

Manejo de la infección fúngica del paciente pediátrico

11-Febrero-2010

José T. Ramos
Servicio de Pediatría
Hospital U. de Getafe
Madrid

Infeción fúngica invasora en niños

- **Aumento de niños inmunodeprimidos**
 - **Neonatos, sobre todo grandes prematuros (<1500gr)**
 - **Pacientes hemato-oncológicos y TPH**
 - **Trasplante de órgano sólido**
 - **Niños con infección VIH**
 - **Inmunodeficiencias congénitas**
- **Aumento en la incidencia de IFI en grupos de riesgo**
- **Desarrollo de nuevos y potentes antifúngicos.**
- **Mejoría en técnicas de diagnóstico**
- **Mayor evidencia de datos de profilaxis en alto riesgo, tratamiento empírico y tratamiento anticipado?**

Diferencias en manejo de infecciones fúngicas: niños-adultos

Diferentes *Candida* sp.:

> *C. parapsilosis* y < *C. glabrata* o *C. krusei*

Mayor frecuencia de infección focal tras candidemia, s/t meningitis. Candidemia más persistente que en adultos

Aspergilosis pulmonar: Menor sensibilidad hallazgos Rx

Sensibilidad y especificidad global menor de galactomanano

Menor evidencia de posibilidad de tratamientos anticipados

Limitación uso de antifúngicos. Diferente farmacocinética.
Menos datos por edades, toxicidad.

Mayor necesidad de monitorización de azoles

Candidiasis invasora en niños y adultos

Organismo	Adultos %	Niños %
<i>C. albicans</i>	44%-71%	49%-63%
<i>C. glabrata</i>	9%-24%	0%-7%
<i>C. parapsilosis</i>	8%-13%	19%-45%
<i>C. tropicalis</i>	7%-19 %	0%-8%
<i>C. krusei</i>	0%-2%	0%-1%
Otras Candidas	< 1	<1

Neonatos: candida

Formas clínicas de candidiasis en neonatos

- Candidiasis mucocutánea
 - * candidiasis oral
 - * candidiasis perianal
 - * dermatitis fúngica invasiva
 - * candidiasis congénita cutánea
- Candidiasis sistémica: signos y síntomas inespecíficos
- Infecciones asociadas a catéter
- Infecciones focales:

meningitis	10-22%
Infección urinaria	5-33%
endoftalmitis	1-6%
endocarditis	< 5%
otras	







A

candidiasis congénita cutánea

Infección fúngica en neonatos: Candidiasis neonatal

- ◆ Una de las 3 principales causas de infección nosocomial en UCIN:
 - *Staphylococcus coagulasa* negativo (SCN), Gram -
- ◆ Una de las 3 principales causas de sepsis tardía (>72 h) en < 1500 gr:
 - SCN (48%), *Staphylococcus aureus* (8%); *Candida* sp. (6%)

Fridkin SK, Pediatrics 2006; 117:1680

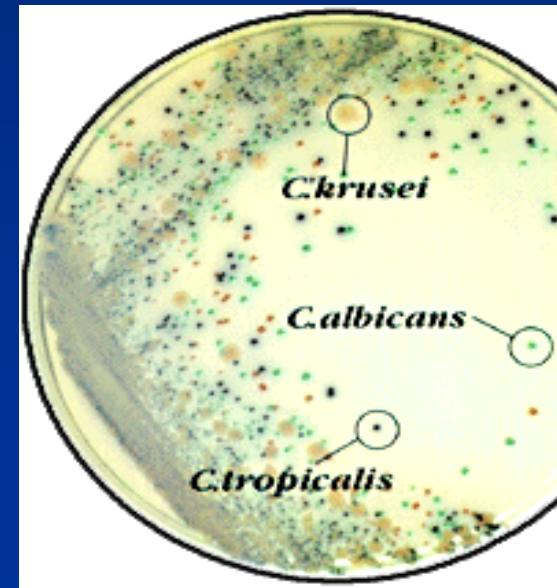
- ◆ Una de las 3 principales causas meningitis en prematuros en UCIN

Olmedo I, An Esp Ped 1997; 46: 189-94

– *Candida* spp.

- » ***Cándida albicans*** 50-54%
- » ***Cándida parapsilosis*** 24-43%
- » *Cándida glabrata* 7.5%
- » *Cándida tropicalis* 7.5%
- » Otras *López-Sastre B, Am J Perinatol 2003; 20:153*

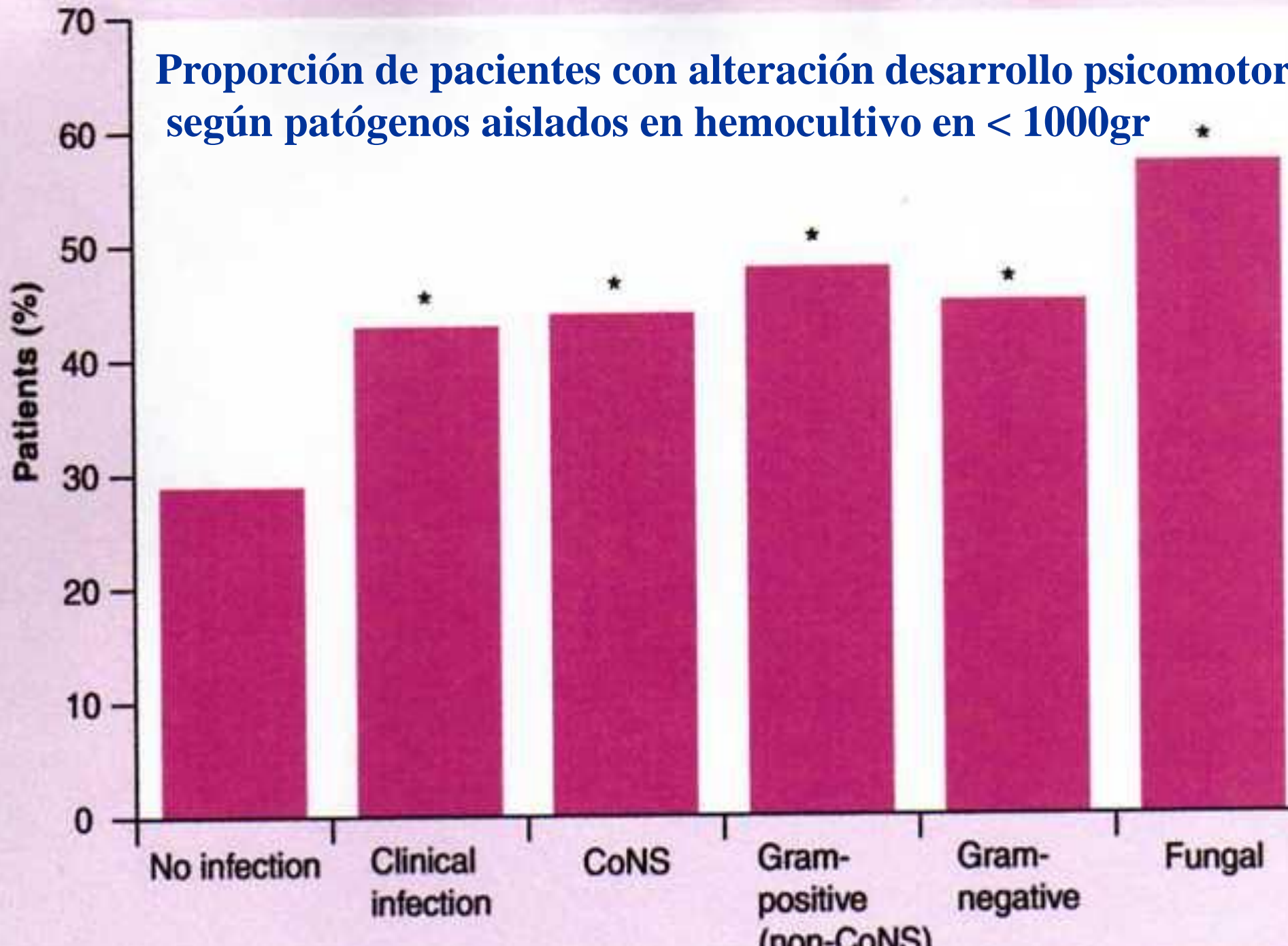
- ◆ Alta mortalidad (10-50%) y morbilidad con secuelas



Etiología de Meningitis neonatales

	RNT (n:31)	RNPT (n:25)	Total (n:56)
Estreptococo B	12	3	15 (25%)
<i>E. coli</i>	-	6	6 (11%)
<i>C. albicans</i>	-	4	4 (7%)
<i>S. epidermidis</i>	2	2	4 (7%)
<i>Enterobacter sp.</i>	-	3	3 (5%)
<i>S. aureus</i>	-	3	3 (5%)
<i>Listeria monocytog.</i>	2	-	2 (3%)
Enterovirus	4	1	5 (9%)
Otros	1	3	4 (7%)
Desconocido	10	-	10 (18%)

Proporción de pacientes con alteración desarrollo psicomotor según patógenos aislados en hemocultivo en < 1000gr



Factores de riesgo de Candidiasis neonatal

- Prematuridad: Incidencia inversamente proporcional a Edad gestacional-PRN. En < 1000gr: Prevalencia 1-20 % (5.1% en 128 NICU)
- Antibióticos de amplio espectro: > densidad de colonización
- Catéteres intravenosos
- Intubación e-traqueal
- Cirugía abdominal
- Nutrición parenteral-lípidos



Fridkin SK, Pediatrics 2006; 117:1680

Diagnóstico de candidiasis neonatal

- Hemocultivos repetidos, incluyendo central y periférico
Sensibilidad 40-60%
Mejorada con sistemas automatizados
 - Urocultivo + en < 1500 gr = candidiasis sistémica
 - Técnicas de imagen
 - Detección de antígenos:
 - 1,3-beta-D glucano: Poco estudiado en niños
 - Manano: resultados prometedores en candidiasis neonatal en sensibilidad y especificidad
- Oliveri S, Clin Microbiol Infect 2008; 14: 391–393.*
- En estudio metabolitos candida (D-Ara/L-Ara) en s/o
 - En estudio PCR

Tratamiento de candidiasis neonatal

- Se recomienda AmB-D (1mg/kg/día) o LFAmB (3-5mg/kg/día)
Duración: 3 semanas en candidemia B-II
- Fluconazol (12 mg/kg/día): alternativa o secuencial B-II
- Equinocandinas: sólo si resistencia o toxicidad B-III

- Estudio de extensión obligado en todos: B-III
 - P. lumbar
 - Fondo de ojo
 - Ecografía abdominal, s/t vía urinaria

- Se recomienda retirada rápida de catéteres A-III
Retirada de catéter > 2 días de tratamiento antifúngico: ↑ riesgo de muerte y/o alteración neurodesarrollo a los 18-22 meses

- En unidades con alto índice de candidiasis invasiva:
considerar profilaxis con fluconazol A-I

Prevención de candidiasis neonatal

- Profilaxis con Fluconazol: Prematuros de alto riesgo

Tasa muy variable de infección de unas NICU a otras

No justificada si tasa de infección baja

Consideración en grandes prematuros con $\geq 5\%$ CI

Encuestas NICU uso de Fluco: RU: 30% ; EEUU: 34%

- Tratamiento antifúngico empírico

Kauffman DA, Exp Rev Anti-Infect Ther 2008; 6:393

Profilaxis con Fluconazol: Prematuros de riesgo

- * Estudio doble-ciego Fluconazol/placebo i.v. 6 sem.
100 prematuros <1000 g**
- Disminución de colonización 22% vs. 60%**
- Disminución en incidencia de enfermedad invasora
0% vs. 20% (p:0.008)**
- No diferencias en mortalidad: 4 vs. 10 niños (p:0.22)**
- Buena tolerancia**
- No diferencias en sensibilidad en cultivos de vigilancia**

Profilaxis con Fluconazol: Prematuros de riesgo

- Incidencia variable en < 1000 gr o < 28 semanas: 2-23%
 - Candidiasis invasora se asocia mayor frecuencia de RPM
 - Qué neonatos deben recibir profilaxis con fluconazol?
- Depende de la incidencia de Candidiasis invasora en NICU
- Profilaxis con fluconazol 6 semanas a dosis bajas
(3 ó 6 mg/kg dos veces/semana)
- Bien tolerado
 - No riesgo de Resistencias
 - Coste-efectivo
- Su recomendación universal sigue siendo controvertida

Profilaxis con Fluconazol i.v.: Evidencia I

- ◆ Disminución de Infección invasiva en un 90%:
 - < 1000 gramos OR: 0,1 (IC 0,005 – 0,22)
 - < 1500 gramos OR: 0,15 (IC 0,09 -0,26)
- ◆ Disminución de la mortalidad global en un 25%:
 - 11% vs 16,3% OR: 0,74 (IC 0,50-0,95)
- ◆ Disminución de la mortalidad por cándida en un 95%
- ◆ NNT: 9 para evitar una infección
- ◆ Puede ser eficaz en prevenir la progresión de colonización por Candida a infección invasiva en todos los < 1500g
- ◆ No inducción de resistencia en cepas sensibles. No aparición de cepas resistentes

Tratamiento empírico de candidiasis neonatal

Diagnostico y tratamiento precoz de candidiasis es crucial para disminuir morbilidad y mortalidad:

“terapia empírica antifúngica en pacientes inmunodeprimidos”.

Podría contemplarse?:

- Sospecha de infección que motive extracción de hemocultivo y
- Trombopenia y
- EG \leq 25 semanas ó
- EG 25-27 semanas y exposición a cefalosporinas de tercera generación

Pacientes hemato-oncológicos y TPH

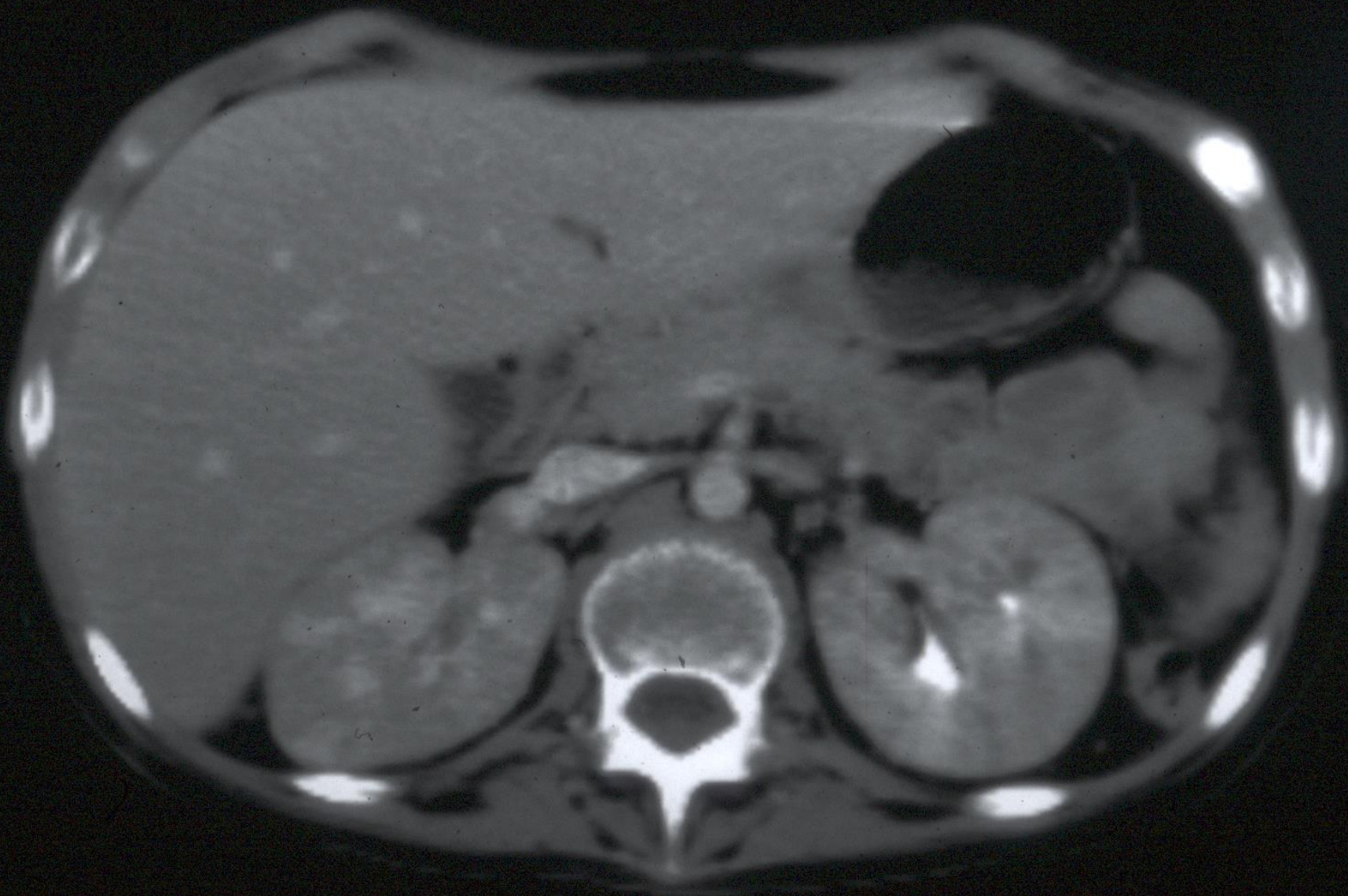
Factores de riesgo de infección fúngica invasora

- Neutropenia profunda y prolongada (> 10 días):
 - Quimioterapia
 - Corticoides u otros inmunosupresores
 - Antibióticos de amplio espectro
 - TPH y Enfermedad injerto contra huésped en
 - * Candidiasis micosis más frecuente (10%TPH); mediana:15días
 - * Hongos filamentosos (AI): mayor mortalidad;
- presentación bimodal en TPH:
- precoz (< 30 días) y tardía (3 meses): menos común que adultos

Infecciones fúngicas en niños hemato-oncológicos (1052 niños; 148 infecciones fúngicas)

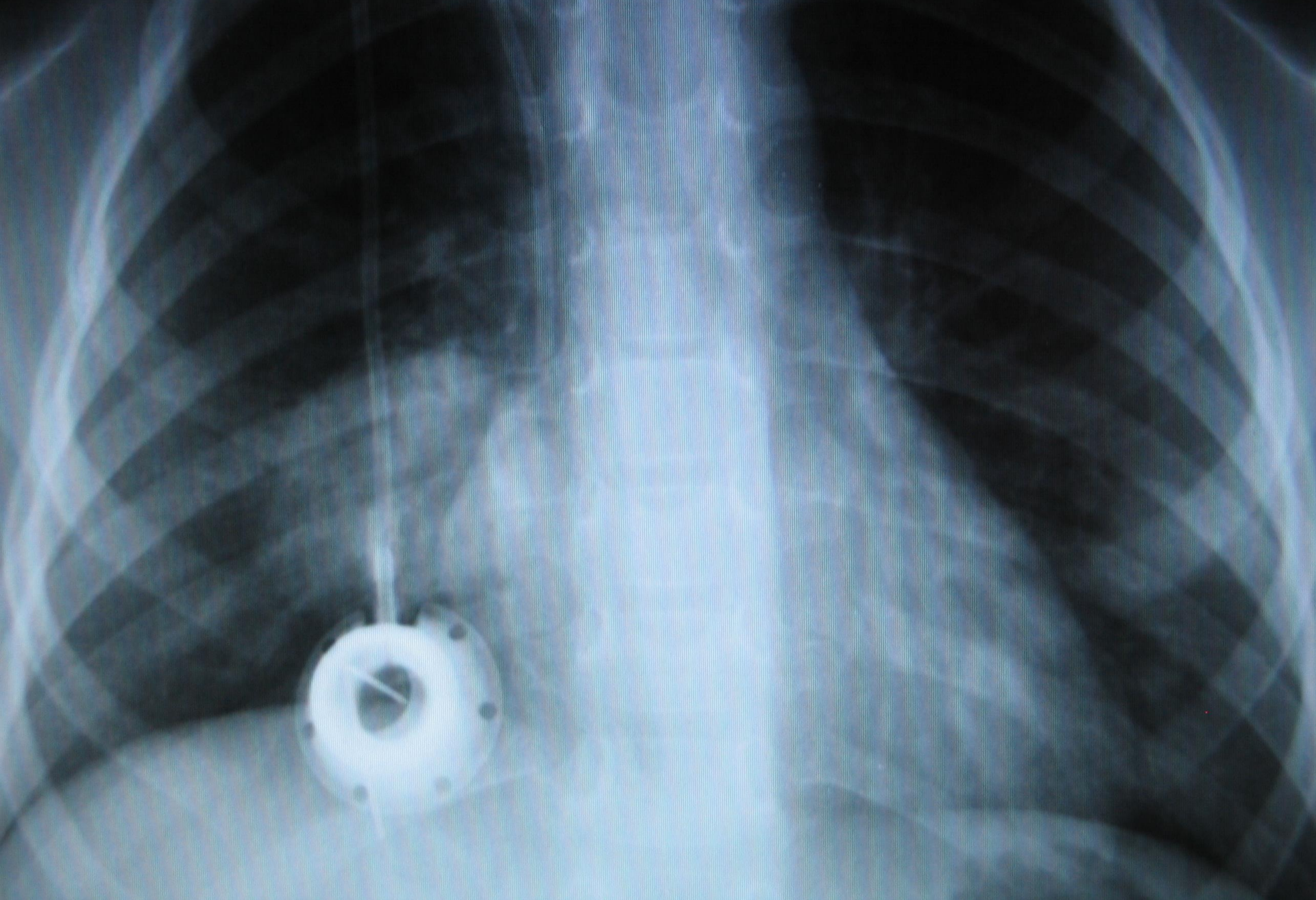
Enfermedad	Nº pacientes	% infección fúngica	OR (IC 95%)
LLA	261	10%	6,1 (1,8-10,0)
LMA	117	9%	5,0 (1,9-8,1)
Tumores sólidos	509	3%	1,5 (1,2-1,9)
Otros	165	2%	1,0
Total	1052	5%	

Candidiasis crónica diseminada por *Candida tropicalis*



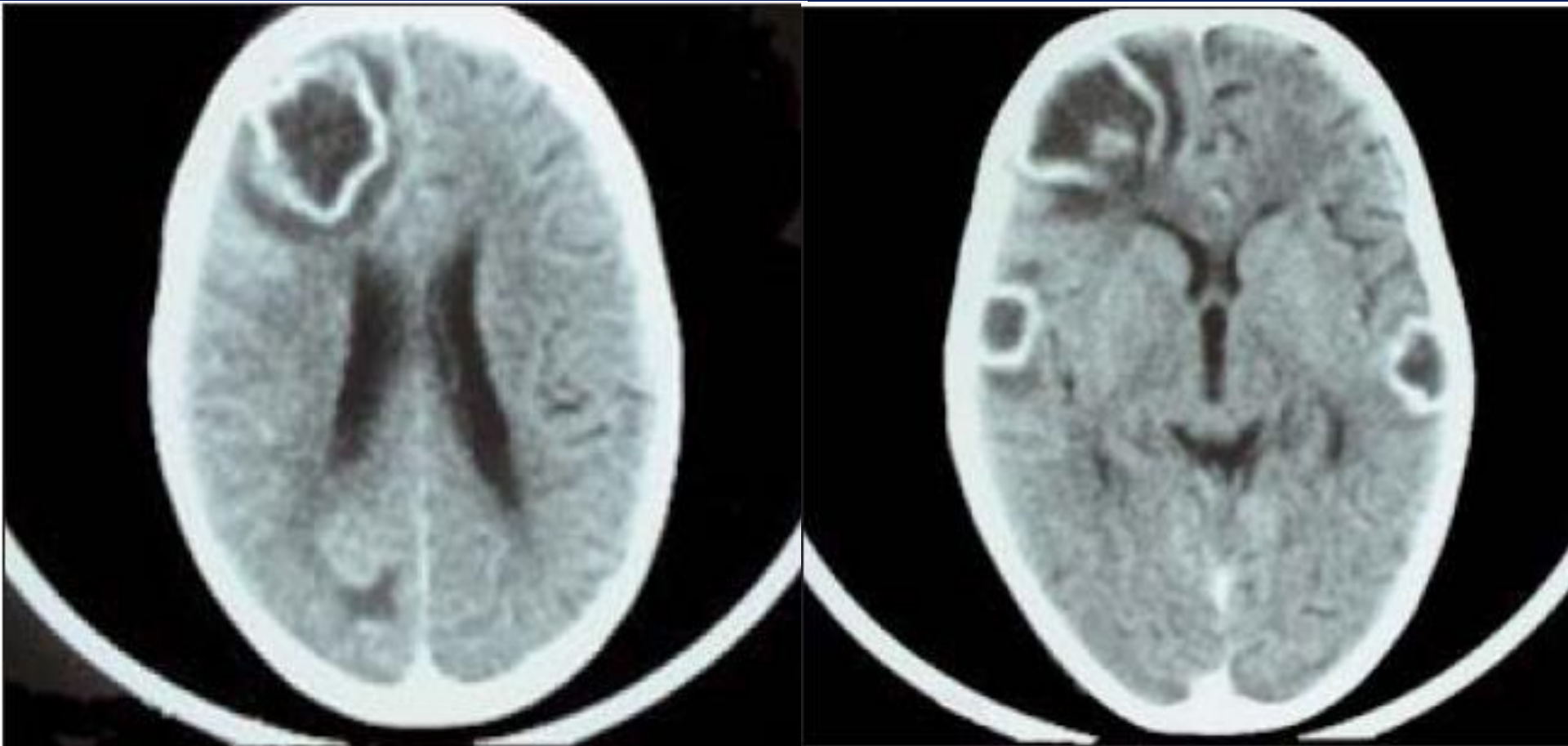
Incidencia de AI en adultos y niños (por enfermedad)

Autor (año)	Condición	Número	% con AI
Maertens (1999)	Enfermedades hematológicas	186	14,5%
Jantunenn (1997)	Trasplante alogénico	142	10,6%
Martino (2002)	Trasplante alogénico	395	9,3%
Pagano (2006)	LMA (sin trasplante)	3012	7%
Pagano (2006)	LLA	1173	3,7%
Jantunenn (2004)	Trasplante autólogo	1188	0,8%
Zautis (2004)	Tumores sólidos	43026	0,5%
	LMA	4692	3,7%
	LLA	26926	0,6%
	Trasplante alogénico	2219	4,5
	Trasplante autólogo	822	0,3%



API

TAC con contraste al diagnóstico (4 años)



AI



***Fusarium* sp. en S. hemofagocítico**



Diagnóstico de infección fúngica invasora

- Hemocultivos

SENSIBILIDAD:

- Candidiasis sistémica: 50%.
- Candidiasis crónica diseminada: 20%
- Aspergilosis: <5%
- Fusarium: 40%

- Técnicas de imagen: Menor sensibilidad de CT torácico

Aspergilosis pulmonar:

	Adultos	Niños
- Cavitación central	50%	22-43%
- Signo de la media luna	40%	< 5%

Thomas KE, Pediatr Radiol 2003; 33: 403

- Sensibilidad-especificidad global menor de galactomanano
- Menor evidencia de posibilidad de tratamientos anticipados

Tests diagnósticos para Aspergilosis invasora

Test	GM adulto (%)	GM niños (%)
Sensibilidad	71-100	79-87
Especificidad	85-100	48-90
Valor predictivo positivo	54-100	15-54
Valor predictivo negativo	97-99	83
Tasa de falsos positivos	3-10	10-44

Falsos negativos en pacientes no hematológicos

Test	PCR adulto (%)	PCR niños (%)
Sensibilidad	67-100	63-100
Especificidad	64-100	37-92
Valor predictivo positivo	46-64	17-84
Valor predictivo negativo	90-100	87-95
Tasa de falsos positivos	45	8

Tratamiento fiebre-neutropenia en niños

- ◆ En pacientes pediátricos con neutropenia febril prolongada se debe realizar tratamiento antifúngico empírico: Anfo B lipo o caspofungina
- ◆ El tratamiento precoz, anticipado, de momento, no existen evidencias que lo justifiquen en la población pediátrica
- ◆ Los pacientes de alto riesgo para desarrollar IFI deben recibir profilaxis antifúngica.

Profilaxis antifúngica en pacientes hemato-oncológicos de riesgo

Fiebre y neutropenia de alto riesgo

- Fluconazol (AI); posaconazol (AI); caspofungina (BII)
- Posaconazol no estudiado en < 13 años

TPH alogénico:

Recomendación de profilaxis con hasta día +75 y durante terapia inmunosupresora en EICH

- Fluconazol (AI): impacto en supervivencia
- Itraconazol (AI). Muchas interacciones e intolerancia
- Posaconazol (AI). En > 13 años con EICH
- Micafungina (AI). Poco estudiado en pediatría en TPH

Pappas PG. IDSA Guidelines. CID 2009; 48:T1-T35

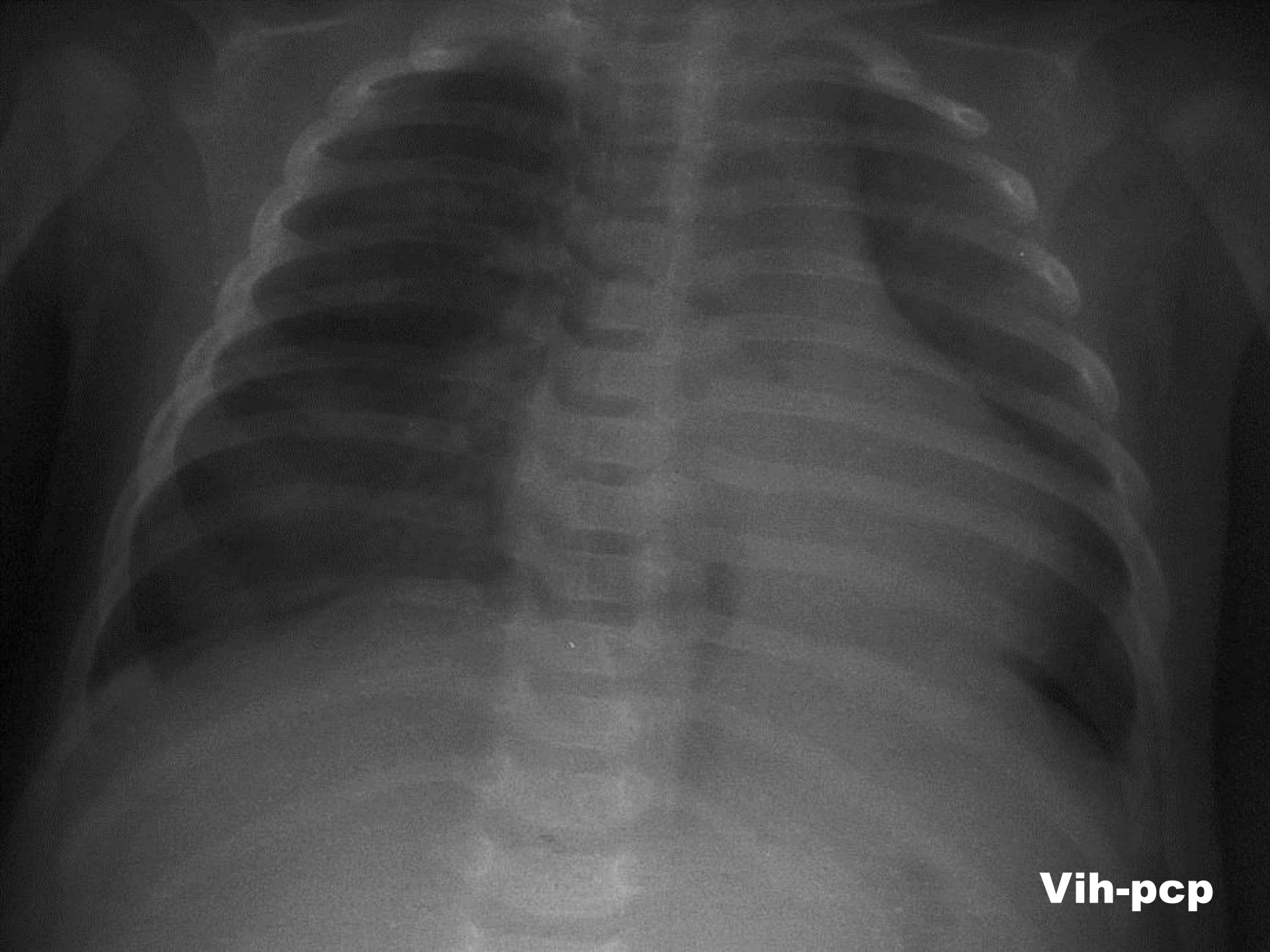
- Voriconazol menor incidencia de hongos filamentosos sin diferencias en supervivencia

Winward JR, Blood 2007; 110

Pacientes con infección VIH-SIDA

Infecciones fúngicas en niños VIH-SIDA

- Disminución marcada de incidencia en era TARGA
- Candidiasis oral sigue siendo común
- Menor incidencia de criptococosis que en adultos
- Posibilidad de micosis endémicas con aumento de población inmigrante
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* sigue siendo forma de presentación frecuente en niños VIH con estado infección desconocido



Vih-pcp



Pneumocystis jiroveci en LBA



Inmunodeficiencias primarias

Inmunodeficiencias primarias e Infecciones fúngicas

Deficiencias de función granulocítica:

Enfermedad granulomatosa crónica

Deficiencia de mieloperoxidasa

Deficiencias de moléculas de adhesión leucocitaria

Neutropenias congénitas

Inmunodeficiencias celulares y combinadas

Inmunodeficiencia combinada severa

S. de Di George

S. de hiperlg M

S. de Wiskott-Aldrich

S. de HiperlgE

Candidiasis mucocutánea crónica

Inmunodeficiencias humorales

Inmunodeficiencia variable común

Incidencia de aspergilosis invasora en 666 niños por enfermedad en USA

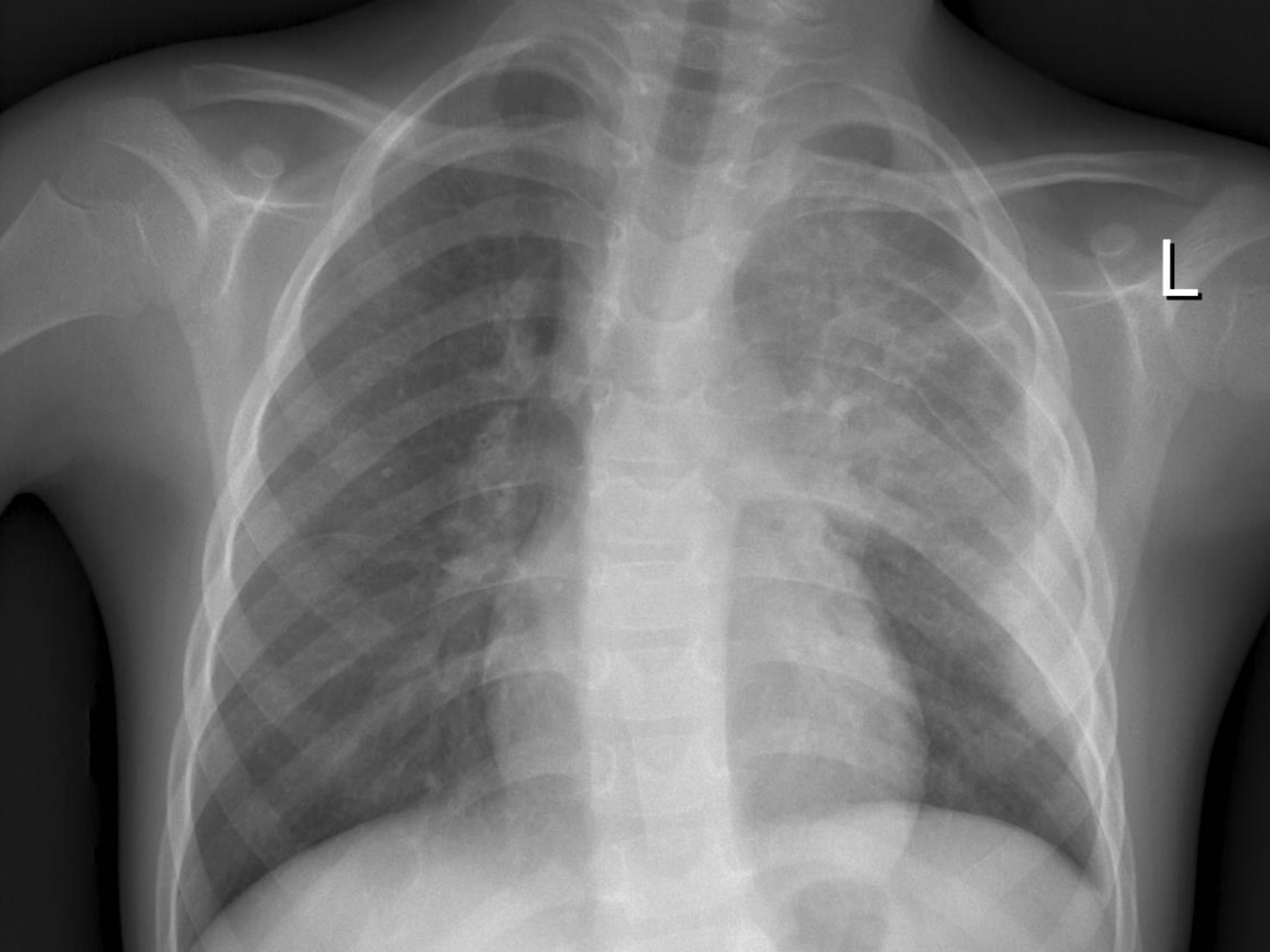
Enfermedad	(%)
Enfermedad granulomatosa crónica	6,5
Trasplante de médula ósea	3,9
Alogénico	4,5
Enfermedad injerto contra huésped	4,9
No enfermedad injerto contra huésped	3,7
Autólogo	0,3
Leucemia linfoblástica aguda	0,6
Leucemia mieloblástica aguda	3,7
Linfoma	0,4
Tumores sólidos	0,1
Trasplante órgano sólido	0,3
Pulmón	5
Corazón	0,3
Hígado	0,5

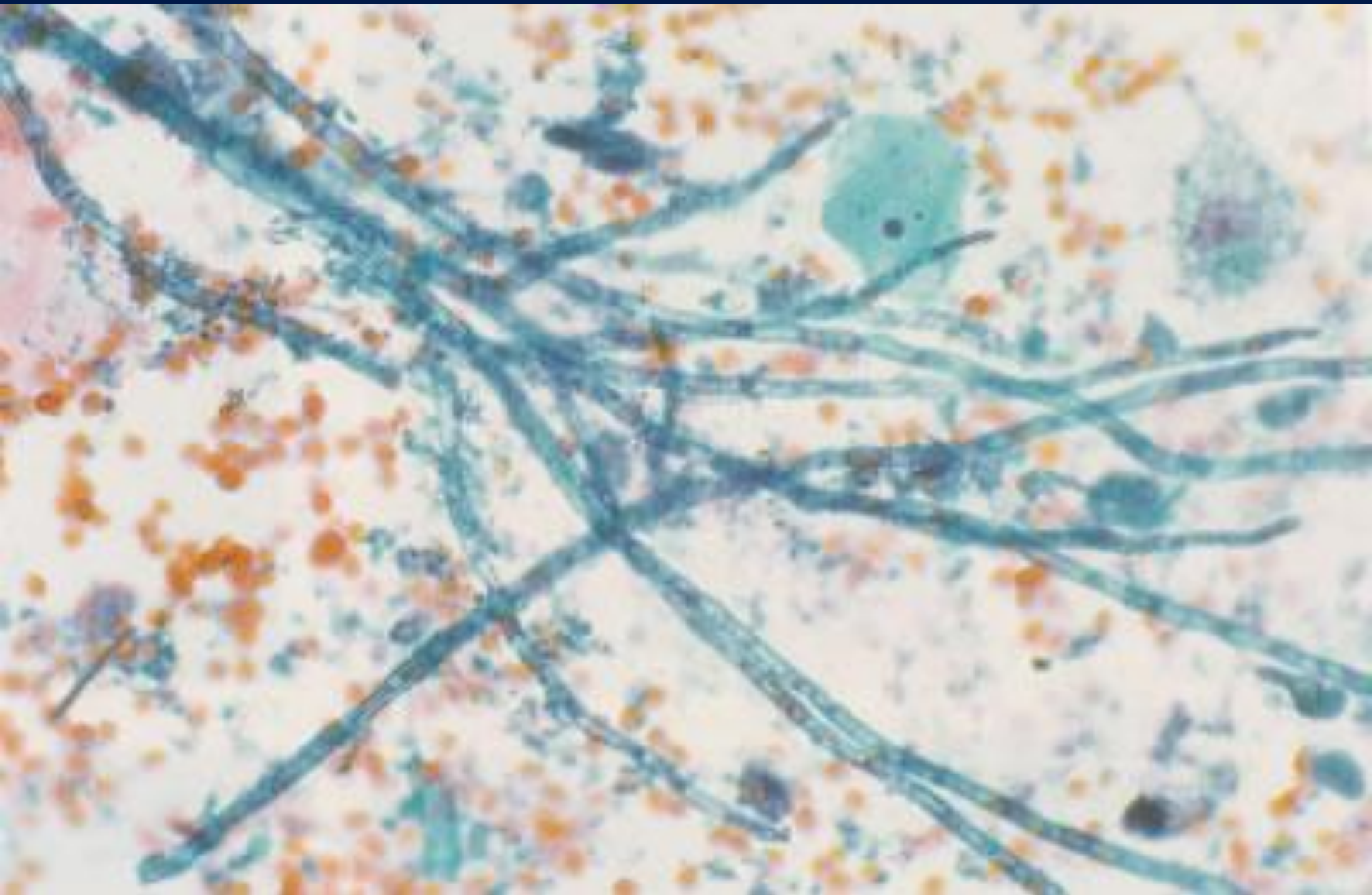
Enfermedad granulomatosa crónica

- Mayor incidencia de Aspergilosis invasora: pulmonar, ósea
- Predisposición particular a *Aspergillus nidulans*, que puede ser más agresivo y resistente al tratamiento
- Infecciones por *Aspergillus sp.*, síntomas inespecíficos y poco sintomáticas (fiebre 20%)
- Necesidad de tratamiento médico-quirúrgico
- Indicada Profilaxis primaria con Itraconazol

Ensayo aleatorizado doble-ciego itraconazol cápsulas-placebo
Reducción de infecciones fúngicas invasoras y superficiales

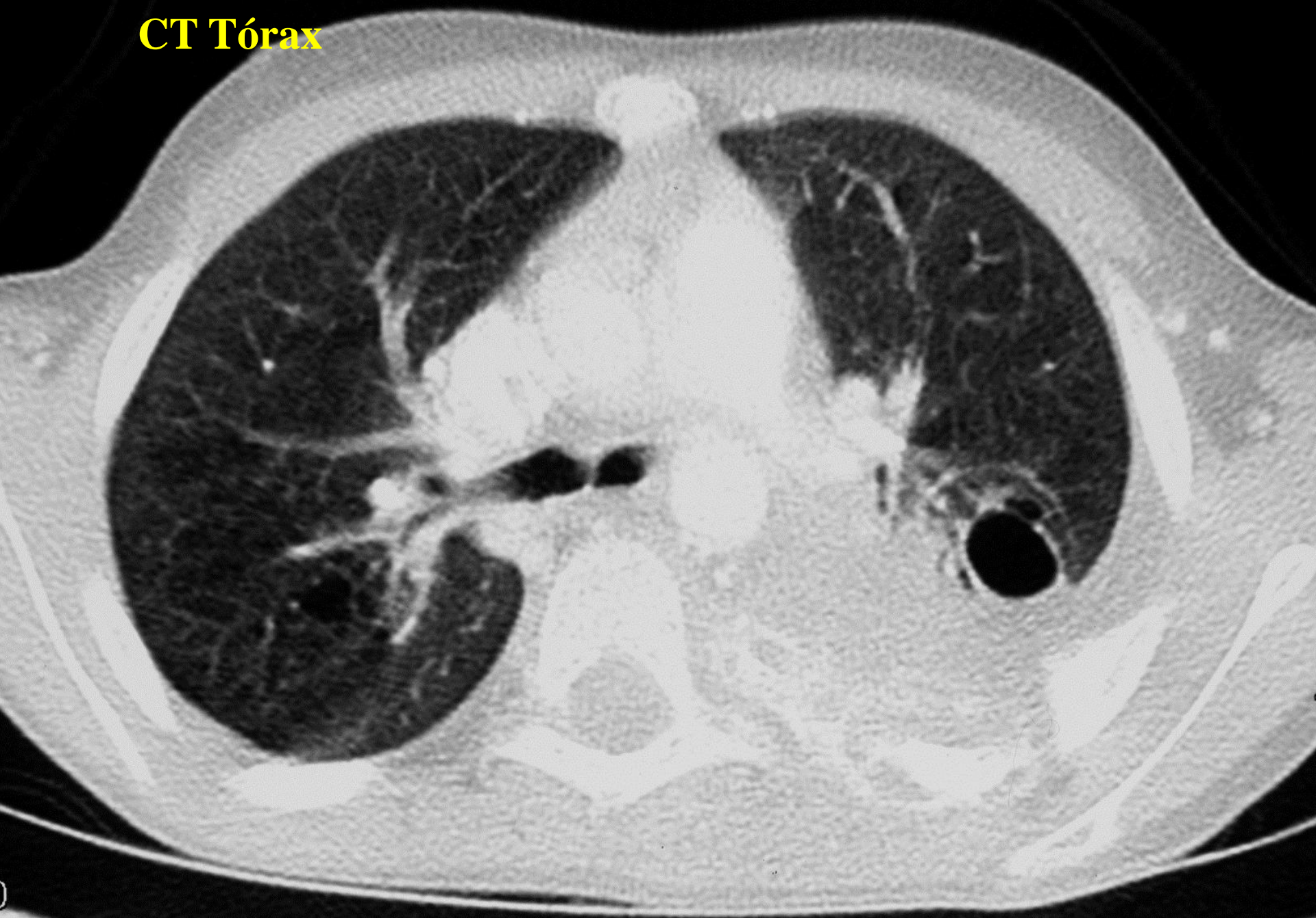






Aspergillus nidulans

CT Tórax



RNM Tórax-Columna



Consideraciones en tratamiento antifúngico en niños

Polienos

Los niños toleran mejor que los adultos la anfotericina B deoxicolato y las lipídicas

Son preferibles las formulaciones lipídicas cuando se prevea un tto. prolongado

Azoles

Las dosis son relativamente más altas que en adultos

Fluconazol: único azol aprobado en neonatos: eliminación más lenta

Voriconazol: Aprobado en niños > 2 años. Dosis inversamente proporcionales a edad: Mayor eliminación, menor biodisponibilidad

Itraconazol: Mejor biodisponibilidad con solución oral (CD) que cápsulas

Niveles de voriconazol e itraconazol impredecibles: necesidad de TDM

Equinocandinas

Caspo y Micafungina: ambas datos en niños y neonatos. Warning EMEA mica

CASPO:- Indicación: candidiasis invasiva y alternativa en Aspergilosis

- Trat. empírico fiebre y neutropenia

MICA: Profilaxis en TPH

Carter NJ, Pediatric Drugs 2009; 11:271

Indicaciones de monitorización de niveles de triazoles

Objetivo: Maximizar la probabilidad de éxito terapéutico

Minimizar la probabilidad de toxicidad

Las indicaciones varían según antifúngico y situación clínica:

- Relaciones relevantes en exposición-respuesta y toxicidad
- Compuestos con bajo rango terapéutico
- Farmacocinética variable y/o interacciones múltiples
- **Niños**
- Monitorización adherencia
- Cambio de dosis y de vía de administración
- Enfermedad grave o de mal pronóstico

PK y PD de Voriconazol en niños

- Niños- Diferente PK:
- Gran variabilidad intra e interpaciente, sobre todo oral
- Aclaramiento aumentado
- Menor biodisponibilidad en niños (45%-81%)

Karlsson MO. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:935; Neely M , CID 2010; 50: 27-36

**Dosis doble de adultos: (EMEA): i.v: 7mg/kg bid en < 12 años
oral 200 mg/bid > 2 años**

- Asociación de niveles valle y supervivencia:
46 niños (207 niveles): Exitus 75% vs. 20% niveles N o bajos
Asociación farmacodinámica de niveles de voriconazole en
valle >1 µg/mL y supervivencia lo que justifica TDM

Neely M , CID 2010; 50: 27-36

Confirma experiencia de adultos con AI *Pascual A, CID 2008; 46:201-11*

Perspectivas futuras

- Necesidad de continuar el desarrollo de antifúngicos en niños, con estudios de PK específicos a diferentes edades
- Mejoría de métodos de diagnóstico precoz de IFI
- Selección precoz de pacientes que se beneficien de tratamiento anticipado
- Identificación de pacientes de riesgo para profilaxis
- Mejoría en el tratamiento de niños con IFI, incluyendo terapia de combinación y monitorización de respuesta

GRACIAS

POR

SU ATENCION