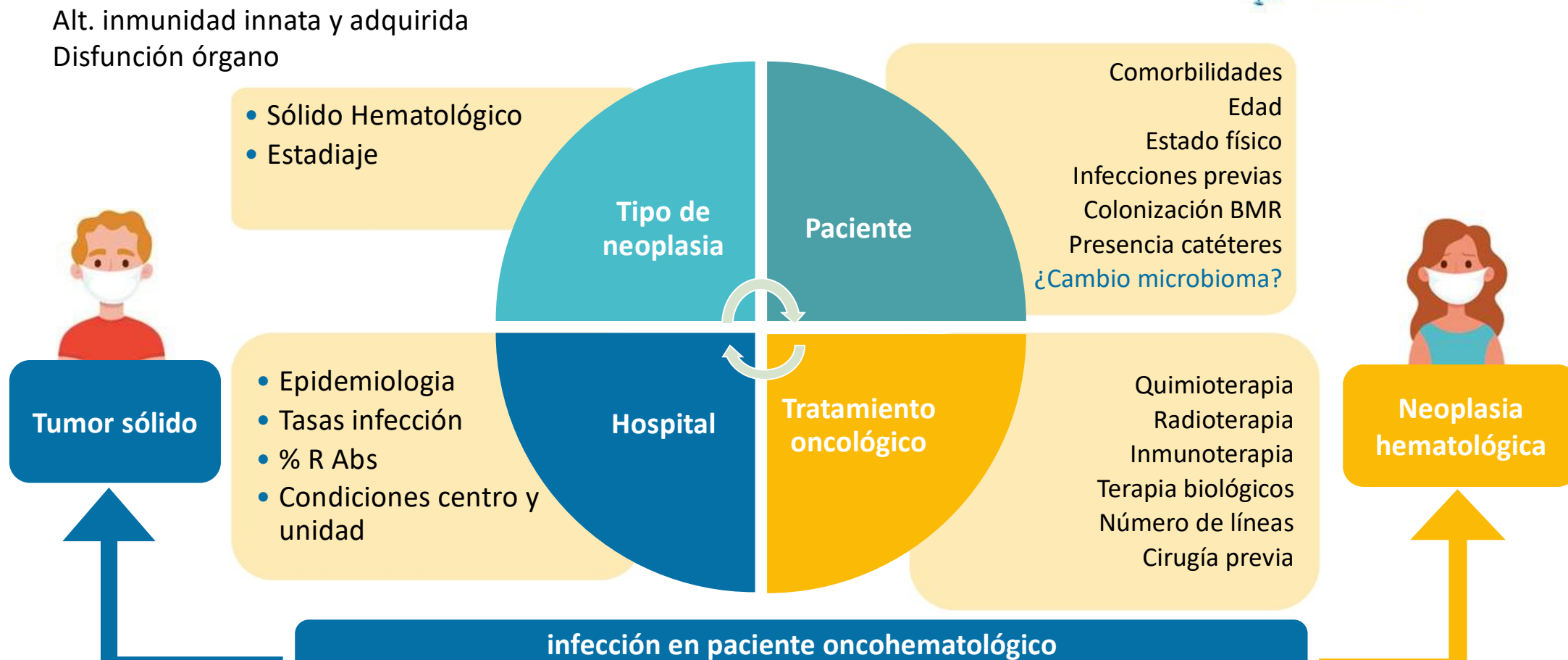
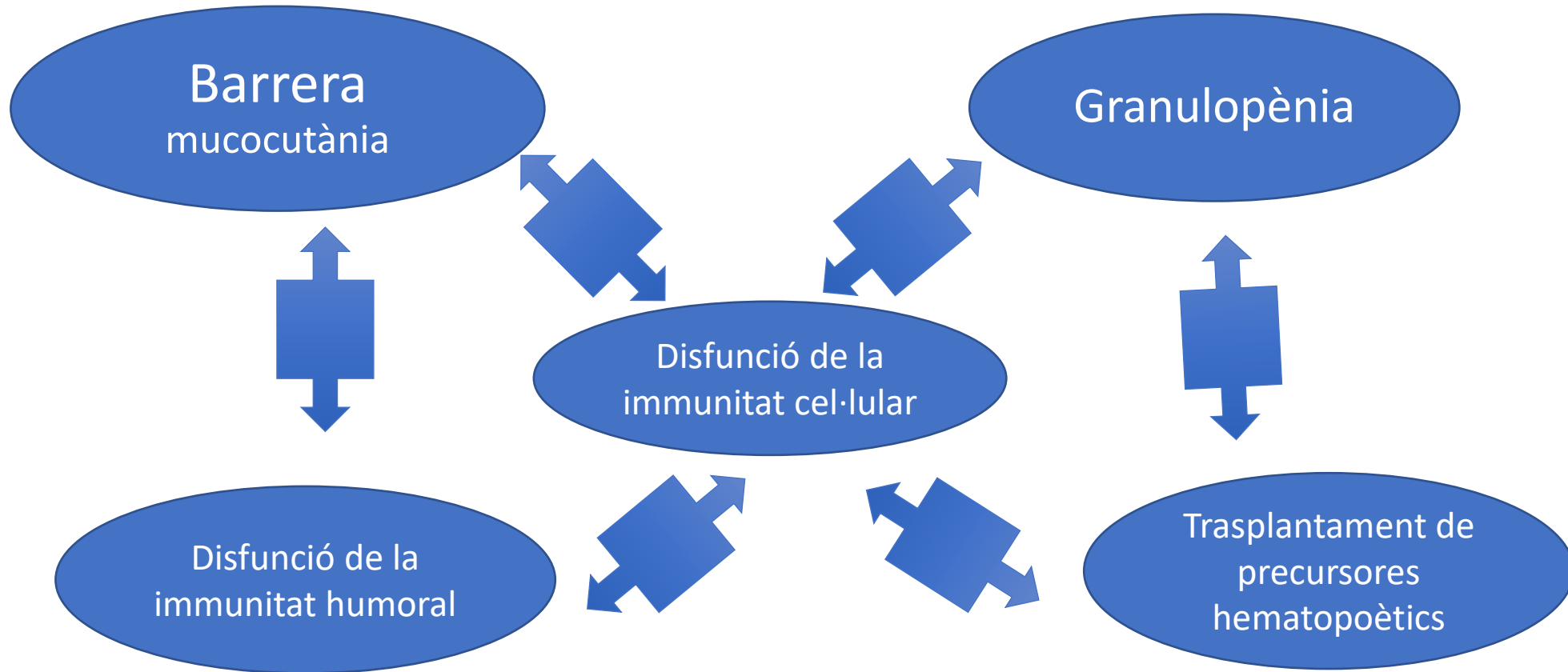


# Tractament de les infeccions mes freqüents en els pacients onco-hematològics:

Servei de malalties infeccioses  
Rosa Benítez







NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

## Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Version 1.2021 — July 2, 2021

NCCN.org

*Infect Dis Microbiol Clin* 2020;38(4):174-181



Consensus statement

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies<sup>®</sup>

Carlota Gudiol<sup>1,2\*</sup>, Manuela Aguilar-Guisado<sup>3</sup>, José Ramón Azanza<sup>4</sup>, Francisco Javier Candel<sup>5</sup>, Rafael Cantón<sup>6</sup>, Jordi Carratalà<sup>7</sup>, Carolina García-Vidal<sup>8</sup>, Isidro Jarque<sup>9</sup>, Manuel Lizaola<sup>10</sup>, José Molina Gil-Bermejo<sup>11</sup>, Isabel Ruiz-Camps<sup>12</sup>, Isabel Sánchez-Ortega<sup>13</sup>, Carlos Solano<sup>14</sup>, María Suárez-Lledó<sup>15</sup>, Lourdes Vázquez<sup>16</sup>, Rafael de la Cámara<sup>17</sup>

VOLUME 36 · NUMBER 14 · MAY 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

### Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Ribston, Lynne Strausfeld, and Christopher R. Flowers



*Haematologica*. 2013 Dec; 98(12): 1826-1835.  
doi: [10.3324/haematol.2013.091025](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025)

PMCID: PMC3856957  
PMID: [24323983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323983/)

### European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia

Diana Averbuch,<sup>1</sup> Christina Orasch,<sup>2</sup> Catherine Cordonnier,<sup>3</sup> David M. Livermore,<sup>4</sup> Malgorzata Mikulska,<sup>5</sup> Claudio Viscoli,<sup>5</sup> Inge C. Gyssens,<sup>6,7,8</sup> Winfried V. Kern,<sup>9</sup> Galina Kiyasova,<sup>10</sup> Oscar Marchetti,<sup>2</sup> Dan Engelhard,<sup>1</sup> and Murat Akova<sup>11</sup>, on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMD and ELN

# Alteracions mecanismes de barrera mucocutània

- **Mecanismes:**

- Catèter (intravenosos o vesical, SNG)
- Cirurgia
- Cremades
- Intubació oro traqueal, traqueotomia
- Mucositis (quimioteràpia, radioteràpia)
- Administració de antibiòtics

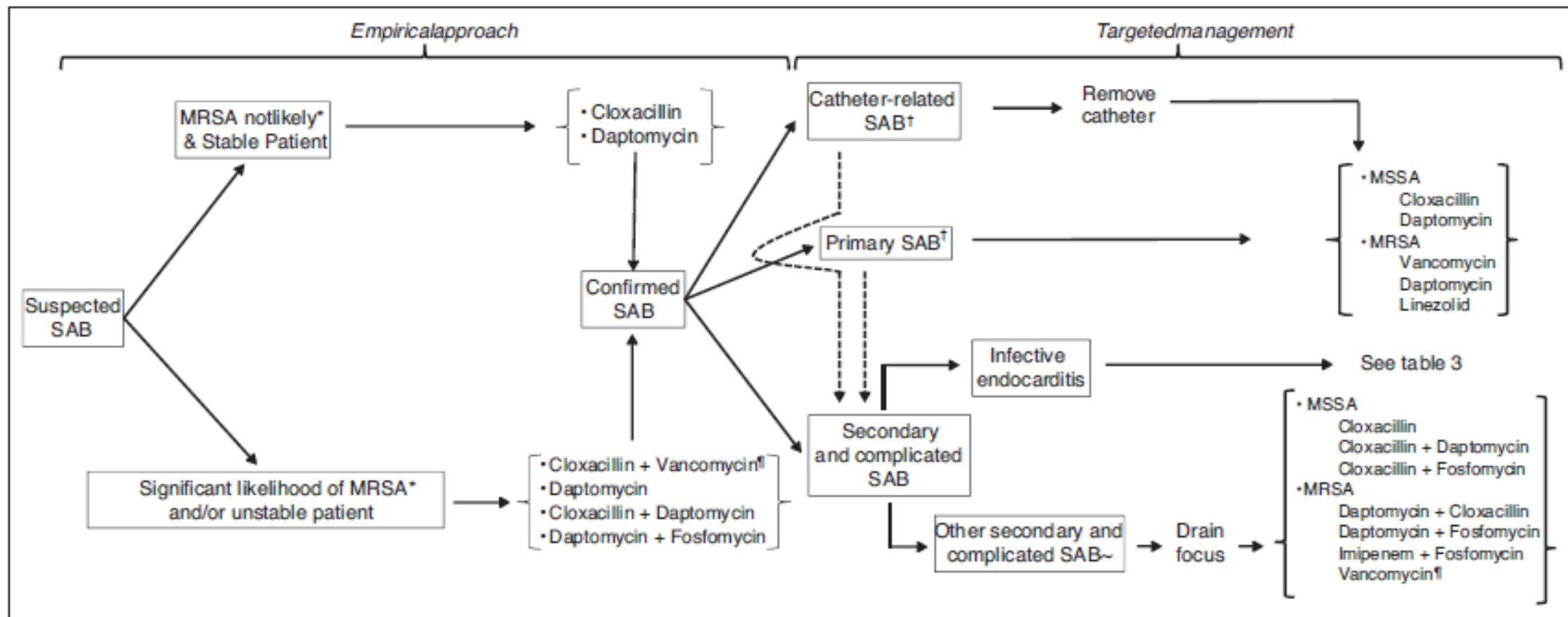
- **Microorganismos responsables:**

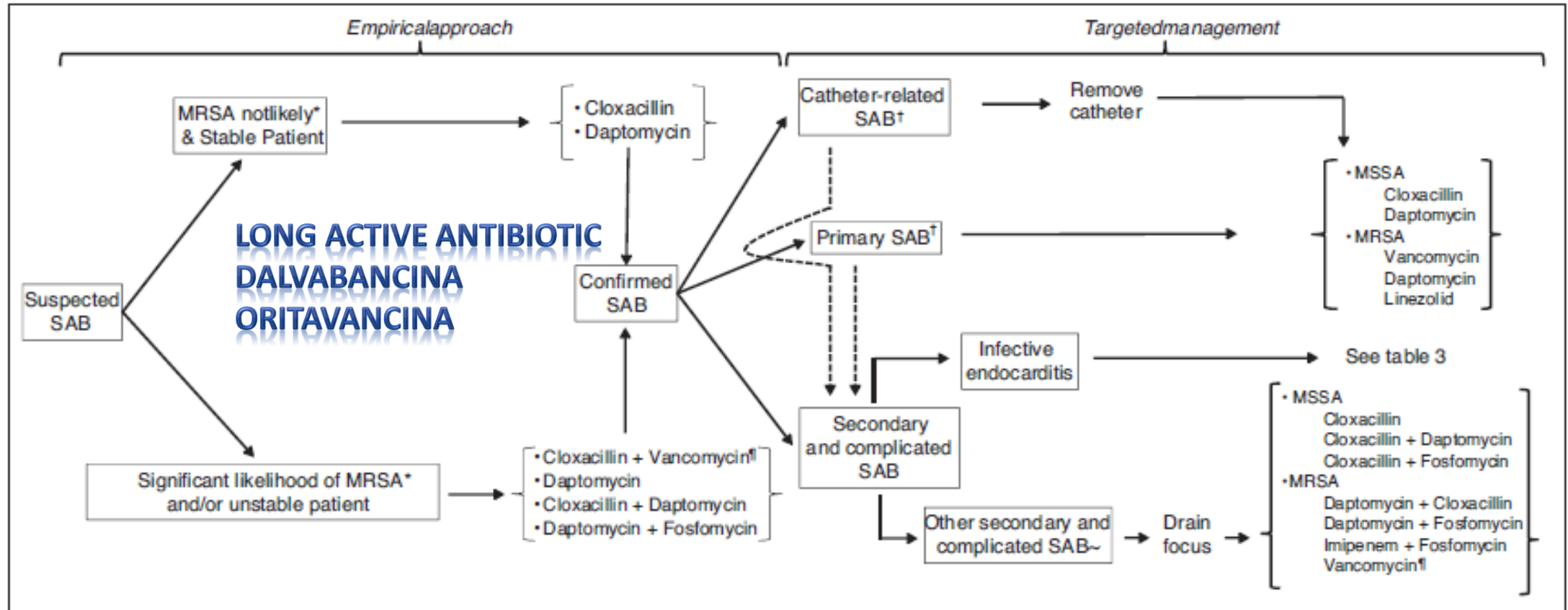
- Flora comensal normal de pell i mucoses
  - *S.aureus*
  - *S. epidermidis*
  - Enterobacteries oportunistes
  - Candida
- Si ambient hospitalari o pressa de Abs:
  - MARSA;
  - Enterobacterias secretoras de Bleees;
  - *P. aeruginosa*;
  - *Cl. difficile*





## Hemocultius a les 48 h ETT





# Neutropènia febril:

## CAUSES

- Quimioteràpia mielo supressora o irradiació
- Leucèmia aguda
- 2ª anèmia aplàsia

L'aparició d' infeccions depèn de:

**Número de grànuls** (IDSA) (<500 cels/ul)

**Duració de la granulopènia** (ojo >7d)

**Velocitat d'instauració**

**Altres factors concomitants**

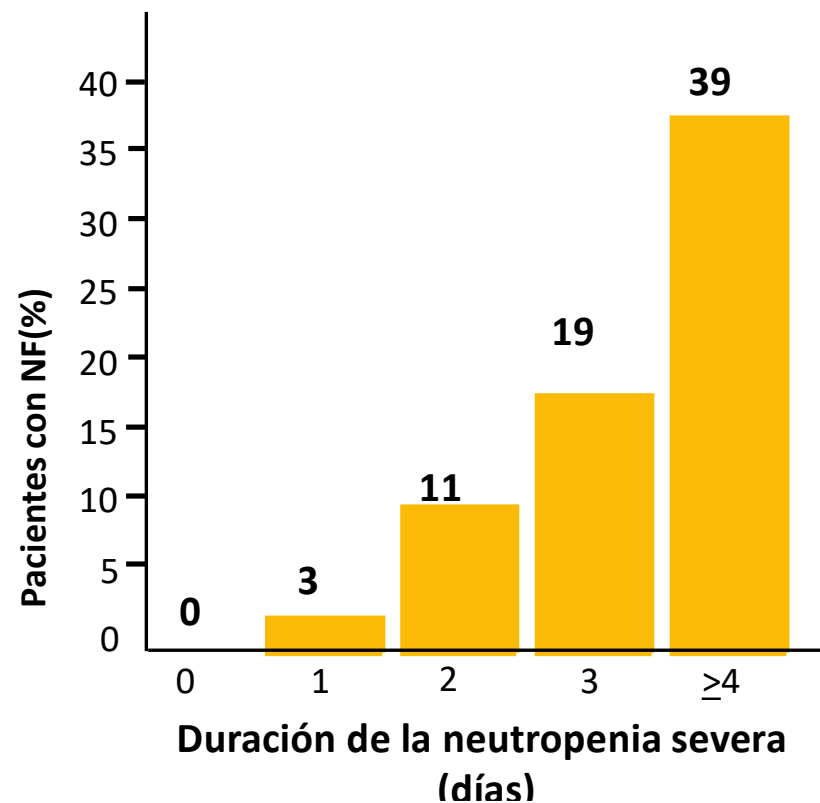
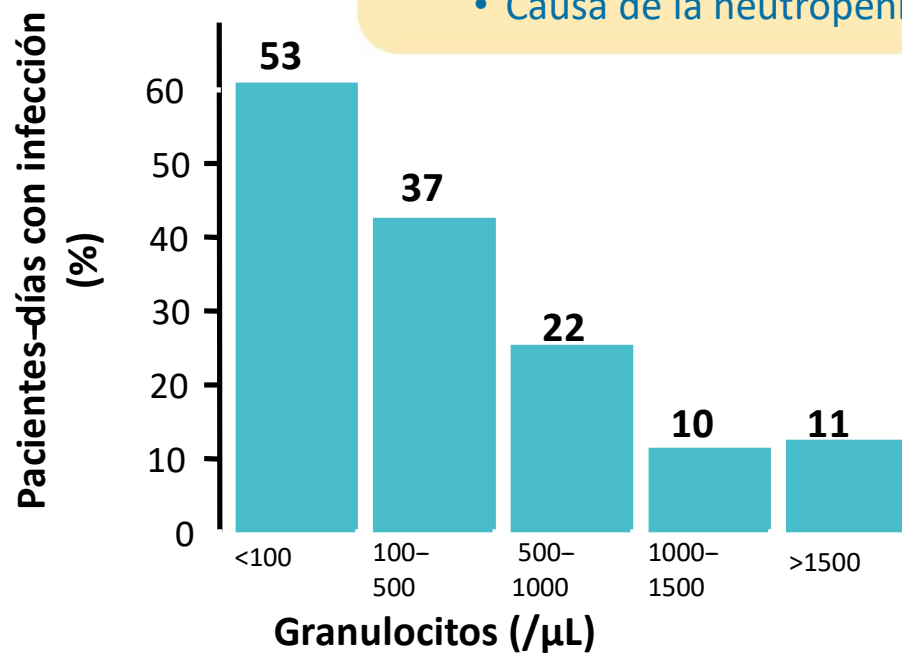
- Presència de mucositis GI o faringorrespiratoria
- Catèters
- Lesions cutànies
- Fenòmens obstructius
- Trastorns qualitius de la funció fagocítica

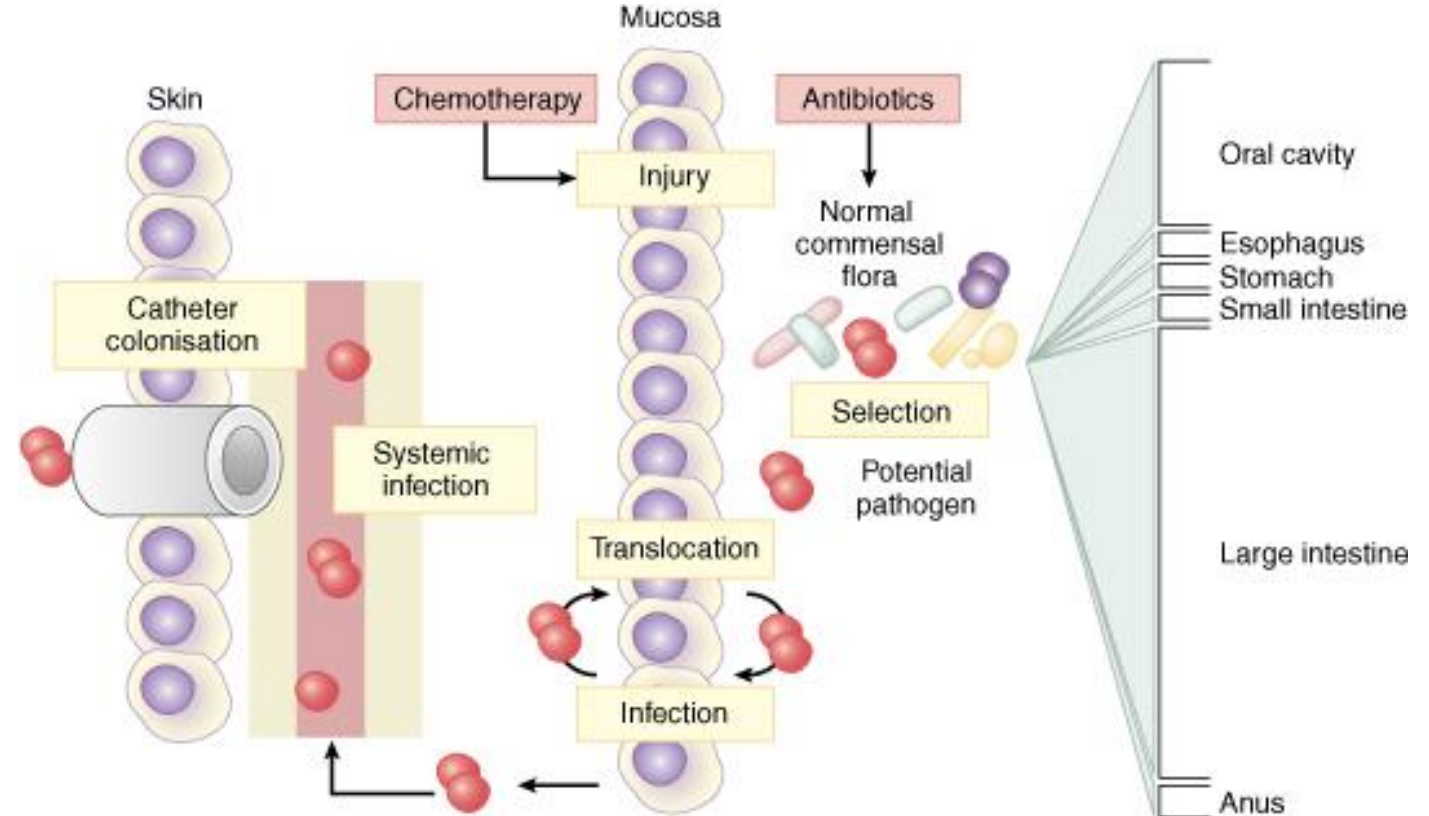
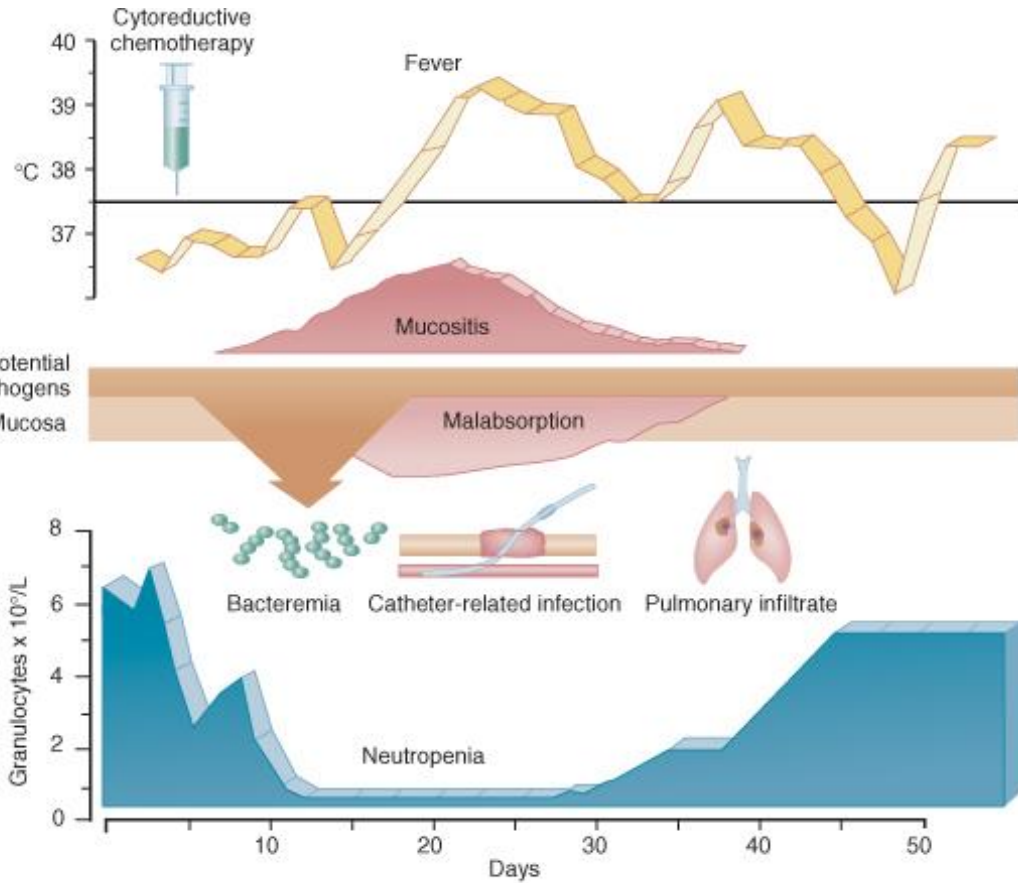


# Risc d'infecció a la neutropènia:

El riesgo de infección depende:

- Severidad de la neutropenia
- Duración de la neutropenia
- Causa de la neutropenia





Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

# Microbiologia:

## Gram-negative Bacilli

### Aerobic

*Pseudomonas aeruginosa*

### Facultatively anaerobic

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Enterobacter cloacae*

### Capnophilic

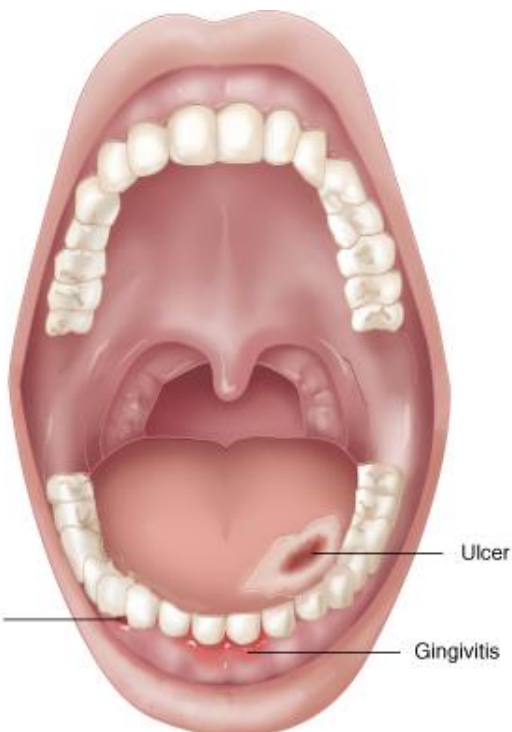
*Capnocytophaga species*

### Anaerobic

*Fusobacterium species*

*Leptotrichia buccalis*

*Prevotella species*



## Gram-positive Cocci

### Oral viridans streptococci

*Streptococcus mitis*

*Streptococcus oralis*

*Streptococcus sanguis*

### Staphylococci

*Staphylococcus epidermidis*

### Others

*Stomatococcus mucilaginosus*

(*Rothia mucilaginosa*)

La majoria dels pacients no tenen ni infecció clínicament ni microbiològicament documentada.

20-30% infecció clínica

10-15% tenen bacterièmia



**Gèrmens oportunistes** (flora endògena que colonitza pell/mucoses)

Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

# Etiologia de la neutropènia febril:

Bacteris	
Cocs Gram +	<u>Estafilococo coagulasa negativa, Staphylococcus aureus, Estreptococos del grupo viridans</u>
Bacilos Gram-	Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa
Hongos (granulopenia sostenida)	
Levaduras	Candida spp.
Filamentosos	Aspergillus spp. i Mucor spp.

# Incidència de la neutropènia febril

	BAJA INCIDENCIA	ALTA INCIDENCIA
TIPO QUIMIOTERAPIA	QT ESTÁNDAR TUMOR SÓLIDO, LINFOMA, MIELOMA	INDUCCIÓN/CONSOLID QT LEUCEMIA AGUDA TPH ALO/AUTO
DISRUPCIÓN DE MEMBRANAS MUCOSAS	+	+++
DURACIÓN NEUTROPENIA < 100/MM <sup>3</sup>	< 7 DÍAS	> 7 DÍAS
NEUTROPENIA FEBRIL	5-20%	80-100%

# Risc per malaltia:

Riesgo global de infecció en pacients con càncer	ENFERMEDAD/EJEMPLOS	FIEBRE Y RIESGO NEUTROPENIA	PROFILAXIS AB
Baja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QT ESTANDAR PARA LA MAYORIA DE TUMORES SÓLIDO</li> <li>• NEUTROPENIA ESPERADA &lt; 7 DÍAS</li> </ul>	BAJO	BACTERIA: NO HONGOS: NO VIRUS: SOLO SI HSV PREVIO
Intermedia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPH AUTÓLOGO</li> <li>• LINFOMA</li> <li>• MIELOMA MULTIPLE</li> <li>• LLC</li> <li>• TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE PURINA</li> <li>• NEUTROPENIA 7-10 DIAS</li> </ul>	Incidencia generalmente alta, aunque existe variabilidad importante	Bacteria: considerar fluorquinolona Fúngica: considerar profilaxis con fluconazol durante neutropenia y como anticipación de mucositis Considerar profilaxis PJP VIRAL: durante neutropenia y prolongar en función del riesgo
Alta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPH alogénico, incluyendo TCU</li> <li>• Leucemia aguda</li> <li>• Inducción</li> <li>• Consolidación/mantenimiento</li> <li>• Tratamiento con alemtuzumab</li> <li>• EICH con dosis altas de esteroides (&gt;29 mg/día)</li> <li>• Neutropenia esperada &gt;10 días</li> </ul>	Incidencia generalmente alta, aunque existe variabilidad importante	BACTERIA: considerar FQ profilaxis durante neutropenia Fúngica: considerar profilaxis durante neutropenia. Considerar profilaxis PJP VIRAL: durante neutropenia y prolongar en función del riesgo

*HSV: Herpes simplex virus; FQ: Fluoroquinolona; LLC: Leucemia linfoblástica (o linfóide) crónica; PJP: Pneumocystis jirovecii pneumonia; QT: quimioterapia; TCU: Trasplante de cordón umbilical; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos*

*NCCN Guidelines Version v1.2021. Prevention and Treatment of Cancer –Related Infections*

## Escala MASC (multinational association for supportive Care in cancer)

Características	Puntuación
Carga de enfermedad: no síntomas, o síntomas leves	5
Carga de enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de enfermedad: síntomas graves	0
Sin hipotensión (presión arterial sistólica > 90 mmHg)	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido / linfoma sin infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Estado ambulatorio (al inicio de la fiebre)	3
Edad <60 años	2

Carga de enfermedad: Estado clínico general en relación con NF

Los pacientes con puntuaciones  $\geq 21$  tienen un bajo riesgo de complicaciones. Los puntos atribuidos a la variable "carga de enfermedad" no son acumulativos. La puntuación teórica máxima es 26

El índice de riesgo de MASCC también puede predecir la probabilidad de muerte: si es <15, la probabilidad de muerte es del 29%, entre 15 y <21 es del 9%, y si es >21 es del 2%

ALTO RIESGO: <21

BAJO RIESGO: >21; riesgo de complicación <2%

# Escala de CISNE

Variables	Sí
ECOG PS $\geq 2$	+2
Hiperglicemia de estrés	+2
EPOC	+1
Enf cardiovascular crónica	+1
Mucositis NCI grau $\geq 2$	+1
Monocitos $< 200 \text{mm}^3$	+1

**Puntuación 1-2: Bajo riesgo**  
**Puntuación  $\geq 3$ : Alto riesgo**



## Categorizar riesgo de complicaciones graves en el paciente con neutropenia febril

### ALTO RIESGO

#### *Cualquiera de ellos:*

- MASCC < 21 o CISNE score  $\geq 3$
- Paciente hospitalizado en el momento fiebre
- Comorbilidades significativas o clínicamente inestable
- TPH alogénico
- Neutropenia severa prevista  $\leq 100 \text{ mm}^3$  y prolongada >7 días
- Insuf. hepática (transas x5 valor n)
- Insuf. renal (CCr <30 ml/min)
- Neumonía u otra infección compleja
- Cáncer en progresión/no control
- Uso de inmunoterapia o terapias dirigidas
- Mucositis grado 3-4

### BAJO RIESGO

#### *Ninguno de alto riesgo y la mayoría de los siguientes:*

- Régimen ambulatorio en el momento de aparición de la fiebre
- Neutropenia severa esperada ( $<100/\text{mm}^3$ ) durante <7 días
- No comorbilidades
- No insuficiencia renal o hepática
- ECOG 0-1
- MASCC >21 o CISNE score <3

Manejo ambulatorio (hospitalización a domicilio o HDM) si infraestructura

HOSPITALIZACIÓN

Si no hay posibilidad de manejo ambulatorio

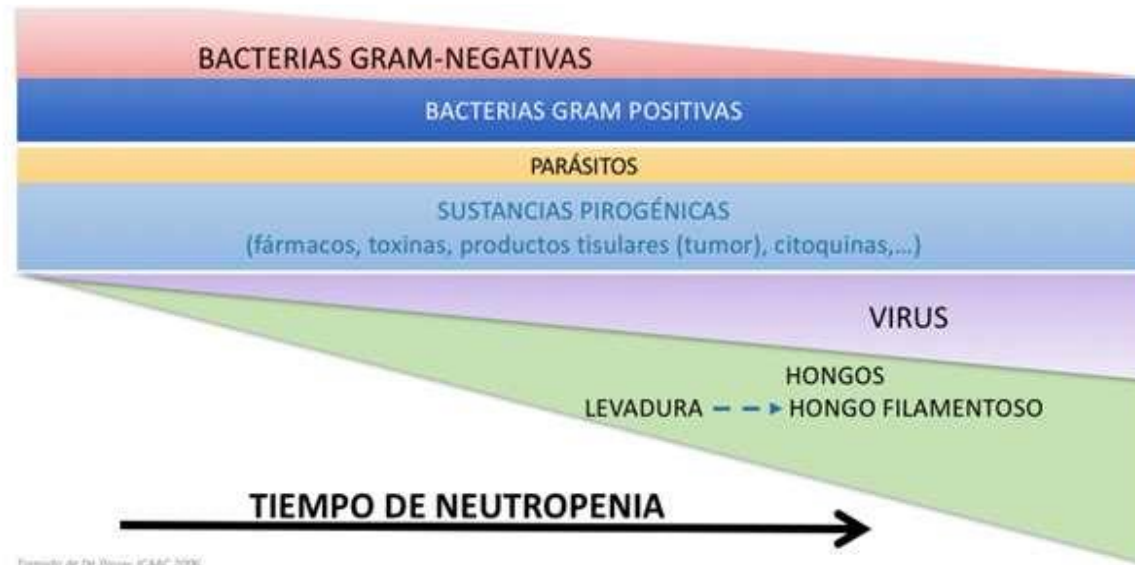
- Exploración física completa y cuidadosa, ppal. en localizaciones habituales de infección
- **Obtención de cultivos:** hemocultivos, orina, cultivos de exudados (si están presentes)
- **Radiología:** Rx tórax, otras pruebas de imagen según focalidad
- Inicio de antibioterapia empírica
- **Si persiste febril → Repetir cultivos y ampliar estudios radiológicos y microbiológicos**

- **Senos paranasales**
- **Pulmón**
- **Tracto digestivo**
  - Orofaringe
  - Esófago
  - Enterocolitis
  - Tiflitis
  - Periné
- **Piel y tejidos blandos**
- **Accesos vasculares**

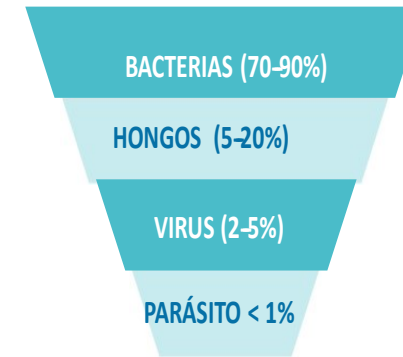


- El retraso en el inicio de la antibioterapia puede aumentar la mortalidad
- Signos inflamatorios pueden estar ausentes





Formador de Dñ. [Vicens](#) - ICAAC 2006



# Bactèries mes freqüents al pacient neutropènic:

## Bacterias Gram positivas

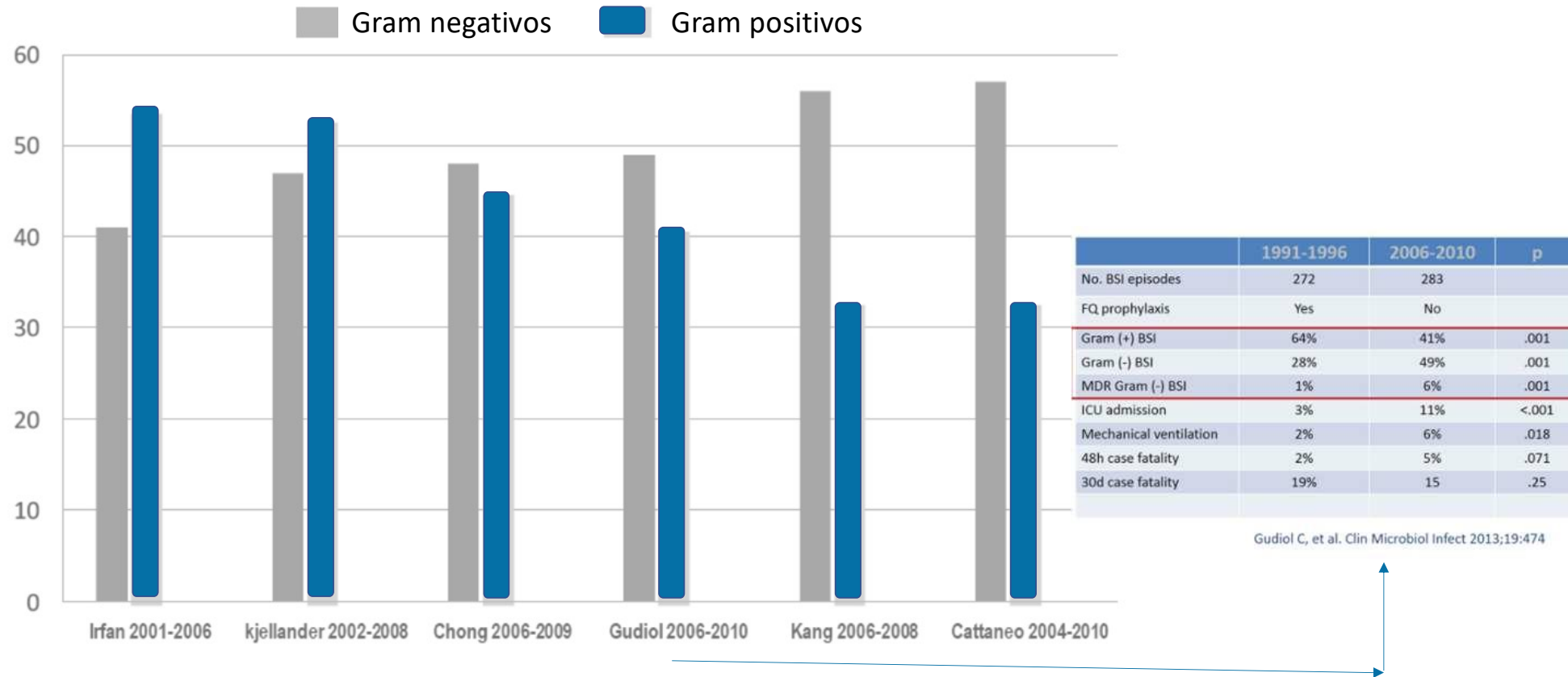
- Estafilococos coagulasa negativos
- *S.aureus*
- *Streptococcus sp.*:
  - Estreptococos grupo viridans
  - *S.pneumoniae*
  - *S. pyogenes*
- *Enterococcus sp*
- Otros Gram +

## Bacterias Gram negativas

- *E. coli*
- *Klebsiella sp*
- *Enterobacter sp*
- *P. aeruginosa*
- *Citrobacter sp*
- *Acinetobacter sp*
- *Stenotrophomonas maltophila*

- Los BGN son la etiología más frecuente en la bacteriemia del paciente con cáncer
- Cambio de tendencias, de cocos Gram+ a BGN (abandono profilaxis)
- ↑ bacterias con problemas de resistencia antibiótica
- ↑ en la morbimortalidad de los pacientes con enfermedades hematológicas

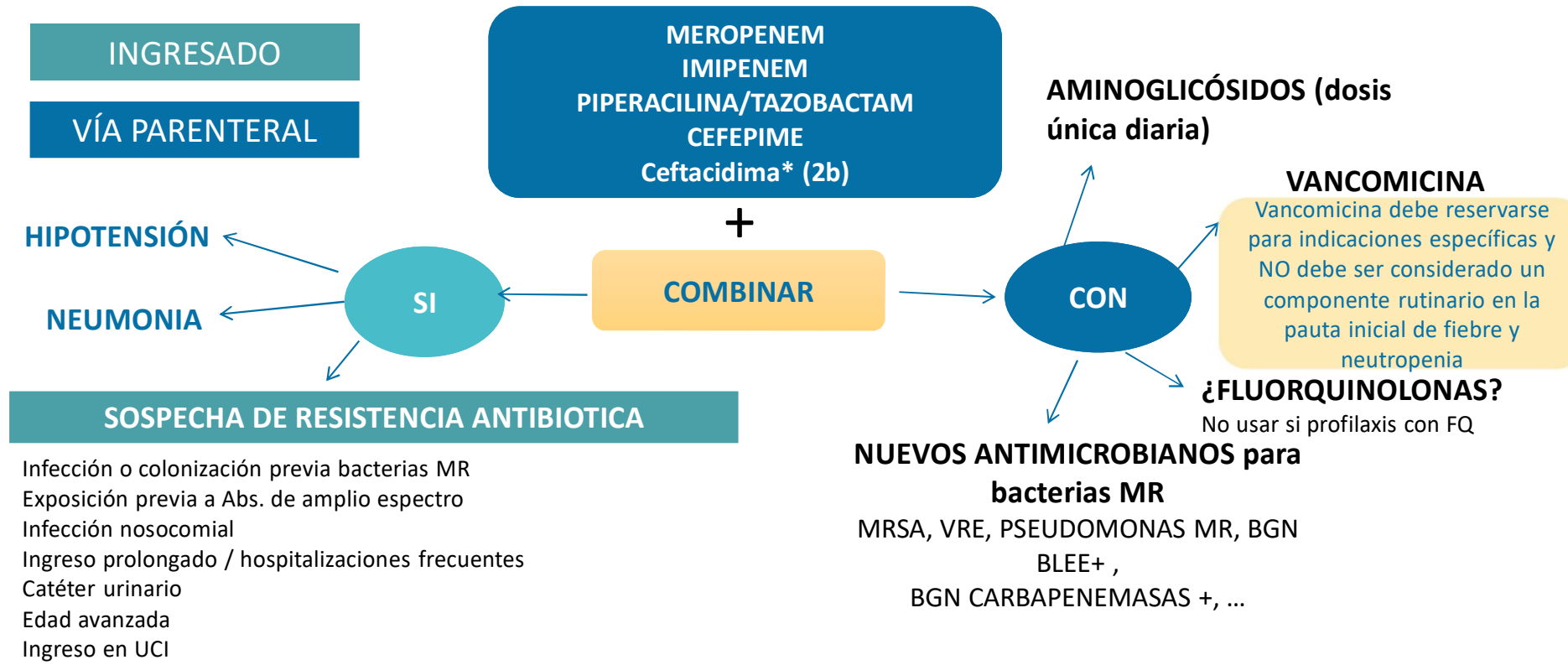
# Etiologia de les infeccions en el pacient neutropènic:



## Factors a tenir en compte a l'hora de la selecció de la pauta ATB:

- Riesgo de infecció associado a la categoría de neutropenia
  - Bajo riesgo vs. alto riesgo
- Potenciales focos de infecció en base a los datos clínicos (mucositis, catéteres, etc.)
- Repercusión clínica (hipotensión, sepsis, shock séptico, etc.)
- Epidemiología esperada (problemas de MR)
  - Epidemiología del centro/unidad
  - Infecciones previas
  - Colonización
- Uso reciente de antibióticos (profilaxis, tratamiento)
- Alergia a antibióticos

Pauta d'ampli espectre, bactericida i que inclogui cobertura antipseudomona



BGN: Bacilo gramnegativo; BLEE: Betalactamasas de espectro extendido; MO: microorganismos; MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; VRE: Vancomicina resistant Enterococcus  
NCCN Guidelines Version v2.2020. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections ECIL-4, Hematologica 2013; IDSA, 2011; Consenso nacional de manejo NF en neoplasias hematologicas SEIMC / REIPI/SEHH, 2020

15:50 58%

## PROA




### Tractament empíric

		
Tractament empíric adults	Tractament empíric pediàtric	Profilaxis quirúrgica

### Altres microorganismes

	
Tractament dirigit	Factors de risc microorganismes multiresistents

### Característiques antibiòtiques

			
Dosificació i monitorització	Antibiòtics d'ús restringits	Taula de sensibilitat antibiòtica	Inte

15:51 58%

## No Al·lèrgia betalactàmics

Infecció SNC >

Infecció respiratòria >

Sèpsia de focus en el catèter >

Sèpsia d'origen desconegut >

Neutropènia febril sense focus aparent en neoplàsia sòlida >

Diarrea associada a clostridioides difficile >

Infecció de pell i parts toves >

Infecció del tracte urinari >

Gastroenteritis aguda >

Endocarditis (EI) >

Infecció osteoarticular >

Infecció intrabdominal >

15:51 58%

## Neutropènia febril sense...

Pacient de baix risc >


Pacient d'alt risc >



15:51 58%

← No Al·lèrgia als B-lactàm... 🏠

**neutropènia febril sense focus en pacient de baix risc**

 Variació si insuficiència renal

Dosificació adaptada al FG actual del pacient

**FG 80** ✓

Amoxicil·lina-clavulànic 875/125 mg/8h vo

+

Ciprofloxacina 750 mg/12h vo mínim 5d

**Desescalar**  
cal ajustar tractament si evidència de focus

**Més informació**  
tractament ambulatori si 24h estable  
RECORDA: Redueix l'espectre antibiòtic segons els cultius i retira'l si no es confirma la infecció

||| ○ <

15:51 58%

← Pacient d'alt risc 🏠

**Hemodinàmicament inestable** >

---


**Hemodinàmicament estable** >

||| ○ <

15:51 58%

← No Al·lèrgia als B-lactàm... 🏠

**neutropènia febril sense focus en pacient d'alt risc hemodinàmicament inestable**

 Variació si insuficiència renal

Dosificació adaptada al FG actual del pacient

**FG 80** ✓

Meropenem 1 g/8h iv

+

Amikacina 15-20 mg/kg/24h iv

+

Vancomicina 15-20 mg/kg/8-12h iv

**Desescalar**  
cal ajustar tractament si evidència de focus. Durada fins grànuls >500, 48h apirèxia i cultius negatius

**Més informació**  
ingrés hospitalari  
Amikacina: en obesos dosificar amb pes ajustat PA=PI + 0,4 (PT-PI) D máx 1500mg/24h. Vancomicina: dosificar amb pes total. Màxim 2g/dosi a infondre en 2h  
RECORDA: Redueix l'espectre antibiòtic segons els cultius i retira'l si no es confirma la infecció

||| ○ <

15:51 58%

← Hemodinàmicament est... 🏠

Baixa probabilitat de BLEE >


Factors risc de BLEE >



15:51 58%

← No Al·lèrgia als B-lactàm... 🏠

**neutropènia febril sense focus en pacient d'alt risc hemodinàmicament estable i baixa probabilitat de BLEE**

 Variació si insuficiència renal

Dosificació adaptada al FG actual del pacient

**FG 80** ✓

Cefepima 2 g/8h iv mínim 5d

**Desescalar**

cal ajustar tractament si evidència de focus. Durada fins grànuls >500, 48h apirèxia i cultius negatius

**Més informació**

ingrés hospitalari

RECORDA: Redueix l'espectre antibiòtic segons els cultius i retira'l si no es confirma la infecció



15:51 58%

← No Al·lèrgia als B-lactàm... 🏠

**neutropènia febril sense focus en pacient d'alt risc i possibilitat de BLEE**

 Variació si insuficiència renal

Dosificació adaptada al FG actual del pacient

**FG 80** ✓

Cefepima 2 g/8h iv

+

Amikacina 15-20 mg/kg/24h iv mínim 5d

**Desescalar**


cal ajustar tractament si evidència de focus. Durada fins grànuls >500, 48h apirèxia i cultius negatius

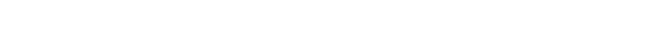
**Més informació**

ingrés hospitalari

Amikacina: en obesos dosificar amb pes ajustat PA=PI + 0,4 (PT-PI). D máx 1500mg/24h

RECORDA: Redueix l'espectre antibiòtic segons els cultius i retira'l si no es confirma la infecció

 [cin-pr-009-factors-de-risc-de-microorganismes-multiresistents.pdf](#)



# Duració tractament:

## SITUACIÓ PACIENTE

- Resposta clínica (estabilitat hemodinàmica, absència de febre...)
- Recuperació de neutròfils ( $>500$  cels/ $\mu$ l) ?? → en el **tractament Ab empíric**, segons les últimes recomenacions ECIL-4 i estudis posteriors, se pot suspendre  $> 72$  hores de apirexia i estabilitat clínica

## LUGAR DE INFECCIÓ

- Infeccions no complicades: 7-14 d
- Pulmón o sinusitis: 10-21 días
- Inf. complexes: p.ej. meningoencefalitis, tiflitis prolongar

## ETIOLOGÍA

- Bacterièmia per BGN: 10-14 días
- Hongos filamentosos: 12 semanas
- HSV, VVZ: 7-10 días
- *S.Aureus* (bacterièmia): descartar EI (ETE)-prolongar 4-6 semanas si no se pot descartar
- Inf. fúngicas o CMV: individualitzar

## ESTUDIO RANDOMIZADO (1:1). (“How long”). 4 centros españoles.

OBJETIVO: determinar si es posible acortar el tiempo de duración del tratamiento antibiótico empírico en el paciente de alto riesgo con neutropenia febril que queda afebril y estable sin esperar a la recuperación de neutrófilos

GRUPO	N pts	Días libres de TAE	Efectos adversos	EA graves	EA graves infección en seguimiento	Recurrencia fiebre tras EAT	Mortalidad
<b>GRUPO EXPERIMENTAL*</b> Estabilidad clínica Apirexia > 72 horas	78	IIT 16,1	341	14%	7 (9%)	14%	1 (EVO)
<b>GRUPO CONTROL</b> Estabilidad clínica Apirexia Neutrófilos > 500/mm <sup>3</sup>	79	IIT 13,6	298	34%	16 (20%)	18%	3
		p=0,026	p= 0,057		p= 0,053		p= 0,053

El tratamiento empírico antibacteriano se puede discontinuar en el paciente estable hemodinámicamente tras alcanzar apirexia, sin tener en cuenta el recuento de neutrófilos

\* 53% neutropenia en el momento de suspensión  
Aguilar-Guisado M. Lancet Haematol 2017; 4: e573–583

# Infecció en el pacient amb neoplàsia hematològica. Trasplantament de precursors hematopoètics.

## Factores de riesgo de infección:

- Estado enf. hematológico antes TPH
- Comorbilidades
- Grado neutropenia
- Rotura de mucosas
- Alteración de inmunidad cels. B y T
- Tratamiento inmunosupresor

## Reconstitución del estado inmune depende de

- Tipo de trasplante (autólogo/alogénico)
- Origen de cels. precursoras (MO, SP, cordón)
- Régimen de acondicionamiento
- Grado de incompatibilidad entre D y R
- Tipo de profilaxis EICH
- Presencia de EICH y grado EICH
- Tratamiento EICH

Phase	I: pre-engraftment (days 0 to +30)	II: post-engraftment (days 30 to +100)	III: late phase (days 100 to >365)
Risk factors	neutropenia barrier breakdown ↓ T-cells / ↓ B-cells functional asplenia	↓ T-cells / ↓ B-cells functional asplenia acute GvHD and its treatment	↓ T-cells / ↓ B-cells functional asplenia chronic GvHD and its treatment
Bact.	Gram negative bacilli		Encapsulated bacteria
	Gram positive organisms		
Fungi	<i>Aspergillus</i> spp	<i>Aspergillus</i> spp	<i>Aspergillus</i> spp
	<i>Candida</i> spp		
		<i>Pneumocystis jiroveci</i>	
Viruses	<i>Herpes simplex virus</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Varicella zoster virus</i>
		Epstein Barr PTLD	
	Other viruses: HHV-6, respiratory and enteric		

# Causes no infeccioses de la febre en pacients hematològics:

## FIEBRE E INFILTRADOS PULMONARES

Síndrome neumonitis idiopàtica  
Hemorragia alveolar difusa  
Neumonía organizada

## FIEBRE y AFECTACION MULTIORGANICA

Síndrome de Sweet  
Síndrome de diferenciación  
Síndrome del injerto  
Síndrome de liberación de citoquinas

### Sweet's syndrome

Acute onset of painful erythematous plaques or nodules

Dermal neutrophilic infiltrate without evidence of vasculitis on histopathological examination

Temperature >38°C

### Terapias anti cáncer & Sd Sweet

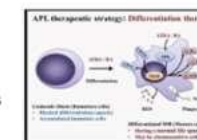


- G-CSF
- Bortezomab
- Azacitidine
- Decitabine
- Imatinib
- Lenalidomide
- All Trans-retinoic acid

### Differentiation syndrome

Develops 2-21 days post induction with ATRA

- 25% incidence
- Fever, peripheral edema, pulmonary infiltrates, renal/hepatic failure, serositis with effusions



### Criteria for Diagnosis of Engraftment Syndrome

	Spitzer Criteria	Maiolino Criteria
Requirements	3 Major or 2 major + 1 minor	Major + 1 minor
Major criteria	Noninfectious fever, skin rash, or pulmonary edema	Noninfectious fever
Minor criteria	Weight gain, hepatic dysfunction, renal dysfunction, or transient encephalopathy	Skin rash, pulmonary infiltrates, or diarrhea
Timing of symptoms relative to engraftment	4 Days within ANC $5 \times 10^7/L$	1 Day within neutrophils present

ANC indicates absolute neutrophil count.

# Disfunció immunitat cel·lular:

## ■ Bacterias:

*Listeria monocytogenes*  
*Salmonella*  
*Mycobacterium*  
*Nocardia asteroides*  
*Legionella*

## ■ Hongos:

*Cryptococcus neoformans*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Coccidioides immitis*  
*P. jirovecci*

## ■ Virus:

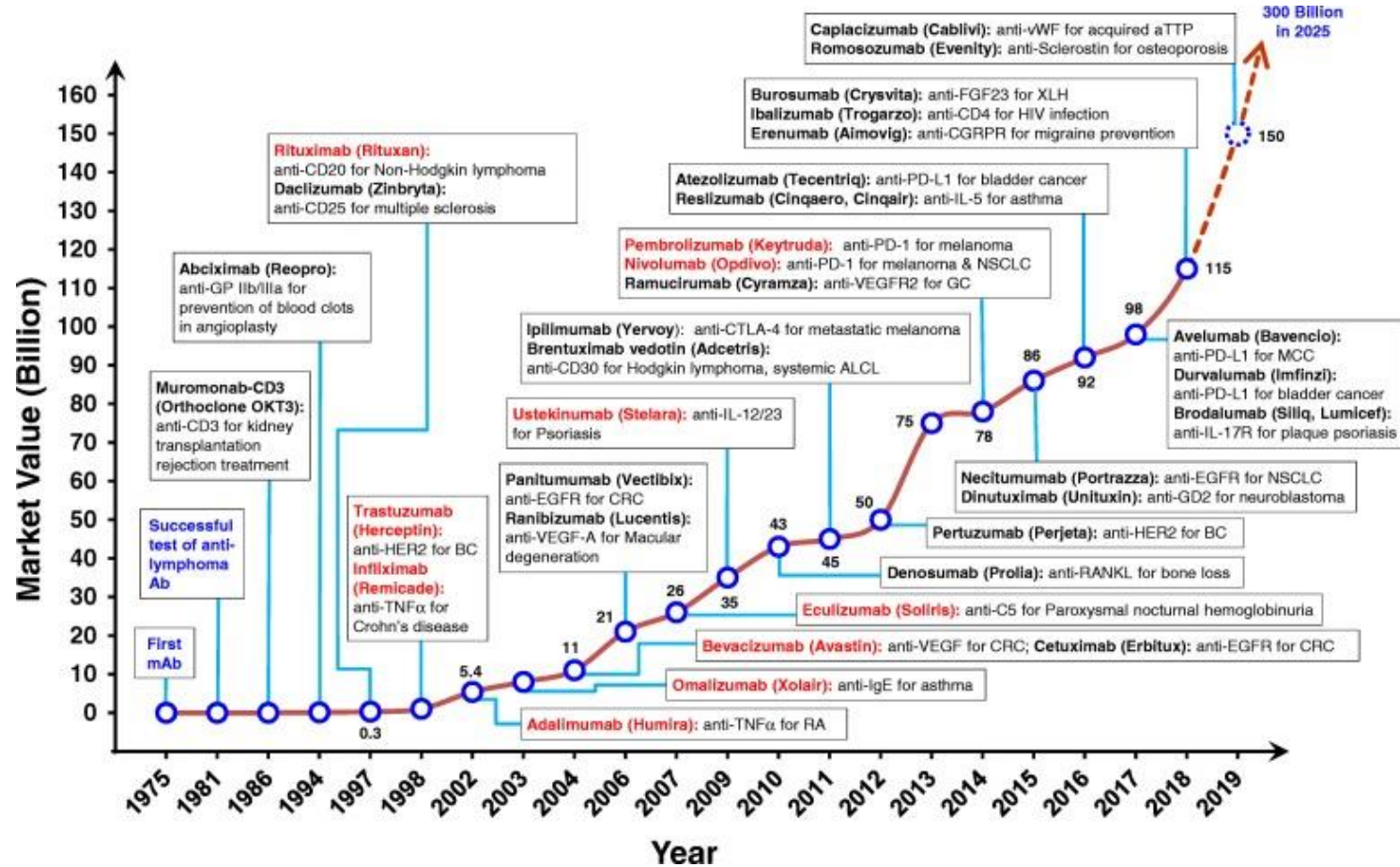
*Varicella zoster*  
*Citomegalovirus*  
*Herpes simple*

## ■ Protozoos:

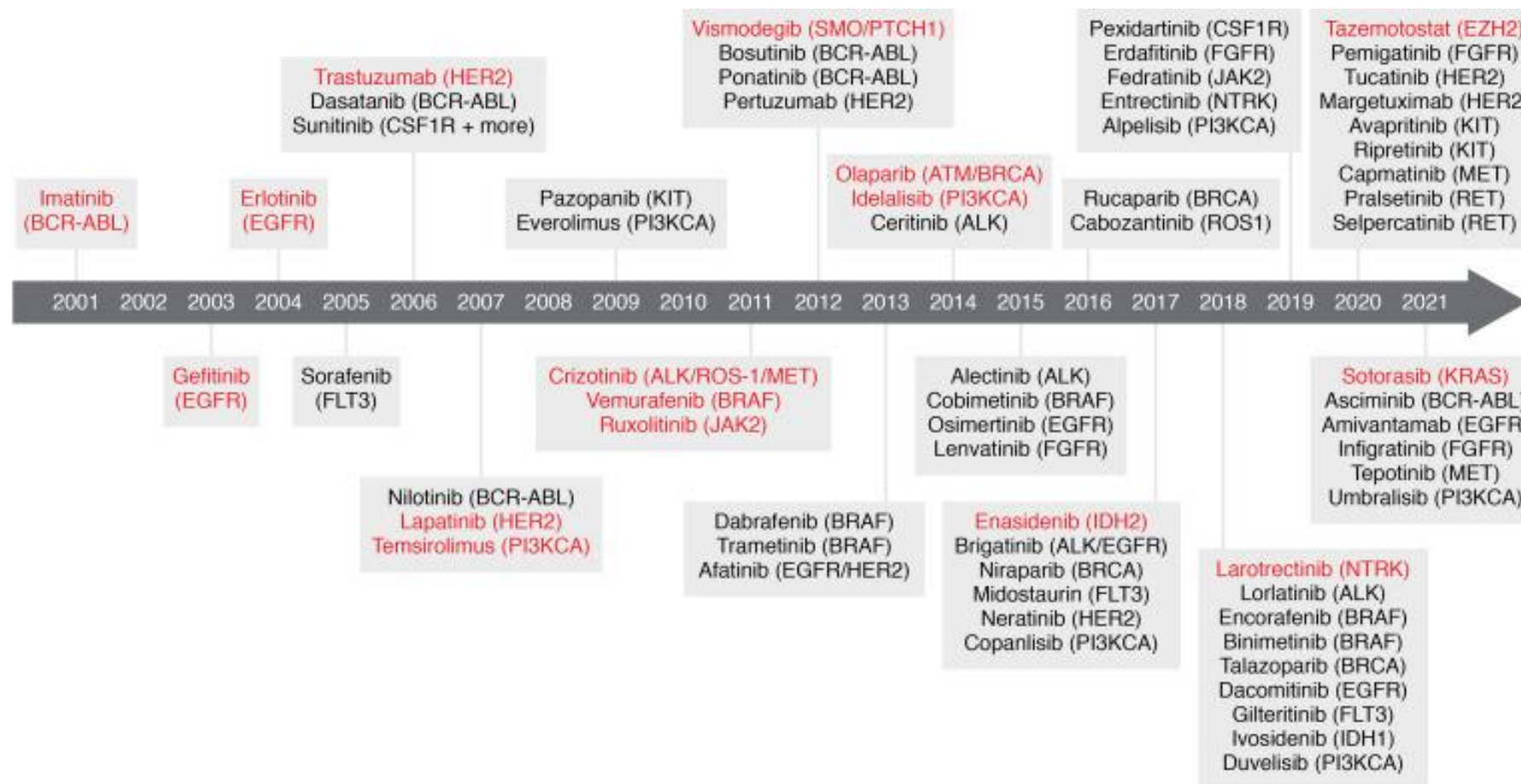
*Toxoplasma gondii*  
*Cryptosporidium*

## ■ Helmintos:

*Strongyloides stercoralis*









# Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies

 **Joshua S. Davis,<sup>a,b,c</sup> David Ferreira,<sup>d</sup> Emma Paige,<sup>e</sup> Craig Gedye,<sup>d,f</sup> Michael Boyle<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup>Department of Infectious Diseases and Immunology, John Hunter Hospital, Newcastle, NSW, Australia

<sup>b</sup>Global and Tropical Health Division, Menzies School of Health Research and Charles Darwin University, Darwin, NT, Australia

<sup>c</sup>School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, Newcastle, NSW, Australia

<sup>d</sup>School of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

<sup>e</sup>Department of Infectious Diseases, Alfred Hospital, Melbourne, VIC, Australia

<sup>f</sup>Department of Oncology, Calvary Mater Hospital, Newcastle, NSW, Australia



Agents mes específics que actuen sobre:

- Un sol receptor,
- Citoquina o
- Tipus de cèl·lula

Mediant:

- Anticossos monoclonals,
- Proteïnes de fusió o
- Molècules petites.

## Immunoteràpia i agents moleculars dirigits.

### Resumen característics fàrmacs, complicacions infeccioses i recomanacions ECIL.

<b>Class of agents</b>	<b>Agent</b>	<b>Impact on immune system</b>	<b>Infectious events</b>	<b>ECIL recommendations</b>
<b>CD19-directed CD3 bispecific T-cell engager</b>	Blinatumomab	B-cell aplasia; hypogammaglobulinemia; neutropenia	No clear evidence of increased infection rate	•Consideration of IgG substitution in case of serious infection
<b>Anti-CD30 antibody</b>	Brentuximab vedotin	Poorly defined; impairment of memory cell generation and survival; transient neutropenia	Pneumocystis pneumonia; CMV and HBV reactivation; JC virus-associated PML	•CMV monitoring; •No routine systemic antimicrobial prophylaxis; •High alertness to PML
<b>Immune checkpoint inhibitors</b>	Ipilimumab (anti-CTLA4); Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab and others (anti-PD-1/anti-PD-L1)	No direct immunosuppression	Frequent immune-related auto-inflammatory complications; infections due to anti-inflammatory/ immunosuppressive agents	•High alertness to infections if anti-inflammatory/immunosuppressive agents are required; •Pneumocystis prophylaxis if glucocorticosteroid medication exceeds 3–4 weeks
<b>Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor</b>	Ibrutinib	Toll-like receptor-mediated recognition of infectious agents; Maturation, recruitment and function of innate immune cells, including neutrophils, monocytes and macrophages; Regulation of NLRP 3 inflammasome activation	Slight increase in bacterial, fungal and viral infections, particularly in heavily pretreated patients; Cerebral aspergillosis in patients treated for lymphoma with brain involvement	Update protective vaccinations before ibrutinib treatment; •Increased alertness to infections; •At signs of infection, diagnostics including bacterial, viral and fungal pathogens; •No routine systemic antimicrobial prophylaxis
<b>Phosphatidylinositol- 3-kinase inhibitor</b>	Idelalisib	Decrease in number and function of regulatory T cells; Inhibition of NK cell and neutrophil inflammatory response; Neutropenia	Slight increase in Pneumocystis pneumonia	•Anti-Pneumocystis prophylaxis (see label); •Check CMV serostatus and consider CMV monitoring; •At signs of infection, consider immune-related adverse reaction
<b>Histone deacetylase inhibitors</b>	Vorinostat, panobinostat, romidepsin	Inhibition of toll-like receptor-mediated dendritic cell and macrophage function (sensing, phagocytosis, cytokine production, adhesion)	No clear evidence of increased infection rate	•HBV screening, consideration of antiviral prophylaxis in HBsAg- or anti-HBc-positive patients
<b>mTOR inhibitors</b>	Sirrolimus, temsirolimus, everolimus	Inhibition of T-cell proliferation, antigen-presenting cells, B cells, neutrophil granulocytes	No clear evidence of increased infection rate	•High alertness of infections; •No routine antimicrobial prophylaxis; •At signs of pulmonary infection, consider immune-related adverse reaction
<b>Janus kinase inhibitor</b>	Ruxolitinib	Inhibition of dendritic cell and CD4 + T-cell function; Reduction of regulatory T cells; NK cell inhibition	Marginally increased risk of opportunistic infections; Occasional HBV reactivation	•Careful monitoring for infections; •HBV screening, prophylactic entecavir in HBsAg- or anti-HBc-positive patients; •MTB screening in patients-at-risk
<b>BCL2 inhibitor</b>	Venetoclax	Neutropenia	15–20% grade ≥ 3 infections	•Management according to neutropenia; •Consider G-CSF; •At combination with posaconazole, venetoclax dose reduction by ≥75%

NLRP3, NLR (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat) family, pyrin domain containing 3, G-CSF granulocyte-colony stimulating factor, HBV hepatitis B virus, CMV cytomegalovirus, JC John Cunningham polyomavirus, PML progressive multifocal leucoencephalopathy, IgG immunoglobulin G, MTB Mycobacterium tuberculosis Maschmeyer G. et al. *Leukemia* 33. 844–862 (2019).

# Disfunció humoral

- Sèpsies de origen respiratori
- Meningitis
- Infecciones intestinals

## Bacteries capsulades

- Neumococo
- Haemophilus influenzae

## Protozoos

- Giardiasis

Capnocytophaga canimorsus

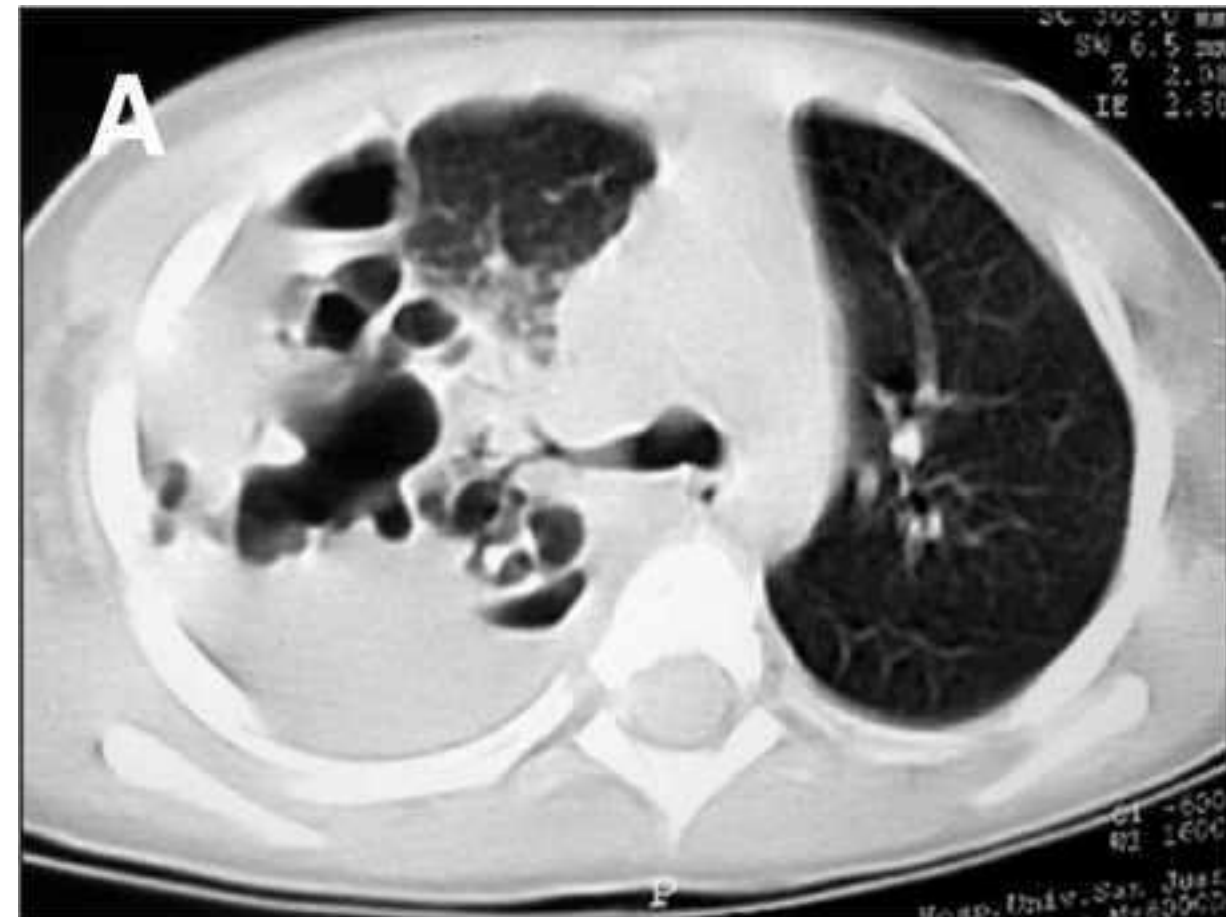
Salmonella

# Cas clínic 1:



## Cas clínic 1:

- Pacient dona de 61 anys, SAMC, ex fumadora
- Diagnòstic feia 3 setmanes de Leucèmia Aguda mieloblàstica amb cariotip complex.
- Tto de inducció amb vyxeos (daunorubicina + citarabina) 5 dies. (2 cicles)
- Analítica sense neutropènia i sense profilaxis antifúngica.
- Empitjorament clínic i radiològic progressiu tractament empíric amb amfotericina B, meropenem , linezolid

Cas clínic



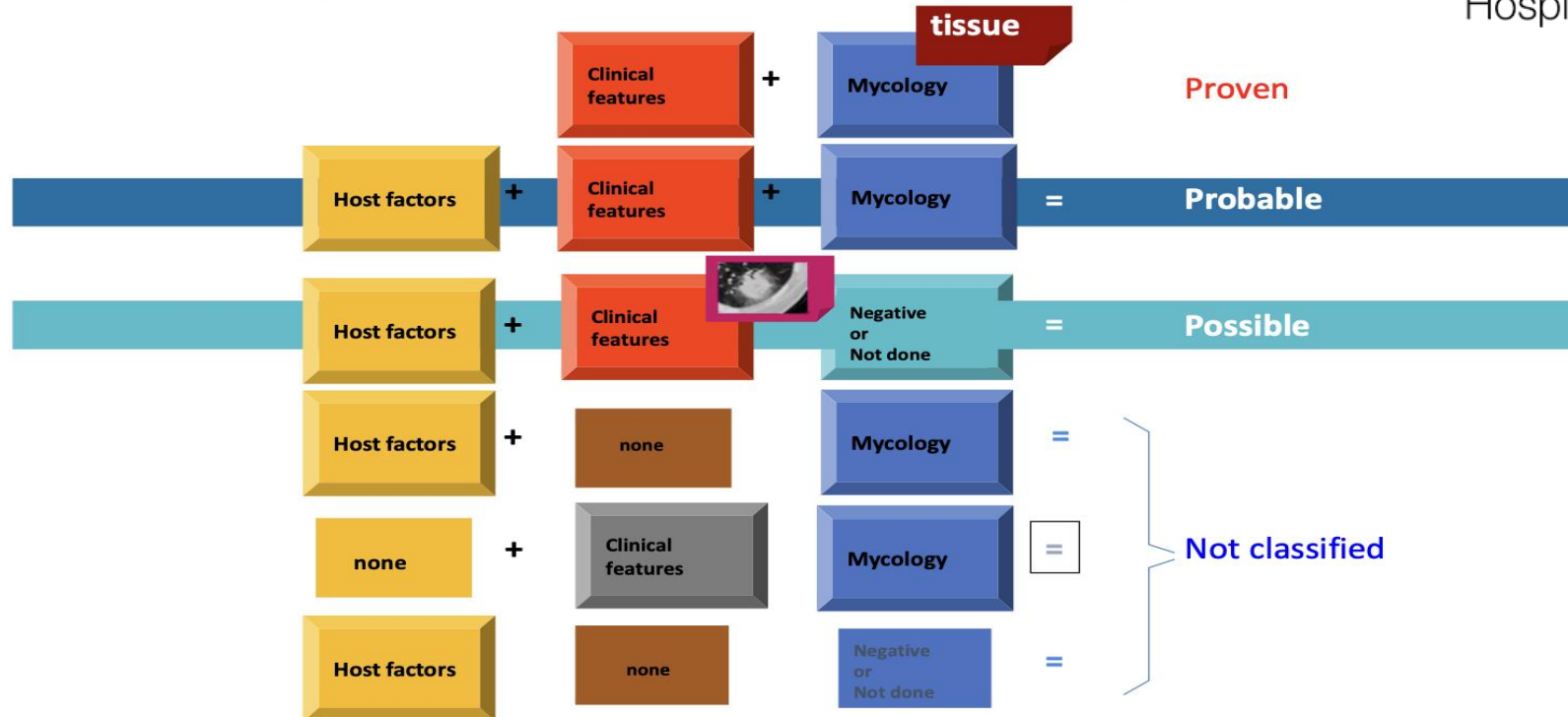
# Cas clínic 1:

- GMN sèrum negatiu
- **FBC GMN**  Isavuconazol + Caspufungina  UCI
- Microbiologia:
  - Ag pneumococo i legionela negatives
  - PCR COVID seriades negatives
  - PCR pan vírica respiratòries negatives
  - **GMN sèrum positiu.**





## Infecció fúngica invasiva: consideracions diagnòstiques



# Incidencia en España de las IFIs por enfermedad hematológica

lence, and the number of IA cases. The highest incidence of IA was among acute myeloid leukaemia patients, where 148 cases were estimated. IA in other haematological conditions is limited, and for some of them the incidence is unknown

Estudio de revisión de trabajos publicados en España en el 2015

**TABLE 3. Burden of invasive aspergillosis in patients with haematological diseases**

Haematological disease	Incidence × 100 000 <sup>a</sup>	5 year prevalence × 100 000 <sup>a</sup>	Cases in 2010	% of IA <sup>b</sup>	Annual cases of IA
Leukaemia	10.6	22.5	4982		
Acute myeloid leukaemia + MDS	4.44	9.43	2088	7.11	148
Acute lymphoblastic leukaemia	1.14	2.43	538	3.87	21
Chronic myeloid leukaemia	0.67	1.42	314	2.07	6
Chronic lymphatic leukaemia	3.63	7.7	1704	0.36	6
Other acute leukaemias <sup>c</sup>	0.21	0.45	100	?	–
Unclassified <sup>c</sup>	0.51	1.08	239	?	–
Multiple myeloma	6.47	15.31	3041	0.27	8
Hodgkin lymphoma	2.50	8	1175	0.31	4
Non-Hodgkin lymphoma	14.30	38	6721	0.81	54
Total			15 919		247

IA, invasive aspergillosis; MDS, myelodysplastic syndrome.  
<sup>a</sup>Globocan 2008 (<http://globocan.iarc.fr>).  
<sup>b</sup>Pagano et al. [26].  
<sup>c</sup>Other acute leukaemias include: acute biphenotypic, T granular cells, mast cell, NK cells.

# Incidencia de las IFIs por enfermedad hematológica

**Table 2** Invasive Fungal Disease Incidence Stratified by Haematological Malignancy and Haematopoietic Stem Cell Transplantation from Index Hospitalisation, 2005 – 2016

Haematological malignancy and haematopoietic stem cell transplantation	Invasive fungal disease; incidence (%)
Allogeneic-haematopoietic stem cell transplantation (N = 335)	41 (12.2)
Acute lymphoblastic leukaemia (N = 664)	75 (11)
Acute myeloid leukaemia (N = 2,644)	249 (9.42)
Autologous-haematopoietic stem cell transplantation (N = 1,449)	70 (4.83)
Aplastic anaemia (N = 7,121)	101 (1.42)
Chronic lymphocytic leukaemia (N = 3,459)	46 (1.33)
Non-Hodgkin lymphoma (N = 15,267)	192 (1.26)
Multiple myeloma (N = 5,614)	58 (1.03)
Hodgkin lymphoma (N = 2,030)	17 (0.84)
Chronic myeloid leukaemia (N = 1,240)	10 (0.81)
Other haematological malignancies (N = 1,897) <sup>a</sup>	22 (1.16)

**Estudio Australiano cohorte de pacientes desde 2005-2016**

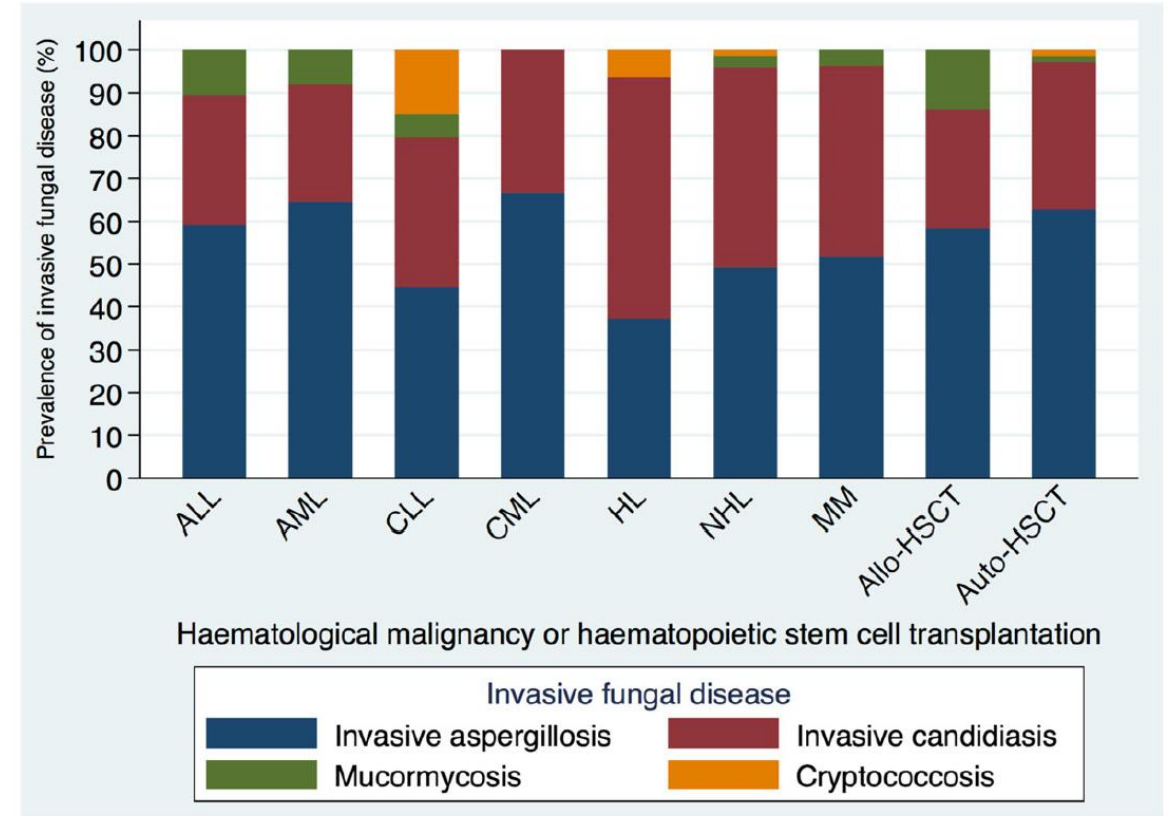
<sup>a</sup>Myelodysplastic syndrome patients included in 'Other' due to a small patient cohort.

# Prevalencia de las IFIs por enfermedad hematológica

Estudio Australiano cohorte de pacientes desde 2005 a 2016

Uno de los objetivos de este estudio fue determinar la prevalencia de IFIs en todos los pacientes oncohematología.

Método: Episodios de IFI que complican la malignidad hematológica y el trasplante de células madre hematopoyéticas en adultos ingresados desde el 1 de julio de 2005 hasta el 30 de junio de 2016



**Fig. 2** Prevalence of invasive fungal disease among cases by haematological malignancy or haematopoietic stem cell transplantation. ALL, acute lymphoblastic leukaemia; allo-HSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; auto-HSCT, autologous haematopoietic stem cell transplantation; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CML, chronic myeloid leukaemia; HL, Hodgkin-lymphoma; MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

# Diversidad patogénica asociada a diferentes condiciones

Dentro de las cohortes de pacientes oncológicos, trasplantados y con enfermedades autoinmunes, la diversidad clínica de estas condiciones subyacentes se traduce en una amplia variedad de diagnóstico de infecciones fúngicas y complicaciones relacionadas, incluyendo la muerte.

Estudio EUA sistema nacional estadísticas vitales desde 1999 hasta 2018

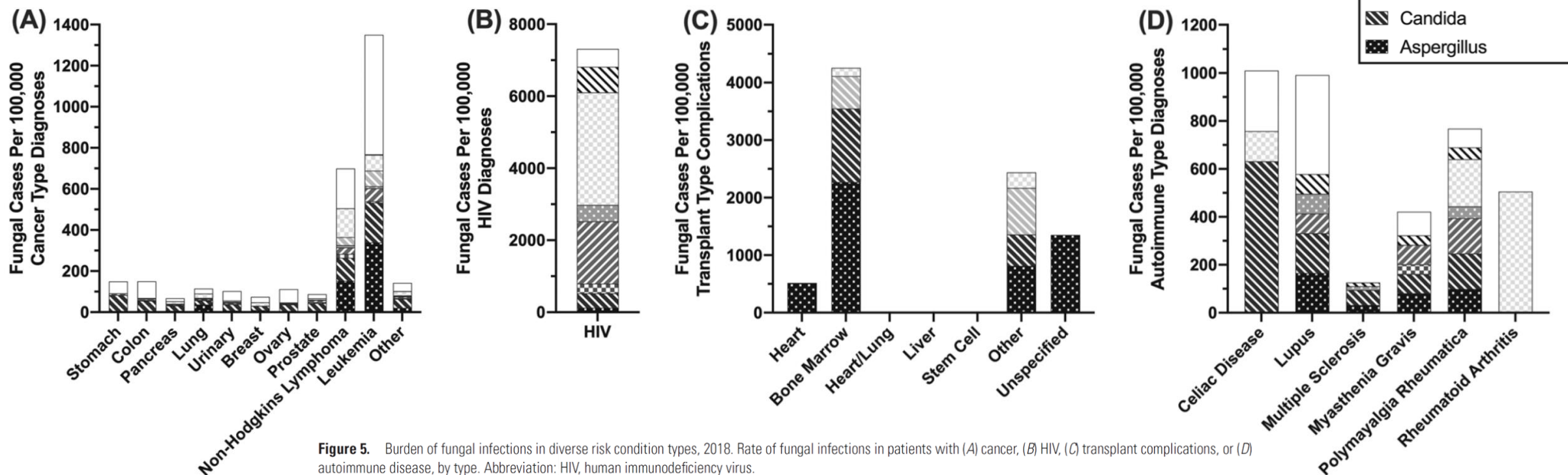


Figure 5. Burden of fungal infections in diverse risk condition types, 2018. Rate of fungal infections in patients with (A) cancer, (B) HIV, (C) transplant complications, or (D) autoimmune disease, by type. Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus.

amenaza para el éxito del tratamiento de las neoplasias  
hematológicas

## Factores de riesgo IFI:

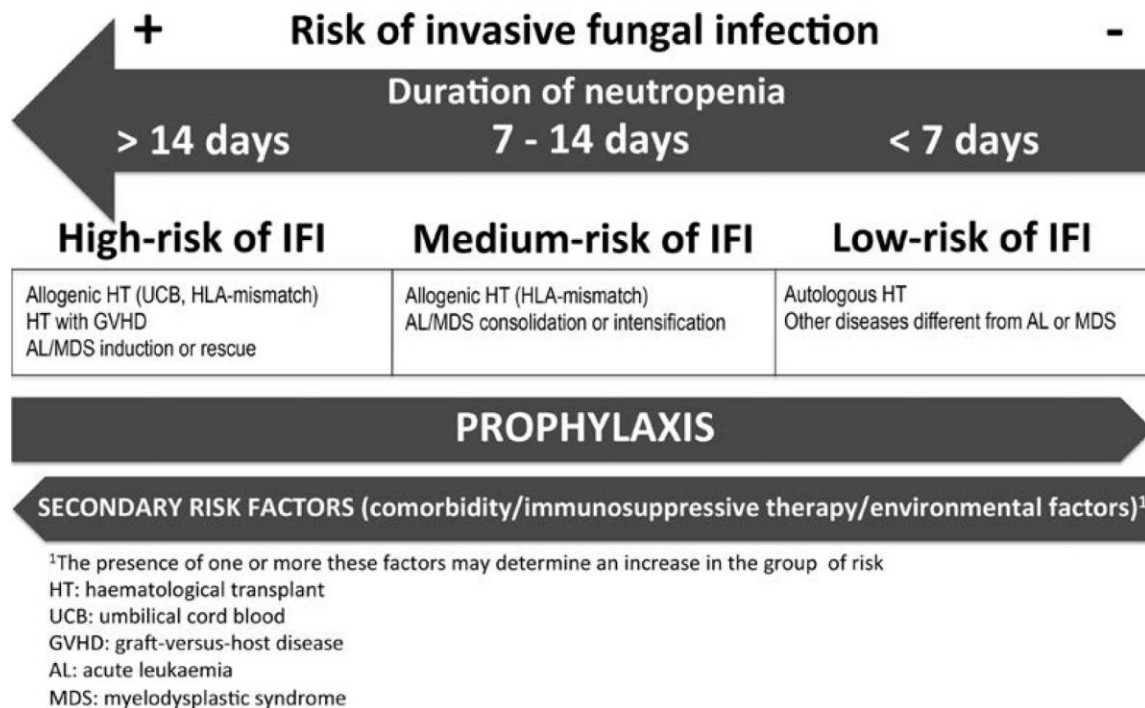


Figure 1 | Classification of patients according to the risk of invasive fungal infection (IFI)

# API en hematología: limitaciones en la detección de antígenos

**Table 37.1**

Limitations of antigen assays in the diagnosis of invasive fungal disease

	<b>Galactomannan</b>	<b>β-D-glucan</b>
Reactivity with fungal species	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Paecilomyces</i> spp., <i>Acremonium</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Emmonsia</i> spp., <i>Wangiella dermatitidis</i> , <i>Prototheca</i> , <i>Myceliophthora</i> , <i>Geotrichum capitatum</i> , <i>Chaetomium globosum</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Acremonium</i> spp., <i>Trichosporon</i> sp., <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Prototheca</i>
False-positive test results	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Semi-synthetic β-lactam ATB<sup>a</sup></li> <li>– Multiple myeloma</li> <li>– Blood products collected using Fresenius Kabi bags</li> <li>– Gluconate-containing plasma expanders</li> <li>– Flavoured ice pops/frozen desserts containing sodium gluconate</li> <li>– <i>Bifidobacterium</i> spp. (gut)</li> <li>– Severe mucositis or GI GvHD</li> <li>– Enteral nutritional supplements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Semi-synthetic β-lactam antibiotics</li> <li>– Human blood products, including IVIg, albumin, plasma, coagulation factor infusions, filtered through cellulose membranes</li> <li>– Cellulose haemodialysis/haemofiltration membranes</li> <li>– Exposure to (surgical) gauze</li> <li>– Bacterial bloodstream infections (e.g. <i>P. aeruginosa</i>)</li> </ul>
False-negative test results	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Concomitant use of mould-active antifungal agents</li> <li>– Mucolytic agents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Concomitant use of antifungal agents</li> </ul>

<sup>a</sup>Including ampicillin, amoxicillin clavulanate, and piperacillin/tazobactam (although this problem seems largely abated compared with previous experience)



Clinical  
Infectious  
Diseases 2009

Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan  
for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis  
in Patients with Hematologic Diseases

Johan Maertens,<sup>1</sup> Vincent Maertens,<sup>1</sup> Koen Theunissen,<sup>1</sup> Wouter Meersseman,<sup>2</sup> Philippe Meersseman,<sup>2</sup> Stef Meers,<sup>1</sup> Eric Verbeken,<sup>3</sup> Gregor Verhoef,<sup>4</sup> Johan Van Eldere,<sup>5</sup> and Katrien Lagrou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, <sup>2</sup>Department of General Internal Medicine, Medical Intensive Care Unit and Infectious Diseases Unit, <sup>3</sup>Department of Pathology, and <sup>4</sup>Department of Medical Diagnostic Sciences, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, and <sup>5</sup>Department of Hematology, Virga Jesse Ziekenhuis, Hasselt, Belgium

Pacientes: 128 pac. oncohematológicos AR  
•58 AI: (probada o probable) CASOS  
•29 posibles (excluidos)  
•41 no IFI: CONTROLES

Métodos: Instilación 2 alicuotas de 20 mL  
No Piper/Tazo o Amoxi/Clav  
No plasmalite BAL antes de inicio de tto  
EORT 2008 (no incl. GM en BAL)

Table 1. Performance of the Platelia Enzyme Immunoassay (EIA) in Bronchoalveolar Lavage Fluid

Comparison, EIA cutoff	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	$\kappa$ coefficient	Positive likelihood	Negative likelihood	Diagnostic odds ratio	PP accuracy, %	NP accuracy, %
Proven IA vs no IA								
≥0.5	100	80.4 (68.4–92.6)	0.71	5.1	0	∞	68	100
≥1.0	96.7 (90.6–100)	87.8 (77.8–97.8)	0.78	7.9	0.04	216	77.3	98.4
≥1.5 and ≥2.0	93.5 (84.9–100)	90.2 (81.2–99.3)	0.80	9.6	0.07	134	80.4	97
Proven + probable IA vs no IA								
≥0.5	96.5 (91.9–100)	80.4 (68.4–92.6)	0.69	4.9	0.04	115	68	98.2
≥1.0	91.3 (84.2–98.6)	87.7 (77.8–97.8)	0.75	7.5	0.1	76	76.3	96
≥1.5	84.4 (75.2–93.8)	90.2 (81.2–99.3)	0.73	8.6	0.1	50	78.8	93.1
≥2.0	79.3 (68.9–89.7)	90.2 (81.2–99.3)	0.69	8.1	0.2	35	77.7	91.1
Proven + probable + possible vs no, ≥1.0								
≥1.0	93.4 (87.2–99.7)	55.2 (43.3–67.1)	0.48	2.0	0.1	17.5	65.5	90.2
Proven + probable vs possible + no, ≥1.0								
≥1.0	86.9 (78.4–95.4)	92.5 (86.2–98.8)	0.79	11.6	0.14	82.1	91.4	88.6

Cultivo en BAL: 50% (29/58) de CASOS

Hifas en BAL: 53% (24/45) de CASOS

SENSIBILIDAD TRIPLE TEST en BAL (cultivo o citología o GM>1): 98% (95-100) (1 VN en Prof. con VORI)

La detección del GM en BAL aumenta mucho la sensibilidad y E diagnóstica. Se considera la técnica más rentable de AI en la actualidad.



## IFI en pacientes diagnosticados con LMA: mortalidad

La **mortalidad global fue del 37%** (n = 92) dentro del primer año después de recibir la primera quimioterapia de inducción.

La **tasa de mortalidad en los pacientes con LMA recidivante/refractaria fue del 70%** en comparación con el 12% (n = 15) en los que no tuvieron recaída,  $p < 0,001$ .

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró **significativamente mayor mortalidad a 1 año de la primera inducción en los pacientes que desarrollaron IFIS probadas o probables (76%) en comparación con los que no las desarrollaron (36%)** ( $p = 0,02$ )

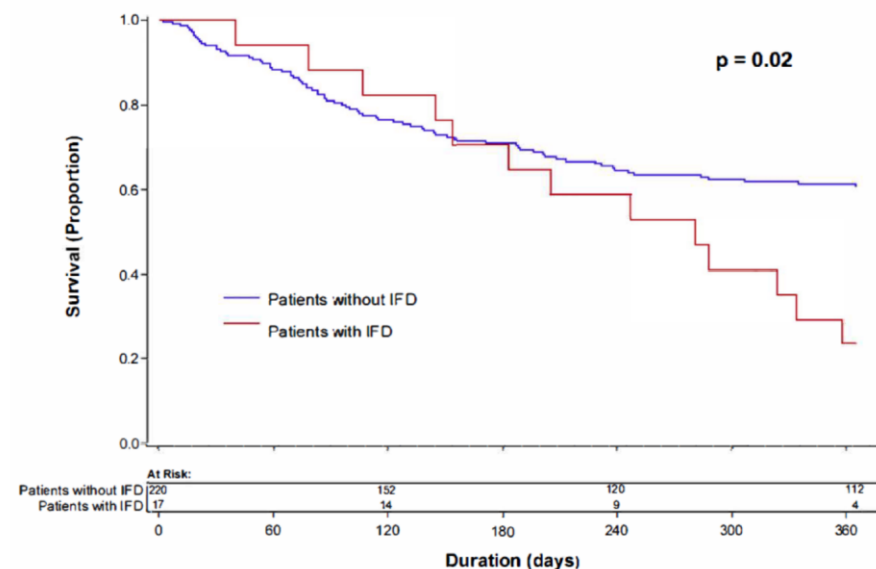


Figure 1. Kaplan-Meier analysis showing survival at one year after the date of first induction therapy for acute myeloid leukemia comparing patients who did or did not have invasive fungal disease.

**Estudio en USA (Michigan) prospectivo Unicentro de IFI, 251 pacientes adultos con LMA desde 2014 hasta 2015 en USA**

**Con el uso generalizado de la profilaxis, las IFI de brecha (DFI-B) se han convertido en un problema creciente notificándose hasta en el 18% de los pacientes con LMA.**

# AI: revisión guías de tratamiento y profilaxis

**Table 2** Recommendations on curative treatment and prophylaxis of invasive aspergillosis

	IDSA	ECIL	ESCMID
<i>First line curative treatment</i> <sup>a</sup> • First choice <sup>b</sup> • Alternative	Voriconazole Isavuconazole or Liposomal AmB	Voriconazole or Isavuconazole Liposomal AmB	Voriconazole or Isavuconazole Liposomal AmB
<i>Prophylaxis</i> <i>AML/MDS</i> • First choice <sup>b</sup> • Alternative	Posaconazole <sup>-c</sup>	Posaconazole Itraconazole or aerosolized liposomal amphotericin B <sup>d</sup>	Posaconazole Aerosolized liposomal amphotericin B <sup>d</sup>
<i>AlloHSCT (pre-engraftment)</i> • First-choice <sup>b</sup> • Alternative	<sup>-c</sup> <sup>-c</sup>	Itraconazole or Voriconazole Posaconazole	Posaconazole or aerosolized liposomal amphotericin B <sup>d-e</sup>
<i>AlloHSCT (GVHD)</i> • First-choice <sup>b</sup> • Alternative	Posaconazole <sup>-c</sup>	Posaconazole Itraconazole or Voriconazole	Posaconazole <sup>-e</sup>

Abbreviations: AlloHSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; AmB, amphotericin B; AML; acute myeloblastic leukemia; ECIL, European Conference on Leukemia; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; GVHD, graft versus host disease; IDSA, Infectious Diseases Society of America; MDS, myelodysplastic syndrome.

Source: Adapted from IDSA, ECIL, and ESCMID.<sup>145,146,215,240</sup>

<sup>a</sup>In case of a breakthrough infection, a switch of antifungal class must be performed, e.g., liposomal amphotericin B in case of an azole prophylaxis failure.

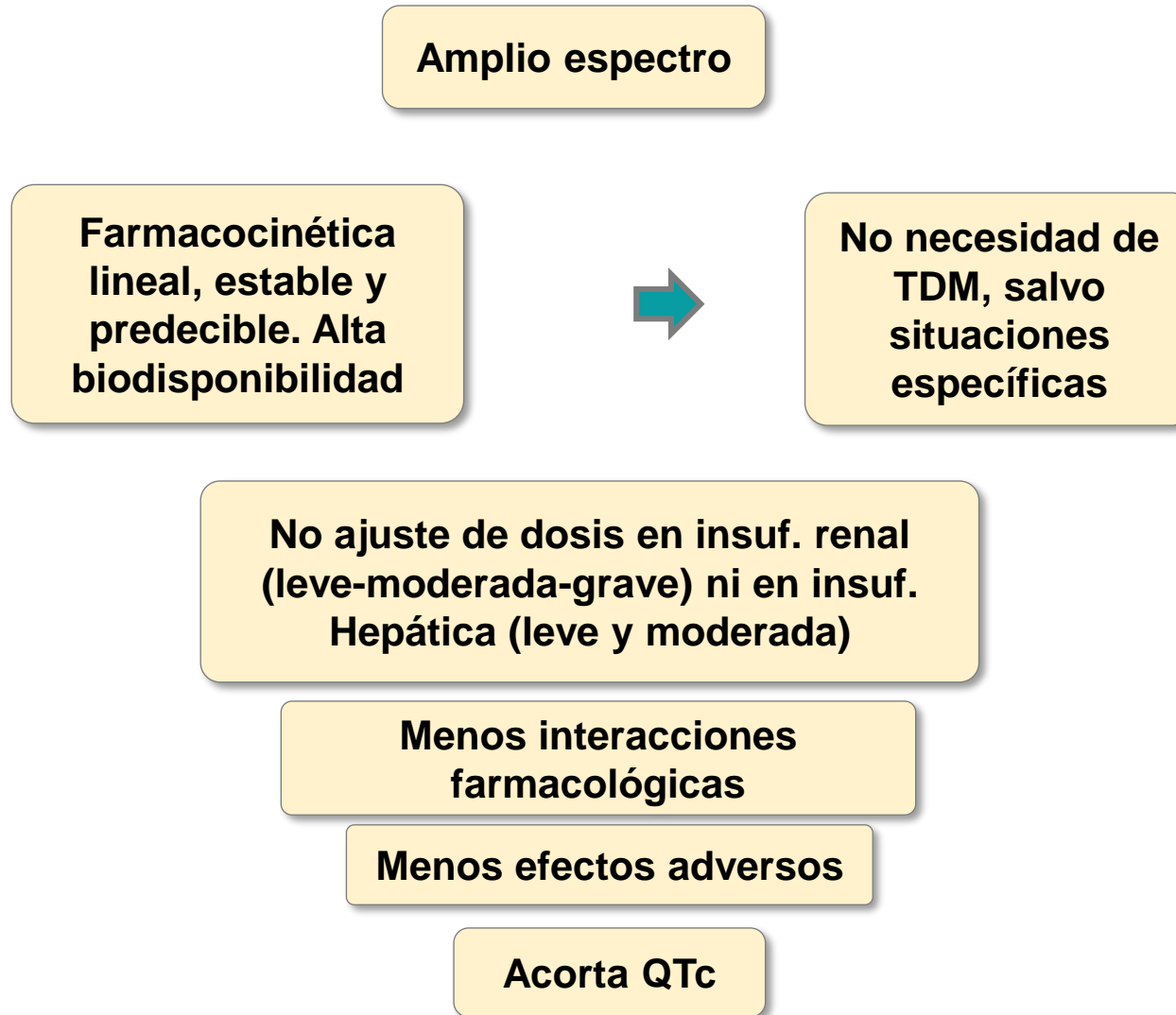
<sup>b</sup>Agent(s) with highest strength of recommendation and quality of evidence.

<sup>c</sup>Not specifically addressed.

<sup>d</sup>Fluconazole should be added for prevention of *Candida* infections.

<sup>e</sup>No alternative with a grade A or B.

# Isavuconazol vs altres azols:



# Definición de la IFI de brecha por la European Confederation of Medical Mycology: **paper position**

Received: 21 June 2019 | Revised: 26 June 2019 | Accepted: 27 June 2019

DOI: 10.1111/myc.12960

## REVIEW ARTICLE

mycoses  
Diagnosis, Therapy, and Prophylaxis of Fungal Diseases  
WILEY

## Defining breakthrough invasive fungal infection—Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology

Oliver A. Cornely<sup>1,2,3</sup>  | Martin Hoenigl<sup>4,5</sup>  | Cornelia Lass-Flörl<sup>6</sup> | Sharon C. -A. Chen<sup>7</sup> | Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>8</sup>  | C. Orla Morrissey<sup>9</sup> | George R. Thompson III<sup>10</sup>  | for the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM)

Las IFIs de brecha han surgido como un problema importante en los pacientes que reciben antifúngicos sistémicos; sin embargo, faltan criterios para una definición consensuada

**TABLE 1** Summary of definitions for invasive fungal infection

Term	Definition
Persistent IFI	IFI unchanged from baseline, may precede treatment success
Refractory IFI	IFI with worsening or new attributable clinical signs or symptoms or radiological findings attributable to IFI while on treatment
Relapsed IFI	IFI occurring after antifungal treatment discontinuation. IFI is caused by the same pathogen at the same site with or without dissemination
Breakthrough IFI	IFI occurring during exposure to an antifungal drug, including fungi outside the spectrum of activity of an antifungal (treatment emergent IFI is a synonym); The time point of breakthrough IFI is the first attributable clinical sign or symptom, mycological findings or radiological feature; The period of breakthrough IFI depends on the pharmacokinetic properties of the antifungal evaluated

# Algoritmo de tratamiento para la IFI de brecha: TCMH

- Las IFIs de brecha está asociada a una **alta mortalidad**.
  - En este contexto, es importante un **diagnóstico temprano y agresivo**.
- Imagen CT +/- broncoscopia con BAL debería realizarse.
- Si el BAL es negativo se debería realizar una biopsia transtoràcica o transbronquial.
- Si existe aislamiento, la identificación y evaluación de la sensibilidad del antifúngico está altamente recomendada.

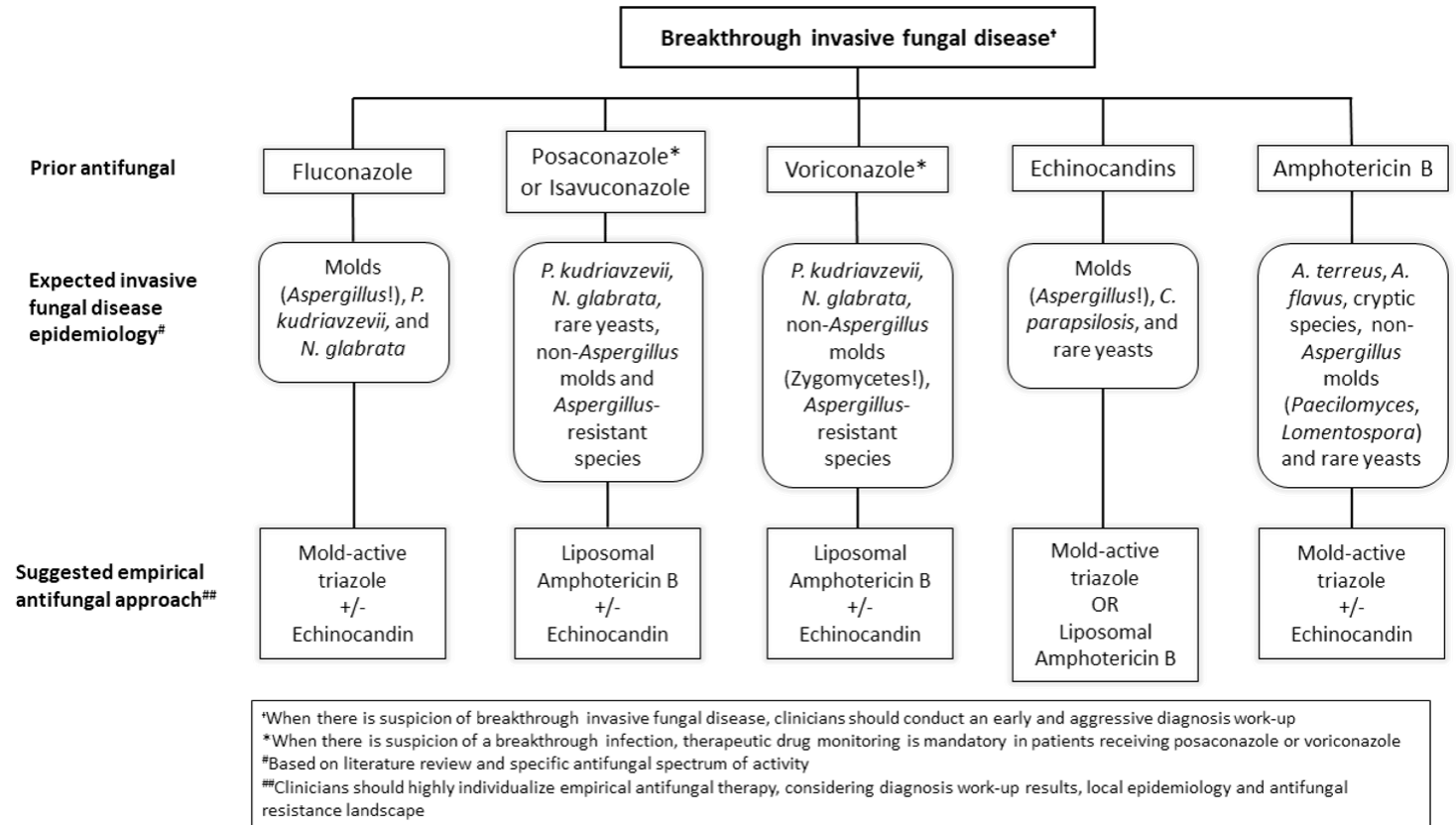


Figure 1. Algorithm of expected breakthrough invasive fungal disease epidemiology per prior antifungal therapy and suggested empirical treatment.

# Cas clínic 1:

- Nova FBC per mala evolució i es va aïllar *Trichosporon asahii*
  - R intrínseca a caspofungina → STOP → Amfotericina B + isvuconazole
  - Milloria radiològica + clínica
  - Va supera l'aplàsia
- Alta:
  - Isavuconazole 200 mg E
  - Venetoclax 100 mg S
  - Azatidina sc

## Conclusions:

- La infecció fúngica invasiva (IFI) te una incidència 7-14 %.
- Etiologia mes freqüent: *Aspergillus spp* y *Candida spp*.
- Estratègies de control.
- Múltiples factors de risc, neutropènia, cortis, edat, mal hematològica, EICH,..
- Es característic el retràs en el diagnostic i morbimortalitat elevades.
- La detecció del GM en BAL se considera la tècnica mas rentable de AI en la actualitat.
- Isavuconazol quan hi hagi interaccions amb altres fàrmacs, ins hepàtica o ins renal.
- IFIS de bretxa problema important.
- LA IFI es una amenaça pel èxit del tractament de las neoplàsies hematològiques.

# Cas clínic 2





Reunió GETH-TC 2023 – Màlaga, 15 de març

# COVID persistente en receptor de alotrasplante: ¿el injerto está en peligro?

**Maria Huguet<sup>1</sup>, Anna Torrent<sup>1</sup>, Ana Peris<sup>2</sup>, Rosa Benítez<sup>2</sup>, Félix Mayor<sup>3</sup>, Olga Fernández<sup>3</sup>, Christelle Ferrà<sup>1</sup>**

1. Hematología Clínica - ICO Badalona, Hospital Germans Trias i Pujol. 2. Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol, Fundació Lluita contra les Infeccions. 3. Equipo de Enfermería de Hematología – ICO Badalona, Hospital Germans Trias i Pujol.



Home de 65 anys. Sense antecedents patològics.  
Diagnòstic al maig de 2022 de LEUCÈMIA AGUDA  
MIELOBLÀSTICA de risc intermedi.

Estudi al diagnòstic:

Citologia 60% de blasts.

Cariotip: 46, XY [20]. NGS: mutacions DNMT3A i

DDX41.

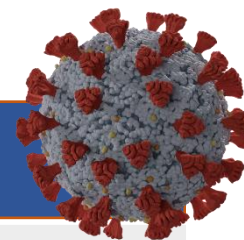
Rep tractament d'inducció amb Idarrubicina i ARA-C, a més  
d'una consolidació amb ARA-C a dosis altes, aconseguint una  
RC.

El 23-setembre-2022 va rebre un al·lo-trasplantament de donant no-  
emparentat HLA-idèntic: Condicionament: TIR, Fludarabina-Busulfan.  
Profilaxi d'EICR: CFM-post, tacrolimus, MMF.

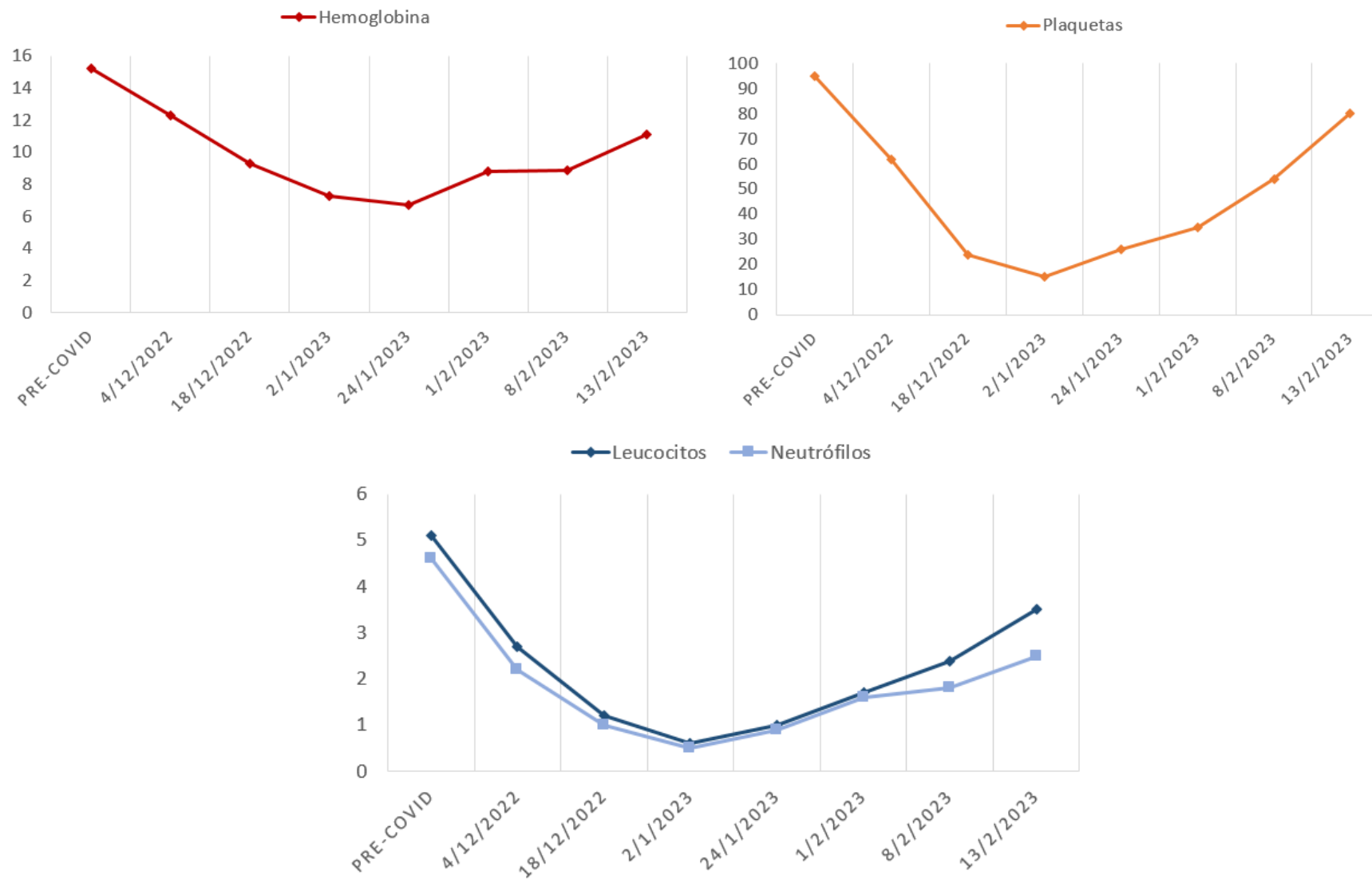


### Complicaciones post-TPH:

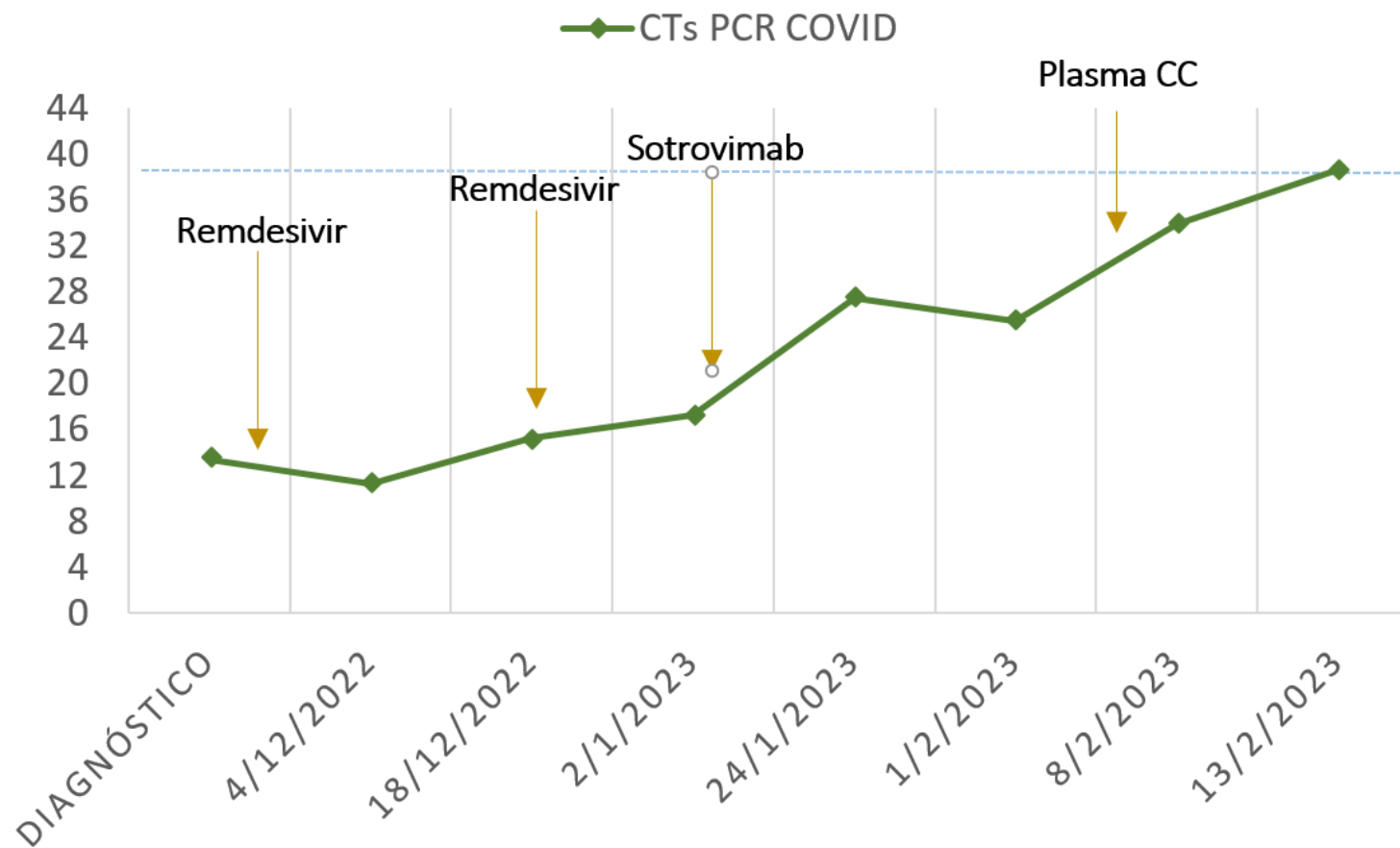
Día +10	Día +42	Día +66
<b>Bacteriemia</b> per <i>Klebsiella BLEE</i>	<b>EICR aguda cutània grau 3.</b> Tractament amb corticoides v.o. a 2 mg/kg/día	<b>Infecció per SARS-CoV-2</b> simptomàtica, amb quadre de vies respiratòries altes



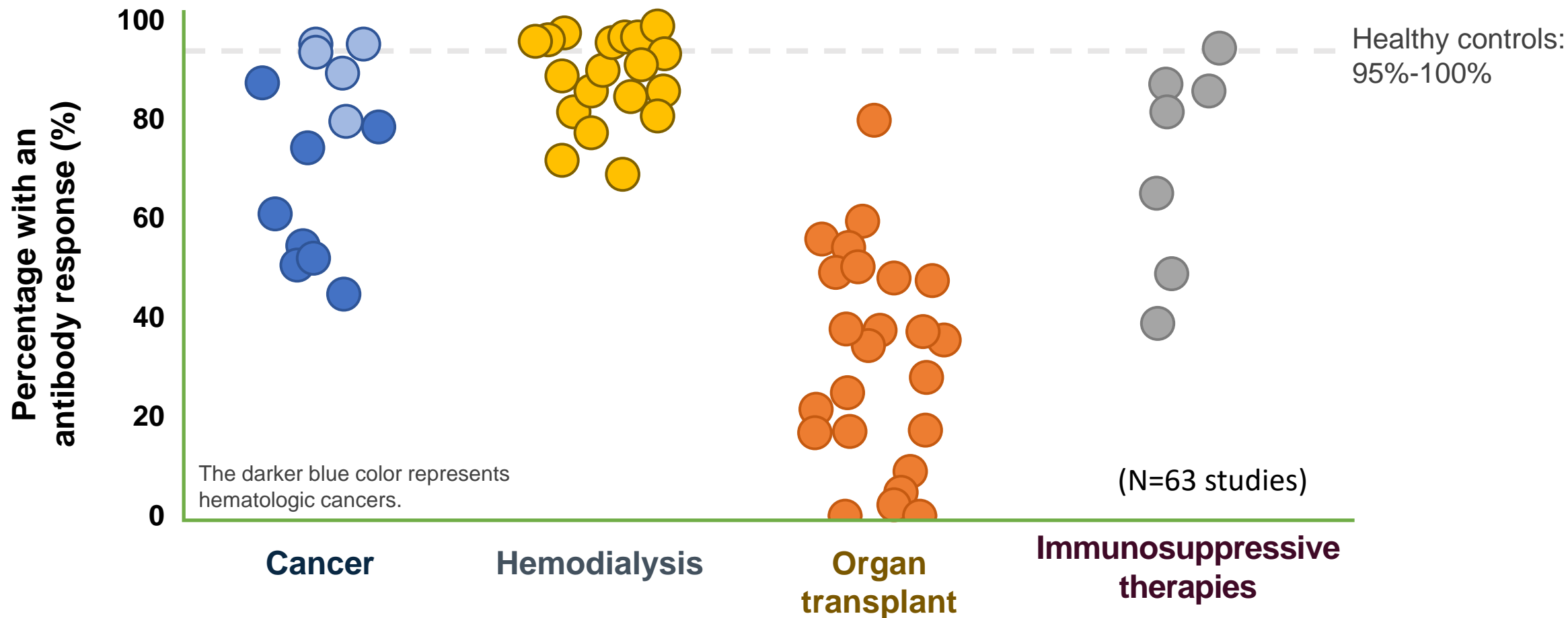
La PCR per COVID va ser persistentment positiva durant 76 dies, amb clínica oscil·lant i reactants de fase aguda elevats (ferritina i PCR). Durant el procés infecciós es va observar aparició de pancitopènia de novo, arribant a requerir suport transfusional



# Va rebre els següents tractaments:



## Percentage of Subjects With Antibody Responses After 2 mRNA Vaccine Doses, by Immunocompromising Condition

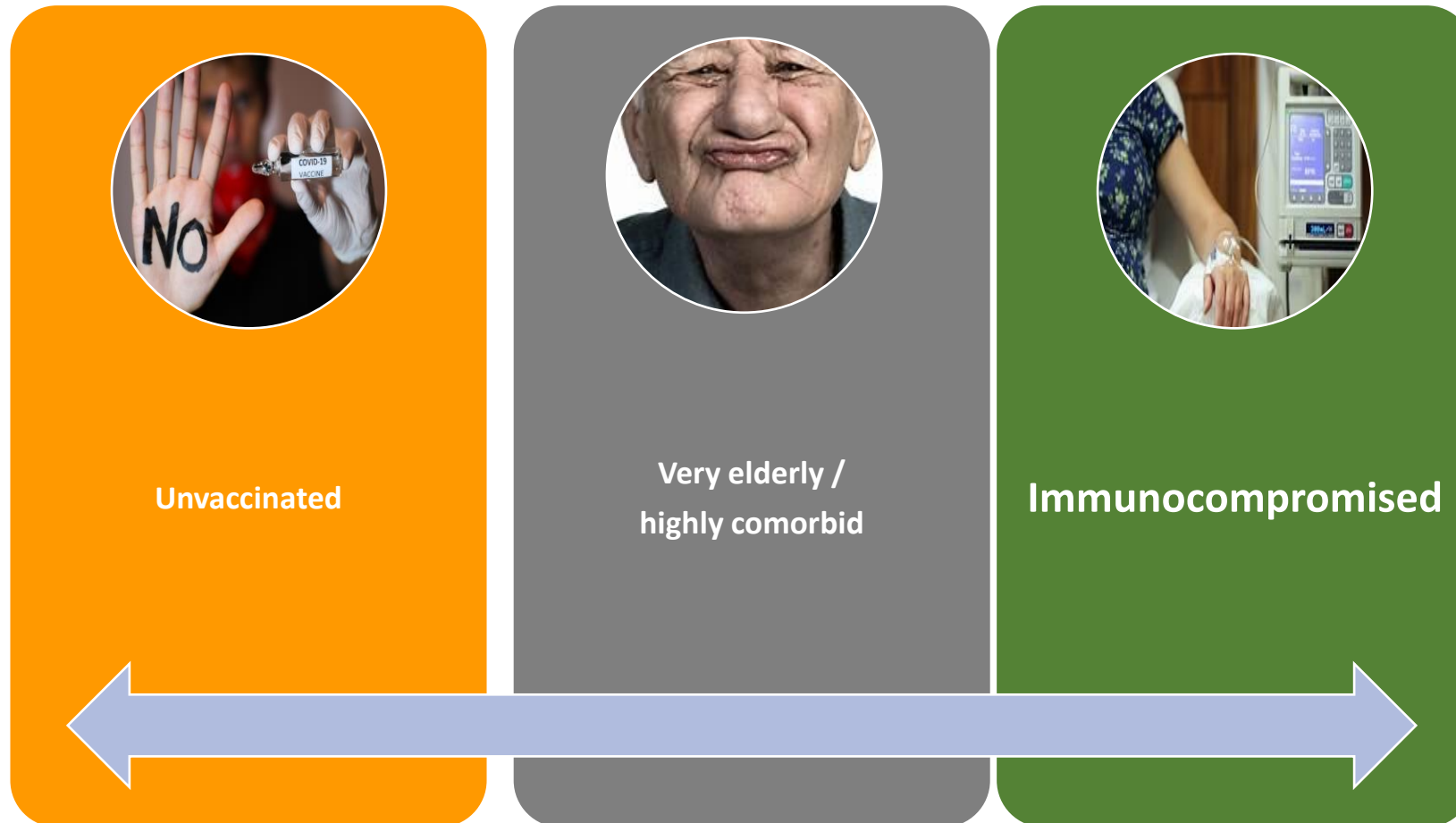


- Studies that compared the response after the first and second dose demonstrated a poor response to dose 1
- Antibody measurement and threshold levels varied by study protocol

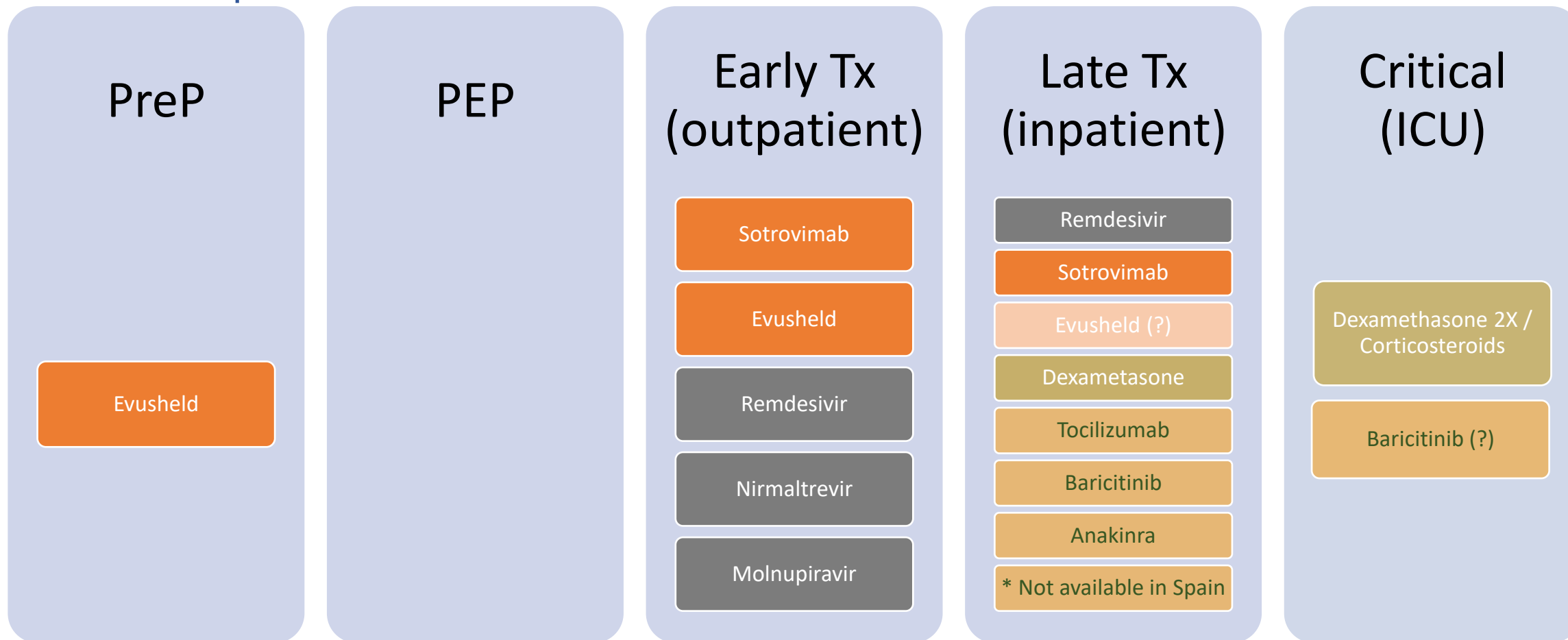
COVID-19 = coronavirus disease 2019; mRNA = messenger ribonucleic acid.

Evidence to recommendation framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccine following a primary series in immunocompromised people.

# Shifts in hospitalized patient profiles



## Therapeutic arsenal – Nov 2022



\* Anti-JAK/STAT: Ruxolitinib, Tofacitinib  
Anti-IL-1: Canakinumab:  
Infliximab, Abatecept



## Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos

1. **Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación.**
2. **Personas no vacunadas\* con >80 años.**
3. **Personas con >65 años (independientemente del estado de vacunación) y con al menos un factor de riesgo para progresión\*\*.**
4. **Personas vacunadas (> 6 meses) con > 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión\*\***





## Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos

### 1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:

- Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T, en los dos años tras el trasplante/tratamiento, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el TPH.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de dos años o sometido a tratamiento inmunosupresor por sospecha de rechazo activo con independencia del tiempo desde el trasplante).
- Tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal).
- Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal.
- Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica para enfermedades oncológicas o hematológicas. Se excluye el uso de hormonoterapia, inhibidores de checkpoint inmunes u otros tratamientos que no condicionan aumento en el riesgo de infección (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20 no mielotóxicos).
- Pacientes con tratamientos onco-hematológicos no citotóxicos con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL) en el momento de la infección.
- Infección por VIH con  $\leq 200$  cel/ml (analítica en los últimos 6 meses).
- Fibrosis quística.
- Síndrome de Down con 40 o más años de edad (nacidos en 1981 o antes).

## Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos

### 1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:

- Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales a altas dosis o durante tiempo prolongado y ciertos inmunomoduladores no biológicos:
  - Tratamiento con corticoides orales a altas dosis de manera continuada (equivalente a  $\geq 20$  mg/día de prednisolona durante 10 o más días consecutivos en los treinta días previos).
  - Tratamiento prolongado con corticoides orales a dosis moderadas (equivalente a  $\geq 10$  mg/día de prednisolona durante más de cuatro semanas consecutivas en los treinta días previos).
  - Altas dosis de corticoides orales (equivalente a  $> 40$  mg/día de prednisolona durante más de una semana) por cualquier motivo en los treinta días previos.
  - Tratamiento en los tres meses anteriores con alguno de los siguientes fármacos inmunomoduladores no biológicos: metotrexato ( $> 20$  mg/semana o  $> 15$  mg/m<sup>2</sup>/sem, oral o subcutáneo), leflunomida, 6 mercaptopurina ( $> 1,5$  mg/kg/día) o azatioprina ( $> 3$  mg/kg/día), ciclosporina, micofenolato, tacrolimus (formas orales), sirolimus y everolimus en los tres meses previos.

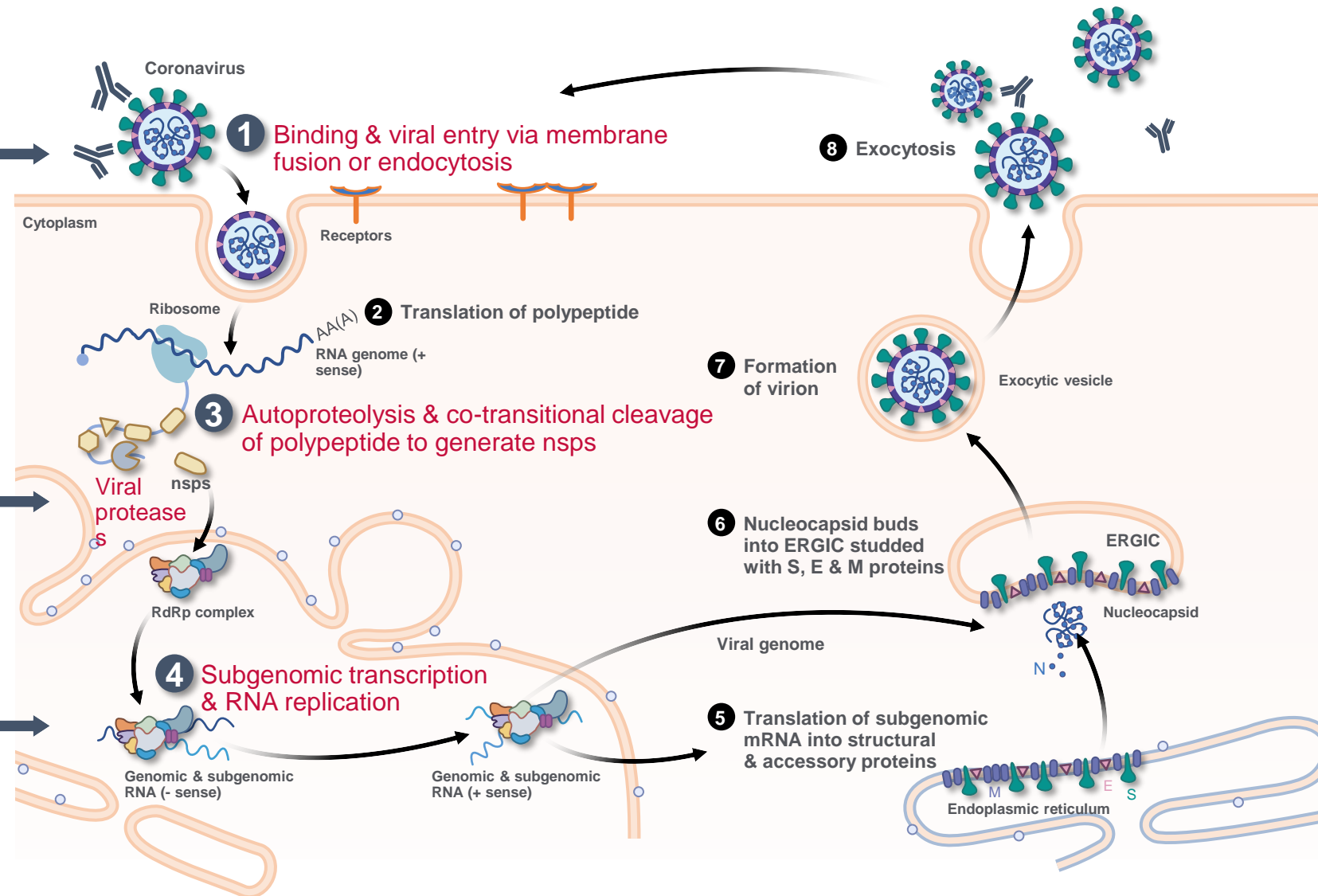
## Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos

### 1. Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación:

- Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos: Personas que han recibido en los tres meses anteriores (seis meses en caso de anti CD20) terapia específica con alguno de los fármacos de los siguientes grupos:
  - Anticuerpos monoclonales anti CD20
  - Inhibidores de la proliferación de células B
  - Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T
  - Inhibidores de la interleukina 1 (IL-1)
  - Anticuerpos monoclonales anti-CD52
  - Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato
  - Inhibidores de la proteinquinasa.
  - Inhibidores de la familia janus quinasa (JAK)

# Antiviral and mAb - mechanisms of action

- 1** **Monoclonal Antibodies**  
Neutralize virus outside the cells before they infect the cells<sup>1</sup>
- 2** **Protease Inhibitors**  
Stop viral protease from cutting polypeptide to form viral replication machinery, thus reducing viral replication<sup>1</sup>  
*Nirmatrelvir*\*<sup>1,2</sup>
- 3** **NUC Analogues**  
Prevent normal synthesis of viral RNA genome, thus reducing viral replication<sup>1</sup>  
*Remdesivir (Nucleotide analogue)*<sup>3,4,5,6</sup>  
*Molnupiravir (Nucleoside analogue)*<sup>7</sup>



COVID-19, coronavirus disease 2019; ERGIC, endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment; mAb, monoclonal antibody; MoA, mechanism of action; mRNA, messenger RNA; nsp, non-structural protein; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

\*Nirmatrelvir is boosted by ritonavir for treatment of patients with COVID-19.

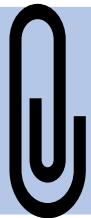
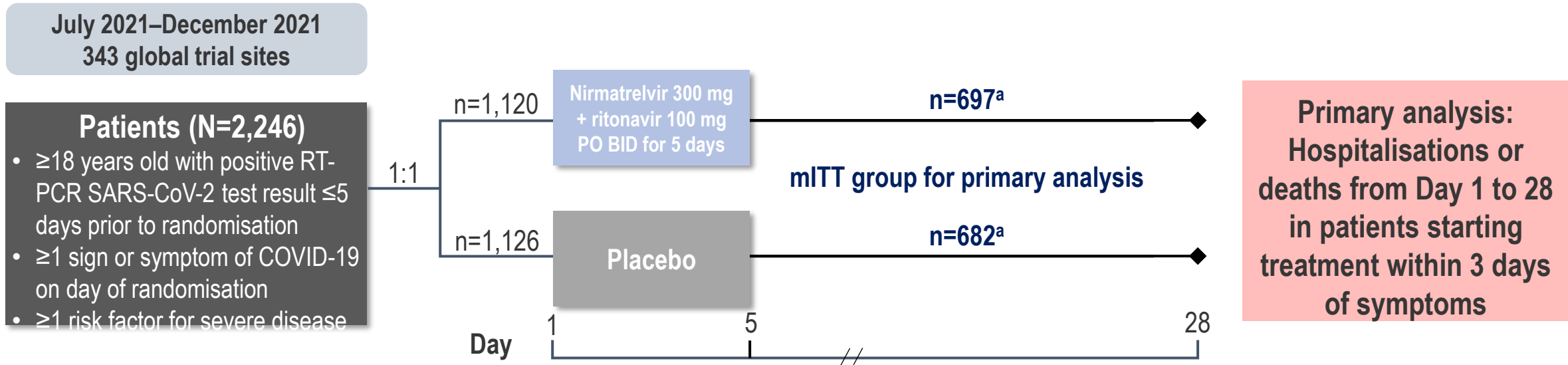
1. Tewari A, et al. Jefferies Report. Presented November 24, 2021. 2. Pfizer Analyst and Investor Call. December 17, 2021. 3. V'kovski P, et al. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>. 4. Arya R, et al. *J Mol Biol.* 2021;433(2):166725. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024>. 5. Veklury. Prescribing information. Gilead Sciences Inc., 2022. [https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/covid-19/veklury/veklury\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/covid-19/veklury/veklury_pi.pdf). 6. Tchesnokov EP, et al. *J Biol Chem.* 2020;295(47):16156-16165. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.015720>. 7. Kabinger F, et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(9):740-746. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>.

# Monoclonal antibodies: SARS-CoV-2 variants

Test\mAb	BAM	ETE	BAM/ETE	CAS	IMD	CAS/IMD	CIL	TIX	CIL/TIX	SOT	BEB	ADI
Alpha	1 <sup>22</sup>	11 <sup>19</sup>	1.3 <sup>9</sup>	1 <sup>31</sup>	0.6 <sup>32</sup>	0.9 <sup>14</sup>	0.6 <sup>14</sup>	1.5 <sup>13</sup>	0.8 <sup>14</sup>	1.8 <sup>28</sup>	0.9 <sup>6</sup>	1.3 <sup>6</sup>
Beta	>1000 <sup>27</sup>	474 <sup>24</sup>	990 <sup>12</sup>	76 <sup>37</sup>	0.6 <sup>37</sup>	1.6 <sup>19</sup>	1.1 <sup>15</sup>	6.1 <sup>16</sup>	1.7 <sup>16</sup>	1 <sup>29</sup>	1 <sup>8</sup>	2.8 <sup>6</sup>
Gamma	>1000 <sup>16</sup>	348 <sup>16</sup>	404 <sup>4</sup>	124 <sup>24</sup>	0.4 <sup>24</sup>	1 <sup>9</sup>	0.5 <sup>12</sup>	3.7 <sup>11</sup>	0.9 <sup>10</sup>	1 <sup>23</sup>	1 <sup>5</sup>	2.2 <sup>6</sup>
Delta	>1000 <sup>23</sup>	0.4 <sup>23</sup>	1 <sup>9</sup>	0.7 <sup>31</sup>	1.8 <sup>32</sup>	1.3 <sup>14</sup>	2.4 <sup>13</sup>	1.0 <sup>14</sup>	1 <sup>17</sup>	1.1 <sup>28</sup>	1 <sup>11</sup>	1.5 <sup>7</sup>
Omicron/BA.1	>1000 <sup>38</sup>	414 <sup>38</sup>	794 <sup>15</sup>	>1000 <sup>45</sup>	>1000 <sup>46</sup>	>1000 <sup>20</sup>	272 <sup>42</sup>	290 <sup>44</sup>	60 <sup>30</sup>	3.8 <sup>57</sup>	1 <sup>22</sup>	110 <sup>17</sup>
Omicron/BA.2	>1000 <sup>20</sup>	495 <sup>20</sup>	666 <sup>14</sup>	>1000 <sup>28</sup>	220 <sup>27</sup>	387 <sup>20</sup>	2.1 <sup>30</sup>	824 <sup>29</sup>	7.8 <sup>28</sup>	24 <sup>42</sup>	1 <sup>25</sup>	>1000 <sup>13</sup>
Omicron/BA.2.12.1	>1000 <sup>9</sup>	432 <sup>9</sup>	588 <sup>7</sup>	>1000 <sup>10</sup>	361 <sup>10</sup>	265 <sup>8</sup>	3 <sup>11</sup>	410 <sup>11</sup>	1 <sup>18</sup>	20 <sup>14</sup>	1 <sup>11</sup>	>1000 <sup>5</sup>
Omicron/BA.2.75	705 <sup>6</sup>	358 <sup>6</sup>	554 <sup>5</sup>	227 <sup>8</sup>	813 <sup>8</sup>	>1000 <sup>7</sup>	19 <sup>9</sup>	30 <sup>9</sup>	25 <sup>7</sup>	10 <sup>9</sup>	4.4 <sup>9</sup>	437 <sup>5</sup>
Omicron/BA.2.75.2	111 <sup>1</sup>	35 <sup>1</sup>	-	124 <sup>2</sup>	138 <sup>2</sup>	200 <sup>1</sup>	242 <sup>2</sup>	444 <sup>2</sup>	322 <sup>2</sup>	7.9 <sup>2</sup>	2.3 <sup>2</sup>	18 <sup>1</sup>
Omicron/XBB	-	-	-	177 <sup>1</sup>	175 <sup>1</sup>	200 <sup>1</sup>	400 <sup>1</sup>	637 <sup>1</sup>	476 <sup>1</sup>	13 <sup>1</sup>	>1000 <sup>1</sup>	-
Omicron/BA.4/5	705 <sup>14</sup>	383 <sup>14</sup>	554 <sup>9</sup>	>1000 <sup>19</sup>	410 <sup>19</sup>	387 <sup>13</sup>	9.2 <sup>22</sup>	>1000 <sup>22</sup>	23 <sup>18</sup>	24 <sup>28</sup>	1 <sup>19</sup>	922 <sup>10</sup>
Omicron/BA.4.6	111 <sup>1</sup>	35 <sup>1</sup>	-	124 <sup>2</sup>	242 <sup>2</sup>	878 <sup>1</sup>	253 <sup>4</sup>	444 <sup>4</sup>	322 <sup>4</sup>	41 <sup>3</sup>	0.7 <sup>4</sup>	18 <sup>1</sup>
Omicron/BQ.1	-	-	-	177 <sup>1</sup>	175 <sup>1</sup>	200 <sup>1</sup>	400 <sup>1</sup>	637 <sup>1</sup>	476 <sup>1</sup>	23 <sup>1</sup>	>1000 <sup>1</sup>	-
Omicron/BQ.1.1	-	-	-	177 <sup>1</sup>	175 <sup>1</sup>	200 <sup>1</sup>	400 <sup>1</sup>	637 <sup>1</sup>	476 <sup>1</sup>	75 <sup>1</sup>	>1000 <sup>1</sup>	-
Omicron/BF.7	-	-	-	-	-	-	>1000 <sup>1</sup>	>1000 <sup>1</sup>	>1000 <sup>1</sup>	49 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	-

The colour scheme indicates the fold-reduction in neutralization: green, <5-fold reduced susceptibility; yellow, 5 to 24.9-fold reduced susceptibility; and red, ≥25-fold reduced susceptibility. Stanford University. Coronavirus Antiviral & Resistance Database: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>. (Accessed November 2022).

## EPIC-HR: Phase 2–3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of nirmatrelvir + ritonavir vs placebo



**88.9% relative reduction** in rate of hospitalisation or death through Day 28 vs placebo (0.72% vs 6.53%, respectively,  $p < 0.001$ , ARR 5.81%)

<sup>a</sup> Started treatment within 3 days of symptoms  
mITT: modified intention to treat

# Paxlovid - Interactions & eGFR

## Assessing a patient for Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

Please check [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) for updates.  
 Data are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.  
 Developed by Kirsteen Hill, ID/HIV/COVID Pharmacist, Dundee, Scotland and adapted by Liverpool Drug Interactions Group.

**ANY OF THE FOLLOWING:**

- <18 years (check local age restrictions)
- Pregnancy
- Severe renal impairment - eGFR (CrCl if >75years) <30 ml/min
- Severe liver disease - Child Pugh Class C
- Unable to swallow tablets
- Prescribed any medicines below:

Amiodarone	Pethidine
Alfuzosin*	Phenobarbitone
Aliskiren	Primidone
Apixaban*	Pimozide
Bosentan	Phenytoin
Carbamazepine	Quetiapine
Ciclosporin	Ranolazine
Clozapine	Rifampicin
Clonazepam	Rivaroxaban*
Colchicine	Salmeterol*
Diazepam*	Sildenafil ( <i>pulmonary hypertension</i> )
Disopyramide	Simvastatin*
Domperidone*	Sirrolimus
Dronedarone	St John's Wort
Enzalutamide	Tacrolimus
Eplerenone	Tadalafil ( <i>pulmonary hypertension</i> )
Flecainide	Ticagrelor
Ivabradine	
Lercanidipine*	
Midazolam (oral)	

*\*unless medicine can be stopped safely for 8 days*  
 Note: list of medicines not exhaustive and subject to change

**NO** →

Use [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) (or Paxlovid product label if medicine not listed) to check all medicines\*\* including:

- OTC medicines
- Recreational drugs
- Hospital supplied medicines e.g.,
  - systemic anticancer treatment (SACT) within last 28 days
  - opiate substitution therapy
  - HCV/HBV/HIV treatment
  - hormonal contraceptives (except implant/depot)
  - steroid injections
  - depot antipsychotics
  - multiple sclerosis treatment

\*\* No need to check medicines below on interaction website (list not exhaustive):

- ACE inhibitors
- Acid reducing agents (antacids, PPIs, H2RAs)
- Aspirin
- Azathioprine
- Beta Blockers
- Corticosteroids (oral/inhaled/topical)
- Fluvastatin
- Furosemide
- Gabapentin
- HRT/Contraceptive implant or depot
- Immunoglobulin
- Inhalers (except salmeterol)
- Insulin
- Levothyroxine
- Metformin
- Methotrexate
- Monoclonal antibodies (MABs)
- Mycophenolate
- NSAIDs (except piroxicam)
- Pravastatin
- Pregabalin

**ANY RED/AMBER INTERACTIONS?**

**YES** →

- Review full information on [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) and consider practicalities of advice/monitoring:
  - Can medicine be withheld safely for 8 days? e.g., simvastatin
  - Can a dose adjustment be done easily? e.g., be aware of patients on compliance devices or those who do not have tablets/liquid to allow dose change, or if there is concern re patient understanding. Consider alternative day dosing if a dose change is impractical.
  - Can the patient be advised regarding which adverse reactions to be aware of and what to do?
- Clinical decision (including consulting a specialist if appropriate) based on all the individual patient information and discussion with patient to prescribe Paxlovid.

**NO** →

**eGFR (CrCl if >75 years) ≥60 ml/min**

**YES** ↓

**Paxlovid Full Dose**  
 Nirmatrelvir 300 mg (2 x 150 mg) twice daily + Ritonavir 100 mg (1 tablet) twice daily for 5 days

**NO** ↓

**Paxlovid ↓ Dose**  
 Nirmatrelvir 150 mg (1 x 150 mg) twice daily + Ritonavir 100 mg (1 tablet) twice daily for 5 days

**YES** ↓

**No Paxlovid**

**NO** ↓

**No Paxlovid**

Welcome Update Data

**Liverpool COVID-19 iChart**

Providing summary data of COVID-19 drug interactions. Full details available at [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)

**Search For Drug Interactions**

Sponsors Privacy Disclaimer

**COVID-19 Drug Interactions**

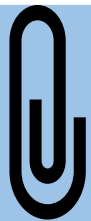
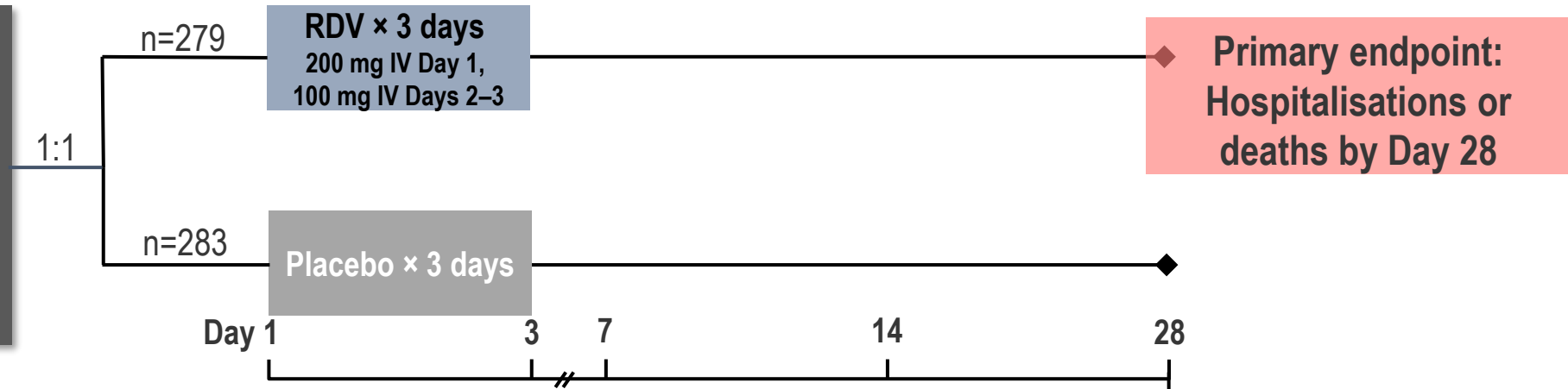
[www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)

## PINETREE: Phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of remdesivir vs placebo

September 2020–April 2021  
64 global trial sites

### Patients (N=584)

- 12 years old with  $\geq 1$  risk factor for severe disease or  $\geq 60$  years old
- Positive RT-PCR SARS-CoV-2 test result
- Onset of symptoms  $\leq 7$  days



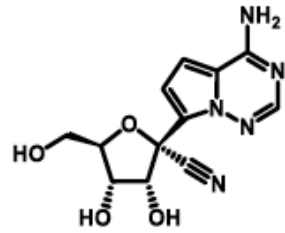
Remdesivir for 3 days led to an **87% relative risk reduction** for COVID-19–related hospitalisation or death from any cause by Day 28 compared with placebo (0.7% vs 5.3%, respectively,  $p=0.008$ , ARR 4.6%)

RDV: remdesivir

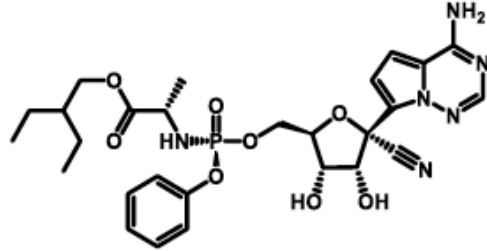


# Oral remdesivir prodrug

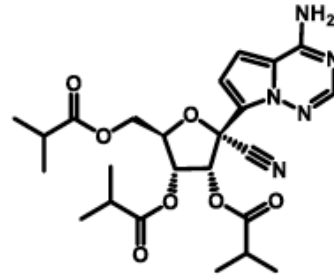
**A** GS-441524



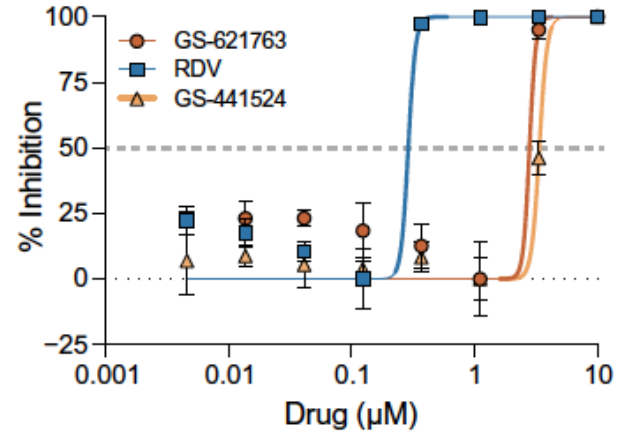
**B** RDV



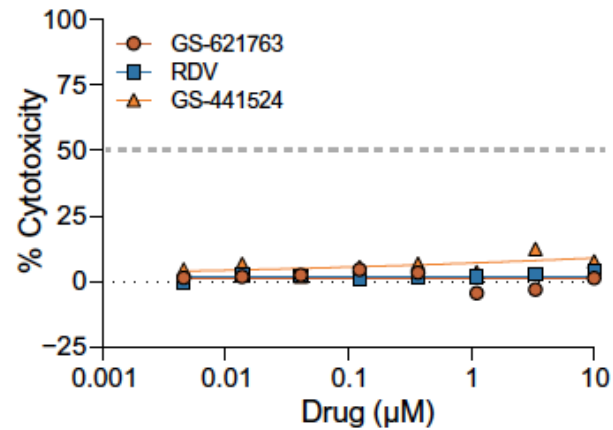
**C** GS-621763



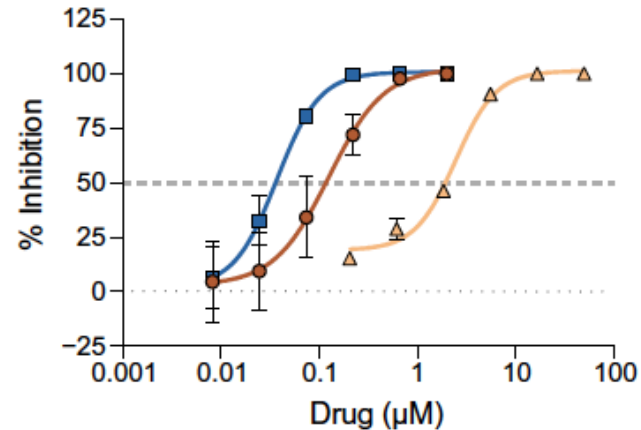
**D** Antiviral activity in A549-hACE2



**E** Cytotoxicity in A549-hACE2



**F** Antiviral activity in NHBE cells



**G**

Compound	Average EC <sub>50</sub> (nM)	
	A549-hACE2	NHBE
GS-621763	2801	125 ± 22
RDV	293.8	37.1 ± 0.4
GS-441524	3368	2454 ± 63

# Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): preliminary analysis from the United Kingdom randomised, controlled open-label, platform adaptive trial

Figure 3 Forest plot of subgroup analysis of hospitalization/death

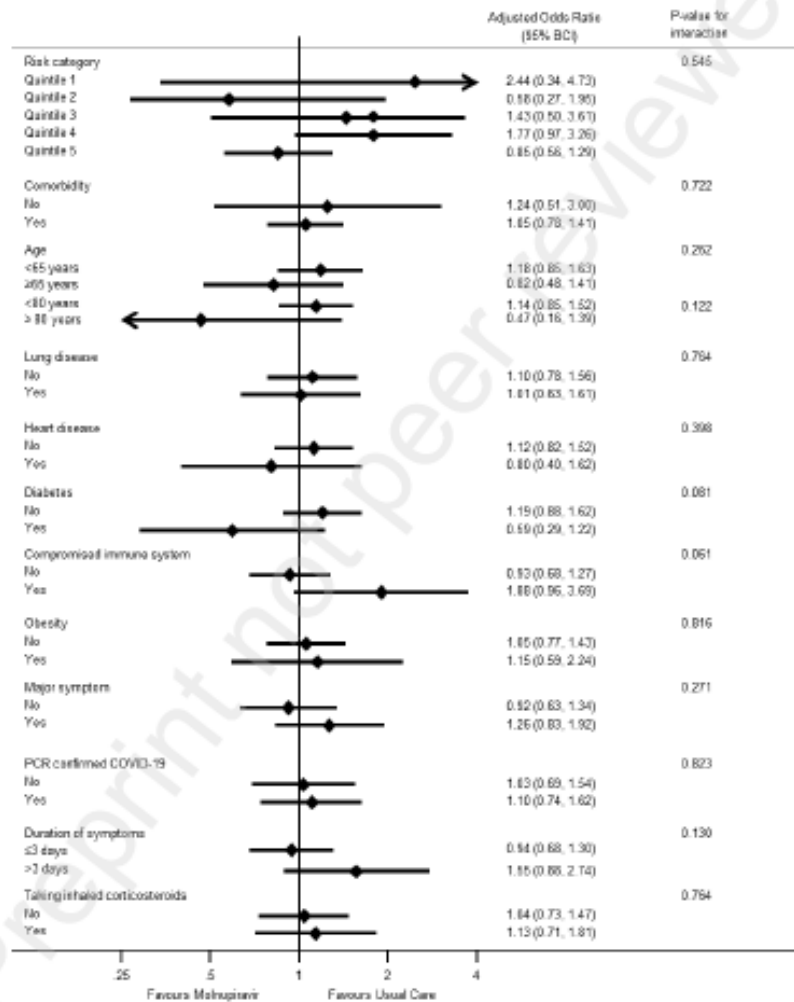
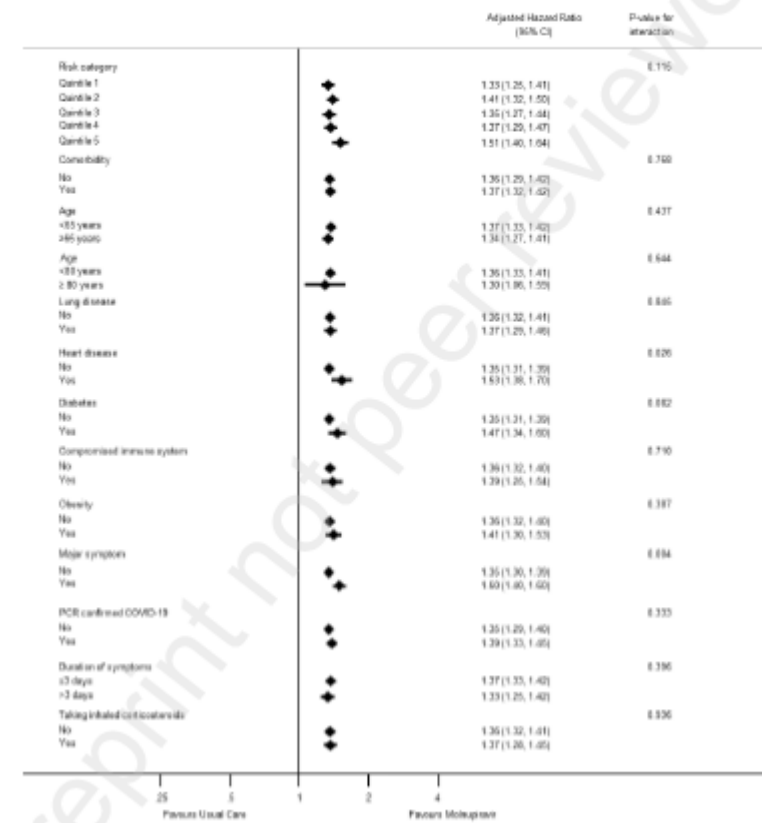


Figure 4 Forest plot of subgroup analysis of time to recovery



# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19



**TABLA 1.**  
**Grupos de riesgo para priorizar el uso de fármacos ANTI-SARS-CoV-2**

<b>Personas con Inmunosupresión grave</b>	No se espera una respuesta inmune adecuada a la vacunación.
<b>Pacientes con más 65 años independiente del estado vacunal</b>	

**PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN GRAVE O COMORBILIDADES DE ALTO RIESGO:**

- Receptores de trasplante de órgano sólido, progenitores hematopoyéticos o CAR-T en los dos primeros años tras el trasplante o en tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo.
- Inmunodeficiencias primarias combinadas y con ausencia de respuesta vacunal.
- Pacientes con enfermedad oncológica o hematológica con tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica o con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL).
- Pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Tratamiento con corticoides orales a dosis altas y durante un tiempo prolongado.
- Tratamiento con ciertos inmunomoduladores no biológicos en los 3 meses previos: metotrexate, leflunomida, 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos en los 3 meses previos: inhibidores de la proliferación de células B, proteínas de fusión supresoras de linfocitos T, inhibidores de la interleukina, anticuerpos monoclonales anti CD 52, moduladores de la esfingosina-1-fosfato, inhibidores de la proteinquinasa o inhibidores de la familia JAK.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD20 en los seis meses previos.

**Comorbilidades de alto riesgo:** HTA, DM, EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, demencia, hepatopatía crónica, hemodiálisis y diálisis peritoneal, fibrosis, quística, pacientes con Síndrome de Down a partir de 40 años de edad.

**TABLA 2.**  
**Tratamiento para pacientes de alto riesgo leve ambulatorios u hospitalizados por otra causa diferente a COVID-19**

Fármacos por orden de prioridad según la recomendación del panel.

FÁRMACO	DOSIS	RECOMENDACIONES	PRECAUCIONES
<b>Nirmatrelvir/ Ritonavir</b>	En los 5 primeros días de síntomas. Nirmatrelvir 300 mg con RTV 100 mg vo dos veces al día durante 5 días. *Necesario ajuste de dosis si disminución eFGR.	Insuficiencia renal: • Si eFGR>60 ml: sin cambios. • Si eFGR 30-60ml/min: Nirmatrelvir 150 mg con RTV 100 mg PO dos veces al día. • Si eFGR <30: no recomendado. • Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): no recomendado.	No iniciar sin revisar interacciones. Link a página de interacciones: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org">https://www.covid19-druginteractions.org</a>
<b>Remdesivir</b>	En los 7 primeros días de síntomas. RDV 200 mg iv el día 1, seguido de RDV 100 mg IV una vez al día los días 2 y 3.		Riesgo de elevación transitoria de enzimas hepáticas.
<b>Anticuerpos monoclonales</b>		Valorar en cada momento. Se recomienda sólo si son activos frente a las variantes circulantes	
<b>Dexametasona</b>			No está indicada.

\*Es probable que los individuos vacunados que no hayan recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 tengan un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave.

## Fármacos opcionales para el tratamiento COVID-19





### PLASMA HIPERINMUNE

**Evidencia. Posible indicación:** Valorar su uso en combinación con Remdesivir o con otras estrategias en pacientes con inmunosupresión grave.

## Cas clínic 2

- El receptor d' alo-TPH amb EICH aguda es un pacient **profundament immunodeprimit**.
- L' infecció **per COVID** en aquests pacients pot **perllongarse i associarse a complicacions greus**, com l'**aparició de citopènies**. S'ha descrit la pèrdua de l'injert associada a la virèmia persistent.
- En aquest casos es crucial **monitoritzar el quietisme i aplicar estratègies per a eliminar el virus lo abans possible**.

# Preguntes:

- Pacient dona de 45 anys amb antecedents de neoplàsia de mama sota tractament amb quimioteràpia que presenta fa 4 dies un TAR positiu fa 4 per SARS CoV 2 i només té tos seca. Quina serà la nostra actitud:
  - No cal tractament; clínicament esta lleu.
  -  Remdesivir serà el tractament d'elecció per evitar progressió a malaltia greu.
  -  Paxlovid serà el tractament d'elecció per evitar progressió a malaltia greu.
  -  S'hauria d'administrar remdesivir + plasma hiperimmune per
  -  immunosupressió greu.

## Preguntes:

- Pacient de 35 anys amb LMA en tractament d' inducció que després de 10 dies de neutropènia severa (100 N) presenta febre sense clara focalitat. A l'exploració física destaca Mucositis grau 2. Microbiologia negativa. (hemocultius perifèrics i de vies, urocultiu, antigens per NAC, frotis de virus respiratoris). Assenyala l' afirmació correcta:
  - Iniciar tractament antibiòtic empíric no es prioritari
  - El tractament antifúngic no està indicat
  - La realització de probes invasives està desaconsellada per la neutropènia.
  - S'ha d'iniciar tractament antibiòtic empíric i realització de TC Toraco abdominal.

Gràcies

