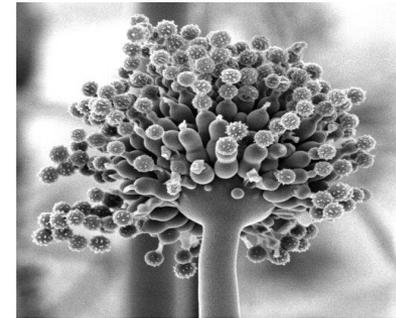
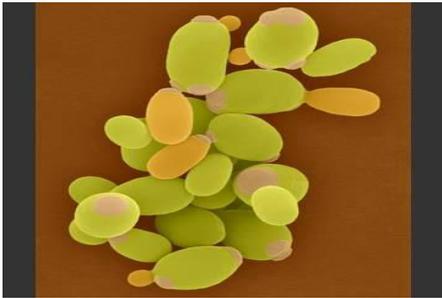


Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de las micosis invasivas

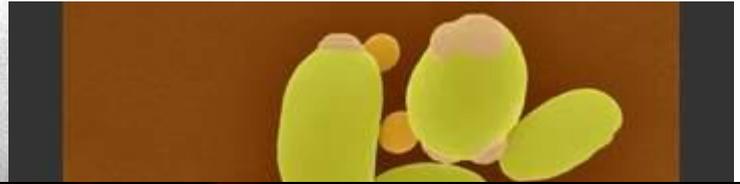
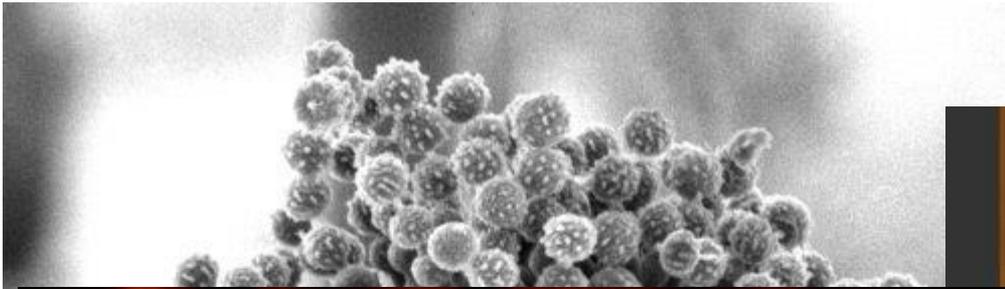


*IV Curso de Uso Racional de Antimicrobianos:
Monográfico de Infección Fúngica Invasora*

Dra. A. Cladera Serra

Servicio de Hematología. Hospital Son Llàtzer

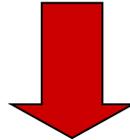
12/02/2010



Estrategia: Latín *strategia*. Griego. *στρατηγία*.

- “Conjunto de reglas que aseguran una decisión óptima en cada momento”

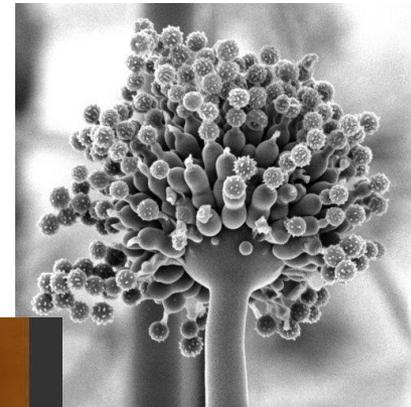
“Estrategia médica”



- Arte de tomar decisiones óptimas en cada momento con la finalidad de curar o mejorar al paciente.

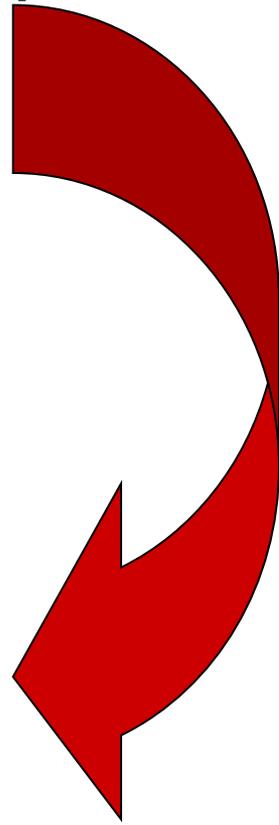
¿Quiénes son los enemigos?

- **Levaduras:** Candidas sp
 - Candida albicans
 - Candida parapsilosis
 - Candida tropicalis
 - Candida glabrata
 - Candida krusei
 - Candida guilliermondii
 - Candida lusitanae
- **Hongos filamentosos:** Aspergillus sp
 - Aspergillus fumigatus
 - Aspergillus flavus
 - Aspergillus terreus
 - Aspergillus niger
 - Aspergillus nidulans
 - Aspergillus sydowii
 - Aspergillus versicolor
- **Hongos emergentes:**
 - Zigomicetos:
 - Rhizopus
 - Rhizomucor
 - Absidia
 - Cunninghamella
 - Hongos filamentosos hialinos
 - Fusarium sp
 - Acremonium sp
 - Scedosporium sp
 - Paecilomyces sp
 - Trichoderma sp
 - Hongos levaduriformes distintos a Candida sp
 - Trichosporon sp y G. capitatum
 - Rhodotorula sp



Estrategias para tratar las IFI

1. Pensar en las infecciones fúngicas en los pacientes de riesgo.
2. Realizar el diagnóstico lo más rápidamente posible.
3. Instaurar el tratamiento más eficaz lo antes posible.



¿Ha habido mejoras en el tratamiento de las IFI?

- Reducción con el tratamiento profiláctico de la tasa de aspergillosis invasiva en alotrasplantes del 30 a $< 10\%$.
- Reducción de la mortalidad relacionada con la aspergillosis en el trasplante alogénico del 87% en 2001 al 31.6% en 2007.
- Reducción de las candidiasis invasoras debido a la utilización del fluconazol
- En base a:
 - Nuevas técnicas de diagnóstico
 - Instauración más rápida del tratamiento
 - Nuevos fármacos antifúngicos

Estrategias para combatir las IFIs

- 1. Profilaxis:** Prevenir la infección
 - Sistemas de flujo laminar y filtros HEPA
 - Administración de un antifúngico al inicio del período de riesgo
- 2. Tratamiento empírico:**
 - Persistencia de fiebre neutropénica mantenida, sin origen definido ni respuesta a los AB.
- 3. Tratamiento anticipado:**
 - Inicio o modificación del antifúngico en criterios de probabilidad de IFI según los resultados de TAC y Ag galactomanano o beta-glucano
- 4. Tratamiento dirigido:**
 - Instaurar tratamiento de IFIs establecidas, probadas o probables, según criterios definidos por EORTC/MSG
- 5. Tratamiento adyuvante**

¿Qué se puede mejorar de la
profilaxis?

Conocer mejor los grupos de riesgo

- Grupos de riesgo de aspergillosis invasora en pacientes neutropénicos con enfermedades hematológicas

- Alto riesgo
- Riesgo intermedio
- Bajo riesgo

AloTx, LAM

↓
Linfomas, autoTx

Martino R, Viscoli C. Br J Haematol 2005; 132:138-154

O'Brien SN et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003: 438-472

Prentice HG et al. Br J haematol 2000; 110:273-284

- Grupos de riesgo de candidiasis invasora

- Factores asociados al paciente (inmunodeficiencia humoral, celular, diabetes)
- Factores yatrogénicos (catéteres, UCI, NTP, AB etc...)

Factores de riesgo para IFI en pacientes trasplantados

3 factores

Inmunocompetencia + Órgano dañado + Exposición microbiológica

• Factores de riesgo clásicos

- Prolongada neutropenia (>7 días)
- Severa neutropenia
- Repetidos ciclos de neutropenia
- EICH agudo
- EICH crónico
- IFI previa
- Tratamiento con corticoides
- Altas dosis de ARA-C
- Mielodisplasia previa de LMA
- Mismatched>Unrelated>Related>Auto
- Aumento de edad al trasplante

• Factores de riesgo emergentes

- Infección por CMV
- Infección por virus respiratorio
- Linfopenia
- Uso de ATG
- Uso de ganciclovir
- Uso de alemtuzumab (Campath®)
- Incremento depósitos de Fe en m.o.

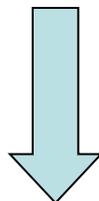
“Nuevos grupos de riesgo” de IFI

- **EPOC tratados con corticoides**

443 pacientes con Aspergillus en el H Gregorio Marañón (1999-2005), la enfermedad de base más frecuente fue la EPOC cortico-dependiente (17%), seguido de leucemia (15%) y de trasplante de órgano sólido (10%)

Guinea et al. Abstract m-961:421. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA.

- **Pacientes con procesos crónicos inflamatorios con tratamientos biológicos** (bloqueadores del TNF- α)
- Pacientes no hematológicos **ingresados en UCI**



FACTORES DE RIESGO AÑADIDO

Tratamiento profiláctico

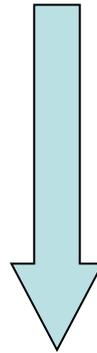
(Servicio Hematología H Son Llàtzer)

- **Fluconazol:** profilaxis frente a *Candida sp*
- **Voriconazol:** profilaxis secundaria en pacientes que ya han tenido IFI o están colonizados por *Aspergillus* (p.e. EPOC)
- **Posaconazol:** profilaxis antifúngica de amplio espectro estándar en neutropenias post-QT de inducción de LAM y aloTx con EICH (AI)

Posaconazol

- Problemas

- Administración oral.
- Efectos secundarios: especialmente los GI y la hepatotoxicidad.



Cambio de tratamiento

El tratamiento profiláctico puede combinarse y complementarse con el tratamiento anticipado.

¿Cómo mejorar el tratamiento anticipado?

Mejorar las pruebas diagnósticas

- Monitorización de:
 - Ag galactomanano: Aspergillus (sensibilidad 70%, especificidad 89%)
 - (1-3)-beta-D-glucano: Aspergillus, Candida, Fusarium (sensibilidad 64-85% y especificidad del 92-95%)
- Determinación del Ag galactomanano en el BAL y LCR
- TAC de alta resolución.
- Ac anti-micelio de Candida Albicans (CAGT)
 - La conversión de levadura a micelio ocurre durante la invasión tisular.
 - Estos Ac anti-micelio van dirigidos contra Ag expresados solamente en la fase micelial.
 - Permiten diagnosticar la candidiasis invasora y realizar el seguimiento del tratamiento: sensibilidad 84%, especificidad 95%
 - Puede detectarse antes de que los hemocultivos se positivicen
 - Puede complementarse con la determinación del Ag manano
- Determinación de Ag fúngicos por PCR
- Cultivos/antifungigramas

... pero no basta

Además se necesita:

**LA COLABORACIÓN DE OTROS SERVICIOS
Y
UN COMPROMISO MULTIDISCIPLINAR**

¿Cómo mejorar el tratamiento de la
IFI probada?

“Guidelines”

- IDSA (Infectious Diseases Society of America)
 - Candidiasis management (CID 2009; 48:503)
 - Aspergillosis treatment (CID 2008; 46: 327)
- ECIL (European Conference on Infections in Leukemia).2005/2007
 - Eur J can suppl 2007; 5:49
 - Alemania. Sólo tratamiento dirigido. (Ann Hematol. 2009; 88:97)
 - España (Med Clin. 2009; 32:507)
- NCCN 2008 (National Comprehensive Cancer Network).
- Australiana (Intern med J. 2004; 34:192)

“Guidelines”



- Pueden recomendar el uso de antifúngicos no registrados para esa indicación y viceversa.
- Hay que plantearse de manera crítica, en qué trabajos se basan y sus limitaciones:
 - ¿Cómo puede tener el voriconazol la indicación de tratamiento y no la de profilaxis?
 - ¿Cómo se puede comparar el posaconazol con el fluconazol en la profilaxis de la aspergillosis invasiva?
 - ¿Cómo puede ser recomendable un antifúngico por vía oral en pacientes que tienen limitada esta vía de administración?

Además, en la práctica clínica...

- Cada paciente tiene su “particular manera de expresar la enfermedad”.
- Cada Hospital tiene sus particularidades.
- Hay múltiples factores del paciente que influyen en la respuesta al tratamiento antifúngico.

¿Solución?

- Está bien que el médico tenga unas guías basadas en evidencias pero también tiene que basarse en su propia experiencia y sentido común.
- Es recomendable que en cada Hospital/Unidad se tengan unos protocolos de actuación que se vayan modificando en función de la experiencia de los profesionales, la experiencia en el propio Hospital y de las evidencias científicas.

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO A SU MEDIDA

en 10 días*



Tenemos en cuenta:

- Eficacia
- Comorbilidades
- Intolerancias
- Vías de administración

Tratamientos disponibles

- **Fluoropirimidinas** → Penetran en el hongo e inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas
 - 5-fluocitosina
 - **Macrólidos poliénicos** → Se unen al ergosterol de la membrana celular
 - Anfotericina B (dispersión coloidal)
 - Anfotericina B lipídica: **Ambisome**® (liposomas), Abelcet® (complejos lipídicos)
 - Nistatina
 - **Azoles** → Inhiben la síntesis del ergosterol de la membrana celular
 - Fluconazol
 - Itraconazol
 - **Voriconazol**
 - Posaconazol
 - Ravuconazol
 - **Equinocandinas** → Inhiben la síntesis del (1,3)-β-glucano de la pared fúngica
 - **Caspofungina**
 - Micafungina
 - Anidulofungina
 - **Sordarinas** → Inhiben la síntesis proteica
-
- NCCN CIII**
- In vitro*
- ECIL CII**
- IDSA CIII**

“Directrices o sugerencias” en pacientes de alto riesgo

ASPERGILLOSIS INVASORA

- **Profilaxis**
 - Posaconazol (AI)
- **Tratamiento empírico**
 - Caspofungina (AI)
 - Voriconazol (AI)
 - Anfotericina B liposomal (AI)
- **Tratamiento de la aspergillosis probada o probable**
 - Voriconazol (AI)
 - Anfotericina B liposomal (AI)

CANDIDIASIS INVASORA en pacientes neutropénicos

- **Profilaxis**
 - Fluconazol (AI)
- **Tratamiento empírico**
 - Caspofungina (AI)
 - Anfotericina B liposomal (AI)
 - Voriconazol (AI)
- **Tratamiento de la candidemia (pacientes neutropénicos)**
 - Caspofungina (All)
 - Anfotericina B liposomal (All)

...pero sin perder de vista la situación específica de cada paciente y de cada enemigo

- Situación del paciente:
 - Comorbilidades
 - Insuficiencia renal
 - Insuficiencia hepática
 - Intolerancia
- Situación del enemigo:
 - Resistencia al tratamiento
 - Localización
 - *Aspergillus terreus/A. flavus* → No utilizar anfoterina B, mejor voriconazol
 - *Candida parapsilosis* → Mejor utilizar anfotericina B liposomal
 - *Candida krusei* → No utilizar fluconazol
 - Zigomicetos → anfotericina B liposomal +/- posaconazol
 - Etc, etc...

¿En qué pacientes nos plantearemos la asociación de antifúngicos?

- Infecciones del SNC
- Infección pulmonar con
 - Insuficiencia respiratoria
 - Imagen Rx bilateral extensa y cavitada
- Evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave
- Inmunosupresión grave no corregible

Tratamientos adyuvantes

Tratamientos adyuvantes

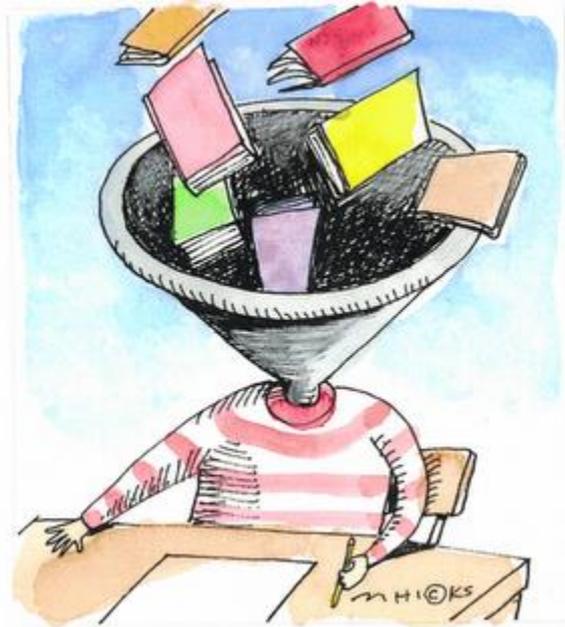
- Utilización de CSF-G
- Infusión de granulocitos
 - Sopesar riesgo/beneficio (TRALI)
 - Falta de estudios prospectivos y aleatorizados
- Inmunomodulación con interferón gamma (*Rhizopus*)
- Infusión de linfocitos del donante
- Generación de linfocitos T específicamente dirigidos contra *Aspergillus* o *Candida*.
- Ac monoclonales contra la pared de *Candidas* (Mycograb®) y de *aspergillus*, que actúan sinérgicamente con los antifúngicos.

Nuevas herramientas en el manejo de los antifúngicos

- Monitorización de niveles de 5FC, IK, V, P
 - Infradosificación:
 - Pedriatría, paso de vía ev a vo, alto índice de masa corporal, administración concomitante de otros inductores enzimáticos
 - Sobredosificación
 - Disfunción hepática, administración concomitante de otros fármacos inhibidores enzimáticos, pacientes con toxicidad alta o no esperada.
- Identificar los polimorfismos genéticos de los metabolizadores lentos (farmacogenética).

Finalidad: Prevenir toxicidades o niveles infraterapéuticos del fármaco.

“Guidelines”



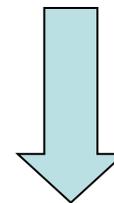
Conocimiento

+

Experiencia y juicio propio

||

ELEGIR LA MEJOR ESTRATEGIA



Curación del enfermo

¿Futuro a corto plazo?

- Las nuevas estrategias no hay que buscarlas en nuevos fármacos, sino en aprender a utilizar mejor los recursos que tenemos.

¿Futuro a largo plazo?

- Descubrir el antifúngico que sirva para todas las especies, que no tenga efectos secundarios, que disponga de todas las vías de administración y que sea “bbb”.

Caso clínico 1



Candida parapsilosis

Caso clínico 1

- Varón de 74 diagnosticado de **mieloma múltiple IgG kappa estadio IIIA** en octubre de 2008 que inició tratamiento con M-P-V (GEM 05 > 65 a).
- Otros antecedentes de HTA, DLP, cardiopatía isquémica, intervenido de prótesis aórtica.
- Ingresa en diciembre-08 por shock séptico por ***S. aureus*** provocado por un **absceso aórtico periprotésico**, por lo que permaneció en la UCI durante 5 días. Tratado con cloxacilina + rifampicina. Tratamiento con fluconazol x muguet.
- A los 27 días de su ingreso, el paciente vuelve a presentar picos febriles, aislándose una **levadura en sangre, orina y y en la punta del catéter central**.

- Fluconazol Resistente 64.0
- Itraconazol SDD
- Voriconazol SDD
- Posaconazol Sensible 0.06
- 5Fluorocitosina Sensible 0.06
- Anfotericina B Sensible 1.0
- Caspofungina 1.0

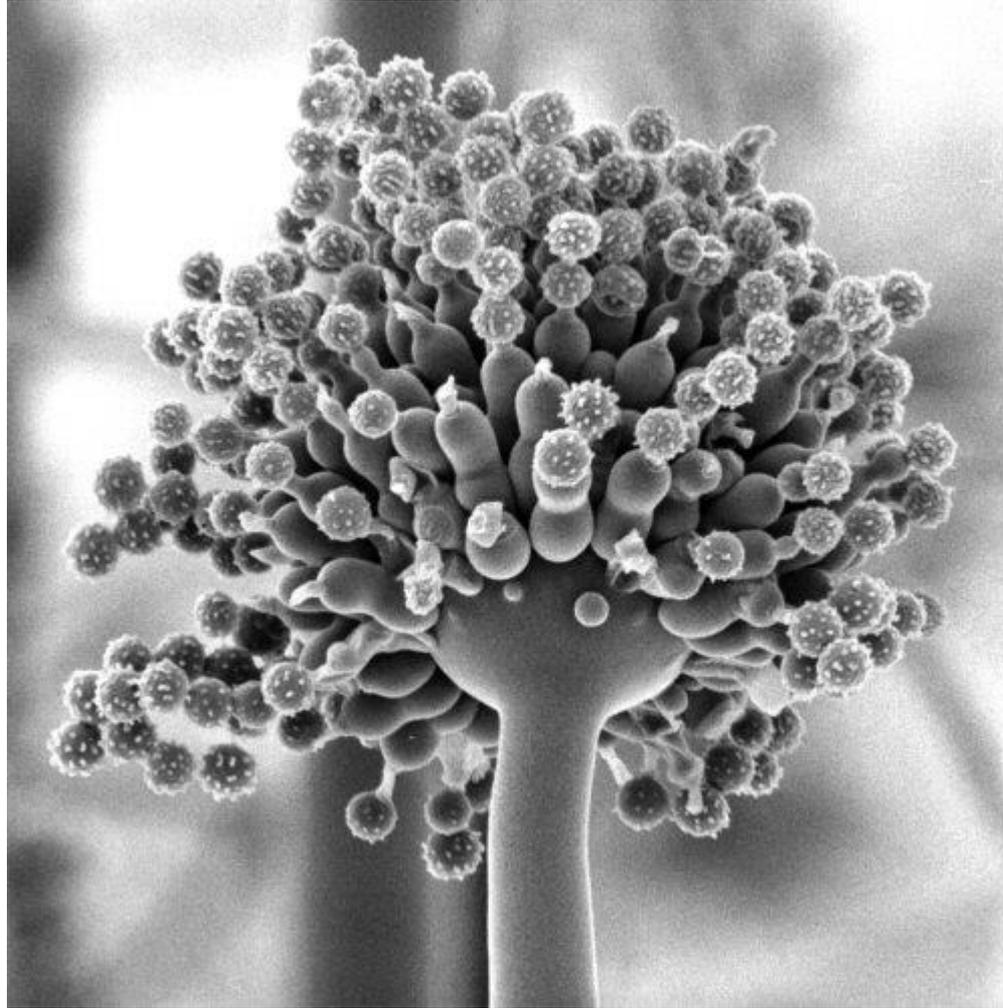
Candida parapsilosis

Caso clínico 1

- Se retiró el catéter central y se intentó tratamiento con caspofungina a través de una vía periférica, pero hubo que volver a poner una vía central..., persistiendo la fiebre a diario y también la candidemia, por lo que se añadió voriconazol, sin resultado.
- Se cambió a anfotericina liposomal y continuaba con fiebre y candidemia...
- Se desestimó la IQ de la prótesis aórtica por las comorbilidades (mieloma , candidemia y fiebre persistente) y ausencia de complicaciones valvulares.
- El paciente “desahuciado” quería irse a casa
- Finalmente se retiró de nuevo el catéter central (cultivo de la punta positivo) y se administró posaconazol oral, desapareciendo la fiebre. Fue dado de alta con posaconazol (15 días)+ amoxicilina y ciprofloxacino.
- Todos los hemocultivos posteriores fueron negativos

UN AÑO DESPUÉS EL PACIENTE SIGUE VIVO Y NO HA VUELTO A INGRESAR!!!

Caso clínico 2



Aspergillus sp

Caso clínico 2

- Mujer de 72 años con LAM₁ en recaída a los 16 meses del diagnóstico.
- Se administra tratamiento de rescate con Flag-IDA.
- Profilaxis: Fluconazol 100 mg/día
- Por protocolo, se monitoriza el Ag galactomanano 2 veces por semana.
- El día + 24, estando todavía muy aplasiada, se positiviza el Ag galactomanano, iniciándose tratamiento con voriconazol.
- Mielograma día +39: Aplasia, sin signos de recuperación. Se añade caspofungina.
- Día +46 se inicia **transfusión de granulocitos** a razón de 3 /semana hasta día +65: 9 infusiones

Caso clínico 2

- La paciente ha llevado **filgrastim** desde el día +35 hasta el alta, siendo la recuperación hematológica el día +67.
- Dada de alta el día +76.

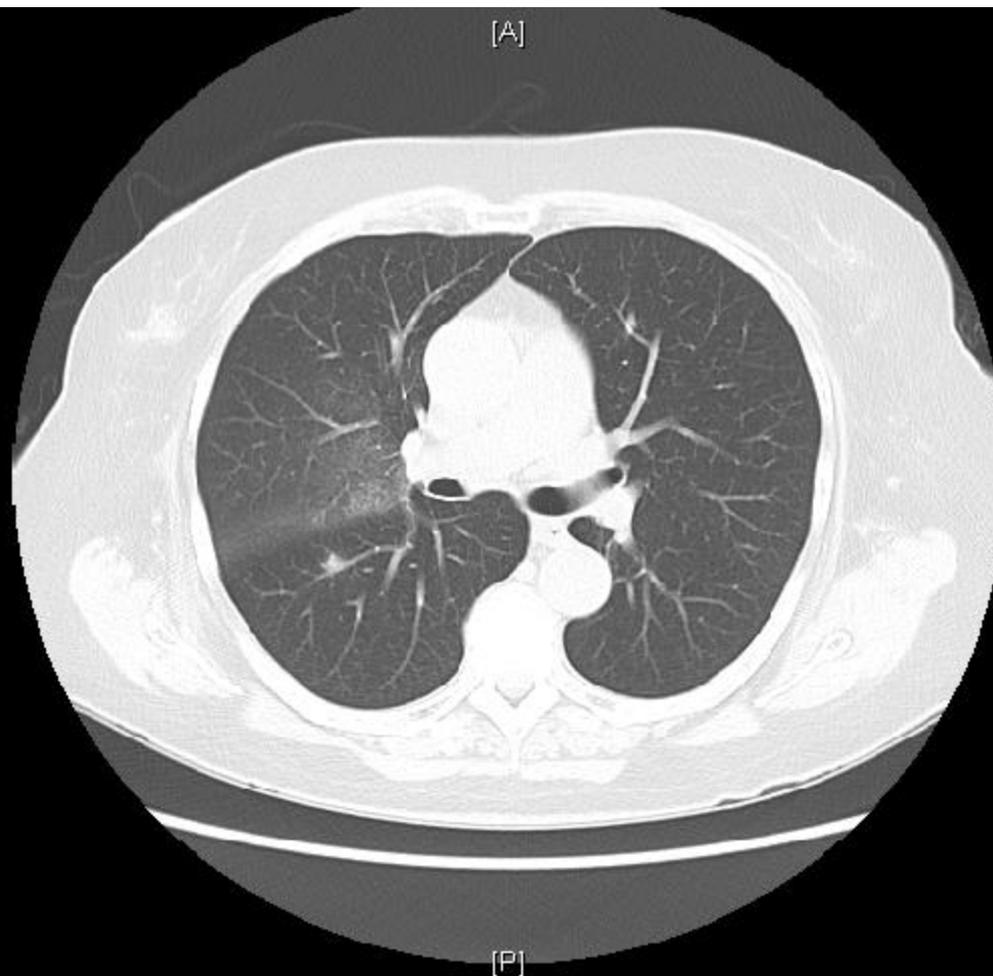
Ag galactomanano/TAC de alta resolución

Se:3
Im:24

[A]

Día +34

<u>Día</u>	<u>Ag GM</u>
+13	0.135
+17	0.137
+20	0.208
+24	0.574
+27	0.923
+31	2.344



[R]

[L]

[P]

PULMON 5mm

C-700
W1500

Voriconazol ev

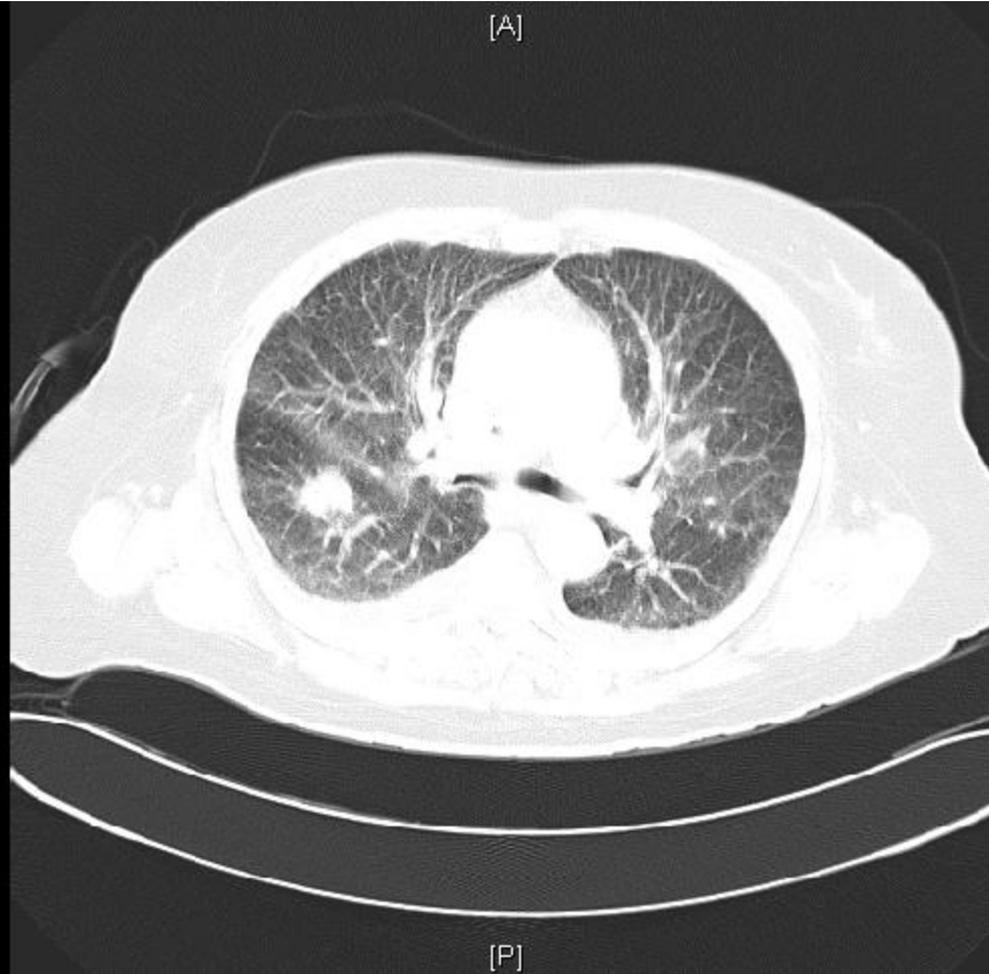
Ag galactomanano/TAC de alta resolución

Se:3
Im:19

[A]

Día + 53

<u>Día</u>	<u>Ag GM</u>
+34	2.983
+45	0.760
+48	0.860
+52	0.610
+59	0.800



Torax 7.0 B70f

[P]

C-61E
W1211

Voriconazol + Caspofungina

Transfusión de granulocitos (días 48 a 66) + CSF-G

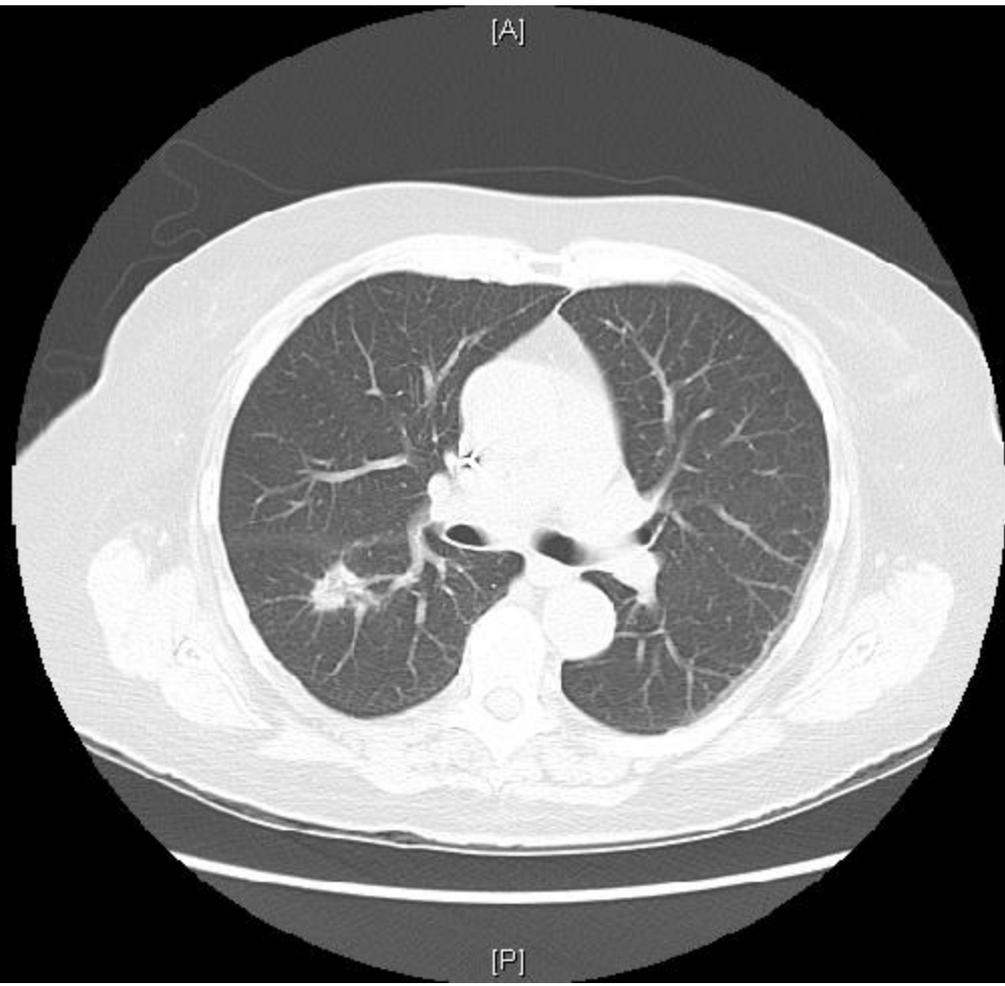
Se:3
Im:22

[A]

Día +66

<u>Día</u>	<u>Ag GM</u>
+68	1.041
+70	1.320
+73	0.760

[R]



[L]

PULMON 5mm

[P]

C-700
W1500

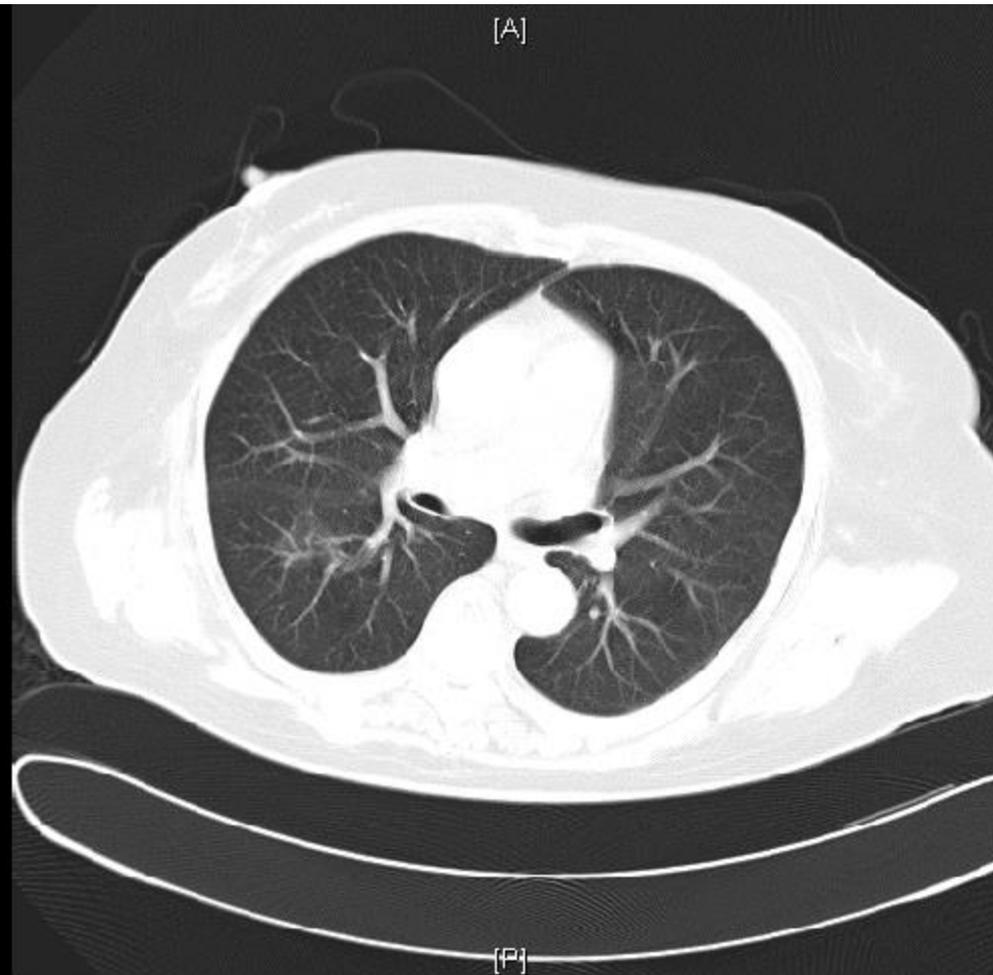
Voriconazol + Anfotericina liposomal

Se:4
Im:39

[A]

Día +95

[R]



[L]

Torax 7.0 B60f

[P]

C-600
W1200

Voriconazol oral

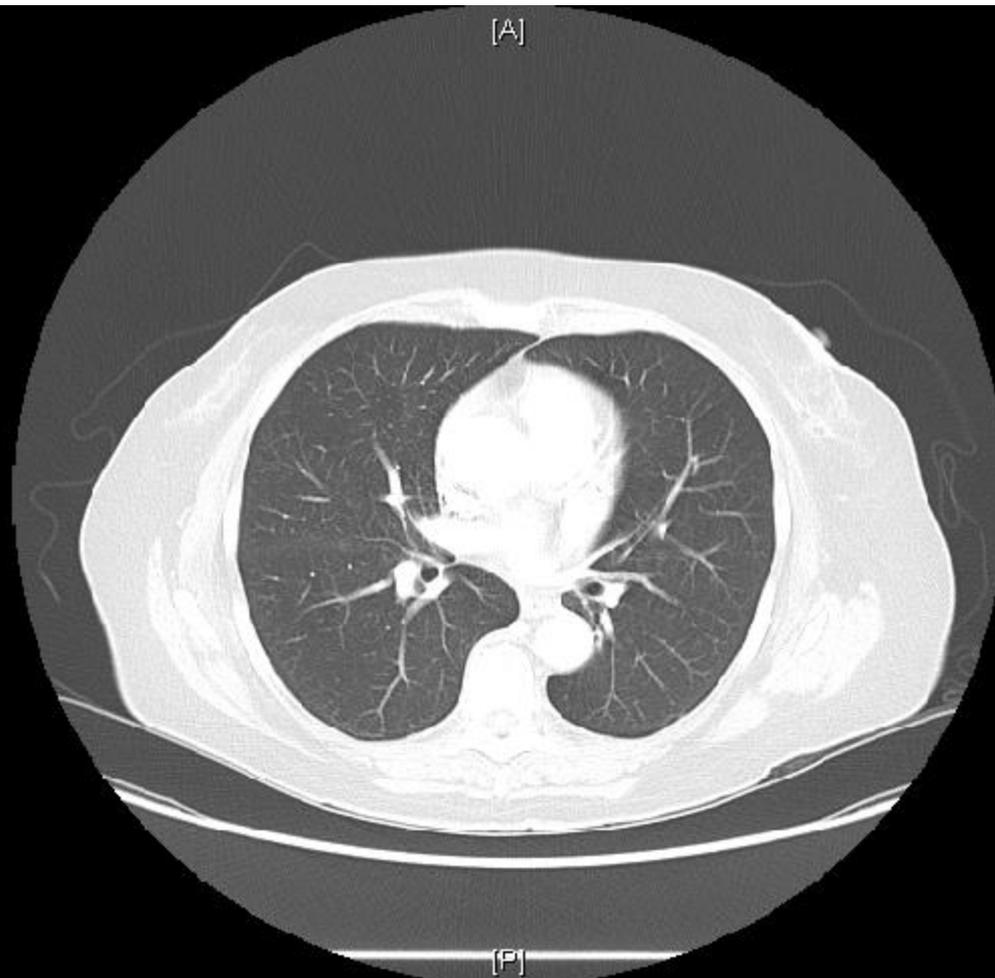
Se:3
Im:36

[A]

Ag GM

6 meses 0.180

[R]



[L]

PULMON 5/3mm

[P]

C-700
W1500

Voriconazol oral x 7 meses