

CONCEPTOS DESTACADOS POR EXPERTOS

INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Coleman Rotstein

Profesor de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Toronto, Canadá.
Director de Enfermedades Infecciosas Oncológicas, Princess Margaret Hospital, Toronto, Canadá.

Dr. John Perfect

Profesor de Medicina, Genética Molecular y Microbiología; Jefe de la División de Enfermedades Infecciosas, Duke University School of Medicine, Durham, EE. UU.



CONCEPTOS DESTACADOS POR EXPERTOS

INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

CONTENIDO

Utilidad de Abelcet® en las Infecciones Fúngicas Invasivas

Dr. Coleman Rotstein
Pág. 2

Rol de los Polienos

Dr. John Perfect
Pág. 6



Dr. Coleman Rotstein
Profesor de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Toronto, Canadá.
Director de Enfermedades Infecciosas Oncológicas, Princess Margaret Hospital, Toronto, Canadá.

UTILIDAD DE ABELCET® EN LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS

Caso clínico

Presentaremos aquí el caso clínico de un varón de 58 años de edad, con leucemia mieloide aguda (LMA) en tratamiento con quimioterapia de inducción con arabinósido de citosina más daunorrubicina (7 + 3), que luego entró en remisión.

La primera quimioterapia de consolidación administrada fue de arabinósido de citosina más daunorrubicina en dosis altas, con posterior descarga en la casa; como antimicrobianos profilácticos se utilizaron ciprofloxacina, amoxicilina y fluconazol. Dos semanas des-

pués de la quimioterapia el paciente comenzó con fiebre, dolor abdominal, neutropenia profunda (recuento de glóbulos blancos [WBC] $0.1 \times 10^9/l$) y trombocitopenia ($17 \times 10^9/l$). Inmediatamente se inició la terapia con piperacilina más tazobactam y vancomicina; además, se realizó una tomografía computarizada (TC) de abdomen, donde se constató apéndice inflamado.

Se procedió a hacer una apendicectomía laparoscópica ya que el apéndice estaba perforado (Figura 1).



Figura 1. Tomografía computarizada abdominal donde se observa la inflamación del apéndice.

En el posoperatorio se constató dolor abdominal continuo y estado febril. Luego del análisis se llegó a la conclusión de que el paciente experimentaba mucormicosis del apéndice, por lo que se

inició tratamiento con Abelcet® 5 mg/kg/día intravenoso (IV).

En la siguiente TC de abdomen, realizada a los 10 días del posoperatorio, se observó empeoramiento (colitis) que

involucraba el colon derecho y el colon transverso, con gran acumulación de líquido en el flanco derecho, por lo que se aumentó la dosis de Abelcet® a 7 mg/kg/día (IV) (Figura 2).

Figura 2. Tomografía computarizada donde se observa inflamación del colon derecho con acumulación de líquido.



El paciente tenía un catéter de drenaje percutáneo y se realizó cultivo de *Rhizopus microsporus* ya que permanecía neutropénico y trombocitopénico, con do-

lor continuo en el cuadrante inferior derecho y drenaje en su lugar.

Debido a la falta de mejoría, 14 días después de la laparotomía exploratoria en

la que se realizó hemicolectomía derecha (neutropenia y trombocitopenia en curso), se encontró una masa de hifas (absceso de *Mucor*) (Figura 3).

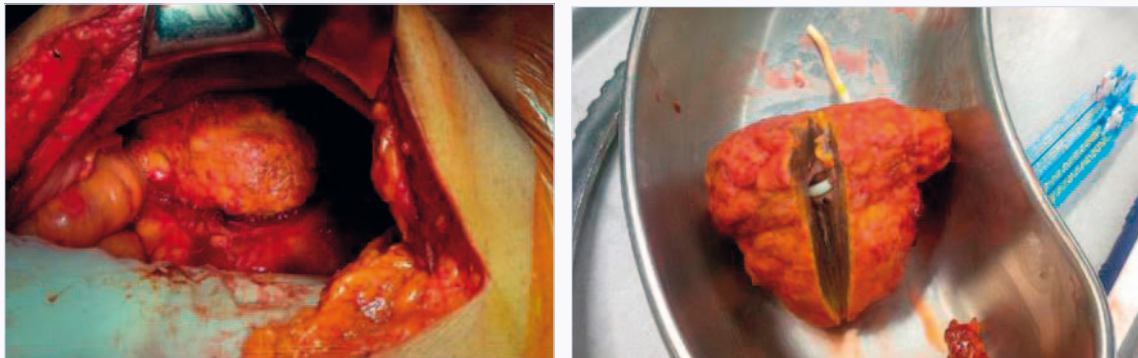


Figura 3. Laparotomía exploratoria donde se encuentra la masa de hifas.

Se procedió a la suspensión de posaconazol 400 mg dos veces por día, y se añadió Abelcet® 7 mg/kg/día (IV). Posteriormente, hubo recuperación de la médula ósea.

Se continuó con Abelcet® durante un total de 54 días hasta que se produjo algún deterioro renal. El posaconazol se mantuvo hasta que el paciente recibió un trasplante de células hematopoyéticas (HSCT) 7 meses después, sin recidiva.

Observación: El paciente había estado comiendo nueces naturales y granos, por lo que podría haber ingerido el hongo de esa manera.

¿Por qué estos pacientes son susceptibles a las infecciones fúngicas invasivas (IFI)?

Hay factores de riesgo en los pacientes que los hacen susceptibles a las IFI; entre estos factores se destacan disminución de las defensas celulares y factores predisponentes extrínsecos. También, los defectos inmunológicos celulares predisponen a las infecciones por hongos, como por ejemplo:

- Neutropenia
- Función macrófaga alveolar deficiente
- Disfunción de linfocitos T

Las infecciones fúngicas más comunes y su distribución se enumeran a continuación:

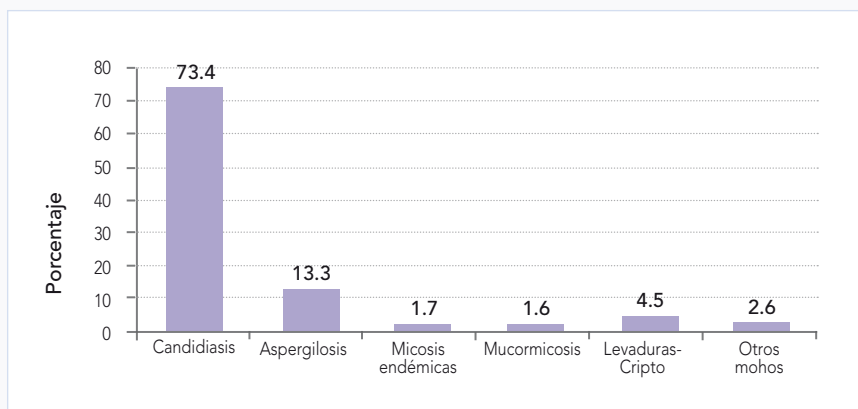


Figura 4. Las infecciones fúngicas más comunes, según el Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance® registry 2004-2008 (7526 IFI en 6845 pacientes).

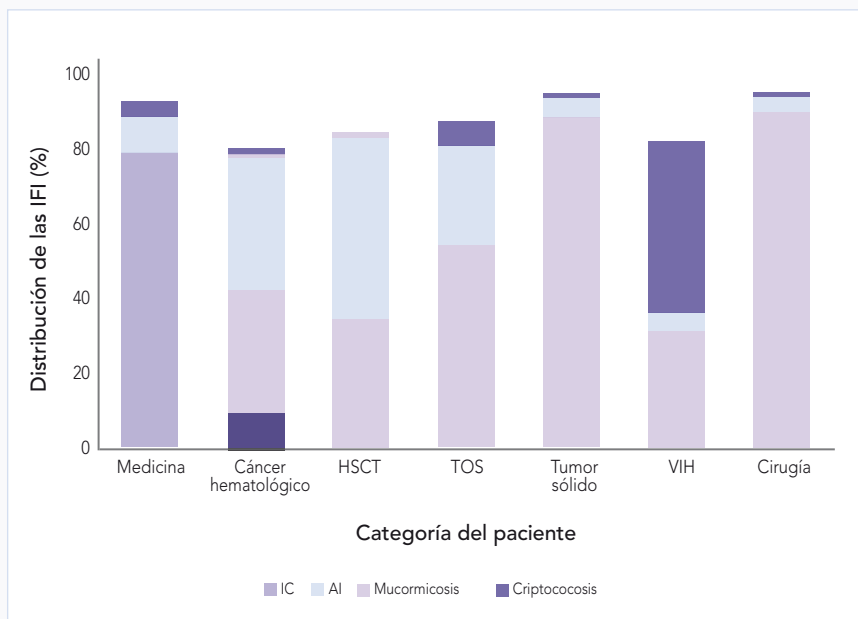


Figura 5. Distribución de las infecciones fúngicas invasivas según la categoría del paciente.

HSCT, trasplante de células madre hematopoyéticas; TOS, trasplante de órgano sólido; IC, inmunocomprometido; AI, aspergilosis invasiva.

Tabla 1. Algunos de los patógenos fúngicos que causan IFI y que con mayor frecuencia complican los trastornos de inmunodeficiencia.

	Fagocitos (macrófagos)	Anticuerpo	Inmunidad mediada por células
Hongos			
<i>Candida</i> sp.			
Sistémica	++		
Crónica mucocutánea			+++
<i>Aspergillus</i> sp.	+++		
<i>Mucor-Absidia-Rhizopus</i>	+++		
<i>Cryptococcus neoformans</i>			+++
<i>Coccidioides immitis</i>			+++
<i>Histoplasma capsulatum</i>			+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>			+++

Entre los factores predisponentes extrínsecos para la aparición de las IFI se encuentran:

- Uso de agentes antibacterianos de amplio espectro - presión selectiva sobre la microflora residente con colonización por *Candida* y *Aspergillus* (neutropenia prolongada y profunda).
- Contaminación ambiental: *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*.

- Inmunosupresores como corticosteroides e inhibidores de la calcineurina.
 - Función de los macrófagos
 - Función de las células T (inhibidores de la calcineurina [afectan la activación y proliferación de células T]).
 - Esteroides (producen linfocitopenia y afectan al macrófago alveolar).
- Entre los criterios para diagnosticar la enfermedad

fúngica invasiva probable, se considera la presencia de un factor de riesgo, un criterio clínico y un criterio micológico.

Entre los factores del hospedero se pueden mencionar: el antecedente reciente de neutropenia ($< 0.5 \times 10^9$ neutrófilos/l [< 500 neutrófilos/mm³] durante > 10 días), que está relacionada temporalmente con el inicio de la enfermedad fúngica, la recepción de un trasplante alogénico de células madre, el uso prolongado de corticosteroides (con exclusión de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis mínima media de 0.3 mg/kg/día de equivalente de prednisona durante más de 3 semanas y el tratamiento con otros inmunosupresores de células T reconocidos, tales como ciclosporina, bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), anticuerpos monoclonales específicos (tales como alemtuzumab), o análogos de nucleósidos durante los últimos 90 días.

Conclusiones

- Las IFI se presentan en ciertas poblaciones de pacientes.
- Los clínicos deben comprender los factores de riesgo predisponentes para las IFI (desregulación inmune [deficiencias inmunológicas celulares, así como el impacto de las terapias en la función inmunológica] más factores extrínsecos [dispositivos de acceso vascular, exposición al medio ambiente, etc.]).
- La IFI más común que se presenta es la candidiasis invasiva, seguida de aspergilosis, criptococosis y micosis endémicas.
- Hay avances en el diagnóstico de las IFI, por lo que el futuro es muy prometedor para los medios moleculares.



Dr. John Perfect

Profesor de Medicina, Genética Molecular y Microbiología; Jefe de la División de Enfermedades Infecciosas, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.

ROL DE LOS POLIENOS

"Cuando hablamos de la anfotericina B desoxicolato, destacamos que ya no es el tratamiento de referencia (gold standard) debido a que hay alternativas competitivas (azoles y equinocandinas). Pese a ello, los productos lipídicos de la anfotericina B han demostrado su validez".

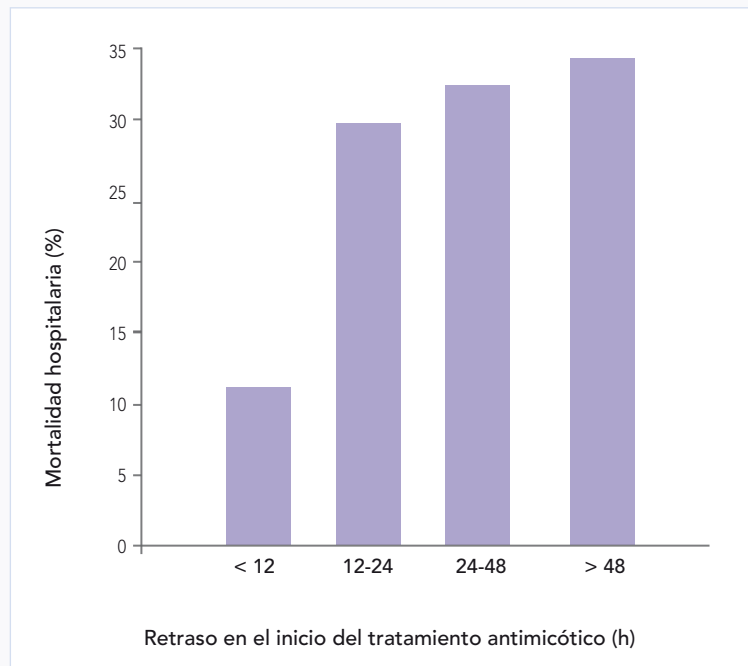
Como características muy positivas se pueden destacar:

- El espectro antifúngico más amplio.
- Fungicida (mejor en tubo de ensayo y modelos con animales).
- Farmacocinética coincidente.
- Modulación inmunológica.
- Más de 50 años de experiencia.
- No hay resistencia al desarrollo de fármacos.
- Mejor preparación (formulaciones de lípidos).
- Administración local y sistémica.

- ≤ 10 días: mortalidad 9/22 (41%) o > 10 días: mortalidad 9/10 (90%)
- Tomografía computarizada sistemática (2 días): mortalidad del 20%
- En la indicación de tomografía computarizada (7 días): 58% de mortalidad
- La tasa de supervivencia a los 90 días para la aspergilosis invasiva (AI) mejoró entre 2002 y 2004 (45%) frente al 22% en años anteriores
- En 2004-2005 el 90% de los pacientes con AI dejó el hospital

Figura 1. Impacto del diagnóstico temprano en el caso de neumonía por *Aspergillus*.

Figura 2. Mortalidad según el tiempo de inicio del tratamiento antimicótico.



Se trató a los pacientes con formulaciones lipídicas de anfotericina B como:

- Anfotericina B en complejo lipídico (5 mg/kg); respuesta parcial/respuesta completa (RP/RC) 42%; n = 130
- Anfotericina B liposomal (5 mg/kg) (Leenders, 1998); RC/RP 52%; n = 25, anfotericina B 29% (n = 28)
- Anfotericina B liposomal (4 mg/kg) (Ellis, 1998); RC/RP 58%; n = 12
- Anfotericina B en dispersión coloidal (6 mg/kg) (Bowden, 2002); RC/RP 52%; n = 50, AmBisome® 51%; n = 53

En el caso de Abelcet® (ABLC) se llevó a cabo un Programa de Intercambio Colaborativo de Investigación Antifúngica (CLEAR). En él se incluyeron 398 pacientes con AI tratados con ABLC con terapia primaria y de rescate; el 44% fue curado o mejorado y la toxicidad re-

nal fue poco frecuente. Entre las limitaciones del estudio se menciona que fue retrospectivo, los informes eran voluntarios –sujetos a posibles sesgos de selección–, había falta de criterios de respuesta definidos objetivamente y el seguimiento se limitó a la finalización del tratamiento con ABLC o al alta hospitalaria, lo que ocurriera antes.

En el caso de la candidemia, el retraso en el tratamiento es un determinante independiente de la mortalidad hospitalaria según lo que se pudo observar en un estudio realizado en 157 pacientes.

El retraso marcó una mortalidad del 33.1%, mientras que la falta de demora tuvo un 11.1% de mortalidad.

"Para un paciente gravemente enfermo con una alta carga de hongos, todavía no existe un fármaco mejor que la anfotericina B, y las formulaciones lipídicas se pueden administrar con seguridad."

BIBLIOGRAFÍA

- Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance Registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis* 73:293-300, 2012.
- Caillot D, Casanovas O, Bernard A, Guy H, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 15(1):139-147, 1997.
- Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 40:392-400, 2005.
- De Pauw B, Walsh TJ, Bennett JE, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46(12):1813-1821, 2008.
- Morrell M, Fraser V, Kollef M. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49(9):93640-93645, 2005.
- Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 37:415-425, 2003.
- Pappas PG. Amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections: results of the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), an industry-supported patient registry. *Clin Infect Dis* 40(Suppl 6):379-383, 2005.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 44:531-540, 2007.
- von Eiff C, Herrmann M, Peters G. Antimicrobial susceptibilities of *Stomatococcus mucilaginosus* and of *Micrococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 39:268-270, 1995.
- Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Ann J Med* 81:249-254, 1986.