

# Aspergilosis invasora y otras infecciones causadas por hongos filamentosos

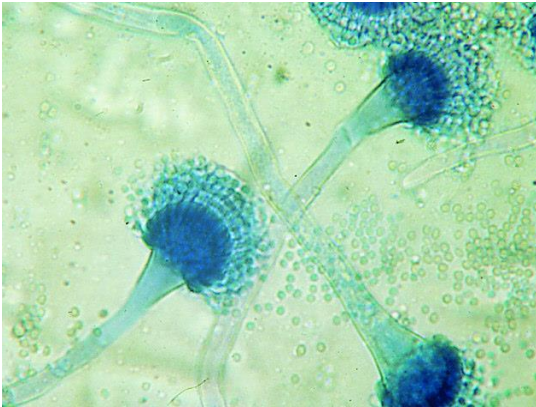
Hospital Universitari Son Dureta  
Febrero 2010

---

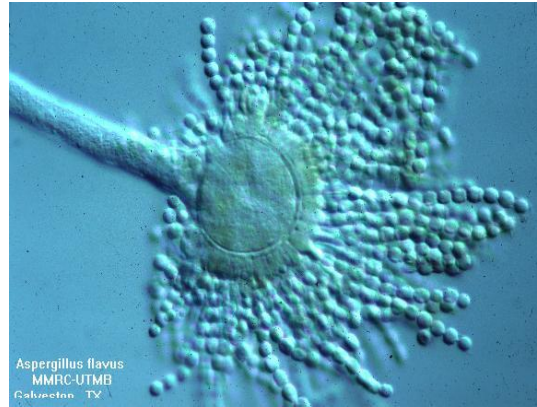
Antonia M. Bautista  
R4 Hematología



# Infecciones fúngicas invasoras en el paciente oncohematológico



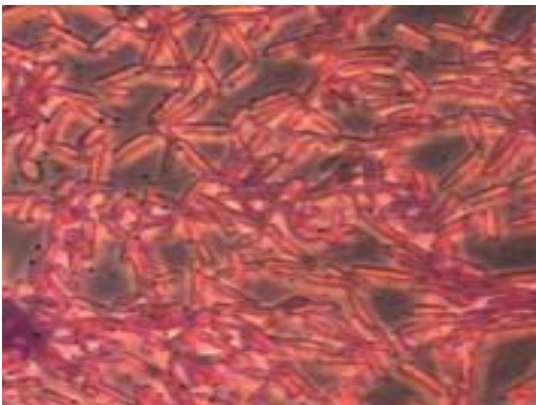
*Aspergillus fumigatus*



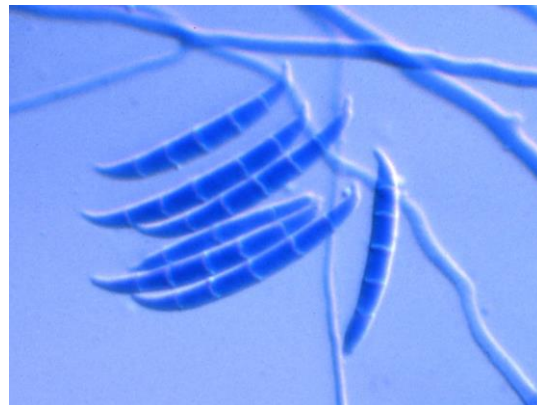
*Aspergillus flavus*



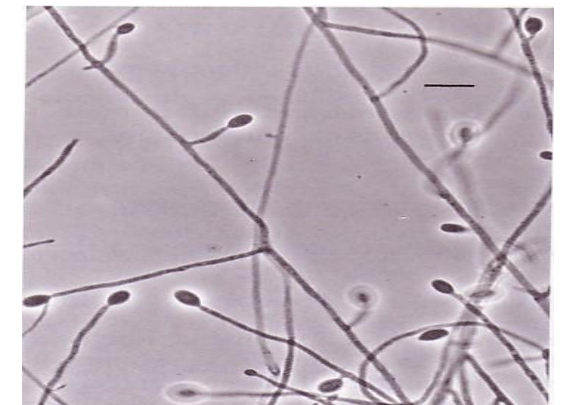
*Aspergillus terreus*



*Cándida parapsilopsis*

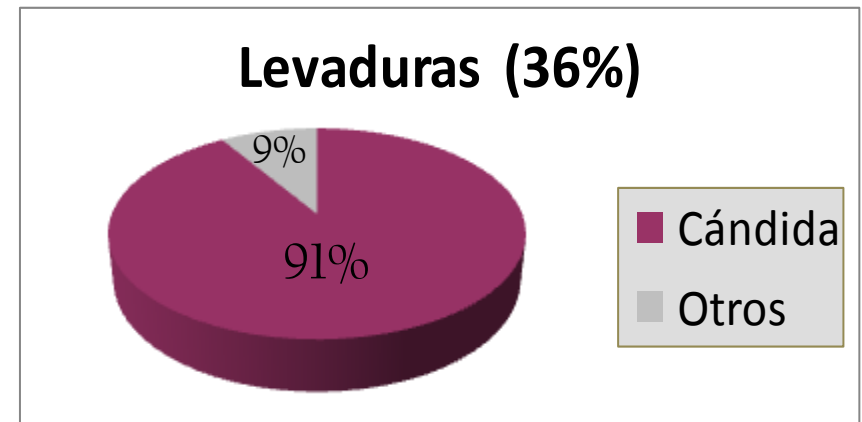
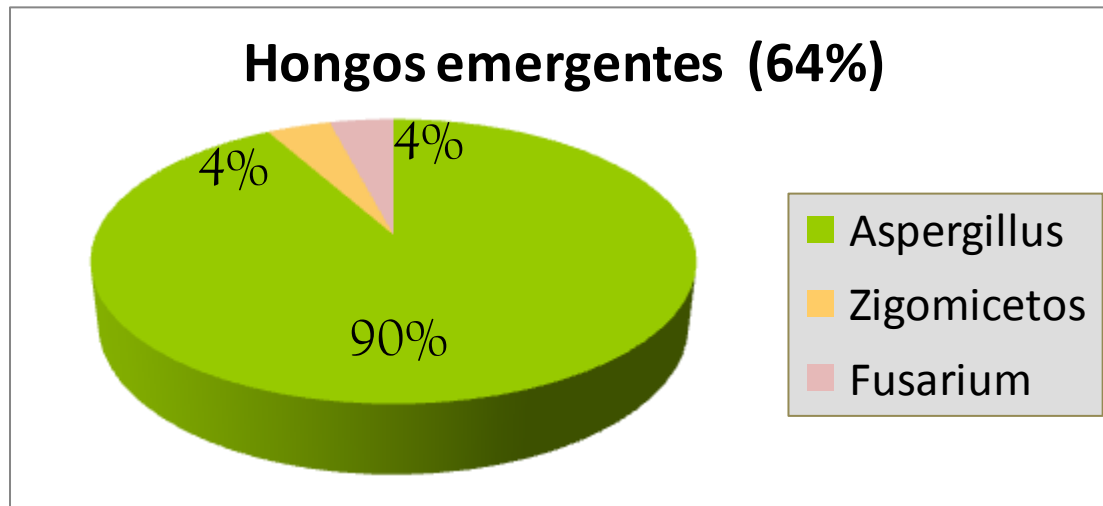


*Fusarium*



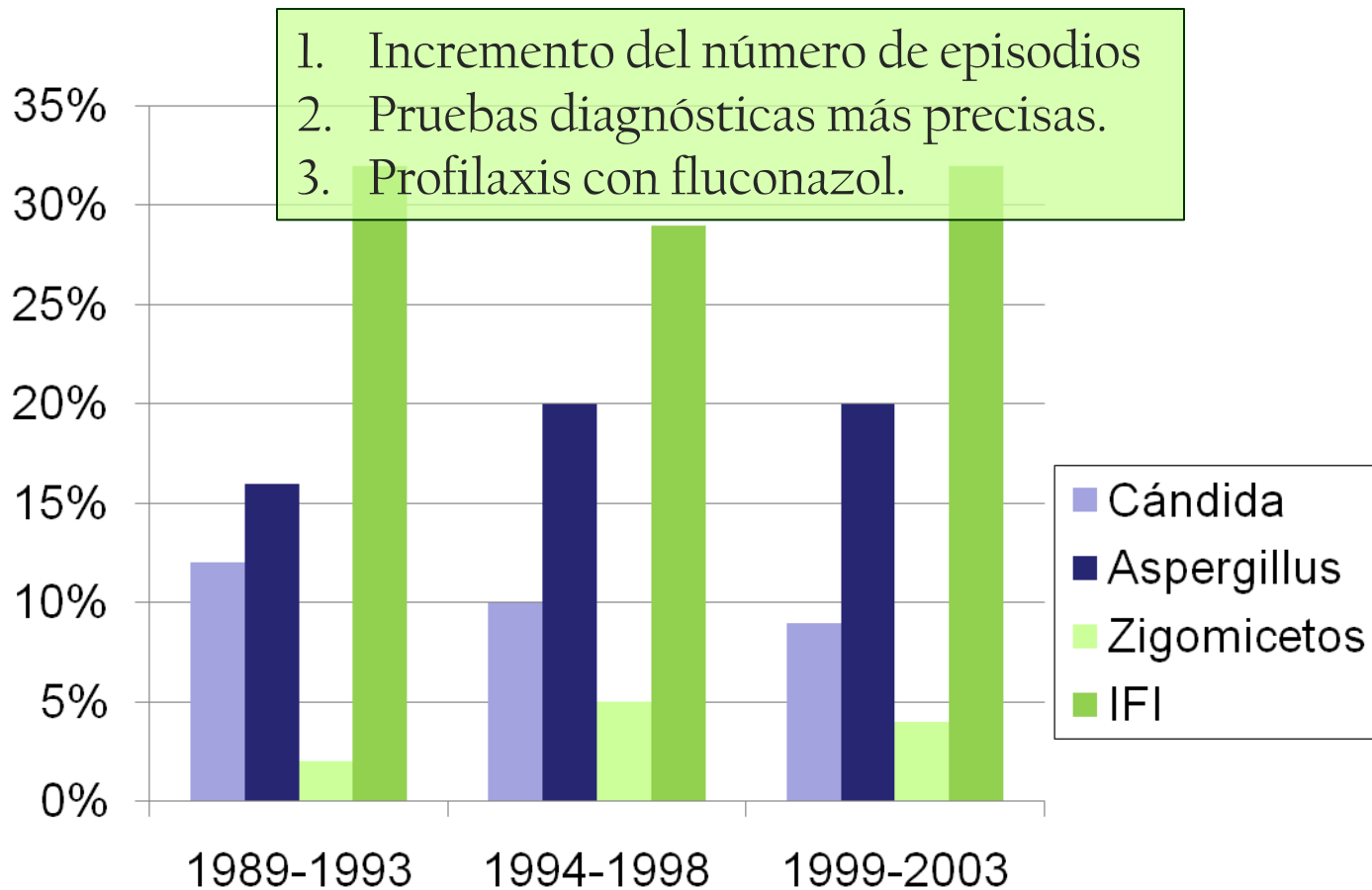
*Scedosporium*

# Infecciones fúngicas invasoras en el paciente oncohematológico



Estudio SEIFEM B-2004 .

# Infecciones fúngicas invasoras en el paciente oncohematológico



Tendencias en la prevalencia de la enfermedad fúngica invasora.

# Infecciones fúngicas invasoras en el paciente oncohematológico

- Principales hongos causantes de IFI.
- Incidencia de aspergilosis probada/probable (L.A.): 6-12%.
- Mayor en receptores de alo vs autoTPH (incidencia: 5-18% vs <1%)

# Infecciones fúngicas invasoras en el paciente oncohematológico

	T. alogénico		T. autólogo (N77)
	Donante emparentado (N 71)	Donante no emparentado (N102)	
<i>Candida</i> species			
All	20 (28.2)	23 (22.5) <sup>b</sup>	19 (24.7)
<i>Candida albicans</i>	5 (25.0)	4 (17.4)	6 (31.6)
<i>Candida glabrata</i>	7 (35.0)	13 (56.5)	7 (36.8)
<i>Candida krusei</i>	2 (10.0)	2 (8.7)	3 (15.8)
<i>Candida parapsilosis</i>	3 (30.0)	2 (8.7)	2 (10.5)
<i>Candida tropicalis</i>	3 (30.0)	1 (4.3)	1 (5.3)
<i>Aspergillus</i> species			
All	38 (53.5)	61 (59.8)	49 (63.6)
<i>Aspergillus flavus</i>	2 (5.3)	1 (1.6)	2 (4.1)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	16 (42.1)	27 (44.3)	12 (24.5)
<i>Aspergillus niger</i>	2 (5.3)	2 (3.3)	1 (2.0)
<i>Aspergillus terreus</i>	1 (2.6)	0 (0)	0 (0)
Other	1 (2.6)	2 (3.3)	1 (2.0)
Unknown	16 (42.1)	29 (47.5)	33 (67.3)
Zygomycetes			
All	6 (8.5)	6 (5.9)	6 (7.8)
<i>Absidia</i> species	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)
<i>Mucor/Rhizomucor</i> species	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
<i>Rhizopus</i> species	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.6)
Other	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)

Distribución de las especies de *Aspergillus* aisladas en 234 pacientes sometidos a TPH.

# Infecciones fúngicas invasoras en el paciente oncohematológico

- Otros hongos filamentosos de interés (emergentes): (5-10 % IFI)

- *Fusarium*:

Voriconazol

+ Ambisome y/o IQ (infección severa o diseminada) (B-III)

- *Scedosporium prolificans*:

Voriconazol + Terbinafina

+ Caspofungina + IQ (B-III)

- *Cigomicetos*:


Ambisome 5 mg/kg/d

Posaconazol y/o IQ (si fracaso o intolerancia) (A-III)

- *Cryptococcus*:

Ambisome 4 mg/Kg/d +/- flucitosina oral

A partir de 2ª s con LCR negativo: Fluconazol oral (A-I)

A microscopic image showing Aspergillus hyphae and conidia. The hyphae are long, thin, and septate, with some showing characteristic branching. The conidia are small, round, and arranged in dense, spherical clusters. The background is a light, slightly granular texture.

**Aspergillosis invasora  
en el paciente oncohematológico**



# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

Agentes: *Aspergillus* sp.

Hongos filamentosos. Conidios.

200 especies, 40 patógenas en el hombre.

*A. fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, A. nidulans.*

**Distribución universal.**

Hábitat: aire, agua, suelo, restos orgánicos o vegetales.

**Factores medio-ambientales:**


Distribución intra y extrahospitalaria.

Reservorios de conidios en sistemas y conductos de ventilación.

Obras de construcción en el edificio o en sus proximidades.

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

- Infección nosocomial grave.
- Causa importante de **morbimortalidad**.
- **Incidencia de la aspergilosis según la enfermedad de base.**



◆ Leucemia, linfoma	29%
◆ <b>Trasplante de médula ósea alogénico</b>	<b>25%</b>
◆ Trasplante de órgano sólido	9%
◆ SIDA	8%
◆ Trasplante de médula ósea autólogo	7%
◆ Tumor de órgano sólido	4%

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

- Factores de riesgo asociados al desarrollo de A.I.

- Neoplasias hematológicas y de órganos sólidos
- QT antineoplásica
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Trasplante de órganos sólidos
- Neutropenia profunda o prolongada
- EICH
- Corticoides y otros inmunosupresores

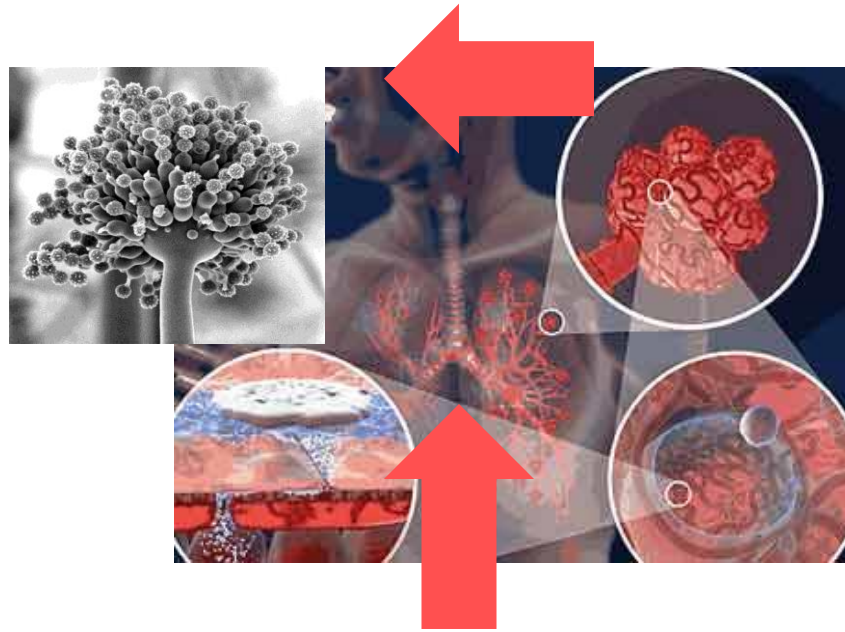
- Diabetes
- Tratamiento antimicrobiano prolongado
- Infección por CMV o vírica respiratoria
- Aumento de concentración de conidios de *Aspergillus*
- Cirugía extensa
- Grandes quemaduras
- Estancia en UCI
- Hemodiálisis

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



- ✓ ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA AGUDA
- ✓ SINUSITIS INVASORA AGUDA
- ✓ FORMAS DISEMINADAS (SNC, DIGESTIVO, ...)

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

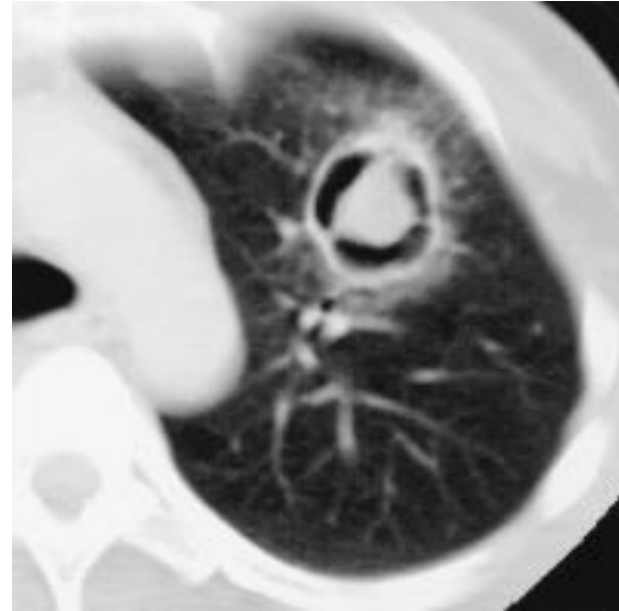
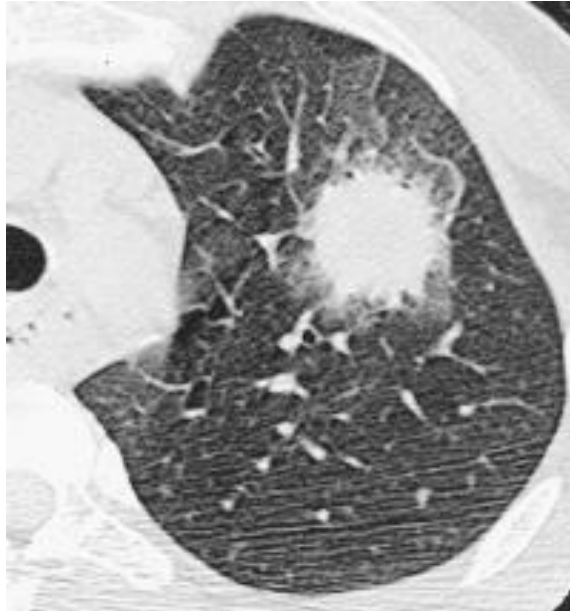
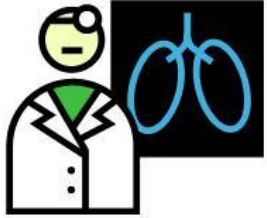


## ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA AGUDA

NEUMONIA NECROTIZANTE (FOCAL O DIFUSA)

- ❖ Fase de neutropenia
- ❖ Fiebre
- ❖ Dolor torácico
- ❖ Tos no productiva, hemoptisis y disnea

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



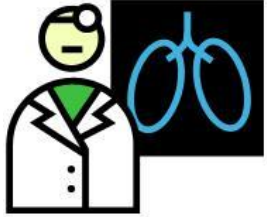
NEUMONIA NECROTIZANTE (FOCAL O DIFUSA)

¡ No signos patognomónicos !

- signo del halo (4-10 d)
- signo del aire creciente (>10 d)

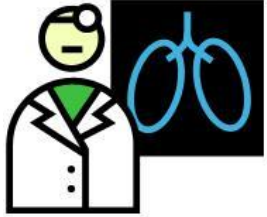
ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA AGUDA

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA AGUDA

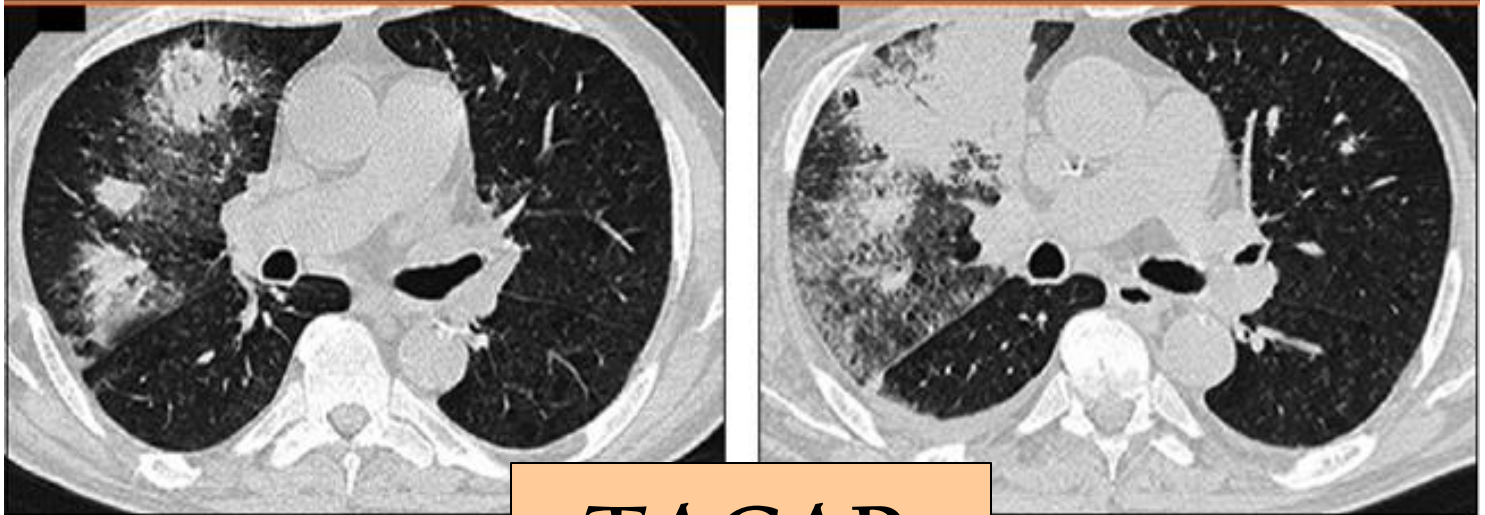
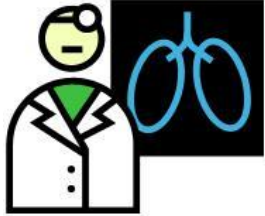
# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



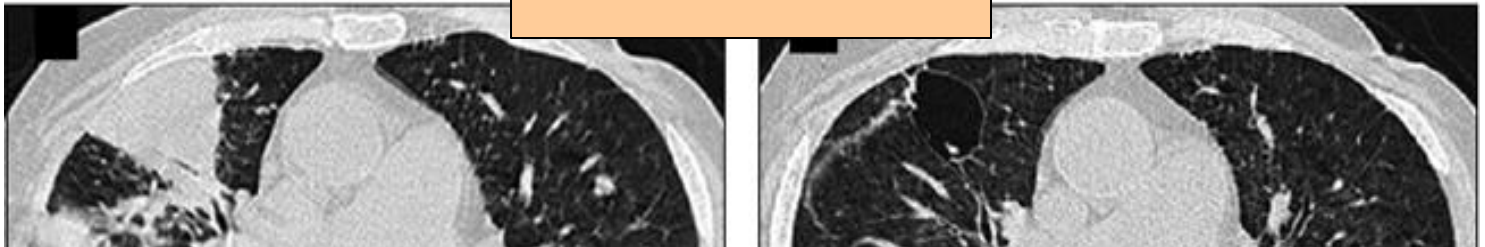
ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA AGUDA



# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



TACAR



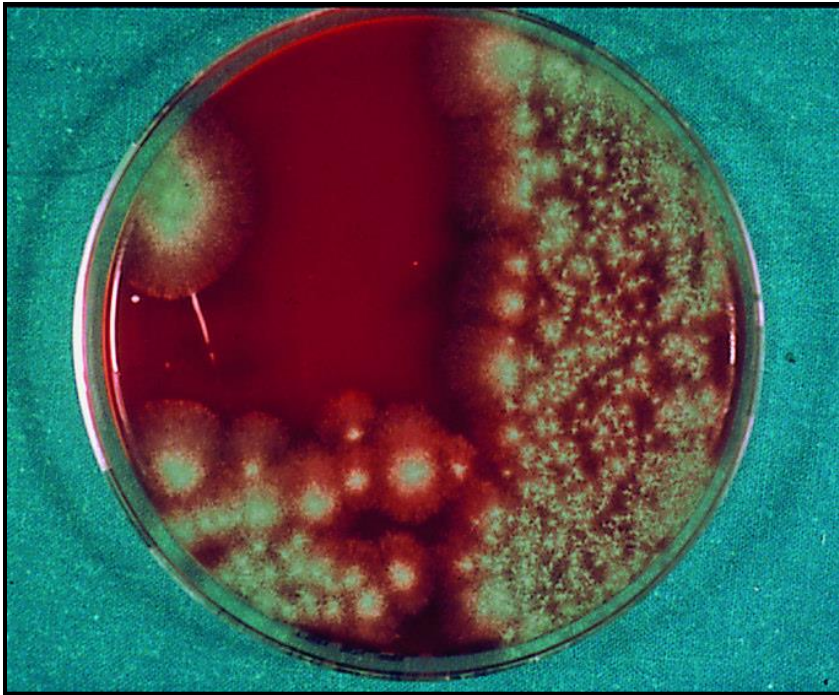
El inicio temprano de la terapia antifúngica basada en hallazgos radiográficos precoces parece asociarse con:

- mejor evolución y respuesta al tratamiento
- tasa de supervivencia más alta

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO



Cultivo de *Aspergillus fumigatus* en agar.  
Incubación de 48 h a 37°C procedente de BAL



*Aspergillus fumigatus* (x400).  
Tinción azul algodón de lactofenol.



## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Muestras: expectoración, LBA, sangre, LCR, biopsias, ...

Examen micológico:

- directo al fresco o KOH: hifas hialinas o septadas
- tejidos: tinciones de hematoxilina, Gomori-Grocott (plata)
- cultivo: 6 a 10 tubos
- agar Sabouraud glucosado o con maltosa con cloranfenicol

Identificación: características macro/microscópicas de las colonias.

Hemocultivos: incubación 25 y 37°C (3 -30 días).



## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Técnicas serológicas: detección/monitorización de infección por *Aspergillus*

### 1) Galactomanano:

- gran especificidad (sensibilidad no muy alta)
- resultados: 3 h
- valor: 0,5 (VPP: 70%) en 2 determinaciones (>90%)
- valor: 0,8 (VPP: 93%)

### 2) 1-3, B-D-glucano:

- componente de la pared celular (Exc.: *Zigomicetos*, *Criptococcus*)
- muy sensible, poco específica.
- no se realiza en España

Inmunodiagnóstico:

- detección de anticuerpos: útil en aspergilomas
- anticuerpos detectables

## TRATAMIENTO:

### I. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PRECOZ

#### a) Profilaxis:

- Bajo riesgo ..... Fluconazol 100 mg/24h/v.o.
- Alto riesgo ..... Voriconazol 200 mg/12h/v.o.
- LAM en inducción .... Posaconazol 200 mg/8h/v.o.

#### b) Empírico

#### c) Anticipado o preemptive treatment.

### II. TRATAMIENTO CONVENCIONAL o DIRIGIDO

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

## Estratificación según el riesgo de sufrir Aspergilosis Invasora:

### ● Riesgo bajo:

- ❖ Receptores TPH autólogo
- ❖ LAL
- ❖ LAM consolidación

### ● Riesgo intermedio:

- \* Edad avanzada
- \* Catéter venoso central
- \* LAM
- \* Receptores TPH alogénico emparentado

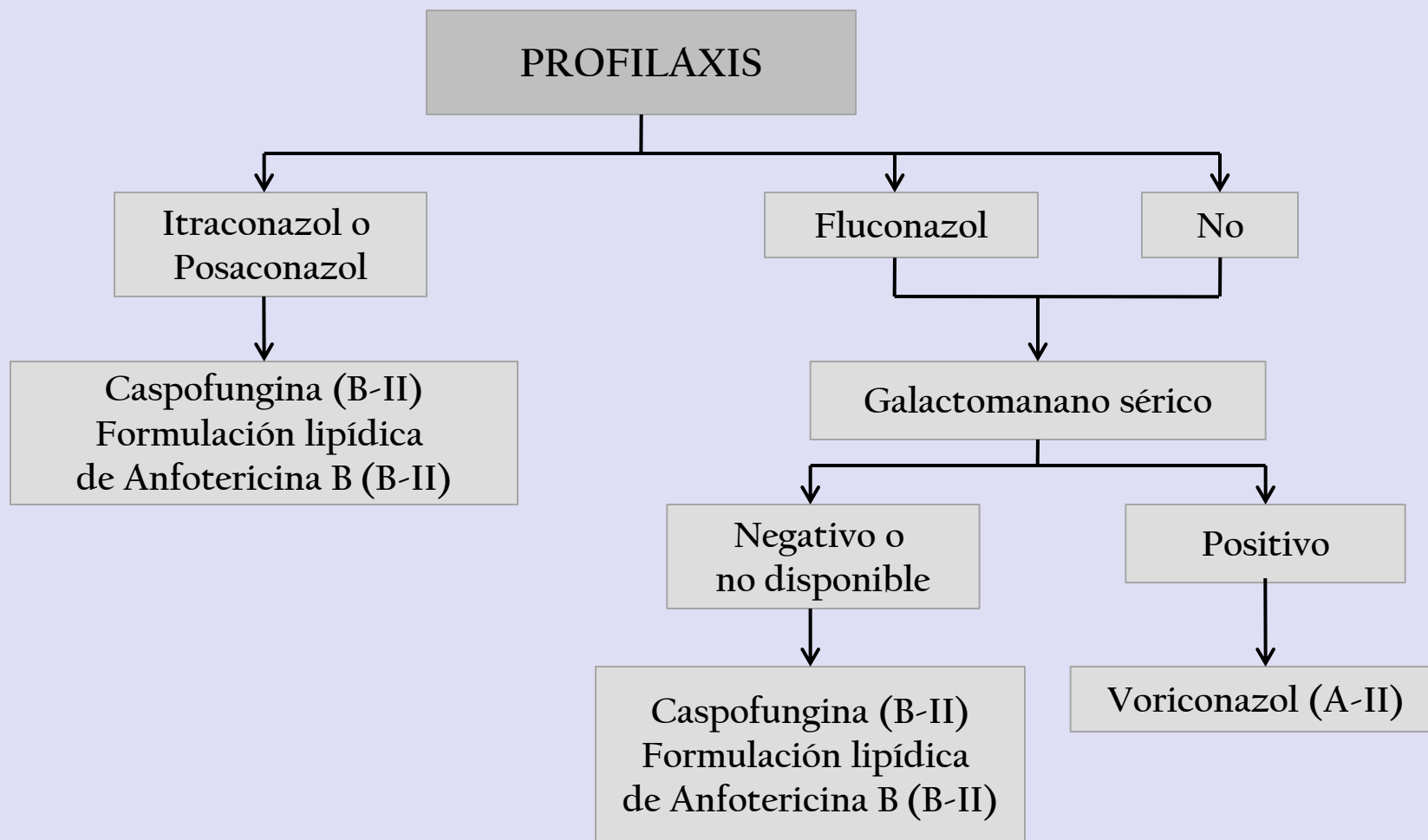
### ● Riesgo elevado:

- ❖ Receptores TPH alogénico
- ❖ Profilaxis secundaria
- ❖ LAM refractaria

m<sup>3</sup>>3 semanas)

s/mm<sup>3</sup>>5 sem)

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



Algoritmo de terapia empírica/anticipada en pacientes oncohematológicos - Profilaxis antifúngica.



## Tratamiento adelantado

### Tratamiento profiláctico

Pacientes de alto riesgo

- Anfotericina B inhalada
- Anfotericina B intravenosa
- Nistatina oral
- Azoles orales

- Voriconazol
- Anfotericina B
- Caspofungina
- Itraconazol

Sospecha microbiológica, patológica y/o radiológica

### Tratamiento anticipado

### Tratamiento empírico

Sospecha clínica

- Voriconazol
- Anfotericina B
- Caspofungina
- Itraconazol



## Tratamiento convencional

### Tratamiento dirigido

- Dia
- Anidulafungina
  - Micafungina
  - Posaconazol
  - Mycograb®

- Voriconazol
- Anfotericina B
- Caspofungina
- Itraconazol



## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

---

Ensayo aleatorizado comparativo más extenso en el tratamiento de A.I.

### OBJETIVOS:

- Demostrar la no-inferioridad de voriconazol vs anfotericina B (12s).
- Demostrar la superioridad de voriconazol al final del tratamiento inicial.
- Supervivencia (12s).
- Comparar la seguridad de ambos fármacos.

## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

---

Ensayo aleatorizado comparativo más extenso en el tratamiento de A.I.

### OBJETIVOS:

- Demostrar la no-inferioridad de voriconazol vs anfotericina B (12s).
- Demostrar la superioridad de voriconazol al final del tratamiento inicial.
- Supervivencia (12s).
- Comparar la seguridad de ambos fármacos.

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

Total: 277 pacientes

Grupo de voriconazol		Evaluaciones*	Grupo de anfotericina B	
<b>Voriconazol</b> 6mg/kg i.v. cada 12 h día 1, Después 4mg/kg i.v. cada 12 h†		<b>Basal</b> Evaluación de la validez del diagnóstico en todos los pacientes	Anfotericina B 1,0 a 1,5 mg/kg/día <sup>1</sup> i.v.	
Pacientes que responden y toleran el tratamiento continúan con voriconazol	Pacientes que no responden o que no pueden tolerar el tratamiento cambian a OTAA	<b>Fin del TAI</b> Pacientes que cambiaron a OTAA o que continúan con el TAI durante el estudio	Pacientes que no responden o que no pueden tolerar el tratamiento cambian a OTAA	Pacientes que responden o que toleran el tratamiento continúan con anfotericina B
Seguimiento de todos los pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que continúan con voriconazol</li> <li>• Pacientes que cambiaron a OTAA</li> <li>• Pacientes muertos/ abandonaron el tratamiento</li> </ul>		<b>Fin del ensayo</b> Evaluación de la respuesta y la supervivencia a la semana 12 en todos los pacientes	Seguimiento de todos los pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que continúan con anfotericina B</li> <li>• Pacientes que cambiaron a OTAA</li> <li>• Pacientes muertos/abandonaron el tratamiento</li> </ul>	

## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

---

Ensayo aleatorizado comparativo más extenso en el tratamiento de A.I.

### OBJETIVOS:

- Demostrar la no-inferioridad de voriconazol vs anfotericina B (12s).
- Demostrar la superioridad de voriconazol al final del tratamiento inicial.
- Supervivencia (12s).
- Comparar la seguridad de ambos fármacos.

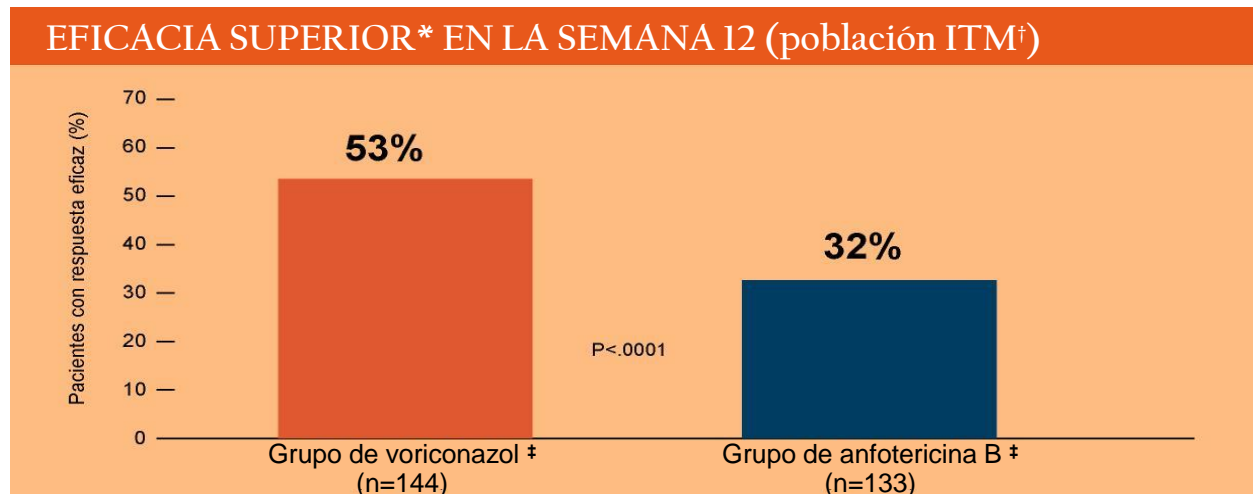
# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

### RESULTADOS:

Voriconazol

- Se asoció a una tasa global de éxito mayor que anfo B (12s).



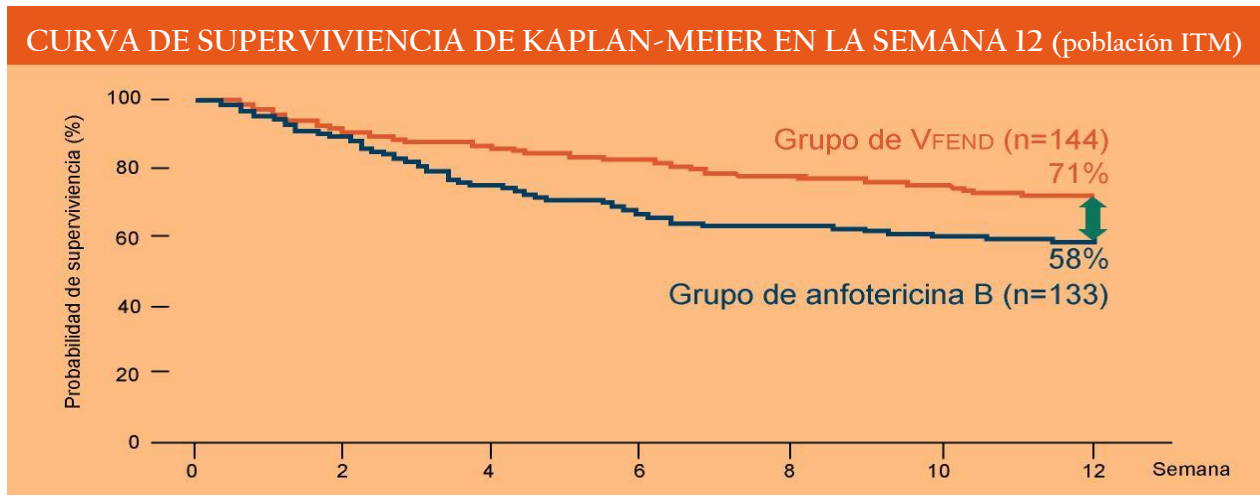
# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

### RESULTADOS:

### Voriconazol

- Se asoció a una tasa global de éxito mayor que anfo B (12s).
- Demostró ventaja de supervivencia precoz y continuada.



## Voriconazole vs Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

---

### RESULTADOS:

#### Voriconazol

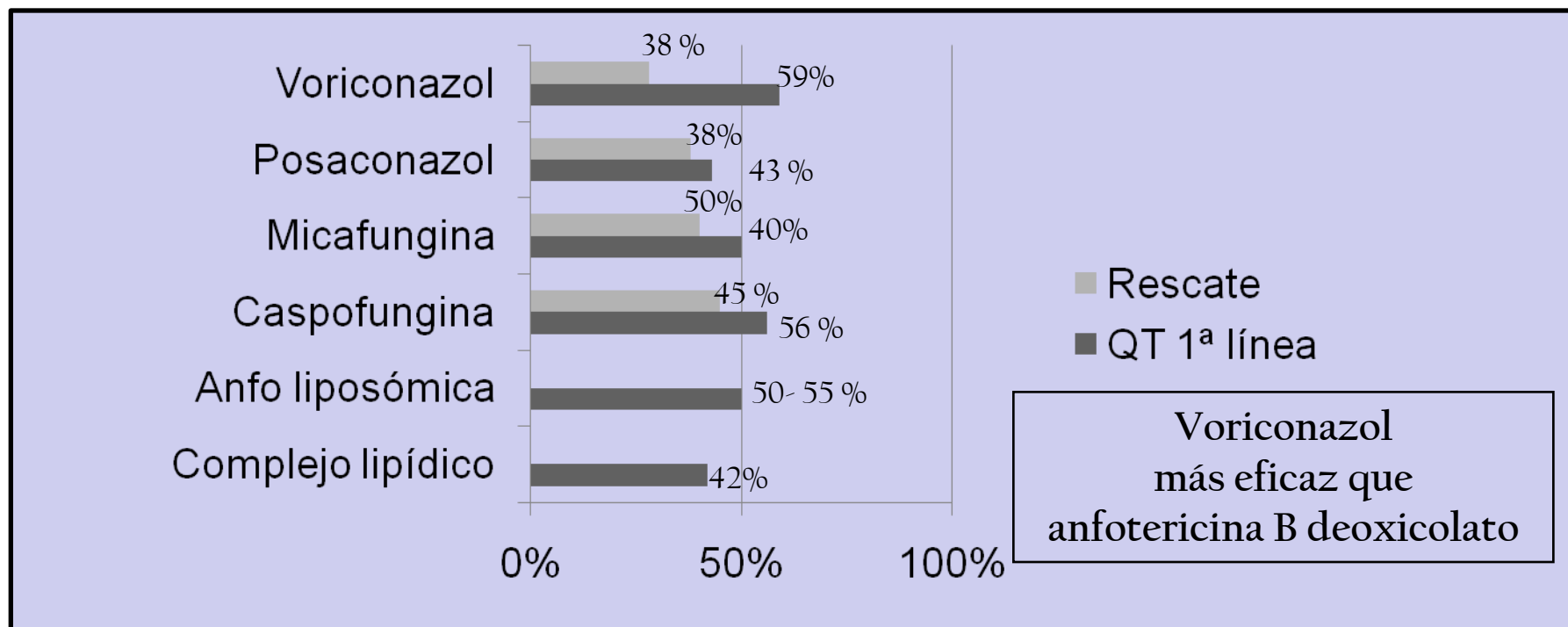
- Se asoció a una tasa global de éxito mayor que anfo B (12s).
- Demostró ventaja de supervivencia precoz y continuada.
- Mejor tolerado que anfotericina B.
- Beneficio de supervivencia y una respuesta global superiores.
- Eficaz en pacientes con infecciones por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.
- Eficaz en las infecciones por *Candida* spp. refractarias a fluconazol.

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

## Estudios comparativos:

Voriconazol y anfotericina coloidal vs anfotericina B convencional.

## Estudios no comparativos (pacientes con toxicidad a anfotericina B desoxicolato):





## TRATAMIENTO:

### I. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PRECOZ

#### a) Profilaxis:

- Bajo riesgo ..... Fluconazol 100 mg/24h/v.o.
- Alto riesgo ..... Voriconazol 200 mg/12h/v.o.
- LAM en inducción .... Posaconazol 200 mg/8h/v.o.

b) Empírico ..... Caspofungina 50 mg/24h/e.v. (A-I)

c) Anticipado ..... Voriconazol (sin profilaxis) (A-II)  
Caspofungina (profilaxis: vori, posa o itra) (B-III)

### II. TRATAMIENTO CONVENCIONAL o DIRIGIDO:

Voriconazol e.v. x7d, post. v.o. (A-I)

Ambisome 3 mg/kg/d (A-1)

Caspofungina, Itraconazol, Posaconazol

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

Tratamiento combinado: “sinergia”

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico



AZOLES: Imidazoles  
Triazoles

EQUINOCANDINAS: Caspofungina

POLIENOS: Anfotericina B  
Nistatina

ALILAMINAS: Terbinafina  
OTROS: Griseofulvina

# Aspergilosis invasora en el paciente oncohematológico

Tratamiento combinado: “sinergia”

¿Cuándo recomendamos tratamiento combinado?

Si el paciente evoluciona mal al tratamiento estándar.

De entrada podríamos plantearlo cuando:

- ✓ infección del SNC
- ✓ infección pulmonar con IRA o
- ✓ imagen radiológica bilateral, extensa y cavitada
- ✓ evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave
- ✓ inmunosupresión grave no corregible

Voriconazol (o Ambisome) + Caspofungina (C-III)

Si evolución favorable en >5-7d: Voriconazol monoterapia

## CONCLUSIONES

- ✓ Elevada morbimortalidad en pacientes oncohematológicos.
- ✓ Aspergilosis pulmonar invasora aguda: más frecuente. (70% LAM, TAPH, linfoma)
- ✓ TAC-AR y/o convencional: técnica de referencia en el diagnóstico precoz.
- ✓ Marcadores antigénicos: Galactomanano: 0,5 /2 determinaciones o >0,8.
- ✓ Tratamiento convencional de elección:
  - ✓ Voriconazol e.v. durante 7 días (post. v.o.)
  - ✓ Alternativa: Ambisome 3 mg/kg/d  
Caspofungina, Itraconazol, Posaconazol
- ✓ Tratamiento combinado de elección:
  - ✓ Voriconazol (o Ambisome) + Caspofungina  
Si evolución favorable en >5-7d: Voriconazol monoterapia



Muchas gracias.