

INFECCION FUNGICA INVASORA (IFI) PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Aprobado por la Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Mayo 2009

Autor: Andrés Novo. Hematología

Revisores: Melchor Riera. Medicina Interna. Nuria Borrell. Microbiología

Fecha realización: Mayo 2009

Fecha revisión: Mayo 2011

Introducción

La infección en el huésped inmunocomprometido, ha sido motivo de preocupación clínica durante décadas, por su elevada morbilidad y mortalidad.

La lucha contra la infección se ha desarrollado a diferentes niveles. Por un lado se ha avanzado en el mejor conocimiento de los factores de riesgo para sufrir dicha infección, lo que ha permitido la creación de GRUPOS DE RIESGO y en función de ellos crear una estrategia diferenciada. Igualmente se ha avanzado en una mejora de los métodos diagnósticos, con una microbiología cada vez más sofisticada. Al mismo tiempo disponemos cada vez de más opciones terapéuticas con un mayor número de antibióticos y la aparición de nuevas combinaciones y el apoyo de factores estimuladores de la hematopoyesis. Sin embargo en el otro platillo de la balanza nos encontramos frente a un incremento en el número de pacientes inmunodeprimidos, inmunodepresiones cada vez más profundas y prolongadas, una epidemiología cambiante de la infección con un aumento en los patrones de resistencia.

Por todo ello se impone la creación a régimen local de unas guías de manejo del problema infeccioso que se ajusten a las particularidades de cada centro.

Aquí nos vamos a centrar en el manejo de la IFI en el paciente neutropénico/ inmunodeprimido en el Servicio de Hematología tanto en su vertiente de profilaxis como de tratamiento.

Infección fúngica

La infección fúngica invasora (IFI) es una causa cada vez más frecuente de morbi-mortalidad en el paciente inmunodeprimido.

Los factores de riesgo son bien conocidos y va más allá del desarrollo de esta monografía, sin embargo repasaremos brevemente algunos de los más conocidos : neutropenia intensa y duradera (la duración de la neutropenia es el factor de riesgo princeps en el desarrollo de IFI), la utilización de quimioterapias cada vez más intensas y en pacientes de edad más avanzada, el uso de altas dosis de corticoides, la alteración de las barreras naturales mediante el uso cada vez más generalizado de catéteres, la mucosistis, la universalización de la profilaxis antibacteriana que elimina parte de la flora propia del paciente, la seropositividad o enfermedad por CMV, la presencia de EICH ya sea aguda o crónica, etc.

En los pacientes sometidos a alo-TMO, la utilización de fluconazol como profilaxis de la infección candidiásica ha mejorado claramente la supervivencia, sin embargo la incidencia de infección por hongos filamentosos, especialmente debida a *Aspergillus spp* se ha incrementado oscilando entre un 10- 20 % sin conseguir reducir la tasa de mortalidad en la última década (70-95%)

Profilaxis

Los estudios de profilaxis de los que disponemos hasta hoy en día se han efectuado para la prevención de *Candida spp* y en menor medida para *Aspergillus spp*.

Candida spp es la levadura responsable de la mayor parte de las infecciones fúngicas de la primera etapa postrasplante. La única medida preventiva eficaz demostrada en el TPH es el empleo de

fluconazol. Queda sin dilucidar la dosis óptima para este efecto. Se han recomendado dosis entre 50-400 mg/día.

Las medidas profilácticas frente *Aspergillus* se adoptan especialmente para evitar su adquisición a partir del aire que rodea al paciente, aunque también es posible actuar sobre las hifas que ya hayan alcanzado el árbol bronquial al disponer de antifúngicos orales eficaces frente a este hongo.

Itraconazol en solución oral, voriconazol y recientemente posaconazol son los azoles disponibles con actividad demostrada. Aunque la experiencia del empleo de voriconazol en profilaxis es escasa su amplio espectro de acción y escasos efectos adversos hacen de este fármaco un agente prometedor para su empleo en este campo.

De cara a ajustar de una forma más apropiada el tratamiento profiláctico separaremos los pacientes neutropénicos en 2 grandes grupos:

- A) pacientes de alto riesgo
- B) pacientes de bajo riesgo
- C) inducción a la remisión en pacientes con LMA de “novo”

Consideraremos a pacientes de alto riesgo a aquellos sometidos a cualquier variedad de alotrasplante, a leucemias agudas mieloides refractarias o en recaída y a cualquier paciente que haya sufrido un episodio de IFI (probada o probable) en cualquier tratamiento anterior. Se considerará bajo riesgo a todos los restantes.

La profilaxis para bajo riesgo se efectuará con fluconazol 100 mg /día (VO)

La profilaxis para alto riesgo se efectuará con voriconazol 200 mg/12 horas (VO)

La profilaxis en pacientes en inducción de LMA se efectuará con posaconazol 200 mg cada 8 horas

Tratamiento

En el tratamiento de las IFI debemos diferenciar claramente diferentes categorías:

- A) tratamiento empírico
- B) candidiasis sistémica
- C) aspergilosis invasora
- D) infección de brecha o fungemia resistente
- E) hongos emergentes

a) Tratamiento empírico

El tratamiento empírico es aquel que se emplea en el paciente neutropénico con fiebre persistente (usualmente entre el 5º y 7º día) sin etiología clara y por supuesto sin diagnóstico microbiológico.

Diferentes estudios han sido publicados recientemente en que se compara la eficacia de diferentes fármacos: anfotericina B liposomal vs caspofungina, anfotericina B liposomal vs voriconazol, etc., sin encontrar beneficio en cuanto a eficacia o supervivencia final. Sin embargo caspofungina resulta mejor tolerada en la infusión endovenosa y es menos nefrotóxica. Igualmente los estudios farmacoeconómicos le son favorables.

Por lo tanto recomendamos la utilización de caspofungina en el tratamiento empírico a una dosis de 70 mg IV(1 día) y 50 mg IV en días posteriores.

b) Candidiasis sistémica

Gracias a la implantación universal de la profilaxis de fluconazol y/o itraconazol la aparición de *Candidas spp* en los Servicios de Hematología ha quedado prácticamente reducida a aquellas especies que pueden desarrollar resistencia o sean intrínsecamente resistentes a dichos azoles, por lo tanto el tratamiento debe estar encaminado a combatir *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*.

Anfotericina B liposomal (Ambisome®) 3 mg/kg/día o Caspofungina 50mg/día han demostrado ser los antifúngicos de elección.

En nuestro caso si el diagnóstico aparece cuando el paciente ya está en tratamiento empírico con caspofungina y evoluciona bien al mismo, mantendremos el mismo tratamiento. Si por el contrario persiste la fiebre cambiaremos a anfotericina B liposomal.

c) Aspergilosis invasora

El tratamiento de la aspergilosis invasora continúa siendo un reto para los Servicios de Hematología. La mortalidad en pacientes neutropénicos diagnosticados de Aspergilosis invasiva alcanza hasta el 60 % de los casos y se eleva al 95 % cuando existe insuficiencia respiratoria severa y necesidad de ventilación mecánica invasiva.

El factor pronóstico más importante en la resolución del cuadro no es farmacológico sino la propia recuperación hematológica del paciente neutropénico.

Se han ensayado diferentes estrategias terapéuticas con resultados variables. Nosotros recomendamos el uso de la combinación de fármacos apoyados por los estudios farmacocinéticos que muestran efectos sinérgicos en la utilización conjunta de Voriconazol 200 mg/12 h IV + Caspofungina 50 mg/ 24h IV basados en sus diferentes dianas terapéuticas a nivel fúngico. Caspofungina inhibe la formación de la pared celular y voriconazol inhibe la formación de ergosterol, componente básico de la membrana fúngica.

Voriconazol 200 mg/12 h IV + Caspofungina 50 mg/ 24h IV

d) Infección de brecha o fungemia resistente

La infección de brecha (aquella que aparece mientras el paciente ya está recibiendo tratamiento antifúngico específico) y la infección fúngica resistente precisan tratamiento combinado. La combinación antifúngica debe establecerse entre fármacos con actividad sinérgica y a ser posible con dianas de actuación diferenciadas.

En el caso que nos ocupa se consigue con las combinaciones siguientes

A) Anfotericina B liposomal 3 mg/Kg /24 horas + caspofungina 50 mg/ 24 h

B) Voriconazol 200 mg/ 12 horas IV + Caspofungina 50 mg/ 24 h

e) Hongos emergentes

Entendemos como hongos emergentes aquellos patógenos que han pasado ha ser frecuentes en el curso de los últimos años Se incluyen dentro de esta categoría básicamente *Fusarium spp* y *Scedosporium spp* (principalmente *Sc proliferans*).

Voriconazol es el antifúngico con mayor actividad frente a ambos hongos y debe ser el antiofúngico de elección.

Voriconazol 200 mg/ 12 horas (IV)

Bibliografía:

- Fungal Infections. Diagnosis and Management. M Richardson y col. Ed Blackwell Publishing.
- Infecciones en pacientes trasplantados. JM Aguado. Ed Elsevier
- Guía razonada de actuación médica en enfermedades infecciosas. Sociedad española de quimioterapia. JA García Rodríguez
- Invasive aspergillosis in allogenic stem cell transplants recipients: changes in epidemiology and risk factors. Marr KA y col. Blood 2002; 100: 4358- 4366
- Nebulized amphotericin B prophylaxis for aspergillus infection in lung transplantation. A Roman y col. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 54-54
- Comparación entre caspofungina y anfotericina B en candidiasis invasiva. J Mora-Duarte y col. N Engl J Med 2002; 347: 2020- 2029
- Guía práctica para el tratamiento de la candidiasis. J Rex y col. Clinical Infections diseases 2000, april 30: 662-78
- Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with Aspergillus species and other filamentous fungi: maximal tolerated dose study. T Walsh y col. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001; 45:3487-3496.
- Combination Antifungal Therapy. M Johnson y col. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004, mar, 693-715
- Voriconazole versus Amphotericin B for primary Therapy of Invasive Aspergillosis. R Herbrecht y col. N Engl J Med 2002; 347 (6): 408-15.
- Temas a debate en enfermedades infecciosas: Infección fúngica. JM Aguado.
- Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Rev Esp Quimioterap. 2002;15 (n 4)
- Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. T Walsh y col. N Engl J Med 2002, 346:225-234.
- Echinocandins an advance in the primary treatment of invasive Candidiasis. T Walsh N Engl J Med, 347,nº25 2070-72
- Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. T Walsh y col. N Engl J Med 2004; 351, 1391-1402.
- Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. C Cordonnier y col. Bone Marrow Transplant 2004;33 (9), 943-8.
- Desing Issues in a prospective Randomized Double-Blinded Prophylaxis with Fluconazole versus Voriconazole after Allo Hematopoietic Cell Transplant. JR Wingard. Clin Infect Dis 2004 Oct 15; 39 Suppl 4: S176-80
- Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. GT Siwek y col. Clin Infect Dis, 2004 agosto 15:39 (4),584-7

RESUMEN MANEJO DE ANTIFUNGICOS

Situación clínica	Antifúngico elección
Profilaxis	
Profilaxis bajo riesgo	Fluconazol 100mg/24h oral
Profilaxis alto riesgo (no LMA)	Voriconazol 200mg/12h oral
Profilaxis alto (LMA)	Posaconazol 200mg/8h oral
Tratamiento	
Tratamiento empírico	Caspofungina 70mg/24 h día 1 Seguir con 50mg/24 días sucesivos
Candidiasis	Anfotericina B liposomal 3mg/Kg/día
Aspergilosis invasora	Caspofungina 50mg/días+Voriconazol 200mg/12 IV
Fungemia en brecha o persistente	Anfotericina B liposomal 3mg/Kg/día +Caspofungina 50mg/24h IV ó Voriconazol 200mg/12h IV+ Caspofungina 50mg/24h IV
Hongos emergentes	Voriconazol 200mg/12h IV