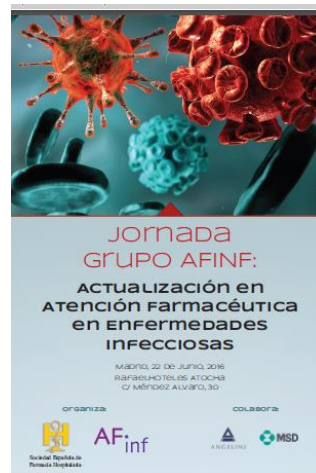
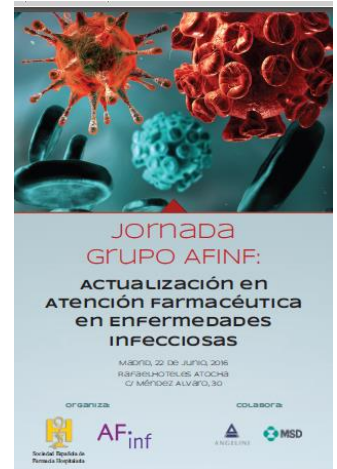


# Profilaxis de la *infección* *en el TPH*



Javier López-Jiménez

# **PROFILAXIS ANTIBACTERIANA:** **¿Cómo ... y si... abordarla?**



# 1. Profilaxis y la CAMBIANTE epidemiología

## Hasta 1980

- Gram neg.
- Baja tasa resistencias

*Atb no absorbibles*  
*"Septrim"---P. jirovecii*

## 1980-1990

- Aumento Gram pos.
- Baja tasa resistencias

*Quinolonas*

## 2015

- Aumento Resistencias:
  - Gram neg (BLEA, Carbapenemasa)
  - Gram pos: MRSA, VRE
- Aumento *C. difficile*
- ***Alteración microbiota***

*Uso*  
*"extensivo" atb*

# ¿Profilaxis con quinolonas?

Garnica et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:356  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/356>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance

	Quinolonas	No Profil.	p
Neutrop. febril	73%	93%	<0.001
Bacteriemia	22%	33%	0.04

**El grupo de quinolonas presentó:**

- ✓ Menos días con antibióticos
- ✓ Menos días de hospitalización

# 3. ¿Profilaxis con quinolonas?

Garnica et al. BMC Infectious Diseases 2013, 13:356  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/356>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Ciprofloxacin prophylaxis in high risk patients: effects on outcomes, antibiotic therapy and resistance

	Quinolona	
Neutrop. febril		
Bacteriemia		
Uso		
Resistencia quinolona		0.03
BLEAs	0.3	0.08

- ¿Más útiles en neutropenia corta duración?
- No usarlas en nuestro hospital: 33% resistencias
- Favorecen Gram positivos
- Favorecen MRSA y, entonces, usas Vanco y...
- Favoreces VRE
- Las bacteriemias por Gram negativos son por gérmenes más resistentes
- ¿USAR SI RESISTENCIA A QUINOLONA >20%?

Aumento sólo en pacientes con quinolonas

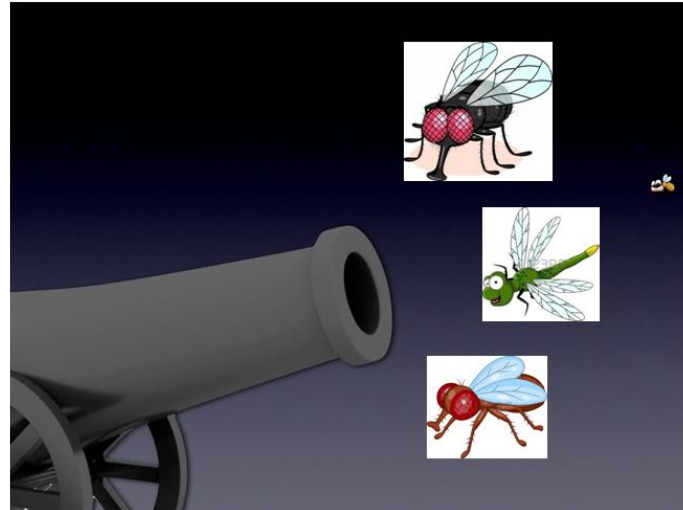
Aumento sólo en Hematología





**Puedo perder un diente...**

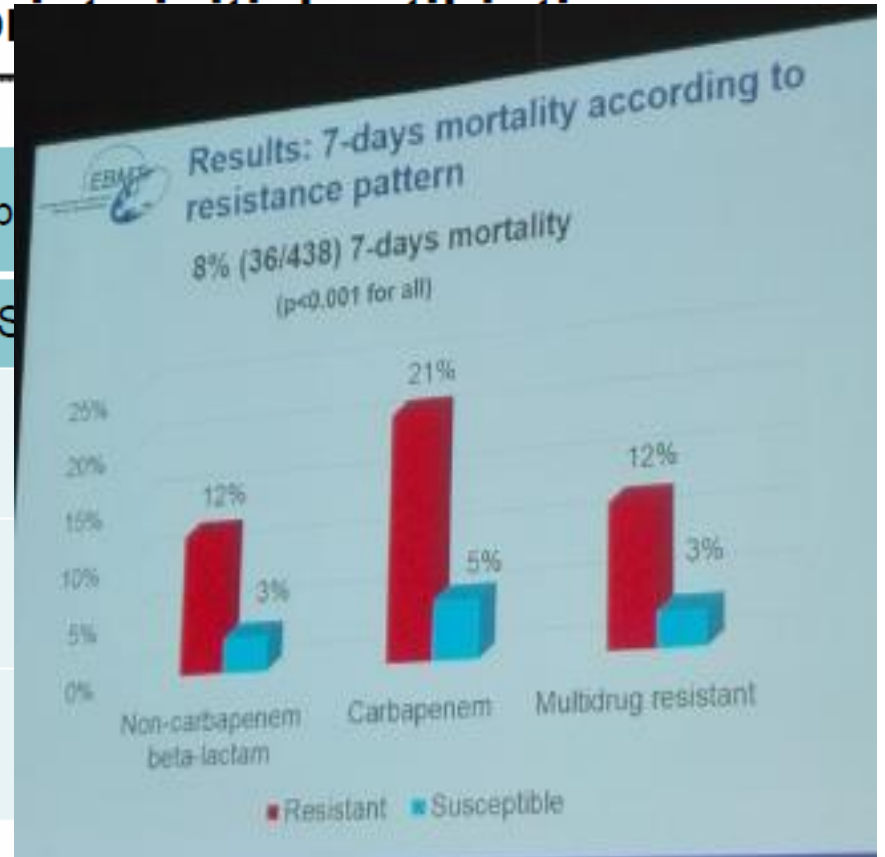
**...pero no la sonrisa**



# 4. Tto empírico inicial cuenta...y resistencias hacen fallar en el tto inicial...

Haematology patients with ESBL producers more often receive inappropriate initial treatment

Study	% treatments inap	
	ESBL +ve	ES
Gudiol et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2010	65%	
Ortega et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2009	52%	
Tumbarello et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006	50%	



4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia



# 5. Aumento Bacterias G (-) Multiresistentes

## Estrategia: ¿Escalar o des-Escalar?

### ESCALADA

- 1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime\*, ceftazidime\*)
- 2) Piperacillin-tazobactam AI
- 3) Other possible options include<sup>†</sup>:
  - Ticarcillin-clavulanate<sup>†</sup>
  - Cefoperazone-sulbactam<sup>†</sup>
  - Piperacillin + gentamicin<sup>†</sup>

### DES-ESCALADA

- 1) Carbapenem monotherapy BII<sup>§</sup>
- 2) Combination of anti-pseudomonal  $\beta$ -lactam + aminoglycoside or quinolone<sup>†</sup> (with carbapenem as the  $\beta$ -lactam in seriously ill patients) BIII
- 3) Colistin +  $\beta$ -lactam  $\pm$  rifampicin BIII<sup>†</sup>
- 4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) CIII

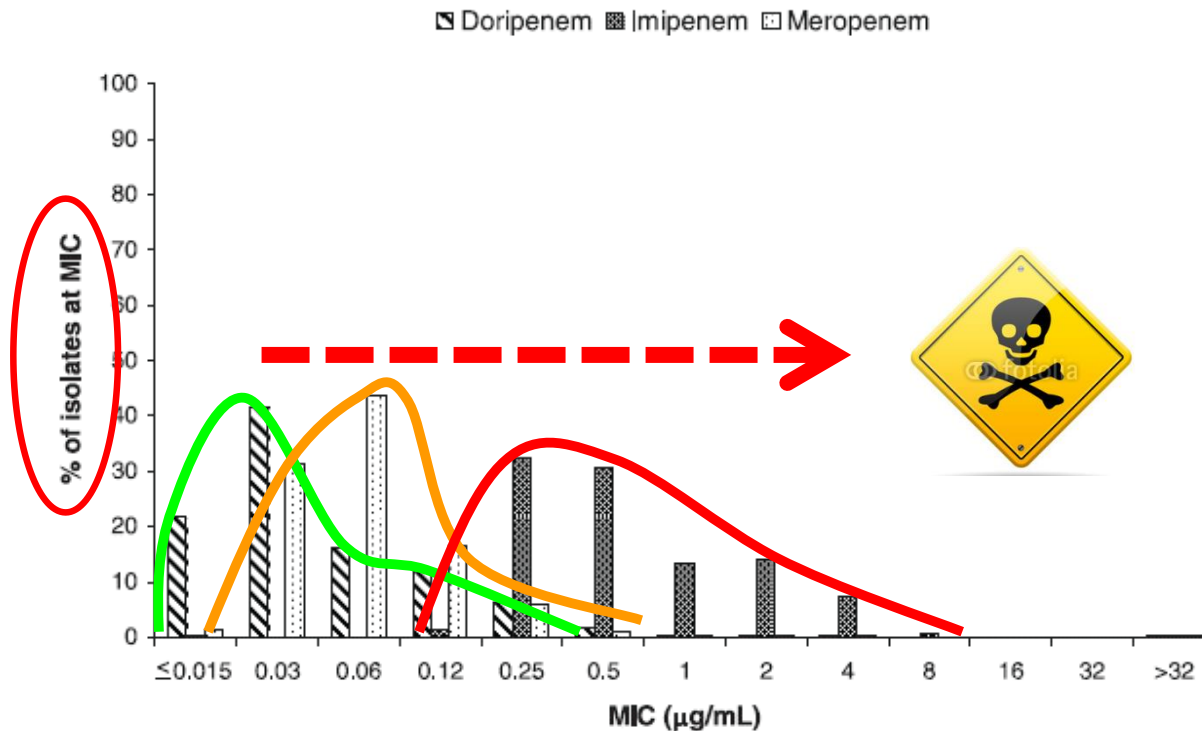
- Escalada/Desescalada es por situación clínica... **NO POR FIEBRE**
- “Rotar” antibióticos, sólo por fiebre, tampoco es apropiado
- Filosofía “KISS”: Keep it Simple and Smart



# 5. Tratamiento con carbapenemes

¡Cuidado con el uso indiscriminado de carbapenemes!:

- Resistencias (Carbapenemasas)
- C. difficile*
- Hongos



# ***5. Elegir bien ESTRATEGIA, según el riesgo clínico***



**iii En profilaxis y tratamiento....  
...más no siempre es mejor!!!**

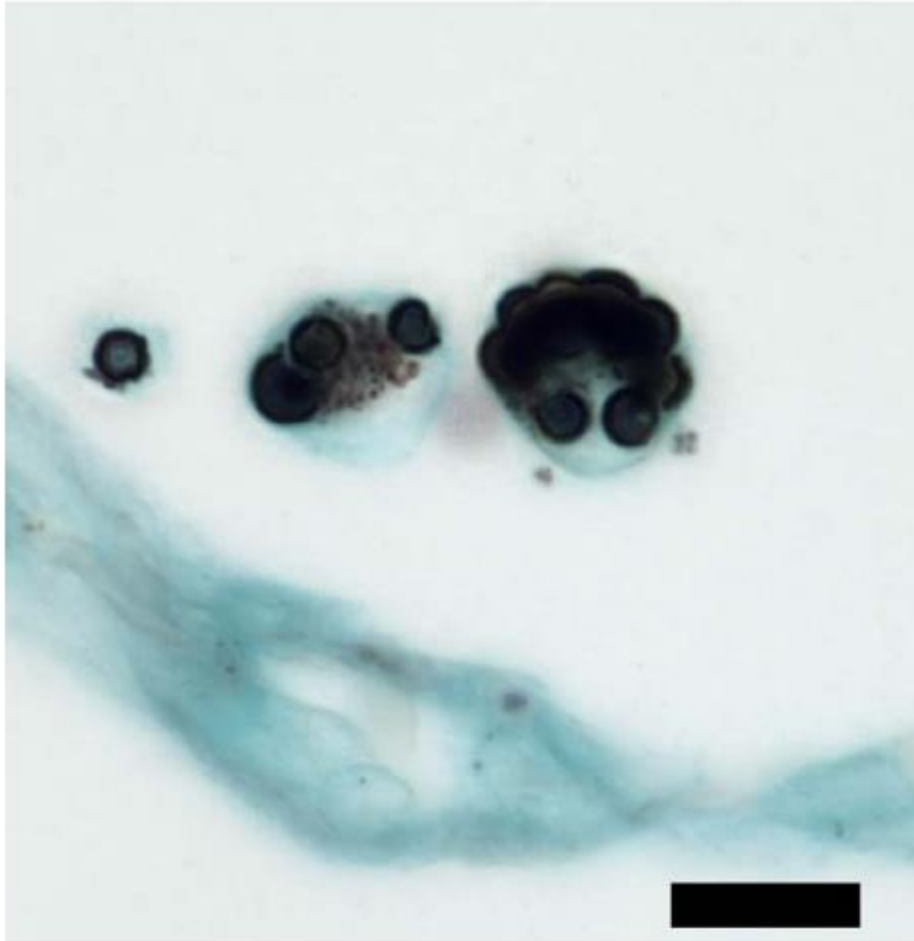


# **PROFILAXIS ANTIFUNGICA:**

**¿Cómo ... ~~si~~ abordarla?**

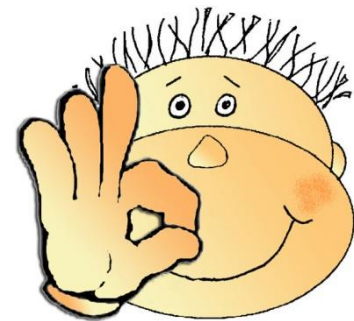


# Las micosis en estos pacientes tienen evoluciones rápidas

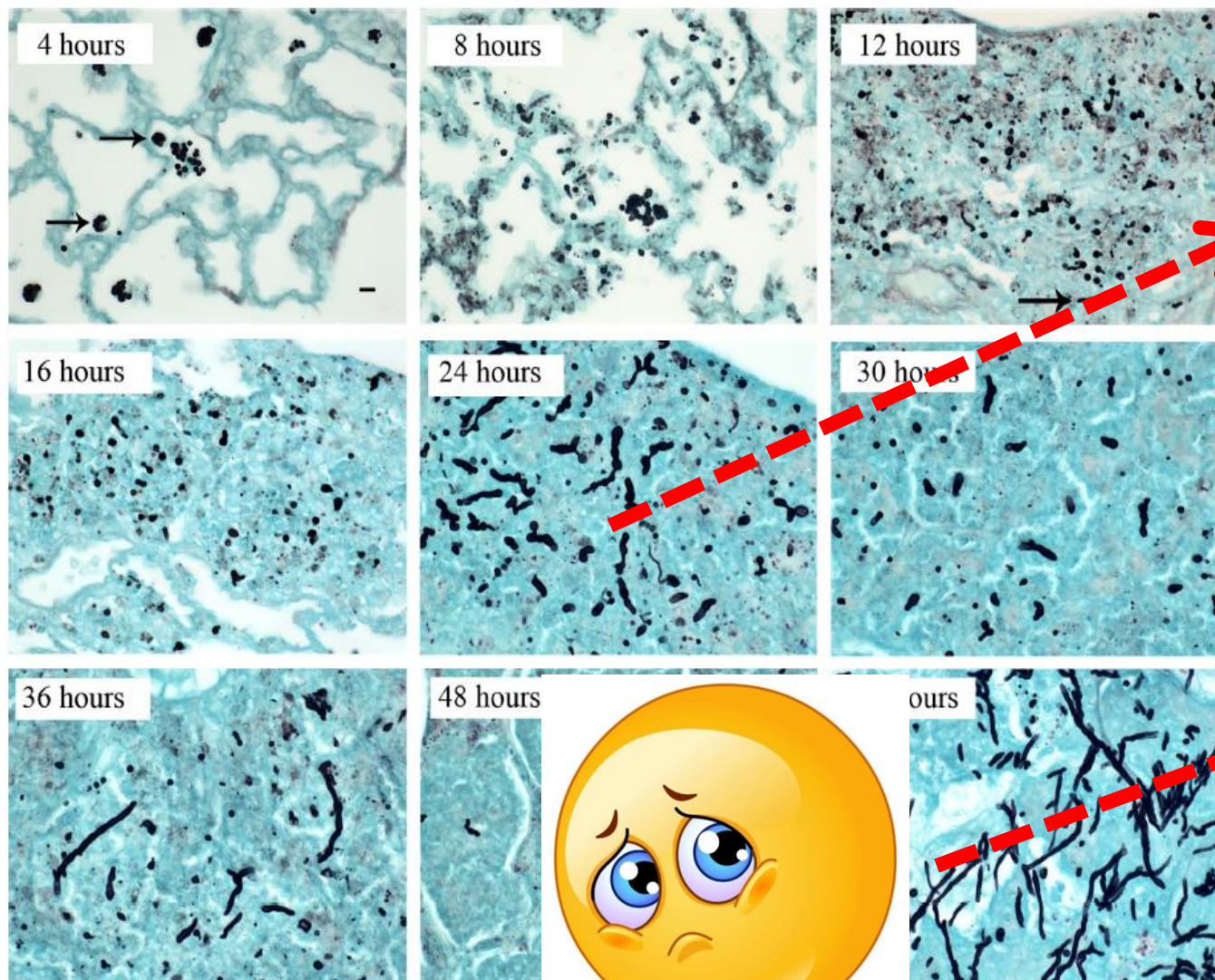


4 hours after  
inoculation

**Pulmonary  
alveolar  
macrophages  
phagocytosing a  
conidia...**



# Las micosis en estos pacientes tienen evoluciones rápidas

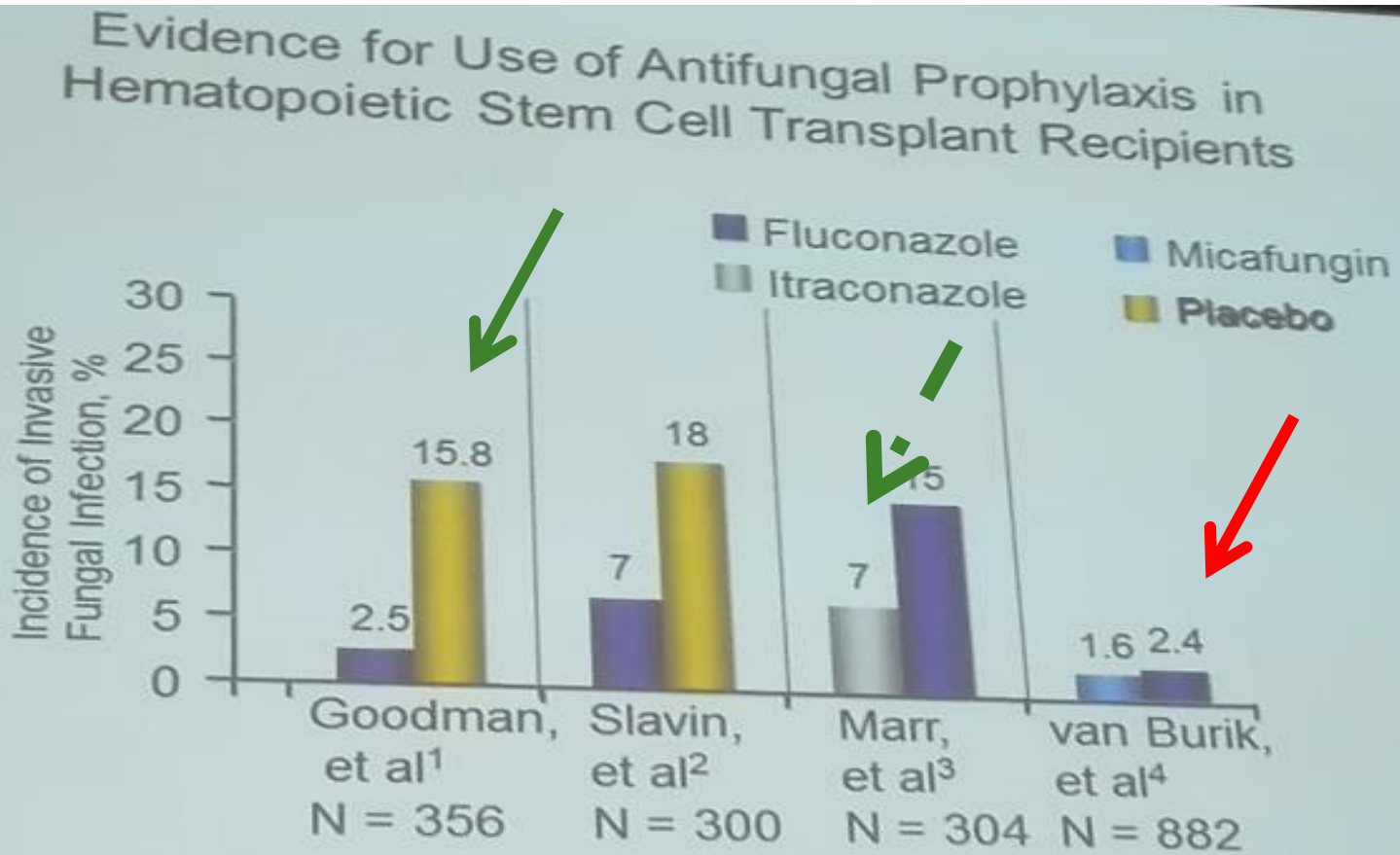


**24 HOURS**  
Galactomannan and b-D-Glucan concentrations began to rise ...

**48-96 HOURS**  
The delay in starting antifungal therapy >48h is associated with a suboptimal outcome...

**TOO LATE!!!**

# 1. Fluconazol en profilaxis de TPH



1. Goodman JL et al. *N Engl J Med*. 1992;326:845-851.

2. Slavin MA et al. *J Infect Dis*. 1995;171:1545-1552.

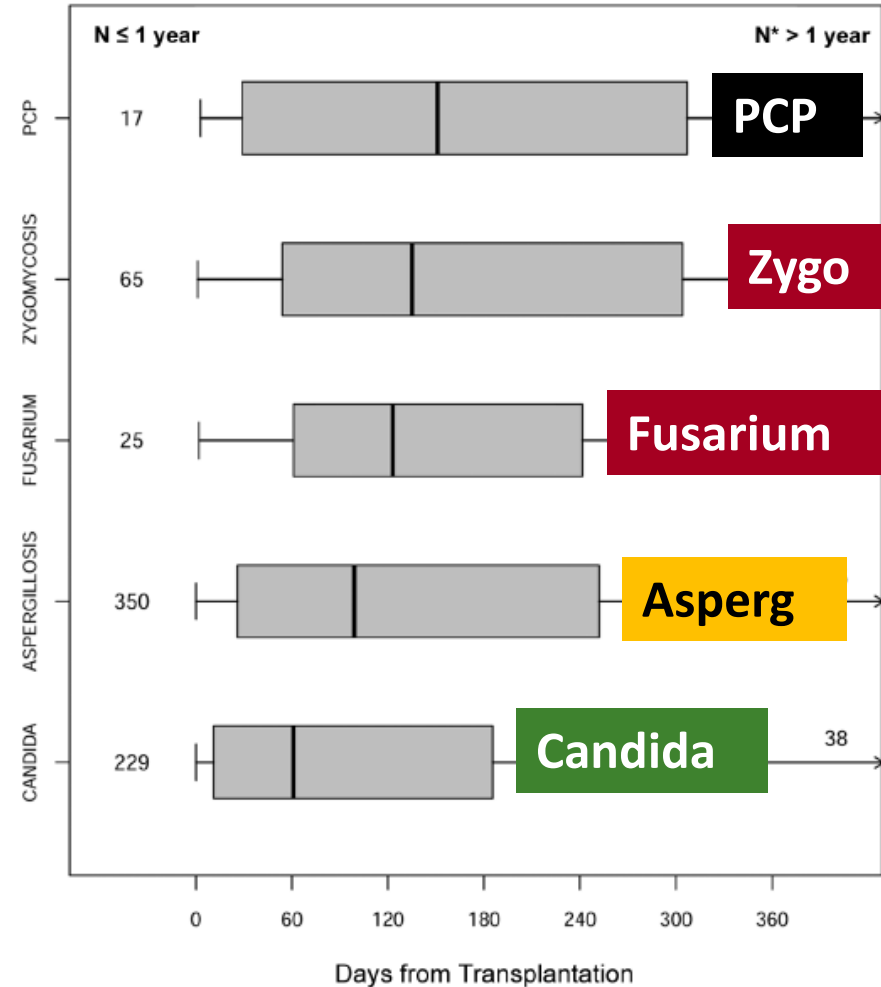
3. Marr KA et al. *Blood*. 2000;96:2918-2923.

4. van Burik JA et al. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1153-1160.

# 2.Epidemiología: Hongos implicados

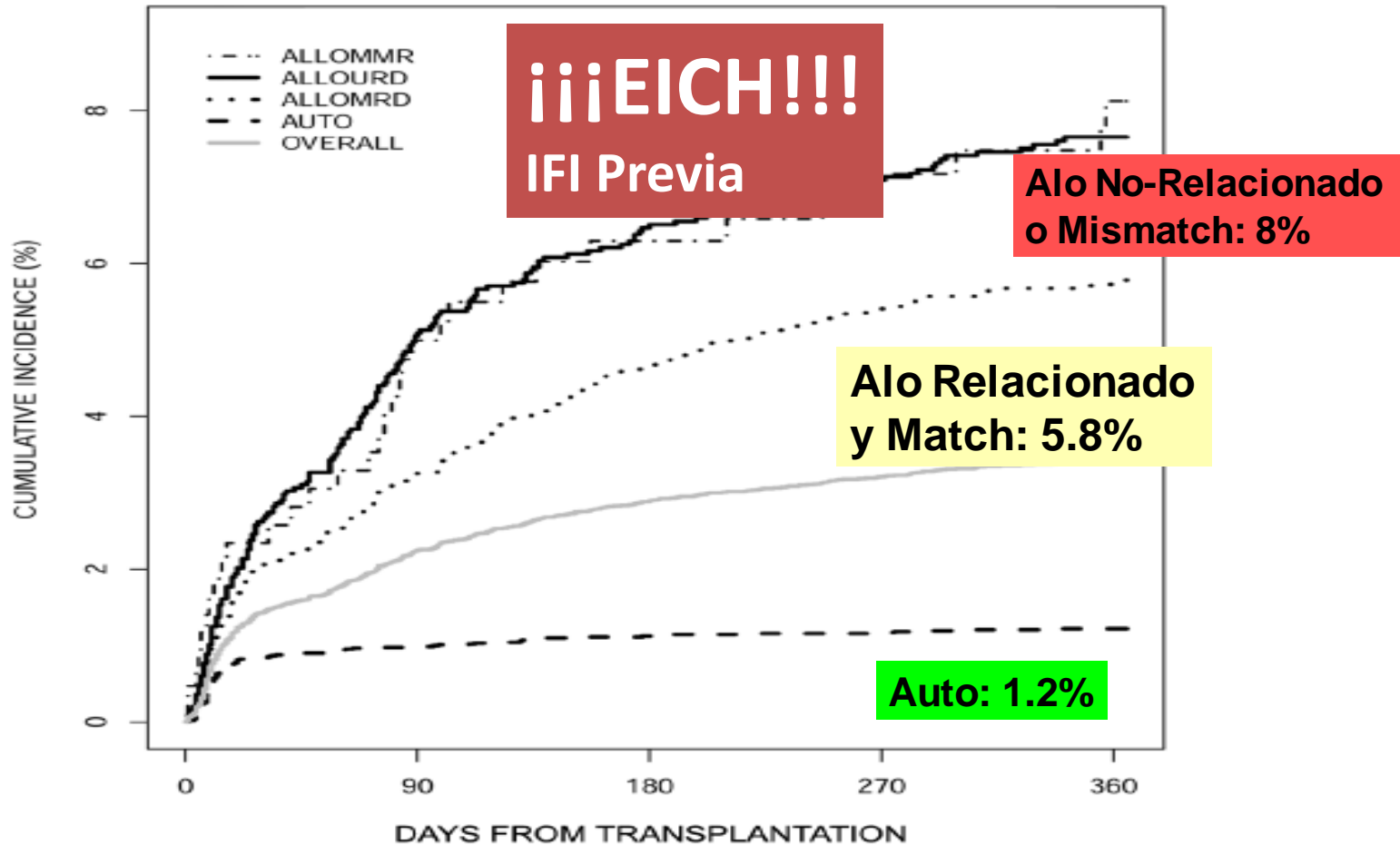
Path Alliance Registry	
Aspergillosis	59,2%
Candidiasis	24,2%
Mucormicosis	7,2%
Otros hongos filamentosos	6,8%

!!!EICH!!!



# 3. Profilaxis antifúngica: ¿En quién?

TSCU  
Cordón  
Fallo injerto





# 4. Profilaxis IFI en Guías Clínicas

Neutropenia prolongada en LAM/SMD con QT intensiva

Fluconazol/Itraconazol/Voriconazol/Posaconazol

## Recomendaciones profilaxis aloTPH

	Pre-Injerto Bajo riesgo filament.	Pre-Injerto Alto riesgo filament.	EICH
Fluconazol	A-I	No recomendado	No recomendado
Itraconazol	B-I	B-I	B-I
Voriconazol	B-I	B-I	B-I
Posaconazol	B-II	B-II	A-I
Micafungina	B-I	C-I	C-II
Anfo liposomal	C-II	C-II	C-II
Anfo aeroso + Fluco	C-III	B-II	Sin datos

## 5. Ensayos clínicos con profilaxis “óptima”

### “Vori vs Fluco” y “Vori vs Itra”

#### *Todos los pacientes*

## Ensayos clínicos con antifilamentosos de “Segunda Generación”

	Vori vs Fluco	Vori vs Itra
N	600	503
%TPH familiar+Relac	56%	57%
IFI (Probada/Probable)	4.6% vs 8.1%	1.3% vs 2.1%
IFI pre-injerto	Aprox. 30%	NR
EICH Agudo	16%	NR
IFI postinjerto y sin EICH**	3% vs 5%	NR
Comentarios	<ul style="list-style-type: none"><li>•Doble ciego</li><li>•No incluye “minis”</li><li>•Galactom. Seriados</li><li>•IFI presunta</li><li>•NNT: 1/26 (?)</li><li>•No cordón casi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Abierto</li><li>•Incluye “minis”</li><li>•No Galactom. Seriados</li><li>•Niveles de fármaco subóptimos: 12-36%</li><li>•No cordón</li></ul>

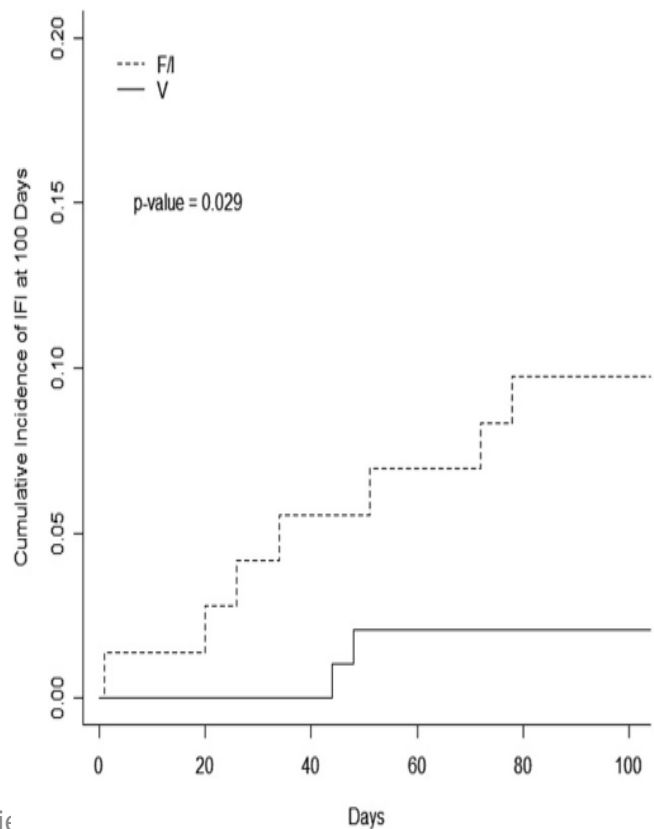
# 5. Profilaxis antifúngica en TPH: ¿Con qué?

Ensayos clínicos con profilaxis "óptima"

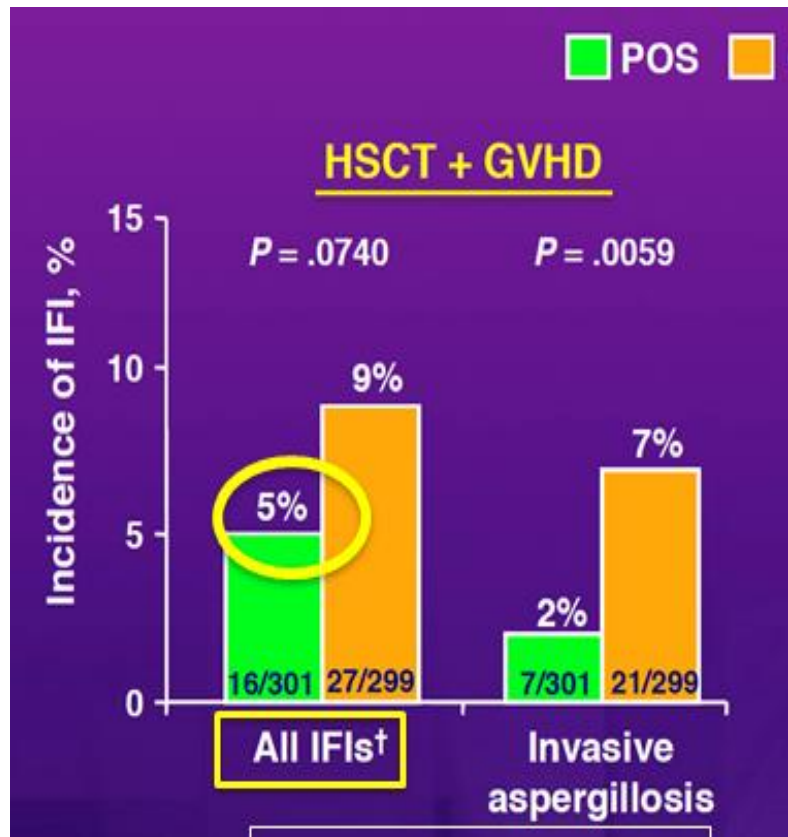
Profilaxis en **pacientes de alto riesgo**

## EICH

Gergis,2010

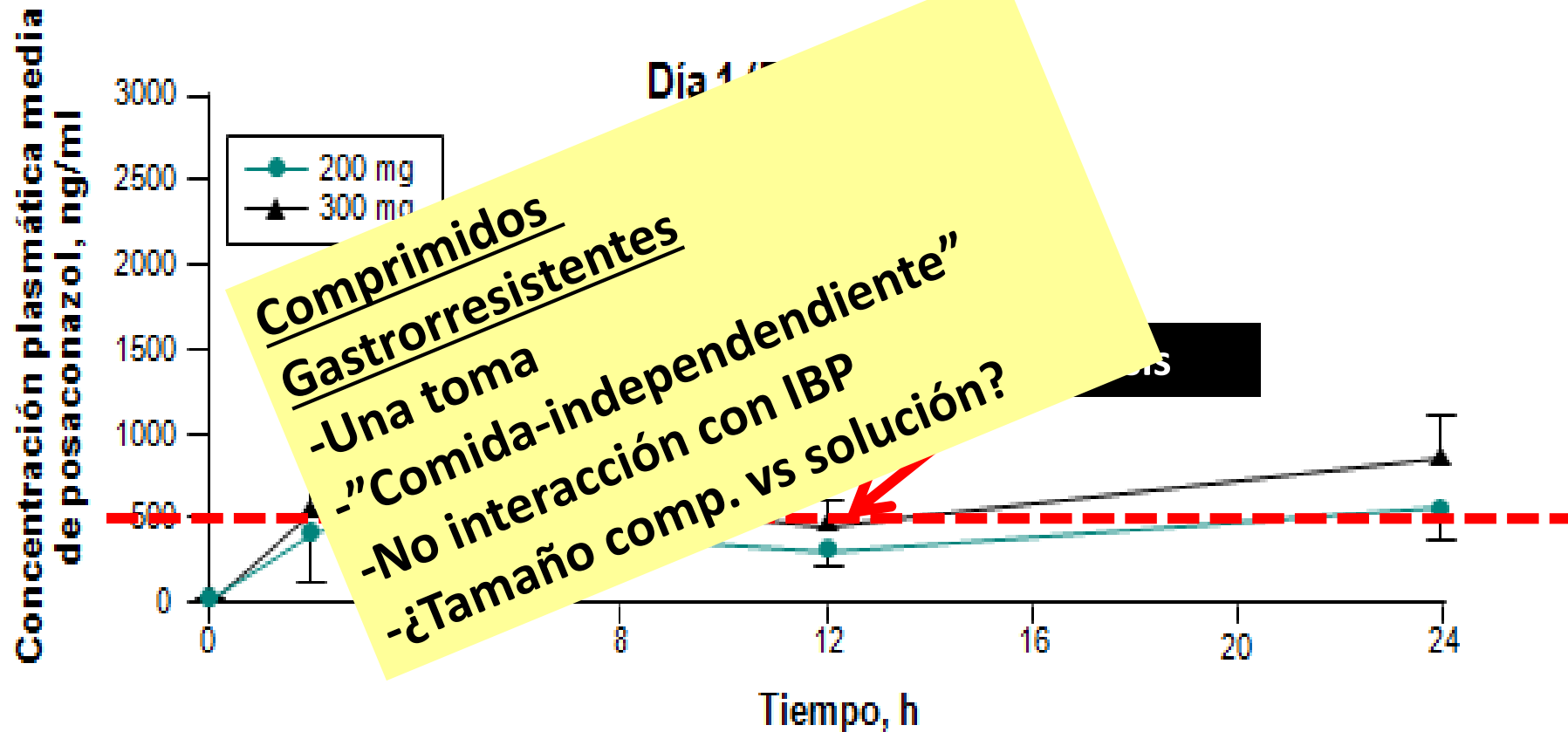


Ullmann,2007



# 6. Niveles con Posaconazol comprimidos

Perfiles medios (DE) de concentración plasmática (día 1) al administrar dos veces al día (cada 12 h) comprimidos orales de POS a sujetos con riesgo elevado de MI



# 6.SITUACIONES ESPECIALES EN PROFILAXIS

State of the art

Lourdes Vázquez<sup>1</sup>  
Enric Carreras<sup>2</sup>  
David Serrano<sup>3</sup>  
Isidro Jarque<sup>4</sup>

Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach

**Liver disease?  
Vincristine?  
Sirolimus?  
Drugs-QT interval?  
Impaired liver function?**

Yes

Micafungin\*

Nebulized  
Lipidic  
Amphotericin

Intermittent  
Lipidic  
Amphotericin

Isavuconazole

**iNo  
Aprob  
muchos!**

# 6. Paciente de alto riesgo en SITUACION ESPECIAL

## “Bridging” con equinocandinas

- ✓ Micafungina: ¿50-100-150 mg?
- ✓ IFI de brecha con equinocandinas, mayor frecuencia que con posa/vori:

Posa/Vori vs Equinocandinas (LAM-Inducción)		
(IFI documentada por 1000 días de profilaxis)		
	Equinocandinas	Azoles (Vori/Posa)
IFI en primeros 42 días	8,6	2,4
IFI en primeros 120 días:	7,1	1,1
-Filamentosos	4,6	1,1
-Aspergilosis	3,0	0,7
-Levaduras	2	0
-Tto empírico	4,1	2,8



- ✓ 55% aloTPH
- ✓ Media: 15 días
- ✓ Mica: 100 mg

# 6. Paciente de alto riesgo en SITUACION ESPECIAL

## *Polienos intravenosos*

CLINICAL AND TRANSLATIONAL RESEARCH

### Comparison of Posaconazole Versus Weekly Amphotericin B Lipid Complex for the Prevention of Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

Anne-Marie Chaftari,<sup>1,3</sup> Ray Y. Hachem,<sup>1</sup> Elizabeth Ramos,<sup>1</sup> Christelle Kassis,<sup>1</sup> Marcela Campo,<sup>1</sup> Ying Jiang,<sup>1</sup> Randall A. Prince,<sup>2</sup> Weiqun Wang,<sup>2</sup> and Issam I. Raad<sup>1</sup>

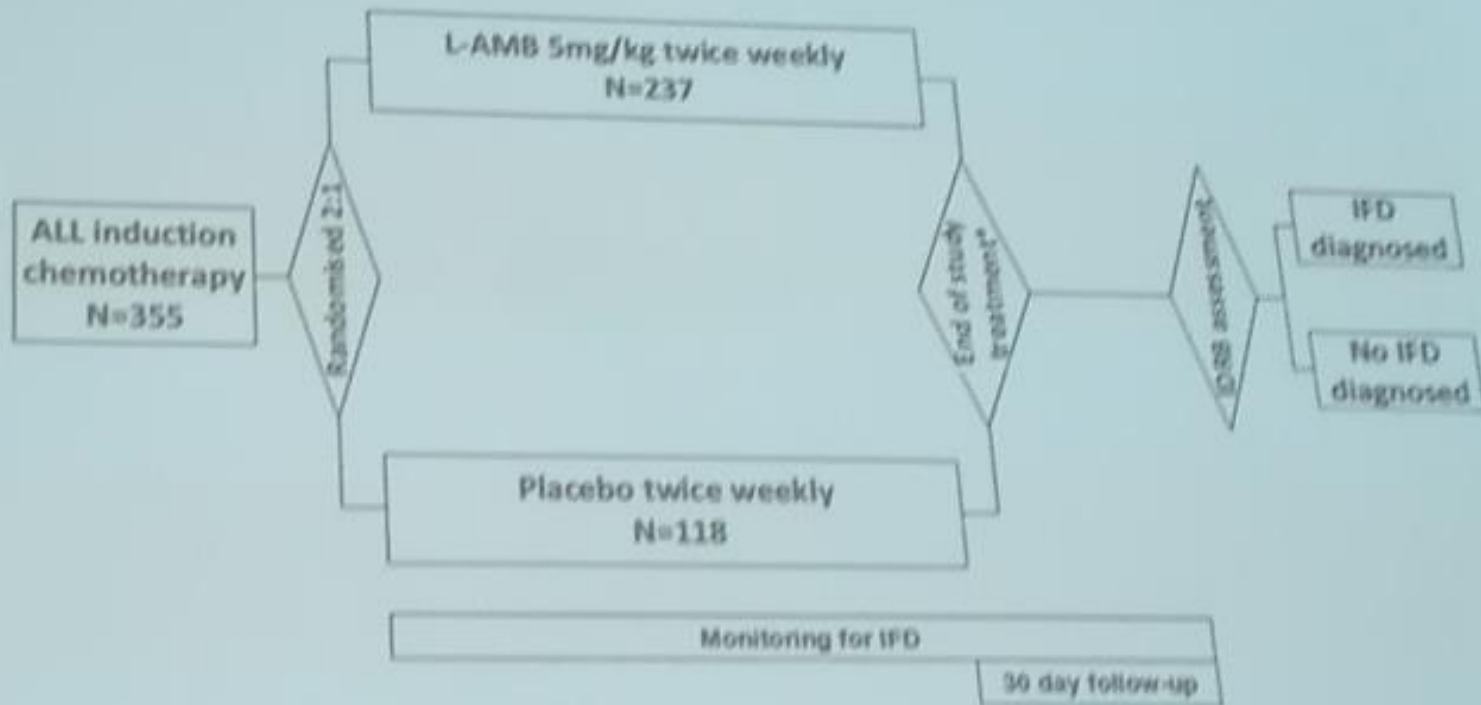
		TPH
Nº Pacientes		Toxicidad
132		Baja"
76		3% RAI
29		pende por RI
161	2 mg/Kg/día (X 3/seman)	"Modesta"
44	2,5 mg/Kg/día (X 2/seman)	9% discontinuan
51	3 mg/Kg/día (X 2/seman)	12% RI. Renal
129		continuan
14		renal, hepática, RI
21		continúan
21		continúan
21	7,5 mg/kg/d/sem	28% Tox. Severa
	15 mg/kg	42% Tox. Severa

### CONCLUSIONS

Intravenous high weekly doses of ABLC may not be the appropriate antifungal prophylaxis in allo-HSCT recipients given its potential nephrotoxicity, the complexity of the host, and concomitant treatment with potentially nephrotoxic agents. However, based on its broad-spectrum activity

# 6.Ambigard

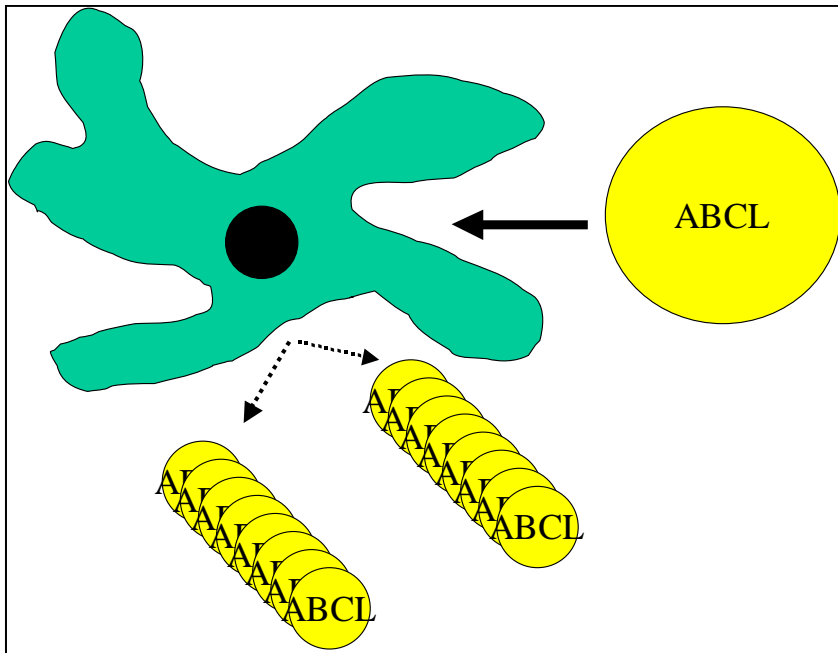
## Liposomal Amphotericin in Prophylaxis – AmbiGuard Trial



AMBIGUARD trial, Cornely et al, ASH 2014 – NS DIFFERENCE 7.9% vs 11.7%



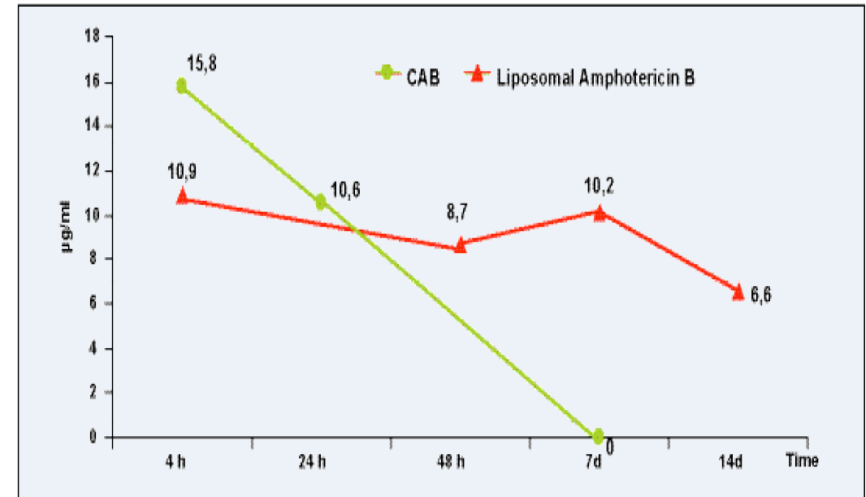
# 6. Inhaled lipidic Amphotericins



**Absorbed by macrophages,  
With slow liberation**

✓ No interaction with surfactant

Figure 2. BAL concentration of amphotericin B after nebulization of 24 mg of Liposomal Amphotericin B or 6 mg Amphotericin B deoxycolate (CAB)\*



\*Monforte et al. Transplantation Vol. 75, 1571-1574, No. 9, May 15, 2003

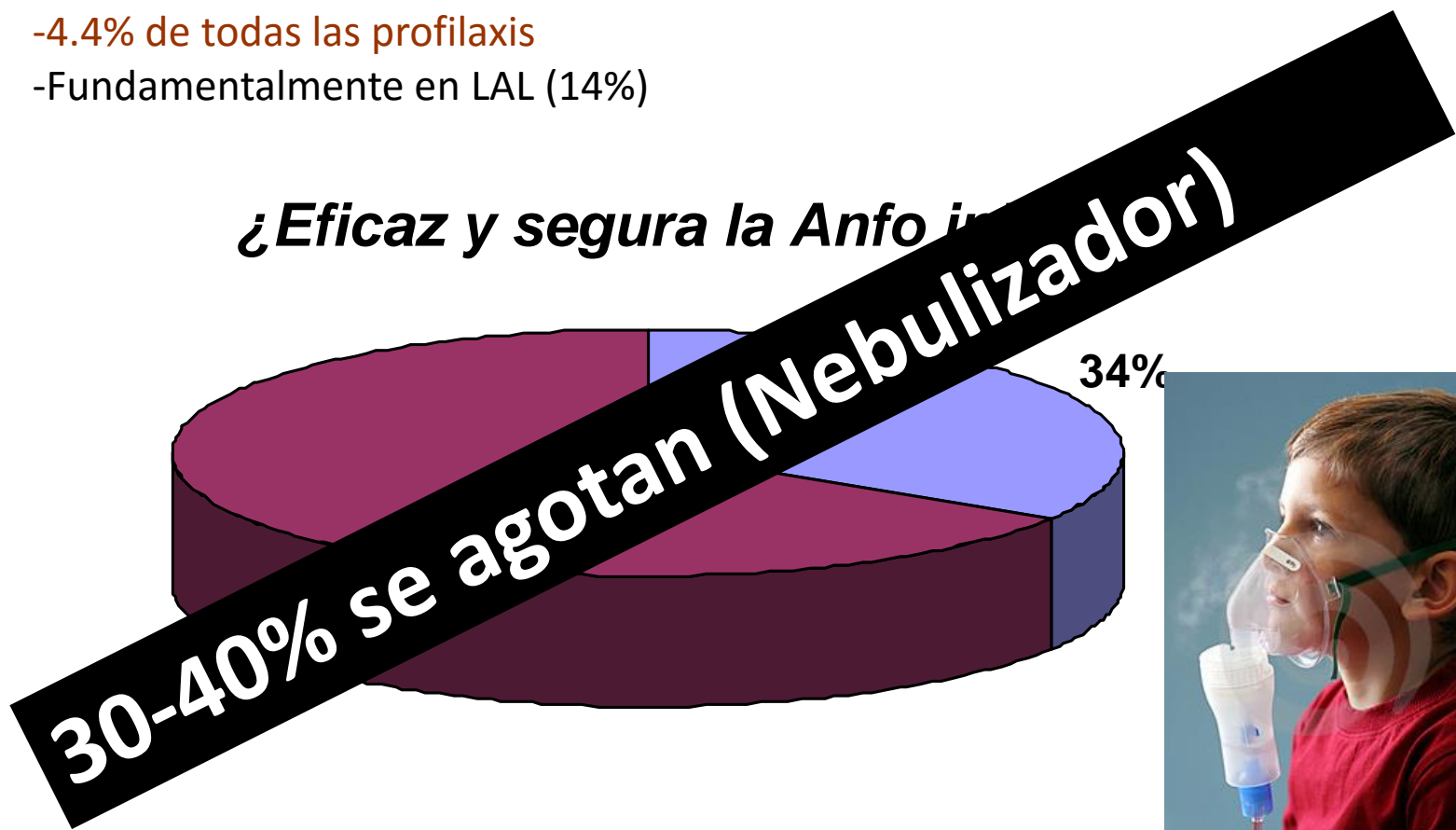
**Good lung levels during 1-2 weeks**

# 6. Polienos inhalados

## Anfotericina B inhalada:

- 4.4% de todas las profilaxis
- Fundamentalmente en LAL (14%)

*¿Eficaz y segura la Anfo in*

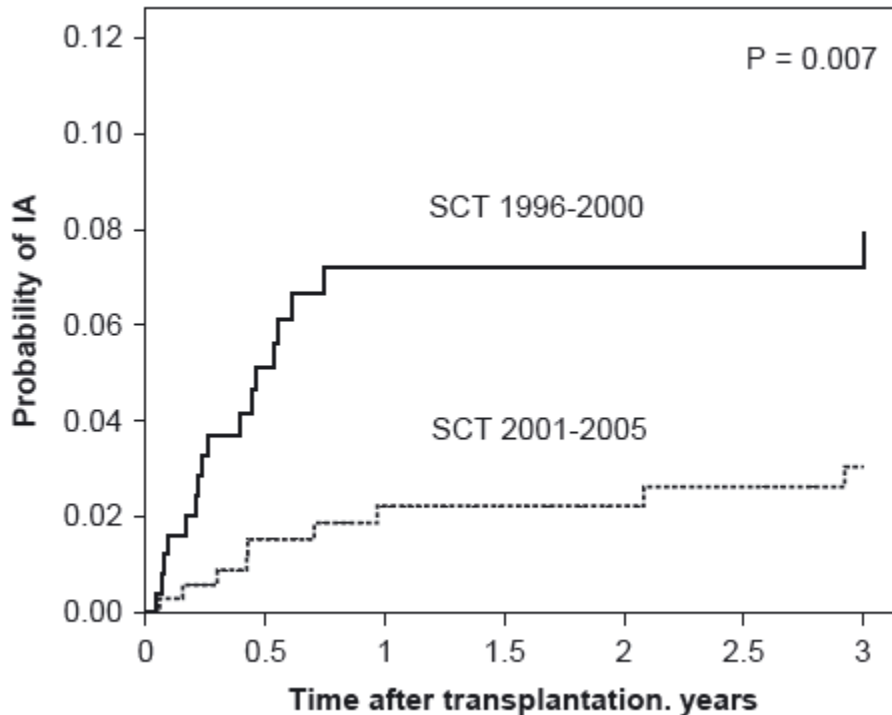


■ Eficaz y segura ■ Necesidad más estudios

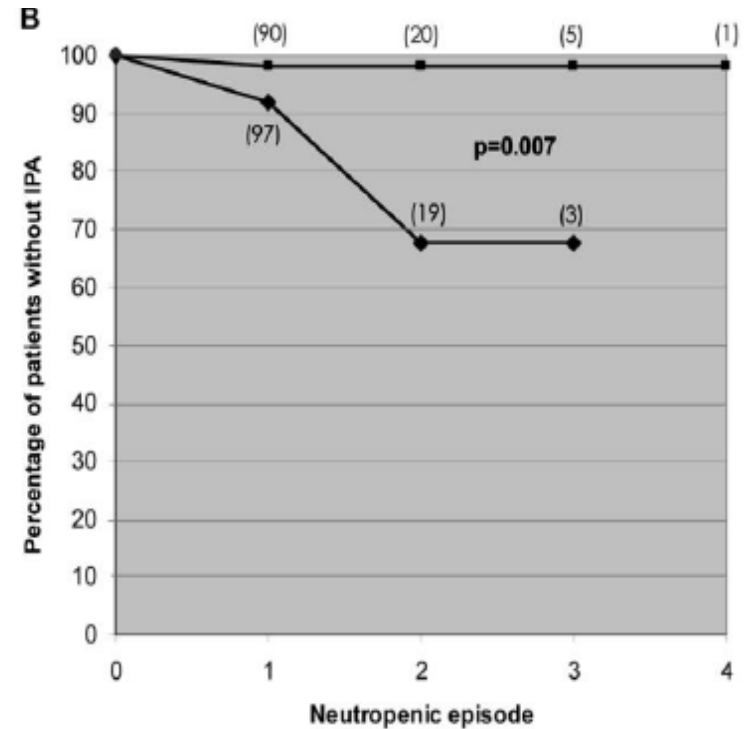
# 6. Paciente de alto riesgo en SITUACION ESPECIAL

## *Polienos inhalados*

Aerosolized Antifungal Prophylaxis: The Winds of Change?



**TPH: GVHD con esteroides.**  
*Cohortes, separado en tiempo\*\**



**LAM: Mientras recibían fármaco**

# Profilaxis infección

**VÍRICA:**

***¿Cómo abordarla?***

# Virus Herpes: Conceptos

---

- **Herpes simplex y zoster:**

- ✓ Profilaxis desde periTPH inmediato...
- ✓ ... hasta al menos un año postTPH...
- ✓ ... sabiendo que el Zoster se “postpone” ---VACUNAS

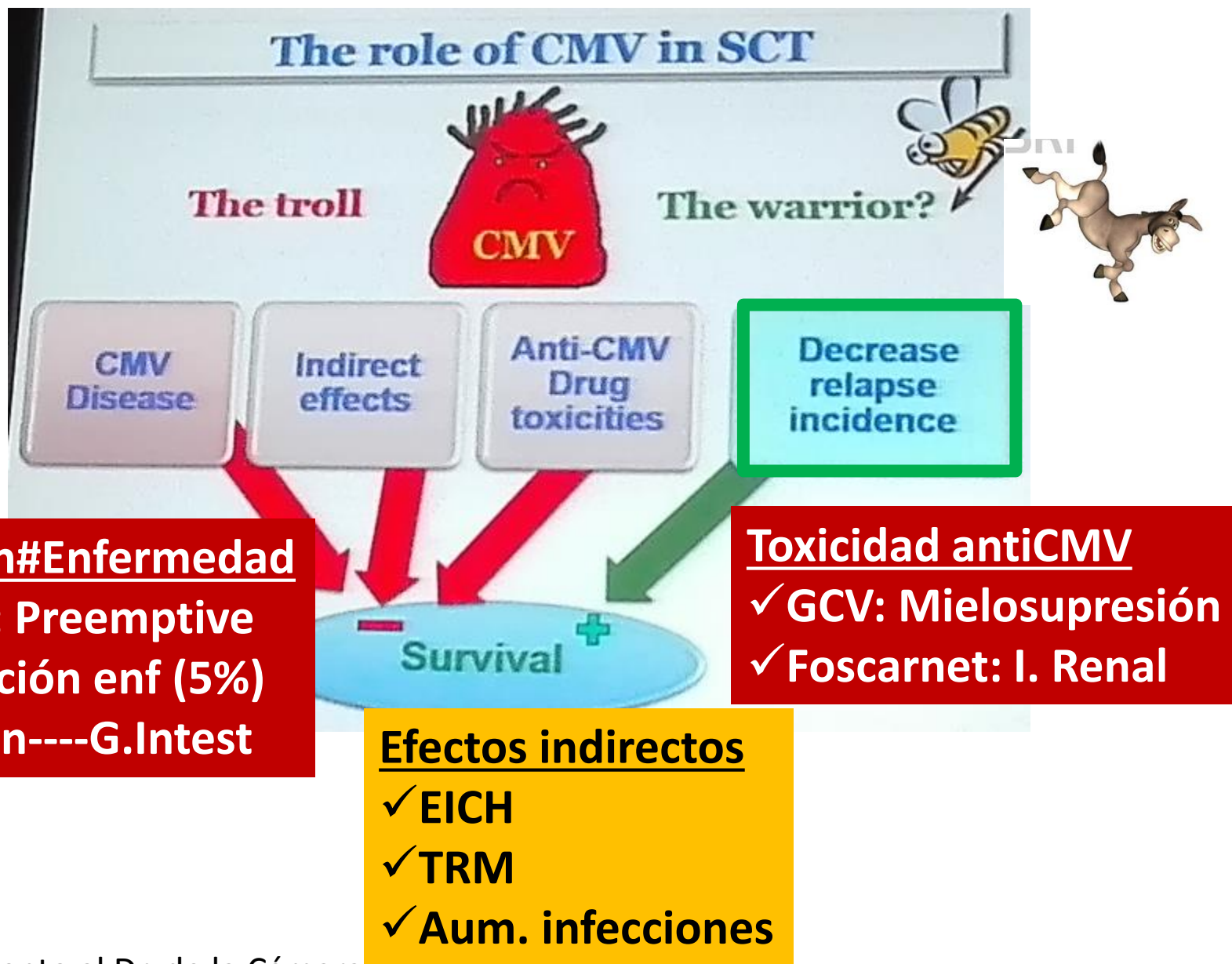
- **EBV:**

- ✓ Asociado con linfoma postTPH...
- ✓ ... sólo en ciertos tipos de TPH

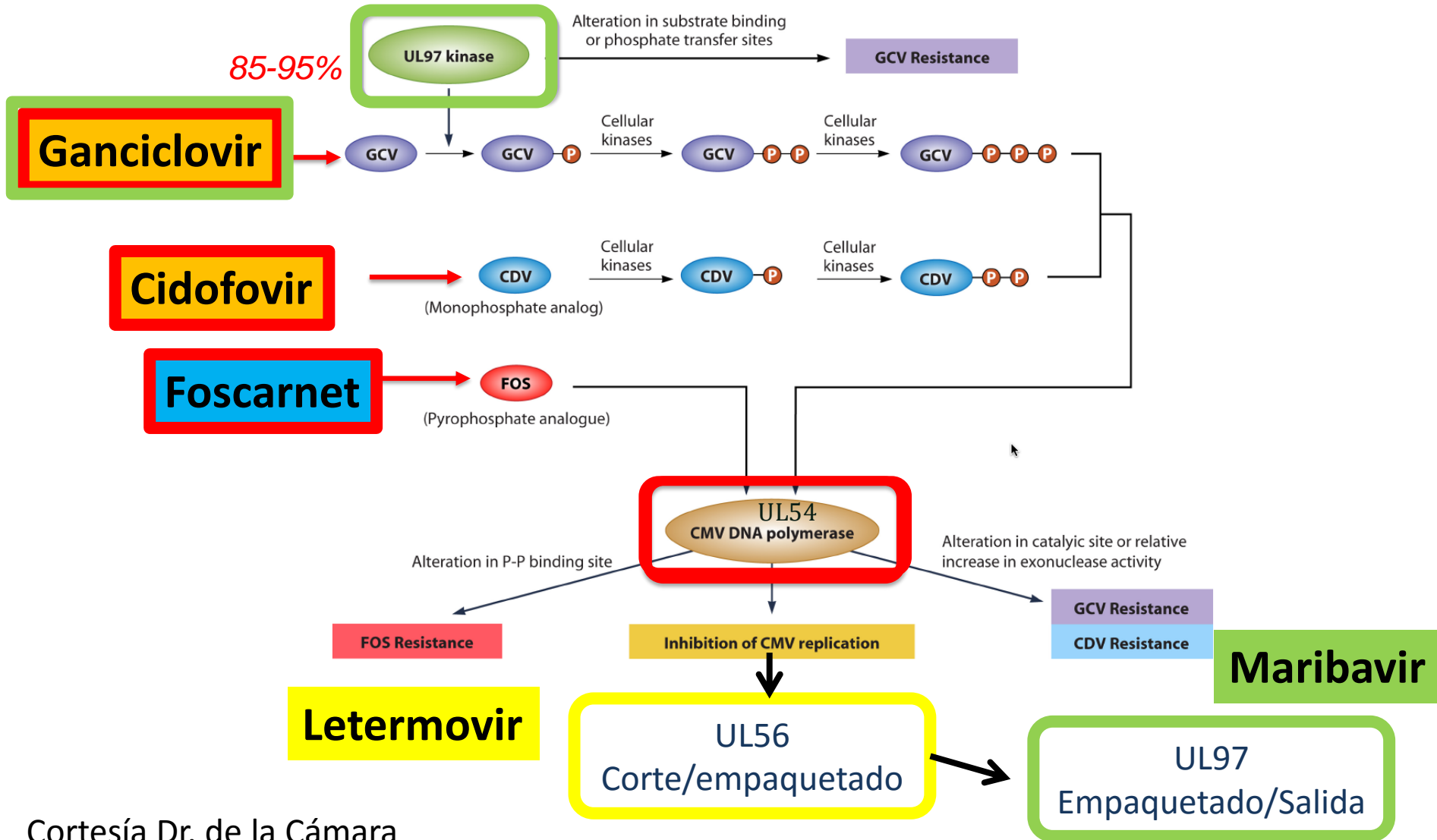
- **CMV (UN GRAN AVANCE EL MANEJO DE ESTE VIRUS):**

- ✓ Infección NO es enfermedad
- ✓ Profilaxis:
  - Aciclovir a altas dosis, Valaciclovir
  - Se impone el TTO ANTICIPADO: Guiado por PCR
  - ¿Vuelta a la profilaxis?

# Citomegalovirus: Conceptos



# Antivirals: mechanism of action and resistance



Cortesía Dr. de la Cámara

# Citomegalovirus: Antivirales "alta potencia"

ANTIVIRAL	MECANISMO ACCIÓN	ESPECTRO	TOXICIDAD	COMENTARIOS
<b>Ganciclovir (Valgancic)</b>	DNA POLIMERASA (UL97)	Herpes	<b>Mielosupresión</b>	Preemptive No dar más de 4 semanas <b>Ajuste si I. Renal</b>
<b>Cidofovir</b>	DNA POLIMERASA	PanDNA Virus	Nefrotoxicidad	Preemptive <b>Ajuste si I. Renal</b>
<b>Foscarnet</b>	DNA POLIMERASA	Herpes	<b>Nefrotoxicidad</b>	<b>Preemptive</b> <b>Ajuste si I. Renal</b>
<b>Marivabir</b>	<b>Empaquetado y salida (UL97)</b>	CMV, EBV	Alteración gusto	1-2 Dosis/semana No beneficio en profilaxis (¿Dosis?)
<b>Brincidofovir (Cidof. Oral "mejorado")</b>	DNA POLIMERASA	PanDNA Virus	Diarrea >EICH?	No beneficio en E. clínico profilax por Diarrea/EICH?
<b>Letermovir</b>	<b>Corte/empaquetado (UL56: Complejo terminasa)</b>	CMV	Escasa	Muy baja toxicidad No ajustes <b>Profilaxis</b>

## ¡¡¡¡Éxito del tratamiento depende de:

- ✓ Antiviral
- ✓ Estado inmune (Ojo a esteroides, ttos prolongados...)
- ✓ Toxicidad (I. Renal, Mielosup)
- ✓ Ojo a la insuficiencia renal!!!



# Last... but not least

---

## 1. Virus hepatitis B:

1. ¡¡¡Cuidado en anti-HBc aislado!!!

## 2. Virus respiratorios:

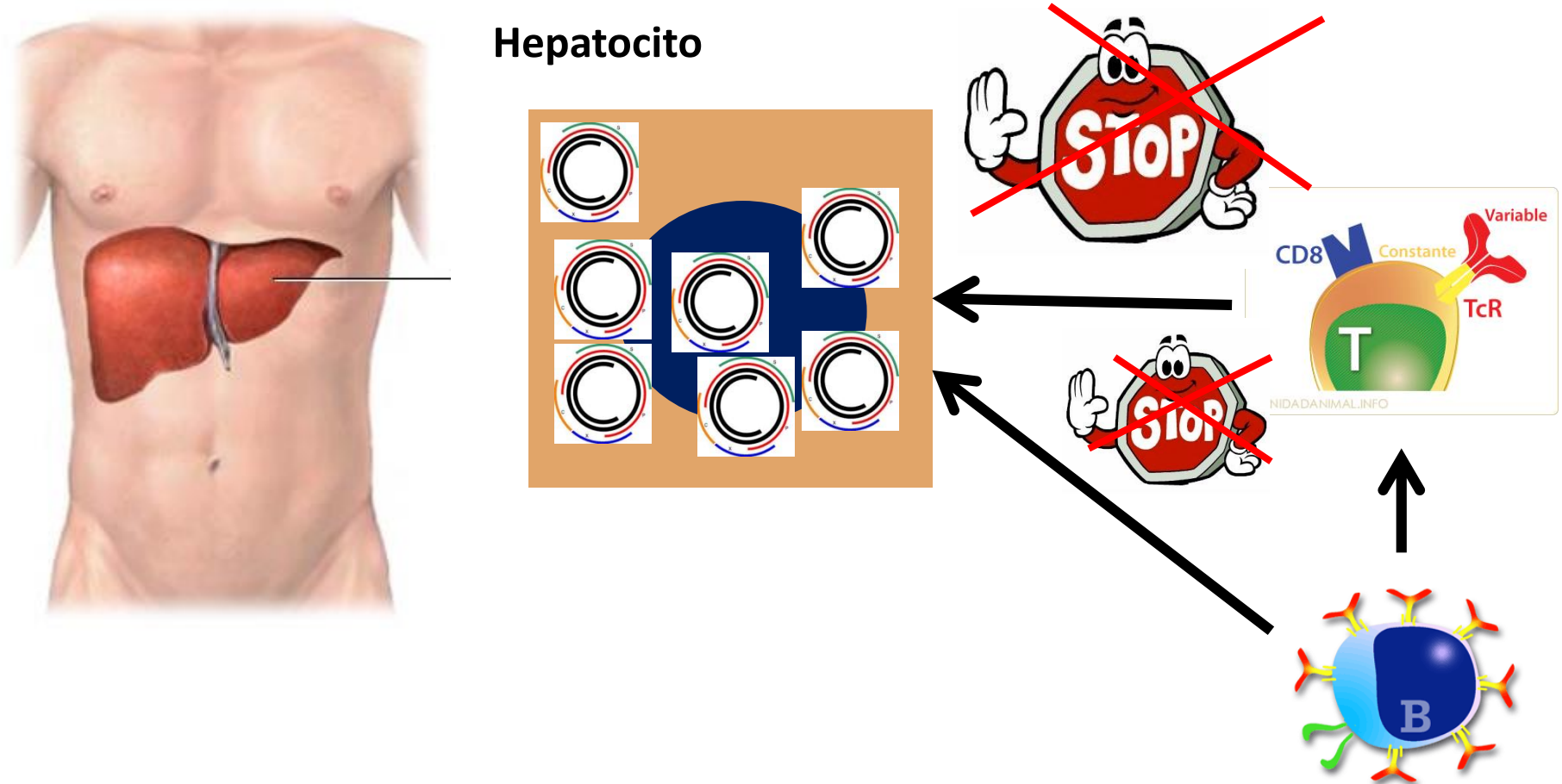
a. Mejor prevenir que curar:

- a. Vacunas
- b. No exponer al paciente

b. Tratamiento precoz:

- a. Osetalmivir: 75-150 mg/12h oral
- b. Zanamivir: En resistencias (inhalado; iv):
  - a. Resistencia clínica: No mejora en 5 días
  - b. Tests microbiológicos resistencia H275Y
- c. 10 días de tto en lugar de los 5 del inmunosuprimido
- d. Retrasar quimioterapia/acondicionamiento

# Mecanismo Reactivación VHB en TPH



- HBsAg +: Profilaxis/Tratamiento
- antiHBc aislado: Ver DNA, Prob. profilaxis
- antiHBc + y antiHBs +: Monitorizar ALT

# Last... but not least

---

## 1. Virus hepatitis B:

1. ¡¡¡Cuidado en anti-HBc aislado!!!

## 2. Virus respiratorios:

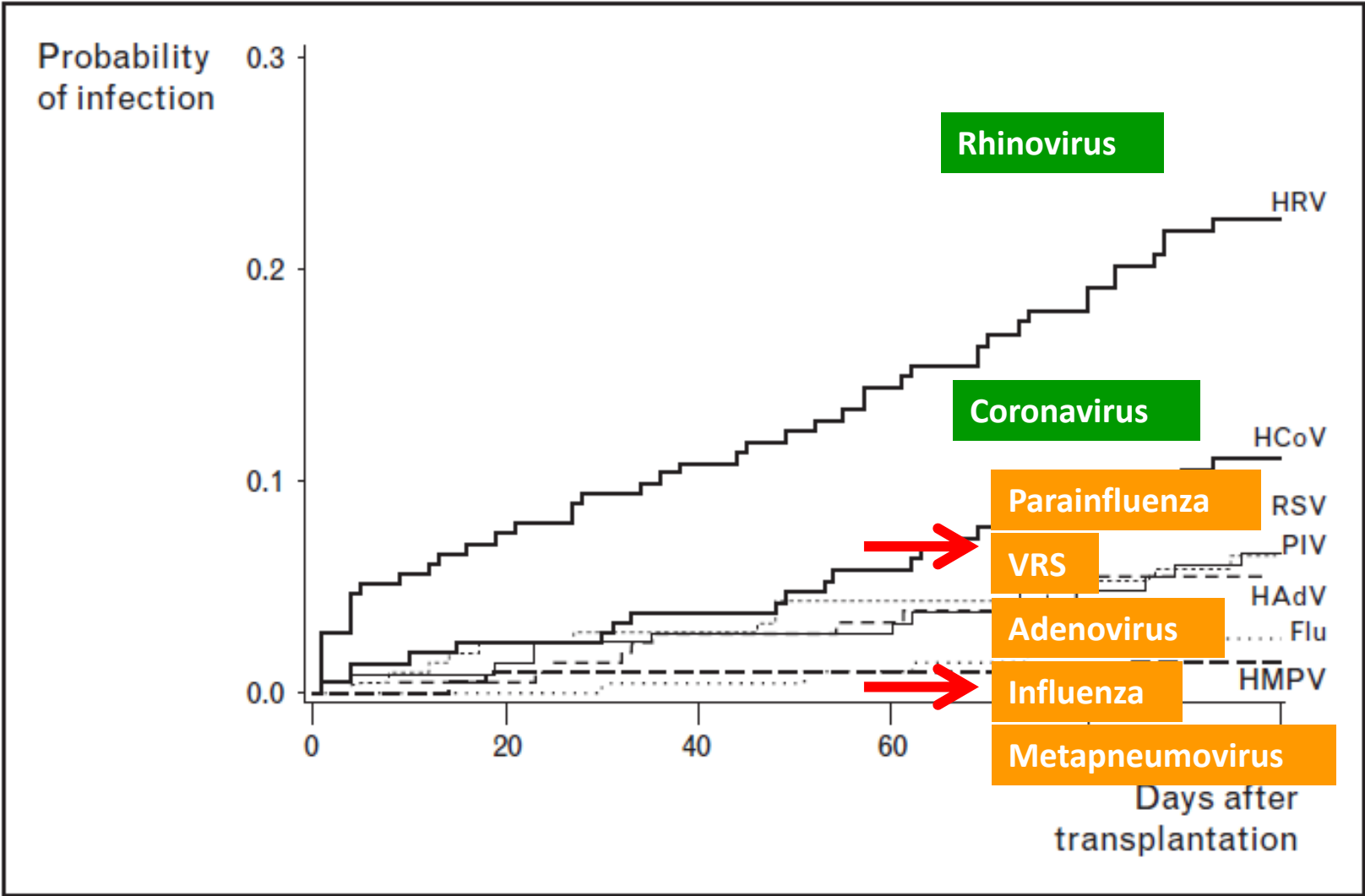
a. Mejor prevenir que curar:

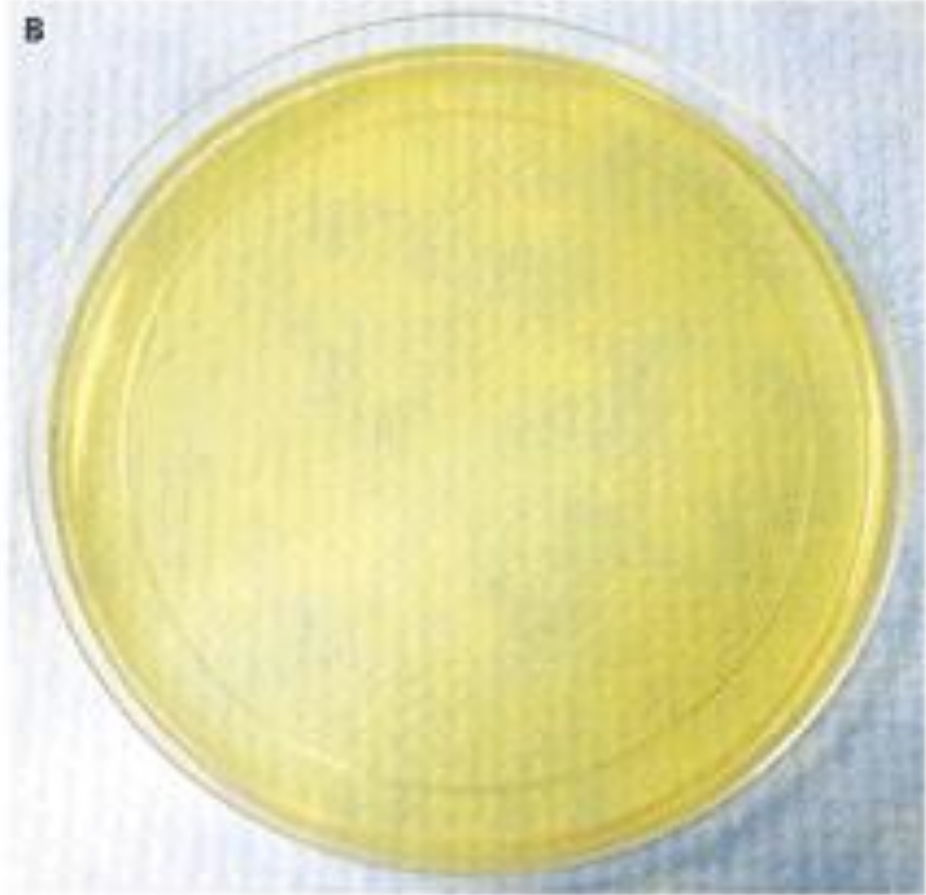
- a. Vacunas
- b. No exponer al paciente

b. Tratamiento precoz:

- a. Osetalmivir: 75-150 mg/12h oral
- b. Zanamivir: En resistencias (inhalado; iv):
  - a. Resistencia clínica: No mejora en 5 días
  - b. Tests microbiológicos resistencia H275Y
- c. 10 días de tto en lugar de los 5 del inmunosuprimido
- d. Retrasar quimioterapia/acondicionamiento

# Virus respiratorios y TPH





...manos limpias salvan vidas...



Siete amigas encontré  
que me enseñaron cuanto sé:

dónde, cuándo, cómo, **“con qué”**,  
para qué, **“a quién”** y por qué



¡¡¡Muchas gracias!!!