

# **INFECCIÓN FÚNGICAS POR HONGOS FILAMENTOSOS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS**

Jesús Fortún  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

**XXVI CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTERAPIA**  
Hospital Universitario de La Princesa. Abril 2013

IFI EN PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS

IFI EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE  
ORGANO SÓLIDO

IFI EN PACIENTES QUE RECIBEN  
TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

# IFI EN PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS

An iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water surface, while the much larger base is submerged. The image is used as a metaphor for the clinical presentation of Invasive Fungal Infection (IFI) in oncology patients, where the visible symptoms are only a small fraction of the total disease burden.

Paciente onco-  
hematológico

con

IFI

**Aspectos modificables**  
**-Incluido TTO de IFI**

**Aspectos NO modificables**  
**-Incluido condición basal**

# Factores de riesgo de IFI

Bajo riesgo	Neutropenia <7 días Mieloma múltiple Linfoma TPH autólogo
Riesgo moderado	Neutropenia 7-14 d. LMA consolidación Alo-TPH < 40 años, HLA idénticos
Riesgo alto	Neutropenia > 14 días Inducción/Rescate LMA/SMD Alo-TPH con EICH grave Alo-TPH cordón

## Riesgo añadido:

- esteroides a dosis altas ( $\geq 2$  mg/kg) y prolongado (> 2 semanas),
- análogos de purinas o alemtuzumab,
- selección de CD34
- la depleción de células T

## Profilaxis frente a *Aspergillus* en alo-TPH con EICH grave §

Fármaco	IDSA	ECIL	SEQ-AEHH	NCCN	SEIMC
Posaconazol	AI	AI	AI	1	AI
Voriconazol		AI	CI	2B	AI
Itraconazol*	BI	BI	AI		AII
Micafungina		ND	CI	2B	BI
AmB-L		CI	DI	2B	DI
AmB-L nebulizada		ND	CI		ND

§ Mantener hasta día +100 ó +120 y prolongar si EICH grave

\* Itraconazol solución oral o iv, no cápsulas

# NCCN Guidelines: Profilaxis antifúngica, Versión 2012

Riesgo	Enfermedad	Profilaxis	Duración
Intermedio o alto	ALL	FCZ (1) Anf-lip (2b)	Hasta resolución de neutropenia
	MDS (neutrop) AML (neutrop)	PCZ (1) VCZ (2b) FCZ (2b) Anf-lip (2b)	
	Autotrasplante (con mucositis)	FCZ (1) Micafungina (1)	
	Autotrasplante (sin mucositis)	No profilaxis (2b)	
	Alotrasplante (neutrop)	FCZ (1) Micafungina (1) ITZ (2b) VCZ (2b) PCZ (2b) Anf-lip (2b)	Durante neutropenia ó hasta 75 días post-TPH
	Alotrasplante (EICH)	PCZ (1) VCZ (2b) Candinas (2b) Anf-lip (2b)	Hasta reducción significativa de EICH

# POSACONAZOL

## -profilaxis de IFI en pacientes de riesgo-

### Cornely. N Engl J Med 2007

- Profilaxis IFI en LMA o SMD
  - PCZ 600 mg/d, 304 pac
  - FCZ ó ITZ 400 mg/d 298 pac
- End point combinado (IFI, muerte ó tto antifúngico), 7 y 100 d.
- Resultados:
  - Resp global: 73% vs 58%
  - IFI: 2% vs 8%
  - Aspergillus: 1% vs 7%
  - Muertes
    - ✓ Global 49 vs 67 (p=0,03)
    - ✓ IFI: 5 vs 16 (p=0,01)
    - ✓ Tiempo a muerte (KM; p=0,02)

### Ullman. N Engl J Med 2007

- Profilaxis en Alo-TPH con EICH
  - PCZ 600 mg/d, 301 pac
  - FCZ 400 mg/d, 299 pac
- End point combinado (IFI, muerte ó tto antifúngico), 7 d y 16 sem
- Resultados:
  - IFI: 2% vs 7% p=0,006
  - Aspergillus 1% vs 6% p=0,001
  - Mortalidad global: ND
  - Tolerancia: ND



# Voriconazol vs fluconazol en TPH

*Wingard et al. Blood 2010*

TPH alogénico, prevención de EFI:

VORI (200 mg/12h, 295 pac) vs FLUCO (400 mg/d, 305 pac)  
100 días (180 si alto riesgo de EFI)

➔ **EFI o muerte a 180 días (EP primario) (An. Multivariante):**  
- Edad >18,  
- EICH  
- LMA

	Voriconazol	Fluconazol	P
➔ No EFI o muerte a 180 días	78%	75%	0,49
No EFI a 180 días	7,3%	11,2%	0,12
➔ No EFI a 180 días (en TPH por LMA)	8,5%	21%	0,04
No Aspergilosis a 180 días	9%	17%	0,09
No tratamiento empírico	24,1%	30,2%	0,11

**Efectos adversos graves y supervivencia: no diferencias**

# Voriconazol vs itraconazol en TPH: estudio IMPROVIT

*Marcks et al. British J Hematol 2011*

TPH alogénico, prevención IFI, abierto:

VORI (200 mg/12h, 234 pac) vs ITZ (400 mg/d, 255 pac)

End point combinado:

- Tolerancia a día 100 (sin interrupción >14d)
- Supervivencia a día 180
- No IFI a día 180

	<b>Voriconazol</b>	<b>Itraconazol</b>	<b>P</b>
End point combinado	48,7%	33,2%	<0,01
Tolerancia a día 100	53,6%	39%	<0,01
Requerimiento de antifúngicos	29,9%	41,9%	<0,01
IFI a 180 días	1,3%	2,1%	NS
Supervivencia a 180 días	81,9%	80,9%	NS

## Tratamiento anticipado y empírico

Riesgo	Entidad	Profilaxis	Tratamiento empírico	Tratamiento anticipado *
Bajo riesgo	Neutropenia <7 días Mieloma múltiple Linfoma TPH autólogo	No	No	No
Riesgo moderado	Neutropenia 7-14 d. LMA consolidación Alo-TPH < 40 años, HLA idénticos	Considerar	Si	Si
Riesgo alto	Neutropenia > 14 días Inducción/Rescate LMA/SMD Alo-TPH Alo-TPH cordón EICH	Si	Si	Si

\* Aplicar en cuadros clínicos según marcadores biológicos (GM)

## Tratamiento de AI en primera línea

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
Voriconazol	AI	AI	AI
AmBL	AI	BI	AI *
ABCL		BII	ND
Caspofungina		CII	CII
Micafungina			ND
Itraconazol		CIII	DIII \$
Posaconazol		ND	ND
Combinación	BII	DIII	CIII #

\* Dosis recomendada: 3 mg/kg/d (comparado con 10 mg/kg/d)

\$ Existiendo Voriconazol no se considera indicado emplear itraconazol en tratamiento de primera línea. Sólo en el caso que no se pudiera emplear voriconazol y sí itraconazol, cabría emplear este agente (CIII)

# Valorar en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central.

EFI por hongos filamentosos en onco-hematología

IFI	VCZ	Anf-B	p
Respuesta a fin de tratamiento en AI probada/probable/posible	54,2 %	29,8 %	<0,0004
Supervivencia a 12 semanas en AI probada/probable	69,9 %	55,5%	0,014
Supervivencia a 12 semanas en AI posible	79,6 %	68,6 %	0,18

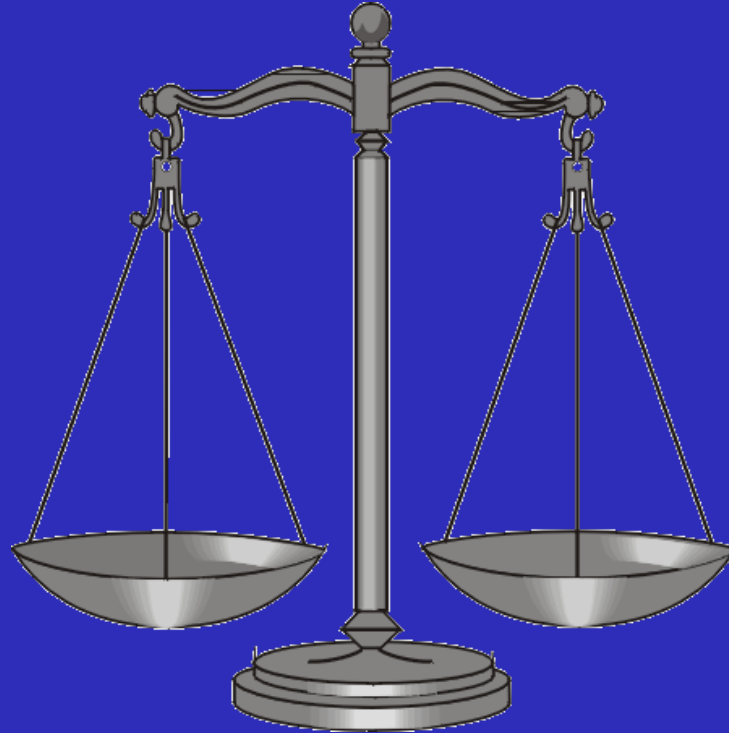
Conclusiones:

La aplicación de los nuevos criterios EORTC/MSG 2008 no modifica los resultados originales

# Tratamiento combinado

## Beneficios

- Sinergia
- Cobertura
- Resistencia 1ª
- Resistencia 2ª



## Inconvenientes

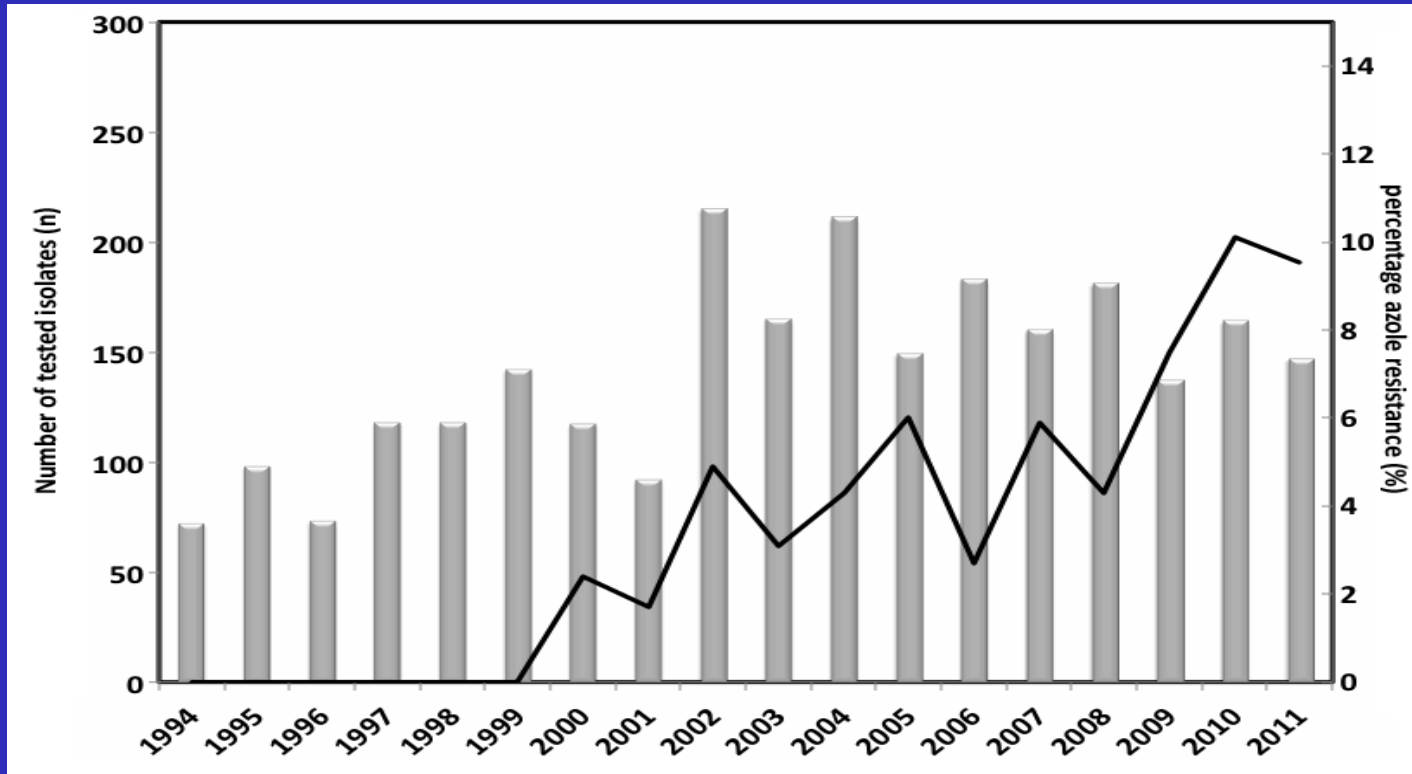
- Antagonismo
- Interacción
- Toxicidad
- Coste

## Posicionamiento (guías)

- No recomendable en tratamiento de inicio
- Posible en rescate

# M-319 Continued increase of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* (Af) in Dutch Hospitals

D. Versteeg et al.



✓ The prevalence increased from 4.3% in 2008 to **10.1%** in 2010.

✓ TR34/L98H: 64%

✓ TR46/Y121F/T289A: 36%

# Population-Based Program of *Aspergillus* spp. Antifungal Resistance in Spain (FILPOP STUDY)

2367

A. Alastruey-Izquierdo<sup>1</sup>, E. Mellado<sup>1</sup>, T. Pelaez<sup>2</sup>, J. Peman<sup>3</sup>, S. Zapico<sup>4</sup>, M. Alvarez, M. Cuenca-Estrella<sup>1</sup>, FILPOP Study Group.

<sup>1</sup>National Center for Microbiology, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain.

<sup>4</sup>Hospital Universitario de Donostia, Guipuzcoa, Spain. <sup>5</sup>Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain

- ✓ Two different periods (October 2010 and May 2011)
- ✓ 27 Spanish hospitals
- ✓ Respiratory samples, blood cultures and biopsies

- ✓ Molecular identification, ITS region, b tubulin gene
- ✓ EUCAST breakpoints: resistant if MIC:
  - > 2mg/L for AMB, ICZ and VCZ
  - > 0.25 mg/L for PCZ

Table 1. Species distribution, percentage of abundance and number of resistant isolates found in the study

Species	N isolates	%	AMB > 2 mg/L (%)	ICZ > 2 mg/L (%)	VCZ > 2 mg/L (%)	PCZ > 0.25 mg/L (%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	155	56	0	0	0	1 (0.6%)
<i>Aspergillus flavus</i>	27	9.8	6 (22.2%)	0	0	0
<i>Aspergillus terreus</i>	26	9.4	7 (27%)	0	0	0
<i>Aspergillus tubingensis</i>	22	7.9	0	1 (4.5%)	0	0
<i>Aspergillus niger</i>	21	7.6	0	0	0	0
<i>Aspergillus nidulans</i>	8	2.9	1 (12,5%)	0	0	0
<i>Aspergillus calidoustus</i>	4	1.4	0	2 (50%)	4 (100%)	4 (100%)
<i>Aspergillus alliaceus</i>	3	1.1	3 (100%)	0	0	0
<i>Aspergillus lentulus</i>	3	1.1	2 (66.7%)	3 (100%)	0	0
<i>Aspergillus sydowii</i>	1	0.36	0	0	0	1 (100%)
<i>Aspergillus carneus</i>	1	0.36	0	0	0	0
<i>Neosartoria pseudofischeri</i>	1	0.36	0	0	0	0
<i>Aspergillus viridinutans</i>	1	0.36	0	0	0	0



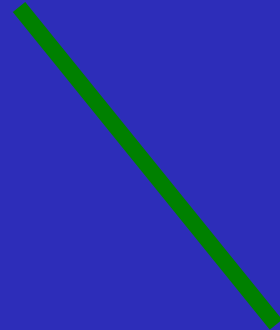
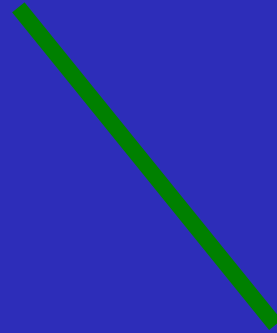
EQUINOCANDINAS

ANFOTERICINA

AZOLES

FLUCITOSINA

TERBINAFINA



# Combinación antifúngica en IFI por hongos filamentosos: Estudios clínicos

Ref	Población (n)	Tipo estudio	Indicación	Brazo combinado	Brazo monoterapia	Outcome	Efecto
Popp et al, 1999	OncoHemat (21)	Cohorte	Primaria	cAnf + ITZ	cAnf	Respuesta favorable	p: ns
Marr et al, 2004	OncoHemat (47)	Cohorte	Rescate	VORI + CASPO	VORI	Mortalidad	P: 0,04
Kontoyiannis, 2005	OncoHemat (179)	Cohorte	Primaria	AMB + ITZ	AMB	Respuesta favorable	p: ns
Singh et al, 2006	TOS (87)	Cohorte	Primaria	VORI + CASPO	AMB	Mortalidad	p: ns
Upton et al, 2007	TPH (405)	Cohorte	Primaria	VORI + CASPO	cAnf (<1996) AMB (>1996)	Mortalidad	p: ns
Caillot et al, 2007	OncoHemat (30)	Ens Clín COMBISTRAT	Primaria	AMB + CASPO	AMB (HD)	Respuesta favorable	p: 0,03
Raad et al, 2008	OncoHemat (143)	Cohorte	Rescate	AMB (HD) + CASPO	POSA	Respuesta favorable	p: 0,03 (mono)
Kontoyiannis, 2009	TPH (98)	Cohorte	Rescate	MICA+ OTROS	MICA (8)	Respuesta favorable	p: ns
Mihu et al, 2010	OncoHemat (141)	Cohorte	Rescate	AMB + CASPO	AMB ó CASPO	Mortalidad	p: ns

**A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis**

**K.A. Marr, H. Schlamm\*, S.T. Rottinghaus, S. Jagannatha, E.J. Bow, J.R. Wingard, P. Pappas, R. Herbrecht, T.J. Walsh, J. Maertens (Baltimore, New York, US; Winnipeg, CA; Gainesville, Birmingham, US; Strasbourg, FR; Leuven, BE)**

**Methods.**

- haematological malignancies, including allo-HSCT recipients,
- proven or probable IA (period 9 July 2008 to 8 April 2011)

**A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis**

**K.A. Marr, H. Schlamm\*, S.T. Rottinghaus, S. Jagannatha, E.J. Bow, J.R. Wingard, P. Pappas, R. Herbrecht, T.J. Walsh, J. Maertens (Baltimore, New York, US; Winnipeg, CA; Gainesville, Birmingham, US; Strasbourg, FR; Leuven, BE)**

**Methods.**

- haematological malignancies, including allo-HSCT recipients,
- proven or probable IA (period 9 July 2008 to 8 April 2011)

**Patients** were stratified by host and transplant-related characteristics and randomised:

- combination of voriconazole and anidulafungin or voriconazole monotherapy (with placebo).
- study treatment was **administered for  $\geq 2$  weeks, followed by voriconazole maintenance to complete 6 weeks.**

**Primary endpoint was:**

- all-cause mortality at 6 weeks.**
- certainty of diagnosis of IA was adjudicated by an independent, blinded **Data Review Committee (DRC).**

**A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis**

**K.A. Marr, H. Schlamm\*, S.T. Rottinghaus, S. Jagannatha, E.J. Bow, J.R. Wingard, P. Pappas, R. Herbrecht, T.J. Walsh, J. Maertens (Baltimore, New York, US; Winnipeg, CA; Gainesville, Birmingham, US; Strasbourg, FR; Leuven, BE)**

**Results:**

**- 454 patients** were enrolled (93 sites, 24 countries),

**-277 patients with DRC** adjudicated proven or probable IA were included in the primary analysis.

**-Mortality at week 6** was 26/135 (**19.3%**) in combination, compared to 39/142 (**27.5%**) for monotherapy; **p-value 0.09** (95%CI -18.99, 1.51).

**-In a post-hoc analysis of 218/277 (78.7%) pts** with probable IA based on detection of **GM in BAL or serum**, mortality at week 6 was 17/108 (**15.7%**) for combination and 30/110 (**27.3%**) for monotherapy; **p-value was <0.05 (95% CI -22.69, -0.41)**. - **Safety parameters did not show significant differences** between treatment arms.

## A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis

K.A. Marr, H. Schlamm\*, S.T. Rottinghaus, S. Jagannatha, E.J. Bow, J.R. Wingard, P. Pappas, R. Herbrecht, T.J. Walsh, J. Maertens (Baltimore, New York, US; Winnipeg, CA; Gainesville, Birmingham, US; Strasbourg, FR; Leuven, BE)

### Methods.

- haematological malignancies, including allo-HSCT recipients,
- proven or probable IA (period 9 July 2008 to 8 April 2011)

Patients were stratified by host and transplant-related characteristics and randomised:

- combination of voriconazole and anidulafungin or voriconazole monotherapy (with placebo).
- study treatment was administered for  $\geq 2$  weeks, followed by voriconazole maintenance to complete 6 weeks.

Primary endpoint was:

- all-cause mortality at 6 weeks.
- certainty of diagnosis of IA was adjudicated by an independent, blinded Data Review Committee (DRC).

**Conclusion:** Although the difference in all-cause mortality in the primary analysis was not statistically significant, the combination was beneficial in patients with a diagnosis of probable IA based on a positive GM.

# Voriconazole And Anidulafungin Combination For Invasive Aspergillosis In Pediatric Subjects

A Prospective, Randomized Trial Comparing The Safety, Tolerability, And Efficacy Of Voriconazole And Anidulafungin In Combination To That Of Voriconazole Alone When Used For Primary Therapy Of Invasive Aspergillosis in Pediatric Subjects Aged 2 to 17 Years

Start Date:

May 2012

Completion Date:

August 2014

IFI EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE  
ORGANO SÓLIDO



# Resitra

## *Transplant Infection Spanish Net (2003-2005)*

	KIDNEY 1240	LIVER 905	HEART 255	LUNG 155	PANCREAS 59	AUTO-BMT 500	ALLO-BMT 372	TOTAL 3487
<i>Candida</i>	10 (0.8)	15 (1.7%)	3 (1.2%)	3 (1.9%)	8 (13.6%)	1 (0.2%)	16 (4.3%)	56
<i>Asperg.</i>	3 (0.3%)	7 (0.8%)	1 (0.4%)	6 (3.9%)	1 (1.7%)	8 (1.6)	42 (11.3%)	68
<i>Fusar.</i>	-	-	-	-	-	-	6 (1.5%)	6
<i>Zygom.</i>	-	-	-	-	-	-	2 (0.5%)	2
<i>S. apios</i>	-	-	-	-	-	-	1 (0.2%)	1

# TRANSNET

(Transplant Associated Infection Surveillance Network)  
(Red Vigilancia USA: 2001-2006: 15 Centros)

*Pappas et al. CID, april 15, 2010*

## Surveillance cohort: IFI en 2001-2006 (en todos los Tx)

**1208 IFIs en 1063 TOS**

**Candidiasis: 639 (53%)**

candidemia: 64%, ITU: 11%, abdomen: 11%

C. albicans: 46%, C. no-albicans: 54% (all time)

**Aspergilosis: 227 (19%)**

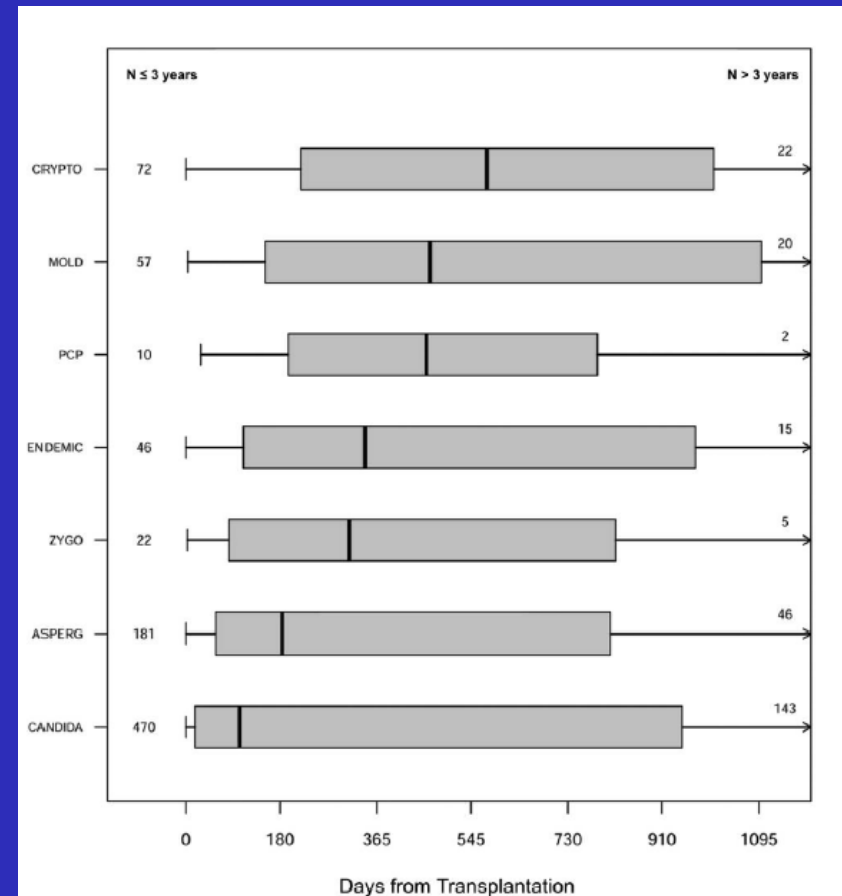
A. fumigatus: 60% Pulmonar: 78%

**Criptococosis: 97 (8%)**

SNC: 45%, pulmonar: 39%

**Hongos regionales: 64 (5,3%)**

Histoplasma: 75%



IFI type	Kidney (n = 332)	Liver (n = 378)	Pancreas (n = 128)	Lung (n = 248)	Heart (n = 99)	Small bowel (n = 22)
Candidiasis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)	48 (49)	19 (85)
Aspergillosis	47 (14)	42 (11)	6 (5)	109 (44)	23 (23)	0 (0)
Zygomycosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)
Other mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)	7 (7.1)	0 (0.0)
Unspecified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
Cryptococcosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)	10 (10)	1 (5)
Endemic mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Other yeast	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)
Unspecified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (5)

# TRANSNET

(Transplant Associated Infection Surveillance Network)  
(Red Vigilancia USA: 15 Centros)

*Pappas et al. CID, april 15, 2010*

## Incidence cohort: IFI en primer año, Tx entre 2002-2005

**16.459 Tx con seguimiento de 1 año**

**Incidencia acumulada (por año de seguimiento): 3,1%**

**Variabilidad entre centros: (1,2-6,1%)**

**Supervivencia (a 12 meses):**

**AI: 59%, Otros HF: 61%, CI: 66%, Cripto: 73%**

**Intestino: 11,6 % (1 sólo centro)**

**Pulmón: 8,6% (incl C & P)**

**Hígado: 4,7%**

**Páncreas: 4,0% (incl R-P)**

**Corazón: 3,4%**

**Riñón: 1,3%**

# Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Matched Case-Control Study to Assess Risks for Disease and Outcome

*Singh et al. JID 2009*

## Higher risk:

- Renal failure (OR: 3.17 (1.31–7.65),
- Diabetes mellitus (OR: 8.11 (2.70–24.4)
- Prior voriconazole  
and/or caspofungin use (OR: 4.41 (1.12–17.3)

## Lower risk:

- Tacrolimus (OR, 0.23 (0.09–0.57)

## Liver transplant recipients:

- More likely to have disseminated disease (p .021)
- Developed zygomycosis earlier (median, 0.8 vs 5.7 months) (p: .001).

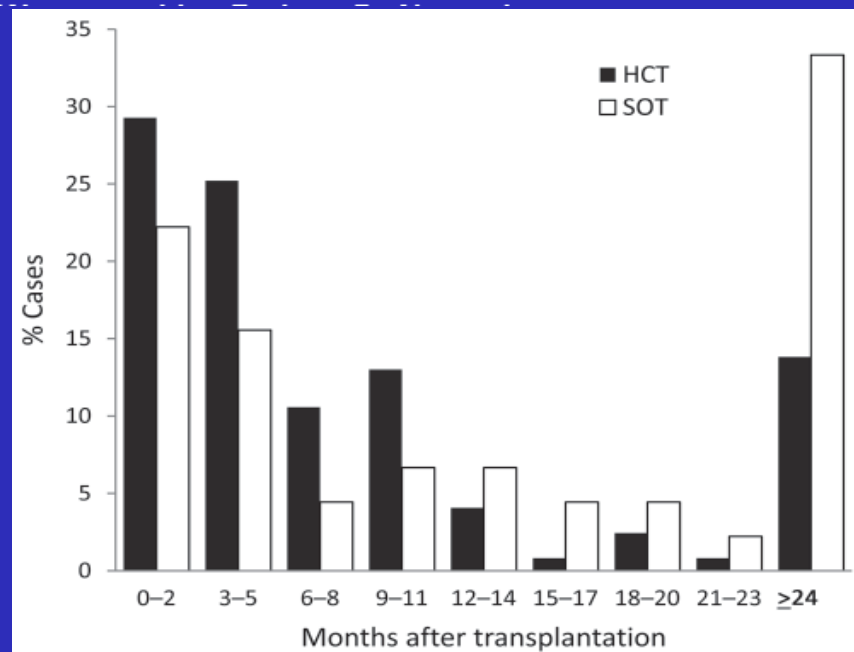
## Independently predictive of treatment failure

- Renal failure (OR, 11.3 (1.3–92.6)
- Disseminated disease (OR, 14.6 (0.03–1.55)
- Surgical resection (OR, 0.03 (0.004–0.33).

# Invasive Non-*Aspergillus* Mold Infections in Transplant Recipients, United States, 2001–2006

Table 1. Distribution of Mucorales, *Fusarium*, and *Scedosporium* organisms causing infection in HCT and SOT recipients, as detected in TRANSNET, United States, 2001–2006\*

Organism	No. (%) patients		
	HCT	SOT	Total
Mucorales	77 (62.1)	28 (62.2)	105 (62.1)
<i>Rhizopus</i> spp.	39 (50.6)	16 (57.1)	55 (52.4)
<i>Mucor</i> spp.	12 (15.6)	7 (25.0)	19 (18.1)
<i>Rhizomucor</i> spp.	7 (9.1)	0	7 (6.7)
<i>Cunninghamella</i> spp.	5 (6.5)	4 (14.3)	9 (8.6)
<i>Lichtheimia</i> spp.	3 (3.9)	0	3 (2.9)
<i>Apophysomyces</i> spp.	1 (1.3)	0	1 (1.0)
<i>Syncephalastrum</i> spp.	1 (1.3)	0	1 (1.0)
Unspecified	9 (11.7)	1 (3.6)	10 (9.5)
Genus <i>Fusarium</i>	31 (25.0)	6 (13.3)	37 (21.9)
<i>F. solani</i>	9 (29.0)	1 (16.7)	10 (27.0)
<i>F. oxysporum</i>	0	2 (33.3)	2 (5.4)
<i>F. proliferatum</i>	2 (6.5)	0	2 (5.4)
<i>F. verticilloides</i>	1 (3.2)	0	1 (2.7)
Unspecified	19 (61.3)	3 (50.0)	22 (59.5)
Genus <i>Scedosporium</i>	16 (12.9)	11 (24.4)	27 (16.0)
<i>S. apiospermum</i>	13 (81.3)	6 (54.5)	19 (70.4)
<i>S. prolificans</i>	3 (18.8)	5 (45.5)	8 (29.6)
Total	124 (73.4)	45 (26.6)	169 (100)



Crude 90-day mortality rate: 56.6%.

12-month mucormycosis CI:

0.29% for HCT

0.07% for SOT.

# Tratamiento de AI en TOS

- Inicio precoz, si sospecha clínica, en espera de pruebas diagnósticas (A-II)
- Individualizado según enfermedad de base, tipo de trasplante, tipo de infección y la inmunosupresión utilizada (A-III)

## Tratamiento de inicio

Voriconazol (A-II)

- En pacientes graves recomendable vía intravenosa
- Pasar a vía oral en presencia de insuficiencia renal
- Confirmar niveles séricos entre 2-5  $\mu\text{g/ml}$  (B-III)

Anfotericina liposomal (A-II) si:

- Riesgo de hepatotoxicidad,
- Interacción farmacológica,
- Intolerancia o alergia a los azoles

## Tratamiento de rescate

Anfotericina B complejo lipídico (A-II)

Posaconazol (B-II),

Itraconazol (B-II)

Caspofungin (B-II)

Micafungina (B-II).

Combinación (B-II)

# Tipos de profilaxis

## Profilaxis universal

Administrada a todos los pacientes

## Profilaxis selectiva

Administrada a pacientes en riesgo

# TRASPLANTE HEPÁTICO

## Profilaxis universal

LIVER TRANSPLANTATION 12:850-858, 2006

ORIGINAL ARTICLE

### Antifungal Prophylaxis in Liver Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Marlo Cruciani,<sup>1</sup> Carlo Mengoli,<sup>2</sup> Marina Malena,<sup>1</sup> Oliviero Bosco,<sup>1</sup> Giovanni Serpelloni,<sup>1</sup> and Paolo Grossi<sup>2</sup>

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2006) 25:549–561  
DOI 10.1007/s10096-006-0182-3

REVIEW

### Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients

E. G. Playford • A. C. Webster • T. C. Sorrell • J. C. Craig

[Review]  
Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients

EG Playford, AC Webster, TC Sorell, JC Craig  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2 (Status: Unchanged)  
Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

- Fluconazol, Itraconazol, Anf-B
- Profilaxis reduce:
  - Colonización
  - IFI
    - ✓ Superficial
    - ✓ Profunda
  - Mortalidad atribuible
- Profilaxis no reduce:
  - Mortalidad global
  - Tto empírico

Beneficio en *Candida* spp

No beneficio en *Aspergillus* spp



# Factores de riesgo AI en Tx. Hepático

<b>Precoz</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Esteroides en mes previo</b>	<b>0.037</b>	<b>5.9</b>	<b>1.11-31</b>
<b>Más de 5 días UCI</b>	<b>0.012</b>	<b>6</b>	<b>1.5-24</b>
<b>Insuficiencia renal post-Tx</b>	<b>&lt;0.000</b>	<b>7</b>	<b>2.6-28</b>
<b>Hemodiálisis post-Tx</b>	<b>0.008</b>	<b>7.6</b>	<b>1.7-34</b>

<b>Tardía</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Más 6 grs. de prednisona en 3º mes post-Tx</b>	<b>0.034</b>	<b>3.5</b>	<b>1.1-11.4</b>
<b>Hemodiálisis post-Tx</b>	<b>0.008</b>	<b>17.2</b>	<b>2-140</b>
<b>Insuficiencia renal post-Tx</b>	<b>0.04</b>	<b>3.36</b>	<b>1.1-10.6</b>
<b>Leucopenia post-Tx (&lt;500/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>0.001</b>	<b>5.95</b>	<b>2.1-17</b>
<b>Hepatitis virus C</b>	<b>0.001</b>	<b>5.9</b>	<b>2.1-16.7</b>

# Universal Prophylaxis With Fluconazole for the Prevention of Early Invasive Fungal Infection in Low-Risk Liver Transplant Recipients

*San-Juan et al. Transplantation 2010*

- *1010 Tx hepáticos en 12 centros (sept 2003-feb 2005)*
- *IFI en alto riesgo:*
  - *La mayoría recibieron profilaxis con L-AmB o EQ*
  - *211 Tx: incidencia IFI: 4,4%*
- *IFI en bajo riesgo (799 Tx) en primeros 90 días*
  - *11 episodios (incidencia 1,2%)*
  - *FLU: 1,9% (0,56 epis x 1000 tx-día)*
  - *No FLU: 0,84% (0,45 epis x 1000 tx-día) p: 0,36*

# Anfotericinas Lipídicas

## Profilaxis selectiva

	<b>F. riesgo</b>	<b>Pauta</b>	<b>Resultado</b>
<b>Singh</b> <i>Transplantation 2001</i>	<b>Alto riesgo</b> (Diálisis)	<b>AmBisome</b> 5 mg/kg, 4 sem.	<b>IFI: 0 % AI: 0</b> (control: 36% y 32%) (p<.05)
<b>Fortún</b> <i>JAC 2003</i>	<b>Alto riesgo</b>	<b>AmBisome</b> 1 mg/kg, 10 días	<b>IFI: 14 % AI: 5 %</b> (control: 36 % y 23 %) (p<.05)
<b>Reed</b> <i>Liver Transpl 2007</i>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Abelcet</b> 5 mg/kg, 5 días	<b>IFI: 3% AI: 0</b> (control: 16% y 3,5% (p<0,05)
<b>Singhal</b> <i>Liver Transpl 2000</i>	<b>UCI &gt;5 días</b>	<b>Abelcet</b> 1 mg, 2,5 mg, 5 mg	<b>No IFI</b>
<b>Castroagudín</b> <i>Transpl Proc 2005</i>	<b>Alto riesgo</b>	<b>AmBisome</b> 1mg/kg, 7 días	<b>Candidasis: 0</b> <b>AI: 2 casos (1 fatal)</b>
<b>Hadley</b> <i>Traspl Inf Dis 2009</i>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Ambisome 2 mg/kg</b> (35 p) <b>Fluconazol (6 mg/kg)</b> (29 p) 14 días	<b>IFI: 10 pac (5% vs 6%)</b> (9 <i>Candida</i> , 1 <i>Cryptococcus</i> ) <b>En no-IFI: Requ. antifung:</b> (23% vs 14%) (p: ns)

# Tx HEPÁTICO DE ALTO RIESGO -PROFILAXIS CON CASPOFUNGINA-

Fortún et al. *Transplantation* 2009

IFI	2/71 (2.8%)
-Infección quirúrgica por <i>Mucor</i> spp, 41 días tras administración de 21 días de caspofungina	1
-Infección quirúrgica por <i>Candida albicans</i> , 19 días tras administración de 21 días de caspofungina*	1

\* Se redujo dosis de Caspofungina (35 mg/d) desde día +5 por alteración analítica

Suspensión de caspofungina por EA clínico	0
Suspensión de caspofungina por EA analítico	6 (8.4%)

**Respuesta favorable (MITT) (objetivo primario): 63/71 (88.7%)**

# Anidulafungina en TOS

## Trasplantados incluidos en Ensayos Clínicos:

---

Reboli et al (N Engl J Med 2007):	12 TOS (7 con ANIDULA)
Krause et al (CID 2004):	? TOS
Krause et al (AAC 2004):	? TOS

## Brielmaier et al (Pharmacother 2008)

---

13 TOS con IFI	Eficacia 77%
	1 candidemia brecha (C. parapsilosis)
	No interacción
	No toxicidad hepática

## Dowell et al (J Clin Pharmacol 2007)

---

Voluntarios sanos	No interacción con Tacrólimus
	Niveles 80-120% bioequivalencia

## Dowell et al (J Clin Pharmacol 2005)

---

Estudio in vitro:	CSA no alt. Microsomal hepática
Estudio in vivo:	[ANIDULA] ↑ 22%. No toxicidad

## Dowell et al (J Clin Pharmacol 2005)

---

Voluntarios sanos	[ANIDULA] no altera [VORICONAZOL]
	No toxicidad hepática

## Dowell et al (J Clin Pharmacol 2007)

---

Insuf. hepática leve y moderada	[ANIDULA] =
Insuf. Hepática grave	[ANIDULA] ↓ ¿efecto dilucional, ascitis?

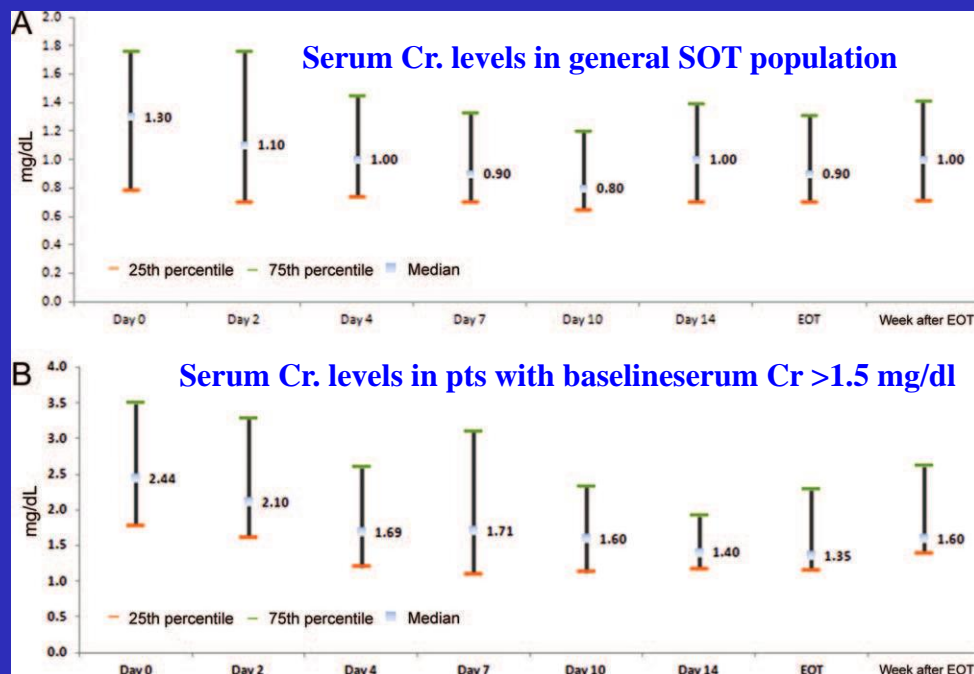
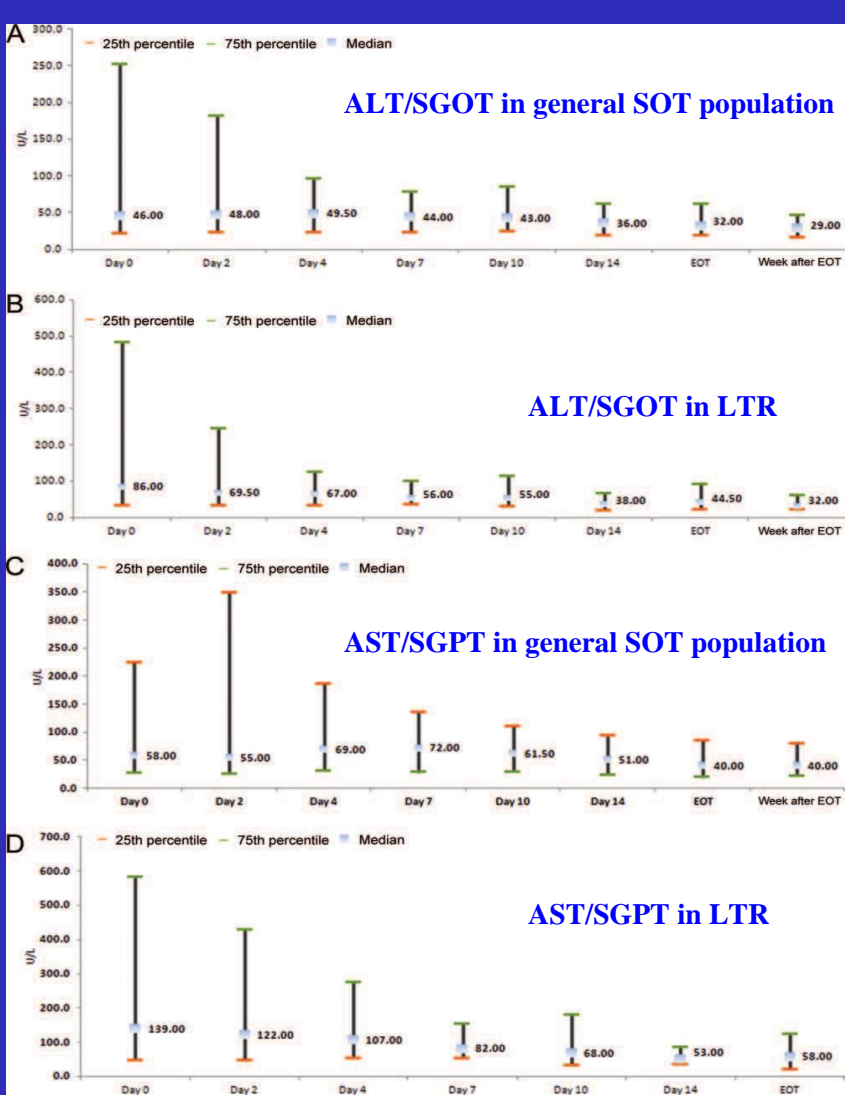
# Safety of Anidulafungin in Solid Organ Transplant Recipients

**J.M. Aguado,<sup>1</sup> E. Varo,<sup>2</sup> P. Usetti,<sup>3</sup> J.C. Pozo,<sup>4</sup> A. Moreno,<sup>5</sup> M. Catalán,<sup>1</sup> O. Len,<sup>6</sup> M. Blanes,<sup>7</sup> A. Solé,<sup>7</sup> P. Muñoz,<sup>8</sup> M. Montejo,<sup>9</sup> and the TOSCANA Study Group**

*<sup>1</sup>12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Central University Hospital, Santiago de Compostela, Spain; <sup>3</sup>Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Reina Sofía University Hospital, Córdoba, Spain; <sup>5</sup>Hospital Clinic, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>7</sup>La Fe University Hospital, Valencia, Spain; <sup>8</sup>Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain; and <sup>9</sup>Cruces University Hospital, Bilbao, Spain*

LIVER TRANSPLANTATION, June 2012

Estudio: TOSCANA



# Estudio: TOSCANA

## 86 SOT

JM Aguado et al  
Liver Transplantation June 2012

TABLE 3. Evolution of Tacrolimus Blood Levels During Anidulafungin Therapy

	Tacrolimus Blood Level (ng/mL)					
	Baseline (n = 19)	Day 2 (n = 17)	Day 4 (n = 17)	Day 7 (n = 15)	Day 10 (n = 15)	Day 14 (n = 15)
Mean ± standard deviation	10.97 ± 5.30	9.00 ± 4.68	9.40 ± 6.93	9.45 ± 5.73	8.35 ± 3.80	9.89 ± 4.88
Median (interquartile interval)	9.60 (6.50-15.60)	7.30 (5.70-9.60)	6.10 (5.20-13.60)	9.60 (3.50-14.20)	8.60 (6.50-10.70)	9.30 (6.00-12.20)

## MICAFUNGINA:

TENPIN (9463-EC-0001)

*(Liver Transplant European study into the Prevention of fungal Infection)*

## ANIDULAFUNGINA:

ESTUDIO AVALTRA

(GESITRA Study Group)



# Factores de riesgo de AI en Tx pulmonar

<b>Precoz</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Colonización <i>Aspergillus</i> en 6 meses previos</b>	<b>0.022</b>	<b>11.24</b>	<b>1.4-89</b>

<b>Tardía</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Rechazo crónico</b>	<b>0.017</b>	<b>42.6</b>	<b>1.9-936</b>

# Tx pulmonar

## Anfotericinas inhaladas

	<b>Nº pac</b>	<b>Pauta</b>	<b>Resultado</b>
<b>Monforte 2001</b>	<b>44</b>	<b>FUNGIZ</b> 6 mg/8h, 120d 6 mg/d, indef	<b>AI: 14,4%</b> <b>(control: 33%)</b>
<b>Palmer 2001</b>	<b>51</b>	<b>ABELCET</b> 50 mg/d, 4 días 50 mg/sem, 8 sem	<b>IFI: 12%</b>  <b>Tolerancia: 98%</b>
<b>Drew 2004</b>	<b>100</b>	<b>a) ABELCET vs b) FUNGIZ</b> a: 50 mg/sem b: 25 mg/sem	<b>IFI: 11,8% vs 14,3% (ns)</b> <b>(mayoría Candida)</b> <b>Intolerancia: 5,9% VS 12,2%</b>
<b>Lowry 2007</b>	<b>38</b>	<b>a) ABELCET vs b) FUNGIZ</b>	<b>[ ] suero &lt; 0,2 µg/ml</b>
<b>Borro 2008</b>	<b>60</b>	<b>ABELCET (+ FLU)</b> 50 mg/48 h. 4 días 50 mg/sem, 13 sem	<b>IFI: 2% (1 Aspegrgillus)</b>  <b>Tolerancia: 93%</b>
<b>Monforte 2009</b>	<b>27</b>	<b>AMBISOME</b> 25 mg/ 3 x sem, 60 d 25 mg/ sem , 180 d	<b>IA: 0 (4 colon.)</b> <b>Scedosporium: 1</b> <b>[ ] suero: 0, trazas: 1 pac</b>

# Profilaxis antifúngica en TOS

Tipo de Tx.	Profilaxis recomendada	Comentario
<b>Hígado</b>	Profilaxis selectiva a pacientes de alto riesgo con caspofungina (B-II) , anfotericinas lipídicas (B-II), micafungina (CIII) ó anidulafungina (CIII),	La duración en el estudio con caspofungina fue de 3 semanas y en los estudios con anfotericinas lipídicas es variable, entre 1 y 4 semanas (Dosis acumulada: 1-5 grs) Si no se analizan factores de riesgo de IFI, se recomienda profilaxis universal con fluconazol oral (3-4 semanas)
<b>Pulmón</b>	Profilaxis universal con anfotericinas lipídicas nebulizadas (B-II) Completar con profilaxis selectiva con voriconazol oral en los casos de colonización (pre- o post-trasplante) por <i>Aspergillus</i> spp o en rechazo crónico (B-III)	Duración de anfotericinas lipídicas nebulizadas: 6-12 meses; prolongar en casos de colonización persistente o rechazo crónico
<b>Páncreas</b>	Profilaxis universal con fluconazol (B-II) ó anfotericina liposomal (C-III)	1 ó 2 semanas; prolongar en casos de rechazo persistente o no normalización de la anastomosis, comorbilidad médica, laparotomías repetidas e infección concomitante (bacteriana o por CMV)
<b>Intestino</b>	Profilaxis universal con fluconazol (B-II) ó anfotericina liposomal (C-III)	4 semanas, hasta curación de anastomosis y ausencia de rechazo. Prolongar si disfunción del injerto, rechazo o sospecha de fístula
<b>Cardiaco</b>	En ausencia de factores de riesgo: no profilaxis En presencia de: reintervención quirúrgica, enfermedad por CMV, hemodiálisis ó colonización ambiental por <i>Aspergillus</i> spp, valorar azoles con actividad anti- <i>Aspergillus</i> (itraconazol, voriconazol o posaconazol)(C-III)	En los casos de utilización de azoles la duración recomendable es de 3 meses; prolongar a 6 meses en los casos de rechazo.
<b>Renal</b>	No profilaxis (D-III)	

(\*) Uno de los siguientes factores: diálisis, retrasplante o hepatitis fulminante, ó dos ó más de los siguientes factores: aclaramiento de creatinina <50 ml/min, transfusión intraoperatoria de >40 unidades de hemoderivados, coledocoyeyunostomía en Y de Roux, >3 cultivos de vigilancia peritrasplante positivos para *Candida* spp (esputo, faringe, recto, drenajes, orina...), reintervención.

IFI EN PACIENTES QUE RECIBEN  
TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

# Terapias biológicas

Producto biológicamente derivado que incluye:

- Anticuerpos monoclonales
- Análogos de receptores
- Moléculas quiméricas pequeñas que se unen o semejan receptores moleculares

## Infectious Complications Associated with Monoclonal Antibodies and Related Small Molecules

Edsel Maurice T. Salvana<sup>1,2,3</sup> and Robert A. Salata<sup>1\*</sup>

*Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Department of Medicine, University Hospitals Case Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio<sup>1</sup>; Institute of Molecular Biology and Biotechnology, National Institutes of Health, University of the Philippines, Manila, Philippines<sup>2</sup>; and Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of the Philippines College of Medicine and the Philippine General Hospital, Manila, Philippines<sup>3</sup>*

Review

Rev Iberoam Micol. 2009;**26(3)**:175–183

### Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies

Wagner L. Nedel<sup>a</sup>, Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>b</sup> and Alessandro C. Pasqualotto<sup>c,d,e,\*</sup>

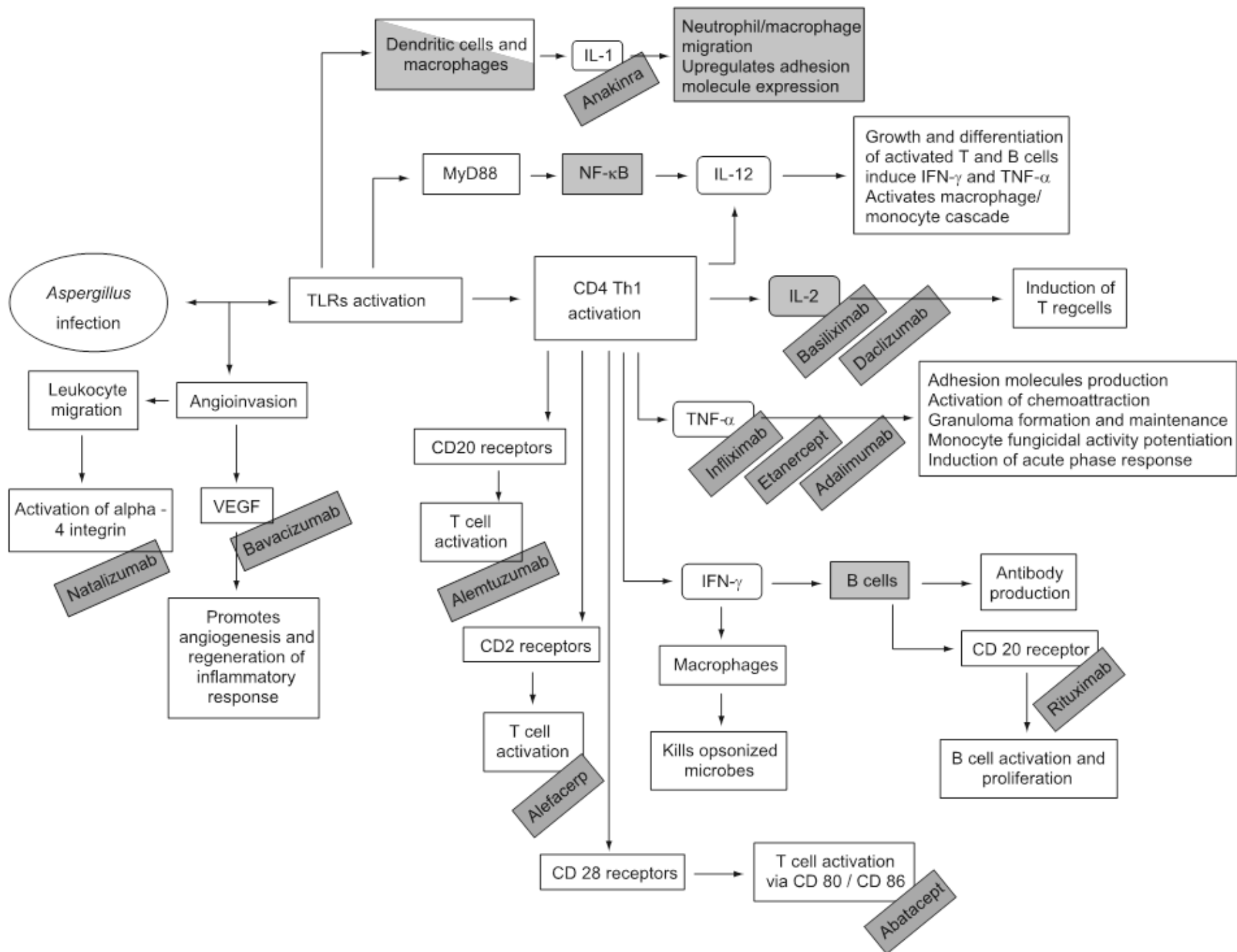
<sup>a</sup> Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup> The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, USA

<sup>c</sup> Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Santa Casa-Complexo Hospitalar, Porto Alegre, Brazil

<sup>d</sup> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasília, Brazil

<sup>e</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil



# Nuevas Dianas Terapéuticas

**Receptores Factor Crecimiento Epidérmico (EGFR)**

**Inhibidores actividad tirosin quinasa**

**BCR-ABL**

**M-TOR**

**TNF-alfa**

**Integrinas**

**CD20, CD33, CD52**

**Factor Crecimiento Vasculo Endotelial (VEGF)**



**Table 1**

Monoclonal antibodies and risk for invasive aspergillosis.

Risk definitively increase	Risk may be increased	Risk is increased when associated with another immunosuppressors	Theoretical risk but no conclusive evidence
Infliximab Etanercept Alemtuzumab	Rituximab Adalimumab Abatacept	Basiliximab Daclizumab	Anakinra Alefcept Natalizumab Efalizumab Bevacizumab

**Table 2**

Additional risk factors for invasive aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies.

Underlying haematological malignancy
Chemotherapy-induced neutropenia
Therapy with corticosteroids for GVHD
Receipt of other immunosuppressive drugs following transplantation

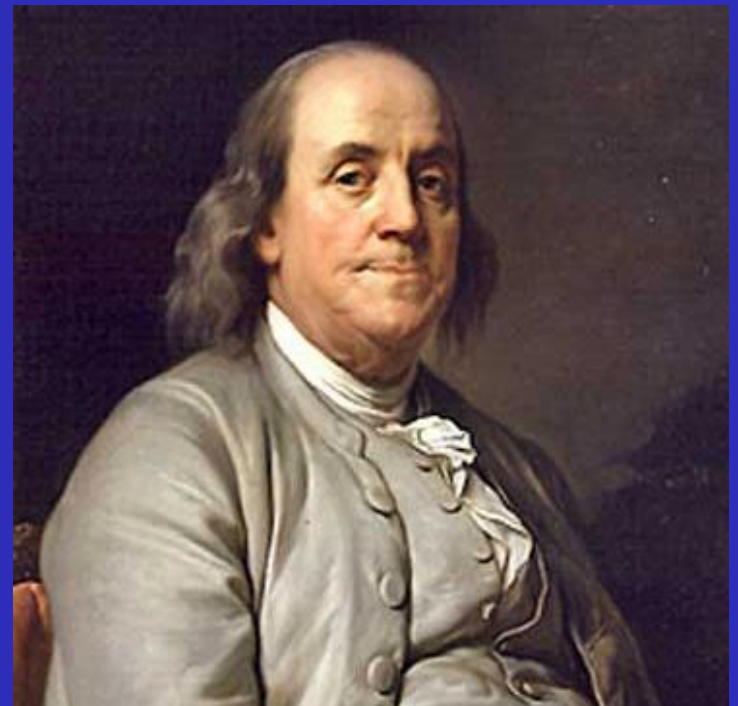
*“La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda.”*

*Voltaire (1694-1778) Filósofo y escritor francés.*



*“El mejor médico es el que conoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas.”*

*Benjamin Franklin (1706-1790) Estadista y científico americano*







**Muchas gracias**