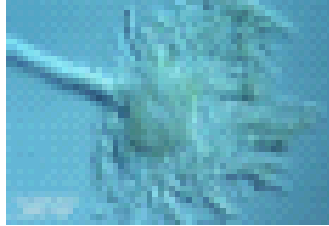




Govern
de les Illes Balears

Hospital Universitari Son Dureta

*IV Curso de Antibioterapia
Hospitalaria*



INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA

Hospital Universitario Son Dureta
Palma de Mallorca, 11 y 12 Febrero 2010

VIERNES 12 FEBRERO 2010

9.30h-11.00h

LA INFECCIÓN FÚNGICA EN EL
PACIENTE HEMATOLÓGICO

Módulo: Dr. Andrés Nava

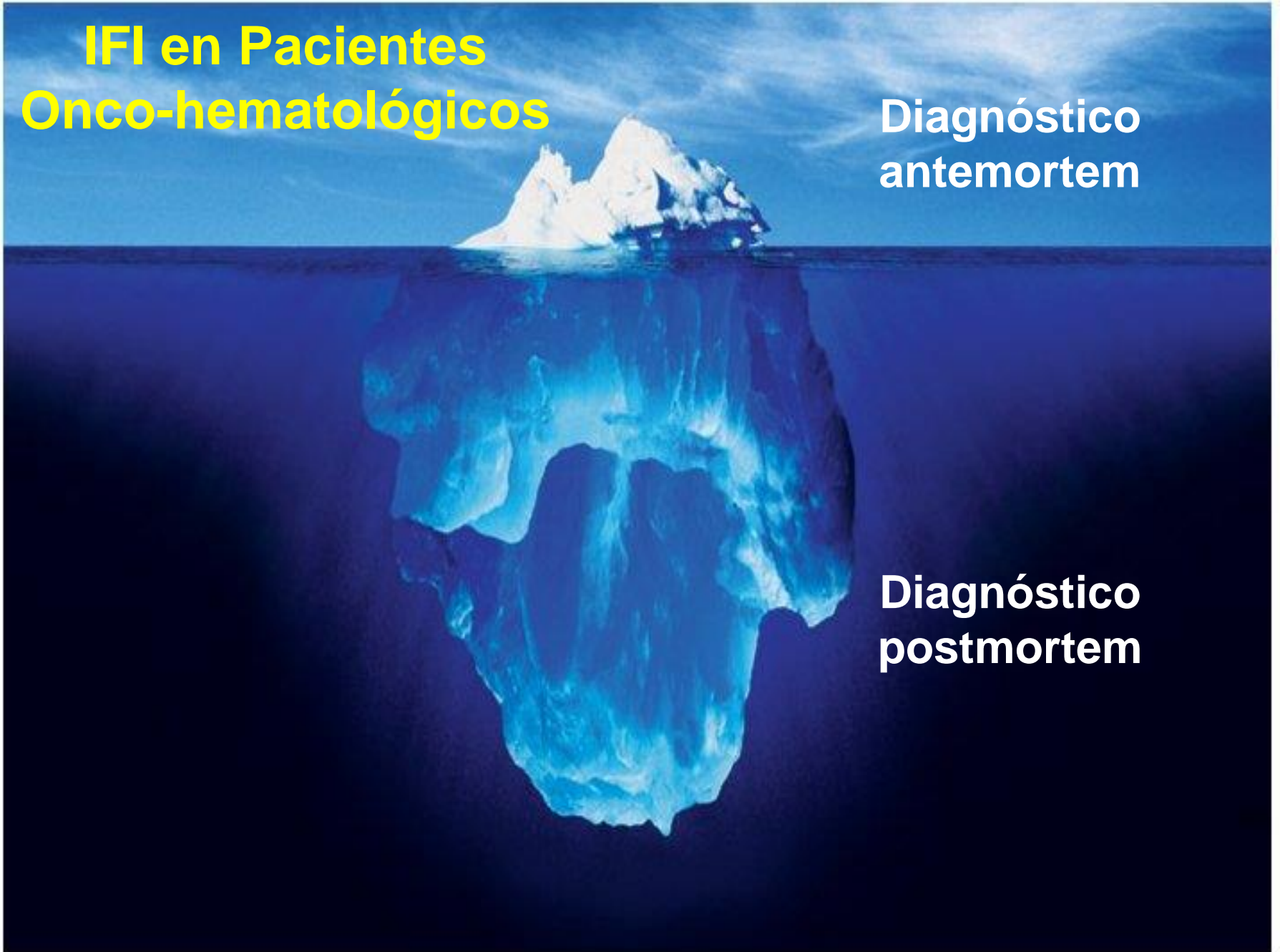
Profilaxis de las Infecciones Fúngicas Invasoras en el Paciente Hematológico

Isidro Jarque
Servicio de Hematología
H.U. La Fe, Valencia

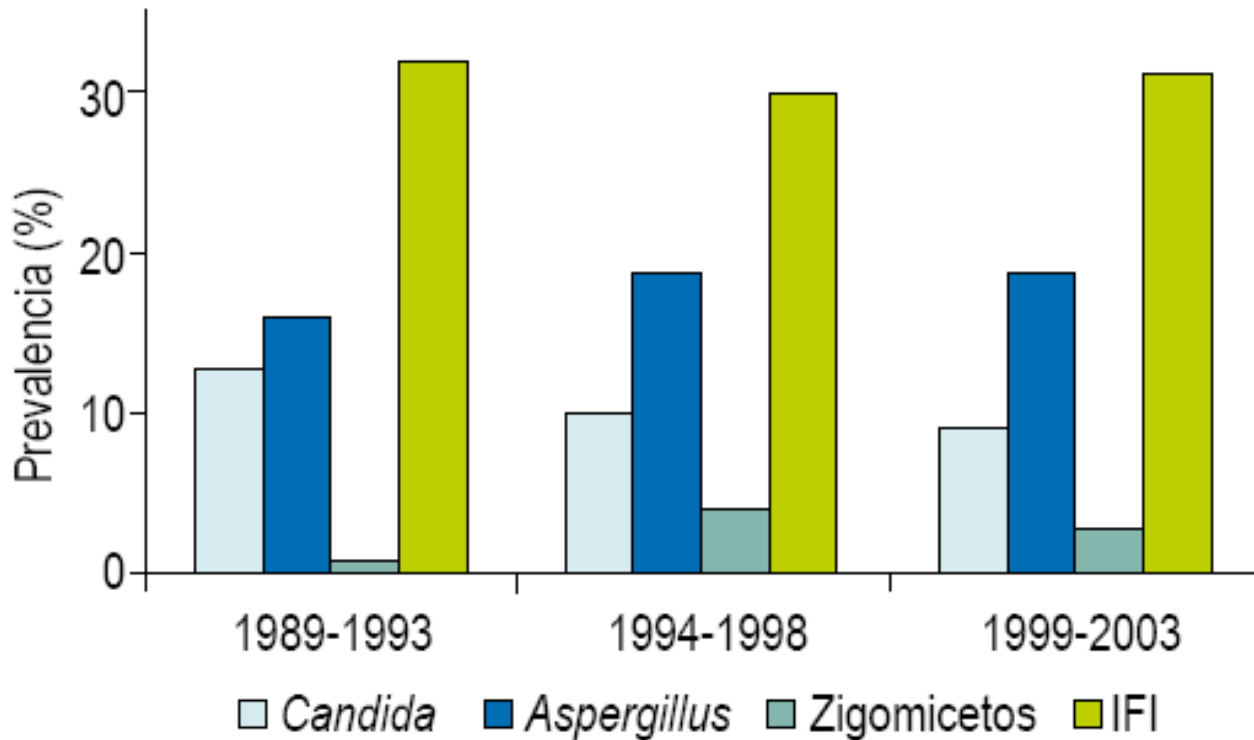
IFI en Pacientes Onco-hematológicos

Diagnóstico
antemortem

Diagnóstico
postmortem



IFI en autopsias



Diagnóstico pre-mortem: sólo 1/4
Prevalencia global: elevada (31%), estable por períodos

Incremento de hongos filamentosos

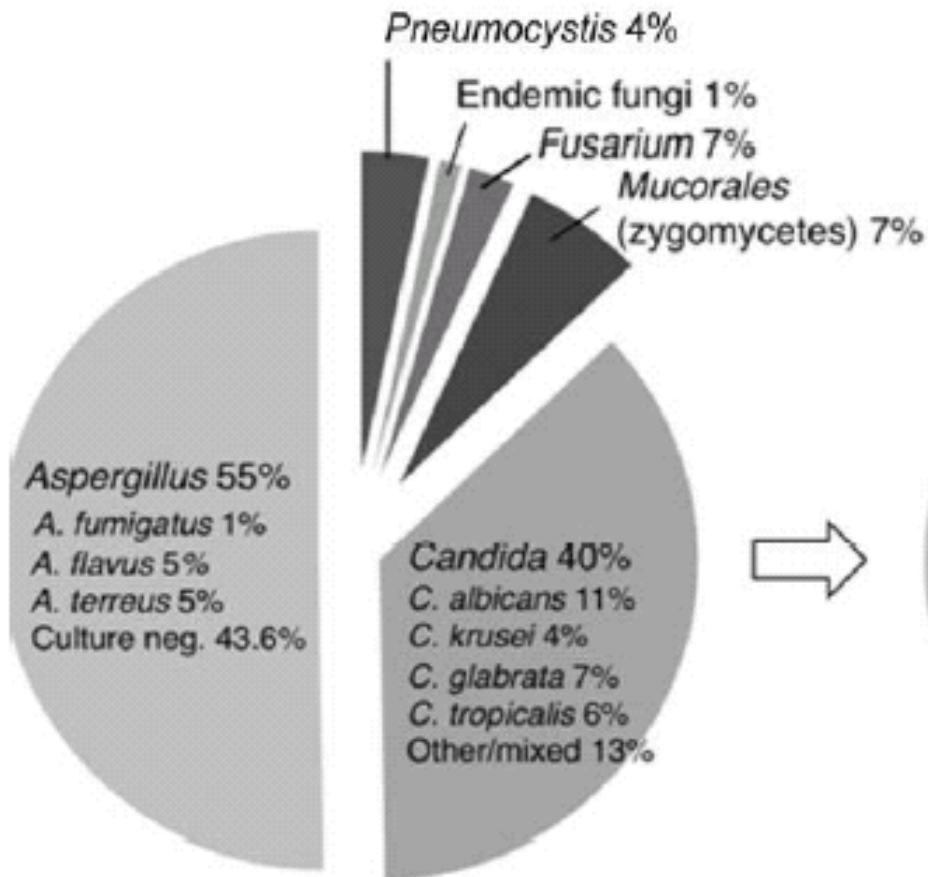
- Hongo más frecuente: *Aspergillus* spp
- Incremento de zigomicetos
- Disminución de IFI por *Candida*

Cambio en las especies

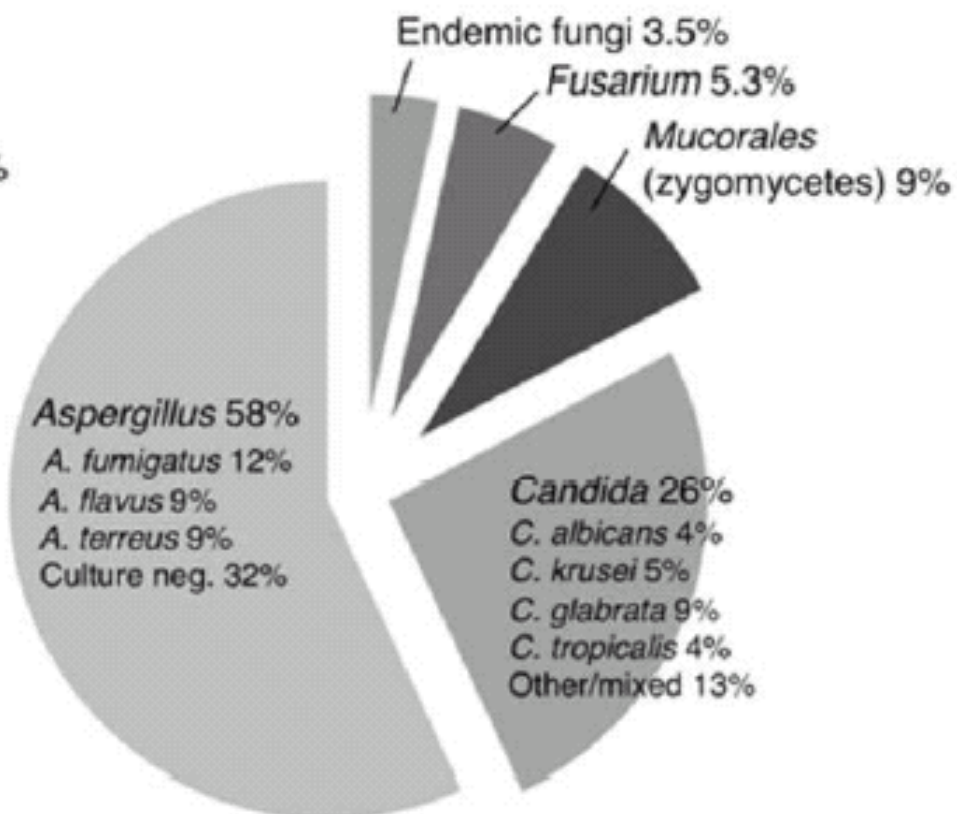
- *Candida* spp no *C. albicans* 66%
- *Aspergillus* spp no *A. fumigatus* 68%

IFI en autopsias

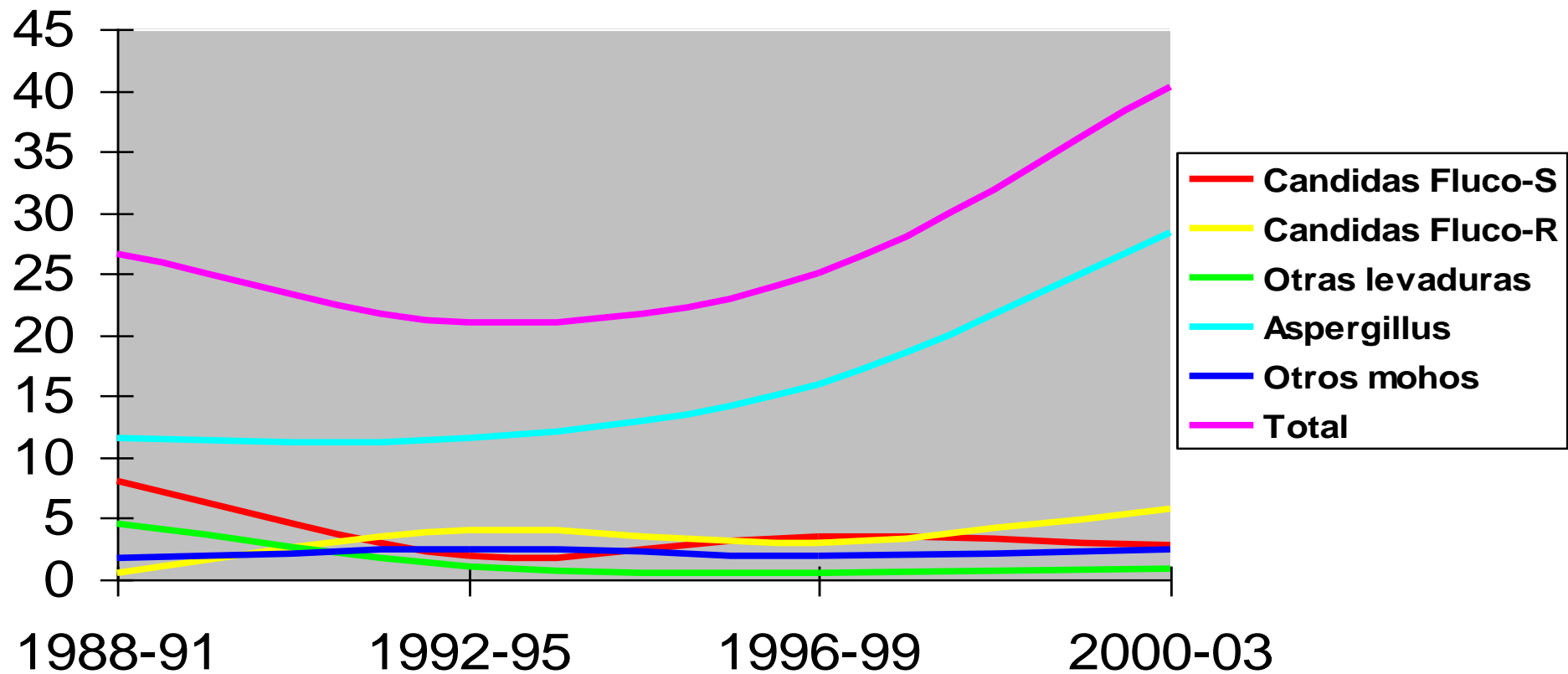
1990-1999
(n=163 autopsies)



2000-2008
(n= 57 autopsies)



Incidencia de IFI en Pacientes Hematológicos (H.U. La Fe, 1988-2003)



Especies Causales de IFI en Pacientes con Neoplasias Hematológicas y TPH

	Total	Mohos	Levaduras
Neoplasias hematológicas (n=11802)	538 (4,6%)	346 (2,9%)	192 (1,6%)
–LMA (n=3012)	373 (12%)	239 (7,9%)	134 (4,4%)
–LLA (n=1173)	77 (6,5%)	51 (4,3%)	26 (2,2%)
–Otras (n=4185)	88 (2,1%)	56 (1,3%)	32 (0,7%)
TPH (n=3228)	121 (3,7%)	91 (2,8%)	30 (0,9%)
–Alo-TPH (n=1249)	98 (7,8%)	84 (6,7%)	14 (1,1%)
–Auto-TPH (n=1979)	23 (1,2%)	7 (0,4%)	16 (0,8%)

Pagano et al. CID 2007;45:1161-70

Pagano et al. Haematologica 2006;91:1068-75

IFI en TPH

TRANSNET (2001-2006)

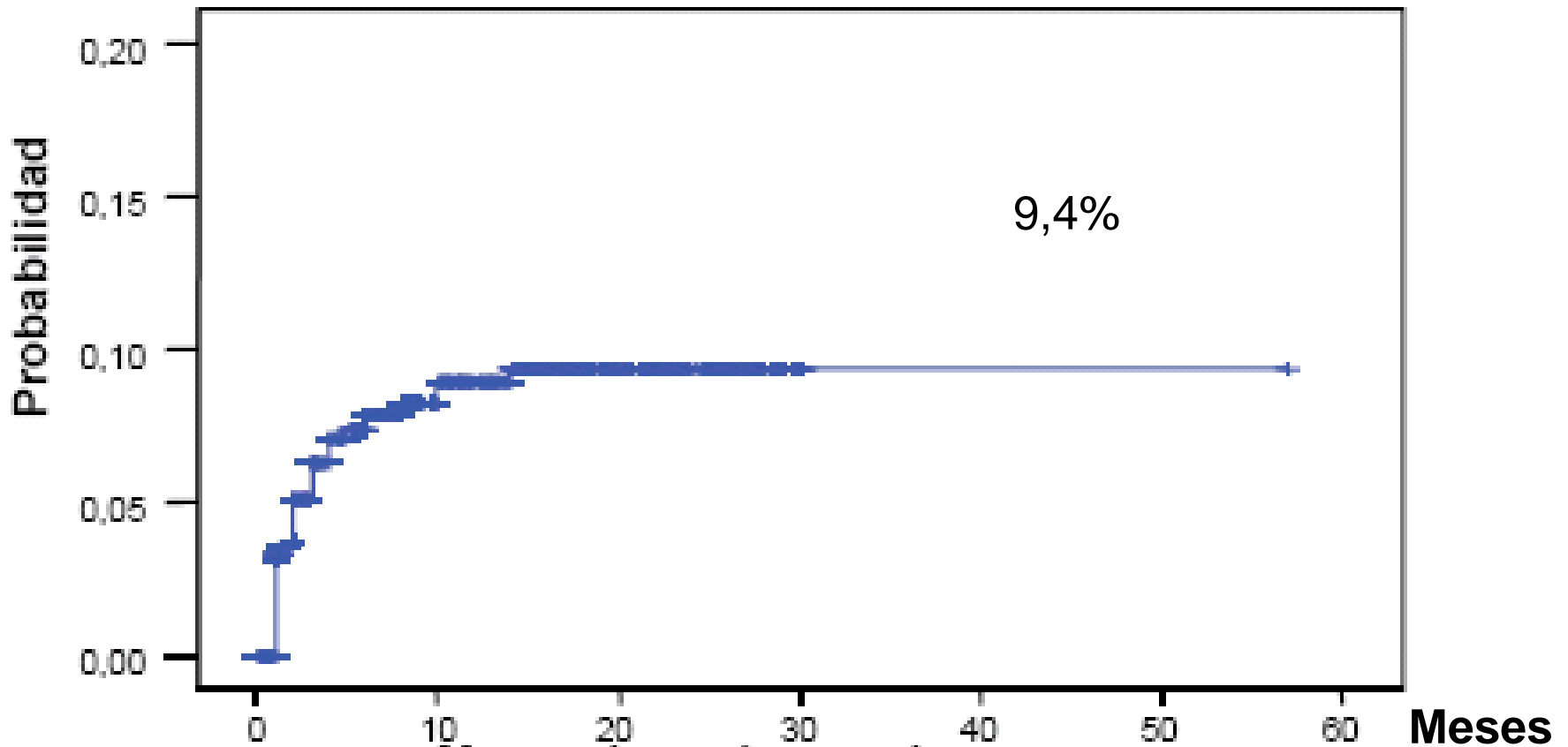
- 24 centros de USA
- 16.390 TPH (Alo 41%, Auto 59%)
- Edad mediana: 50 años

IFI: 998	
Aspergilosis	43% (tiempo hasta diagnóstico 96 días)
Candidiasis	28% (tiempo hasta diagnóstico 56 días)
Otros mohos	23%
Mortalidad global a los 90 días	Aspergilosis 58% Candidiasis 52%
Incidencia acumulada al año: Alo-TPH 8,6%; Auto-TPH 1,6%	

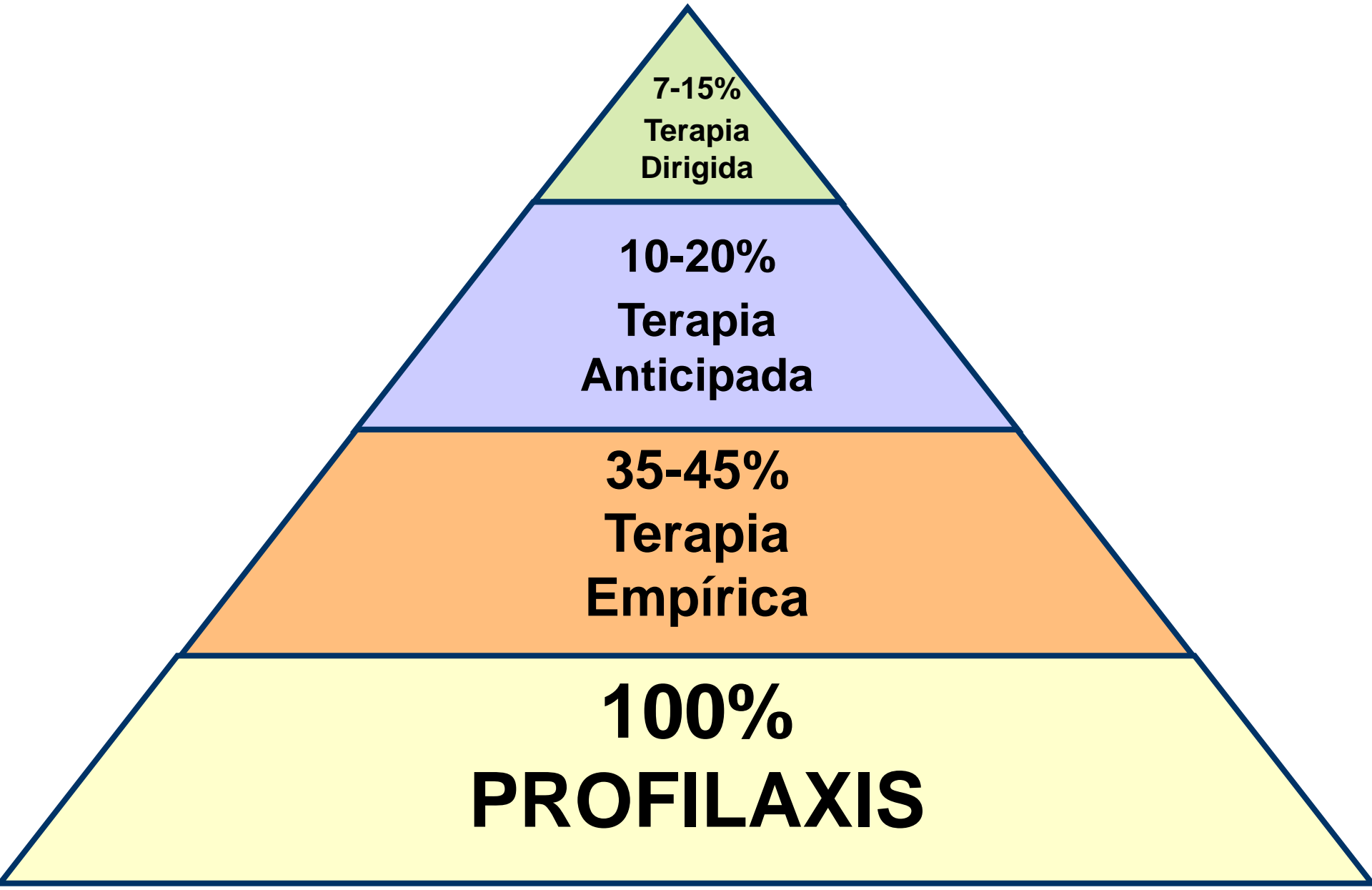
Kontoyiannis *et al.* ICAAC 2007 (Abst M-1196)

AI (probada o probable) en alo-TPH RESITRA (2003-2005)

- 16 centros españoles
- 991 TPH [Alo-TPH 423 (43%)]



Modalidades de Terapia Antifúngica



Consideraciones Previas a la Indicación de Profilaxis

A favor

En contra

No



La complicación que se intenta prevenir tiene fácil tratamiento

Sí



Sí



Es una complicación grave

No



No



La profilaxis tiene efectos adversos

Sí



Sí



La profilaxis es efectiva

No



(NNT bajo)

(NNT alto)

NNT según la frecuencia de IFI

Frecuencia basal de IFI (%)	NNT
15	9
10	13
8	16
5	27
2	66
0,5	267

Principios de la Profilaxis Antifúngica

- Integración en una estrategia antifúngica global (con el tratamiento anticipado y empírico)
- Profilaxis dirigida por **grupos de riesgo**

Grupos de Riesgo de IFI

Grupo de riesgo (basado en la frecuencia de IFI) (%)	Profilaxis antifúngica	Duración de la neutropenia. Enfermedades/tratamientos
Bajo (1-4)	No indicada	< 7 días MM linfomas ^a LLC TPH autógeno ^a
Intermedio (5-10)	Considerar profilaxis	7-14 días LAM consolidación TPH alogénico*
Alto (> 10)	Profilaxis recomendada	> 14 días LAM/SMD inducción/ refractarias/recaídas Colonización por <i>Candida</i> ^b TPH alogénico** TPH DNE cordón EICH ^c

Si hay alguno de los siguientes, aumentar un nivel el riesgo de IFI:

- corticoides ≥ 2 mg/kg \times ≥ 2 semanas (aumenta riesgo de IFI general);
- mucositis (aumenta riesgo de candidemia), y
- selección CD34+/depleción de células T/uso reciente de análogos de las purinas o alemtuzumab.

Precauciones con los azoles anti-*Aspergillus* (itraconazol, voriconazol, posaconazol)

■ Citostáticos

- Administrar la primera dosis al menos 24 h después de la última de citostáticos (especialmente ciclofosfamida, antraciclinas y busulfán)
- Contraindicación con alcaloides de la vinca

■ Inmunosupresores

- Reducción de ciclosporina y tacrolimus
- Evitar sirolimus y everolimus

Profilaxis Antifúngica en TPH alogénico (Recomendaciones ECIL)

Fármaco	Dosis	Recomendación
Fluconazol	400 mg/día IV/oral	AI
Itraconazol	200 mg IV seguido de solución oral 200 mg/12 h	BI
Posaconazol	200 mg/8 h oral	AI
Micafungina	50 mg/día IV	CI
Anfotericina B	Dosis bajas IV	CI

Profilaxis Antifúngica durante la Quimioterapia de Inducción de Leucemia Aguda (Recomendaciones ECIL)

Fármaco	Dosis	Recomendación
Fluconazol	50-400 mg/día IV/oral	CI
Itraconazol	Solución oral 2,5 mg/kg/12 h	CI
Posaconazol	200 mg/8 h oral	AI
Anfotericina B	Dosis bajas IV	CI

Profilaxis de la Aspergilosis Invasora en Pacientes Oncohematológicos (Recomendaciones de la IDSA)

Profilaxis primaria	Alternativas
Posaconazol (200 mg/8 h)	Itraconazol IV (200 mg/12 h × 2 días, luego 200 mg/24 h)
	Itraconazol solución oral (200 mg/12 h)
	Micafungina (50 mg/día)

Profilaxis de la Candidiasis Invasora en Pacientes Oncohematológicos Neutropénicos (Recomendaciones de la IDSA)

Causa	Fármaco	Dosis	Recomendación
QT	Fluconazol	400 mg (6 mg/kg)/día	A-I
	Posaconazol	200 mg/8 h	A-I
	Caspofungina	50 mg/día	B-II
	Itraconazol oral	200 mg/día	A-I
TPH	Fluconazol	400 mg (6 mg/kg)/día	A-I
	Posaconazol	200 mg/8 h	A-I
	Micafungina	50 mg/día	A-I

Profilaxis Antifúngica en Pacientes con Neutropenia (Recomendaciones de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología)

Fármaco	Vía	Dosis	Recomendación
Posaconazol	Oral	200 mg/8 h	A I*
Anfotericina B liposómica	Inhalada	12,5 mg ×2/semana	B II**
Anfotericina B liposómica	IV	50 mg/48 h	C II
Itraconazol	Oral	2,5-7,5 mg/kg/día	C I
Fluconazol	Oral	400 mg/día	C I
Caspofungina	IV	50 mg/día	C I

* Sólo en inducción a la remisión de LMA/SMD

** Con fluconazol

Profilaxis Antifúngica en Receptores de Alo-TPH (Recomendaciones de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología)

Fármaco	Vía	Dosis	Recomendación
Fluconazol	Oral	400 mg/día	A I
Posaconazol	Oral	200 mg/8 h	A I
Itraconazol	Oral	400 mg/día	C I
Micafungina	IV	50 mg/día	C I

Profilaxis Antifúngica Primaria en Pacientes Hematológicos

(Recomendaciones GEMICOMED 2009)

Enfermedad hematológica		Levaduras	Hongos filamentosos	Duración profilaxis
LAM/SMD	Tto de inducción	SI	SI	RAN > 1000/ μ L
	Tto de consolidación/intensificación	SI	? ^{***}	RAN > 1000/ μ L
LAL	Con tto esteroideo prolongado*	SI	? ^{***}	PDN \leq 0,5 mg/kg/d
	Sin tto esteroideo prolongado	NO ^{***}	NO ^{***}	RAN > 1000/ μ L
Trasplante autólogo	Con mucositis grado \geq 2 (OMS)	SI	NO ^{**}	Día +30
	Sin mucositis grado \geq 2 (OMS)	NO ^{***}	NO ^{**}	Día +30
Trasplante alogénico	Con EICH activa	SI	SI	Control EICH
	Tto esteroideo	SI	SI	PDN \leq 0,5 mg/kg/d
	Sin EICH activa ni tto esteroideo	SI	? ^{***}	Día +75

Profilaxis Antifúngica en Pacientes Hematológicos Según el Riesgo de IFI (H.U. La Fe)

Bajo

EH, LNH, LLC, MM
QT de 1ª línea

**No
profilaxis**

Intermedio

- EH, LNH, LLC, MM
QT de rescate
- Auto-TPH

**Fluconazol oral,
100 mg/día
(eficaz para
Candida, no para
Aspergillus)**

Alto

- LA/SMD
QT intensiva
- Alo-TPH

**Fármacos activos
contra
Aspergillus y
otros mohos**

Profilaxis Antifúngica en Pacientes Hematológicos de Alto Riesgo (H. U. La Fe)

Entidad clínica	Profilaxis primaria	Alternativas	
Alo-TPH, post-injerto, con PDN > 15 mg/d	Voriconazol PO (200 mg/12 h)	Posaconazol PO (200 mg/8 h)	Fluconazol PO (100 mg/d)+ ABCL inhalada (50 mg/sem)
Alo-TPH, pre-injerto	Fluconazol PO (100 mg/d, hasta día 0)/ Itraconazol IV (200 mg/d, desde día +1)	Micafungina IV (50 mg/d)	
LMA/SMD, QT intensiva (1ª y 2ª línea)	Itraconazol IV (200 mg/d)		
LLA, QT de rescate			
LLA, QT de 1ª línea	Fluconazol PO (100 mg/d)+ ABCL inhalada (50 mg/sem)		

Protocolo asistencial para el uso de nebulizaciones de anfotericina B complejo lipídico en la profilaxis de infección por hongos filamentosos en pacientes hematológicos de riesgo

- Pacientes neutropénicos o no neutropénicos, incluyendo receptores de TPH
- Contraindicación absoluta o relativa para el uso de azoles con actividad anti-*Aspergillus*
 - Tratamiento con vincristina (alcaloides de la vinca)
 - Inmunosupresión con rapamicina/sirolimus
 - Disfunción hepática
 - Disfunción renal
 - Otras situaciones clínicas en que interese evitar toxicidad sistémica