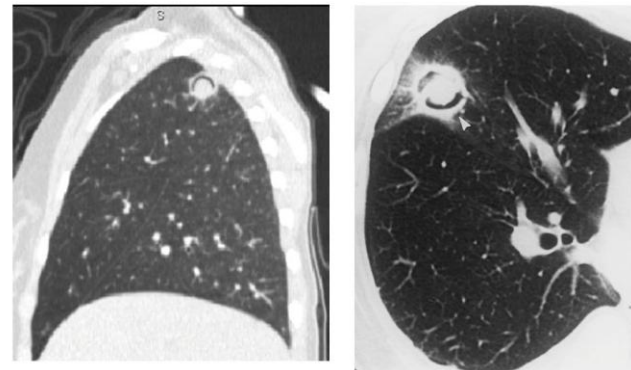
ASPERGILOSIS - DIAGNÓSTICO

- **Rx tórax:** la aparición de imágenes es tardía e inespecífica
- **TAC torácica:** más precoz y aunque tampoco es específica → signos muy sugestivos
- Al diagnóstico más del 95% presentan el “signo del halo” y 2 semanas más tarde >65% de los casos presenta cavitación de la lesión, vidrio deslustrado



Signo del halo

Signo de la Media Luna



ASPERGILOSIS - DIAGNÓSTICO

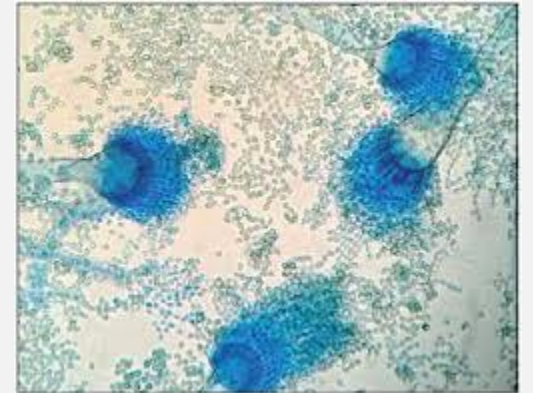
DETECCIÓN DE GALACTOMANANO (en sangre o muestras respiratorias)

- Componente de la pared celular de *Aspergillus* (otras especies fúngicas en pequeñas cantidades)
- Utilidad en el diagnóstico precoz pacientes onco-hematológicos de riesgo junto con la TAC
- Sensibilidad >70% y especificidad >85%
- La administración previa de antifúngicos (profilaxis posaconazol), disminuye sensibilidad > 30%
- Falsos positivos asociados al uso de betalactámicos (piperacilina-tazobactam), reactividad con otras especies fúngicas, reactividad con hemoderivados o Igs
- Menor fiabilidad en esputo, secreciones bronquiales o lavados nasofaríngeos

ASPERGILOSIS - DIAGNÓSTICO

MICROBIOLOGÍA

- Utilidad discreta, cultivo <50% de sensibilidad
- *Aspergillus* saprofito habitual del tracto respiratorio → su aislamiento en muestras respiratorias tiene un valor limitado
- Examen microscópico sensibilidad baja y no es una técnica de diagnóstico precoz
- **B-D glucano:** marcador panfúngico, poco específico
- **PCR** → técnica complementaria útil en casos seleccionados (junto con galactomanano aumenta la especificidad)
- En BAL más rentabilidad



ASPERGILOSIS - DIAGNÓSTICO

- **Criterios de micosis invasiva de la EORTC (Organización Europea para el tratamiento del cáncer)**

CRITERIOS DIAGNOSTICOS		
PROBADA (1/2)	Histopatologico	Biopsia, citología
	Microbiologico	Cultivo
PROBABLE (3/3)	Huesped	Factores de riesgo
	Clínico	
	Microbiologico	Galactomanano, PCR
POSIBLE (2/2)	Huésped	Factores de riesgo
	Clínico	Fiebre + neutropenia ± Focalidad

ASPERGILOSIS – PROFILAXIS PRIMARIA

- No uso rutinario en todos los pacientes onco-hematológicos
- Mantener hasta regeneración estable de neutrófilos ($>500/\mu\text{L}$) tras finalizar tratamiento
- En LLA de alto riesgo se puede suspender durante el mantenimiento
- Fármaco de elección: **posaconazol** \rightarrow cubre *Aspergillus*, *Cándida*, *Mucor*
- Dosis: 300mg/día vía oral (comprimidos), 200mg/8h solución oral
- Evitar azoles durante administración alcaloides de la vinca por riesgo de toxicidad
- + eficaz que fluconazol, pero no indicado en <12 años (uso off label)
- **En <12 años \rightarrow Fluconazol 6mg/kg/día**
- Otros fármacos: caspofungina 1mg/kg/día (máx 50mg/día) solo iv, anfotericina B liposomal intravenosa 2,5mg/kg 2 días a la semana o nebulizada (24mg/2 veces semana)

- LMA siempre
- LLA de alto riesgo
- Recaída o refractariedad al tratamiento
- Alo-TPH

ASPERGILOSIS - TRATAMIENTO

- Inicio precoz factor pronóstico, no esperar a diagnóstico de certeza
- De elección: **voriconazol** (+ eficaz, mayor supervivencia)
- **Dosis** de carga iv a 6mg/kg/12h o vía oral 400mg/12h, seguida de una dosis de mantenimiento iv a 4mg/kg/12h o vía oral a 200mg/12h
- **Monitorizar niveles** → a partir del 4-7º día y cuando haya ausencia de respuesta ($> 1-2\mu\text{g/ml}$)
- Anfotericina B liposomal alternativa eficaz como tratamiento de 1ª línea, dosis 3-5mg/kg/día
- Tratamiento 2ª línea: equinocandinas (caspofungina o micafungina), si fallo tratamiento cambiar grupo terapéutico o usar tratamiento combinado

ASPERGILOSIS - TRATAMIENTO

- No recomendaciones generales duración del tratamiento, individualizar
- Tras estabilización clínica y radiológica (TAC pulmonar mínimo tras 2 semanas o si empeoramiento) → paso a tratamiento oral
- Mantenimiento durante al menos 6-12 meses → evitar recurrencias tardías
- Indicaciones quirúrgicas reducidas → riesgo hemoptisis masiva (cercanía de la lesión con grades vasos), lesiones focales extrapulmonares, enfermedad sinusal, endocarditis
- Uso de factor estimulante de colonias granulocíticas (beneficio/riesgo)

FILGRASTRIM

No en LMA/LLA que no estén en remisión completa, no en fase de inducción

ASPERGILOSIS – TRATAMIENTO EMPÍRICO

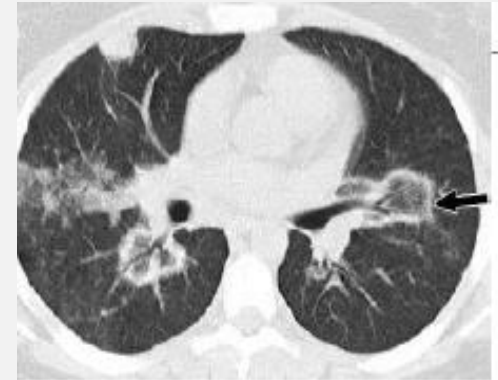
Indicaciones generales:

- Neutropenia febril prolongada > 10 días y grave < 100N
- No respuesta a ATB amplio espectro
- Sepsis, shock grave

- Uso de **anfotericina B liposomal** de elección
- **Anticipado:** infección establecida sin evidencia de enfermedad clínica → presencia de marcadores biológicos (galactomanano) sin evidencia de lesión radiológica
- **Profilaxis secundaria:** pacientes diagnosticados de aspergilosis invasiva que van a ser sometidos a otro episodio de riesgo → tratamiento antifúngico a dosis terapéuticas durante el periodo de riesgo

ZIGOMICOSIS (MUCORMICOSIS)

- Hongos mucorales
- Adquirida por inhalación de esporas, ingesta alimentos contaminados o por inoculación directa en zonas de traumatismos o a través de catéteres vasculares
- **Clínica:** rino-cerebral > pulmonar > GI > cutánea y diseminada
- Dx difícil
- Tratamiento combinado (reversión de FR, cirugía y antifúngico)
- Anfotericina B liposomal 5mg/kg/día hasta desaparición de síntomas y confirmación de erradicación infección
- Posaconazol como tratamiento de rescate



Halo invertido

CANDIDIASIS INVASIVA



- Levadura comensal del ser humano, puede causar infección oportunista en cualquier localización del organismo
- **Dos entidades distintas:** candidemia (CVC) y candidiasis diseminada
- Frecuente detectarla en esputo, casos de infección pulmonar invasiva son raros
- Cultivo positivo *Cándida* en esputo no indica tratamiento → descartar otras causas
- **Rx tórax:** múltiples nódulos pequeños
- La especie más frecuente es *Candida albicans* (40-60%)
- Clínica inespecífica, si clínica abdominal → ecografía (candidiasis hepato-esplénica)
- Hemocultivo positivo: difícil diferenciación entre contaminación, infección o colonización

CANDIDIASIS INVASIVA - TRATAMIENTO

1. RETIRAR CVC 2. ESTUDIO DE EXTENSIÓN:

ecocardiograma, ecografía abdominal y renal, Rx tórax y fondo de ojo

- Estabilidad hemodinámica, ausencia de profilaxis con azoles y no sospecha de especie *Cándida* resistente:
FLUCONAZOL 6mg/kg/día
- El resto: caspofungina o anfotericina B liposomal

Candidemia

Mantener tratamiento hasta resolución clínica y al menos 14 días tras hemocultivo negativo

Diseminada

Tratamiento prolongado hasta desaparición de las lesiones o su calcificación (2-3 meses para respuesta radiológica, 6 meses curación)

RESUMEN

- En paciente de alto riesgo de IFI ante la persistencia de fiebre >96 horas a pesar de cobertura antibiótica de amplio espectro

- Screening infección fúngica

- Galactomanano sangre
- TAC pulmonar

- Iniciar tratamiento empírico con anfotericina B liposomal

- Si pruebas sugestivas

Lavado bronco-alveolar: galactomanano, *Pneumocystis*, *Aspergillus*, VRS, carga viral CMV, cultivo bacteriológico, hongos y TBC



RESUMEN

- **No se detecta germen:** anfotericina B liposomal a 3-5mg/kg/día hasta descartar causa fúngica o mejoría
- Foco respiratorio con imágenes **sugestivas de *Pneumocystis*** o con detección del germen: cotrimoxazol intravenoso 15-20mg/kg/día en 3 dosis durante 14-21 días y valorar añadir corticoide según gravedad
- **Infección por *Aspergillus*:** voriconazol o anfotericina B liposomal + profilaxis secundaria durante periodos de riesgo
- **Candidemia:** fluconazol 6mg/kg/d + retirar catéter (mantener tratamiento hasta 14 después de hemocultivo negativo)

Si mejoría clínica y no se detecta patógeno: valorar pauta corta de tratamiento durante 7 días



TABLAS RESUMEN FÁRMACOS ANTI-FÚNGICOS

TRATAMIENTO

	INDICACIONES		TRATAMIENTO	
			Elección	Alternativa
PROFILAXIS PRIMARIA	LLA alto riesgo o recaída medular o refractaria		Fluconazol	
	LMA, alo-TPH		Posaconazol/ Fluconazol en <12 años	
EMPIRICO	Fiebre + Neutropenia 5-7 días		Anfotericina B 3 mg/kg/día	Voriconazol
	Infiltrado pulmonar + Neutropenia prolongada + Antibioticos previos			Caspofungina
ANTICIPADO	Galactomanano + y Radiología -		Anfotericina B 3 mg/kg/día	Voriconazol
				Caspofungina
DIRIGIDO	<i>Cándida</i>	Infección genito-urinaria	Fluconazol	Itraconazol
		Mucocutanea		Anfotericina B
		Esofagica	Fluconazol	Anfotericina B
		R Fluconazol: Krusei, glabrata	Anfotericina B	Caspofungina
		Exposición reciente azol		Caspofungina (excepto parapsilosis)
		SNC	Voriconazol	Anfotericina B
	<i>Aspergillus</i>		Voriconazol	Anfotericina B (excepto terreus y flavus)
			Caspofungina	
			Itraconazol	

FARMACOS						
	Antibiotico polienico	Azoles: Triazoles				Equinocandina
	Anfotericina B liposomal	Fluconaz	Itraconazol	Voriconaz	Posaconaz	Caspofungina
Mecanismo acción	Alt permeabilidad membrana	Alteración permeabilidad membrana				Interfieren síntesis pared celular
Efectos 2º	Hipopotasemia	G-I	G-I	Visuales (fotopsia)	G-I	Hepaticos
	Renal	Cutaneo	Cutaneo	Hepáticos	Hepatica	G-I
	Relacion infusión	Hepático	Cefalea, vertigo	Cutaneo	Cefalea	Cefalea
	Hepáticos		HiperTG		Cutaneo	Relacion infusión
			Hipok			
Interaccion	Nefrotóxicos	Alcaloides Vinca	Alcaloides Vinca	Alcaloides Vinca	Alcaloide Vinca	
		Ciclosporina	Ciclosporina	Ciclosporina	Ciclosp	Ciclosporina
		Tacrolimus	Tacrolimus	Tacrolimus	Tacrolim	Tacrolimus
Indicacion	Empirico NF	Candida	Profilaxis	H.Filamento	Zygomyc	Candiasis
	H. Filamentoso	Profilaxis		Fusarium	Profilaxis	Aspergillus
	Zygomyc					Empirico NF



FARMACOS

	Antibióticos polienicos	Azoles: Triazoles				Equinocandina
	Anfotericina B liposomal	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconaz	Caspofungina (solo iv)
Dosis Pediátrica tto	3-5 mg/kg/día intravenosa	6-12 mg/kg/día oral/iv	2.5-5 mg/kg/12h Oral/iv	6 mg/kg/12h 1º día Mantenimiento 4mg/kg/12h	>12a=Adulto oral	1er día 70mg/m ² /d Mantenimiento a 50 mg/m ² /día iv
Dosis Adulto tto		400-800mg/día	200-400mg/24h	400 mg/12h 1º día Mantenimiento 200 mg/12h	800 mg/día c12-6 h	70 mg el 1º día Resto 50mg/24 h Dosis máx (70mg/día)
Profilaxis	Intravenosa: 2,5mg/kg 2 días a la semana Nebulizada: 24mg/2 veces por semana	6mg/kg/día oral			solución oral: 200mg/8h (mala absorción y tolerancia) Comprimidos: 300mg/24h	1mg/kg/día (máx 50 mg al día) iv

Referencias bibliográficas

- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 63: 1-60
- Bosque M, Elorz J, Villar M. Complicaciones respiratorias en el niño inmunodeprimido y en el niño oncológico. Protoc diagn ter pediatr. 2017; 1: 321-342
- Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. An Pediatr. 2011; 74: 1-17
- Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, De la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29: 435-454
- Cuenca M. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30: 257-264
- Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia in the non-HIV-infected population. Ann Pharmacother. 2016; 50: 673-679
- White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017; 15: 435-447
- Kauffman CA. Diagnosis of invasive aspergillosis. Uptodate [en línea] [17/04/19]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-aspergillosis>
- Kauffman CA. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Uptodate [en línea] [14/04/19]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis>
- Thomas CF, Limper AH. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-uninfected patients. Uptodate [en línea] [17/04/19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pneumocystis-pneumonia-in-hiv-uninfected-patients?search=epidemiology%20pneumocystis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Thomas CF, Limper AH. Treatment and prevention of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-uninfected patients. Uptodate [en línea] [17/04/19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pneumocystis-pneumonia-in-hiv-uninfected-patients?search=epidemiology%20pneumocystis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2