



**Hospital Universitari**  
**Mútua Terrassa**

# CANDIDIASI INVASIVA EN PACIENT HEMATOLÒGIC

Pablo March López

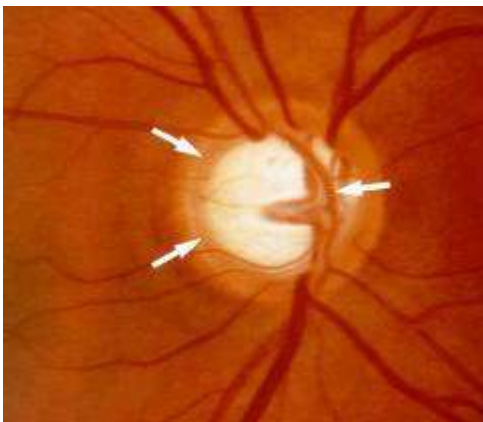
Eduard Clot Silla

Hospital Universitari Mútua Terrassa

Desembre 2013

## CAS CLÍNIC

- Home 69 anys
- Antecedents patològics
  - Glaucoma i despreniment de retina ull esquerre
  - Pendent intervenció quirúrgica



# CAS CLÍNIC

- AGOST 2010
  - Analítica pre-operatòria de rutina
  - Detecció de 69% de blasts en sang perifèrica
  - Clínica:
    - Astènia i pèrdua de 6 kg en 1 mes
  - Expl. Física:
    - Anodina

# LABORATORI

	<b>RESULTAT</b>	<b>LÍMITS DE REFERÈNCIA</b>
San—Leucòcits; c.nom.	2,81 x 10 <sup>9</sup> /L	( 4 - 10 ) x 10 <sup>9</sup> /L
Lks(San)—Neutròfils; fr.nom.	1,00%	(42 - 71) %
Lks(San)—Limfòcits; fr.nom.	15,00%	(19 - 46) %
Lks(San)—Monòcits; fr.nom.	2,00%	(3,0 - 10,3) %
Lks(San)—Cèl·lules blàstiques; fr.nom.	82,00%	-
San—Hemoglobina; c.massa	65 g/L	(130-170) g/L
San—Eritròcits; fr.vol.(“hematòcrit”)	19,60%	( 40 - 50 ) %
San—Plaquetes; c.nom.	139 x 10 <sup>9</sup> /L	( 150 - 410 ) x 10 <sup>9</sup> /L

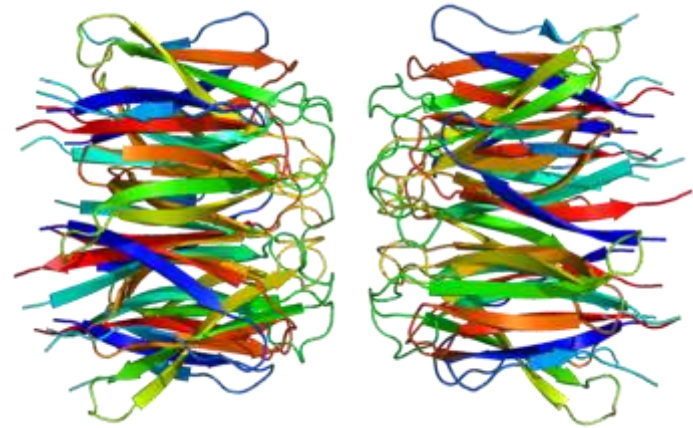
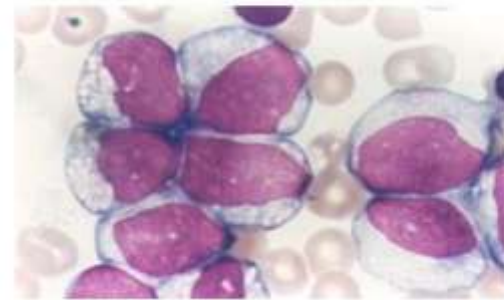
## LABORATORI

- AMO: Cel·lularitat molt augmentada amb infiltració massiva per blasts (90-95%), peroxidasa +
- IF (sp y mo): 60% cèl·lules patològiques CD34 -, que expressen positivitat per marcadors **CD45, CD13, CD33, CD117 y MPO** (cit)
- Cariotip: 47, XY, +4 [7]/ 46, XY [8]
- Biologia molecular: NPM1 mutada

# DIAGNÒSTIC

- Leucèmia mieloide aguda M1
- Trisomia del cromosoma 4
- Mutació nucleofosmina positiva

LAM M1



Nucleofosmina (NPM1)

# TRACTAMENT LAM

- Pacient menor de 70 anys
- Referència *CETLAM-LAM-2003*

- Inducció: esquema **IDICE**
- Consolidació: **MTZ + Ara-C**

# INDUCCIÓ-IDICE

- Idarrubicina: 21 mg (3 dosis)
- VP-16 (Etopòsid): 180 mg (3 dosis)
- Ara-C (Citarabina): 860 mg (8 dosis)
- G-CSF (7 dies)





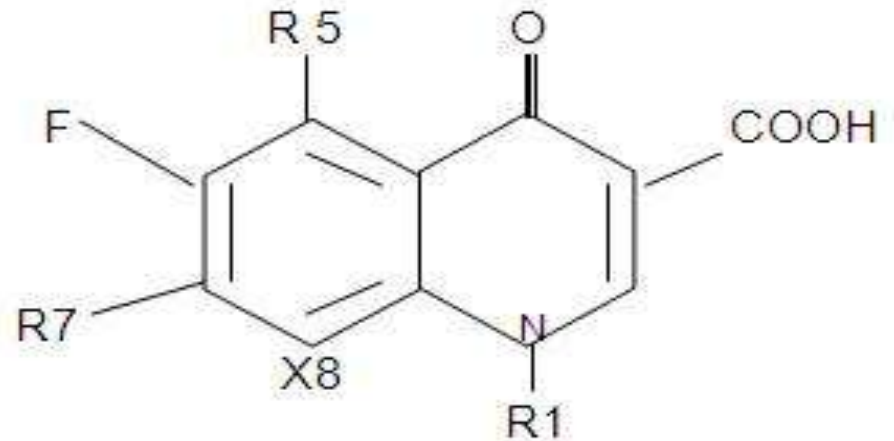
# MEDICACIÓ COMPLEMENTÀRIA



# MEDICACIÓ COMPLEMENTÀRIA

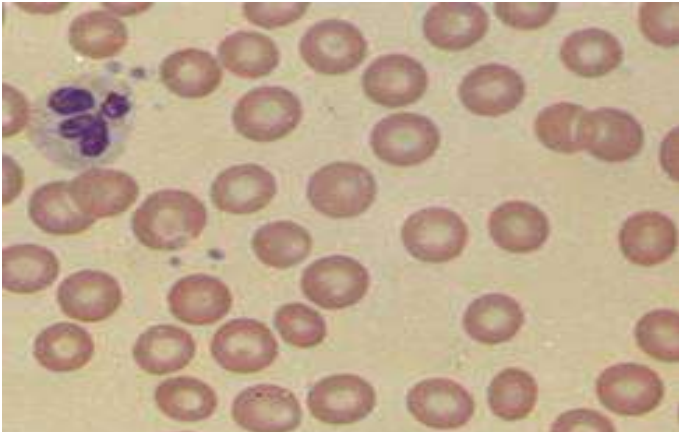


**FLUCONAZOL**  
200 mg / 24 hores



**QUINOLONA**

## COMPLICACIONS



Neutropènia febril sense focus  
aparent

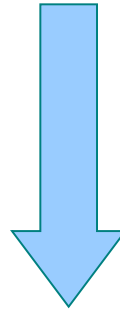


Mucositis oral grau II (OMS)

- Piperacil·lina/tazobactam 4 g / 500 mg cada 8 h
- Amikacina 15 mg/kg/24 hores

## SEGON PIC FEBRIL

- Al 2n dia d'inici d'antibioticoteràpia presenta nou pic febril



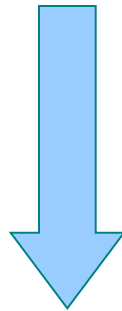
Es substitueix tractament anterior per:

**IMIPENEM 500 mg / 6 hores**

**AMIKACINA 15 mg/kg/24 hores**

## TERCER PIC FEBRIL

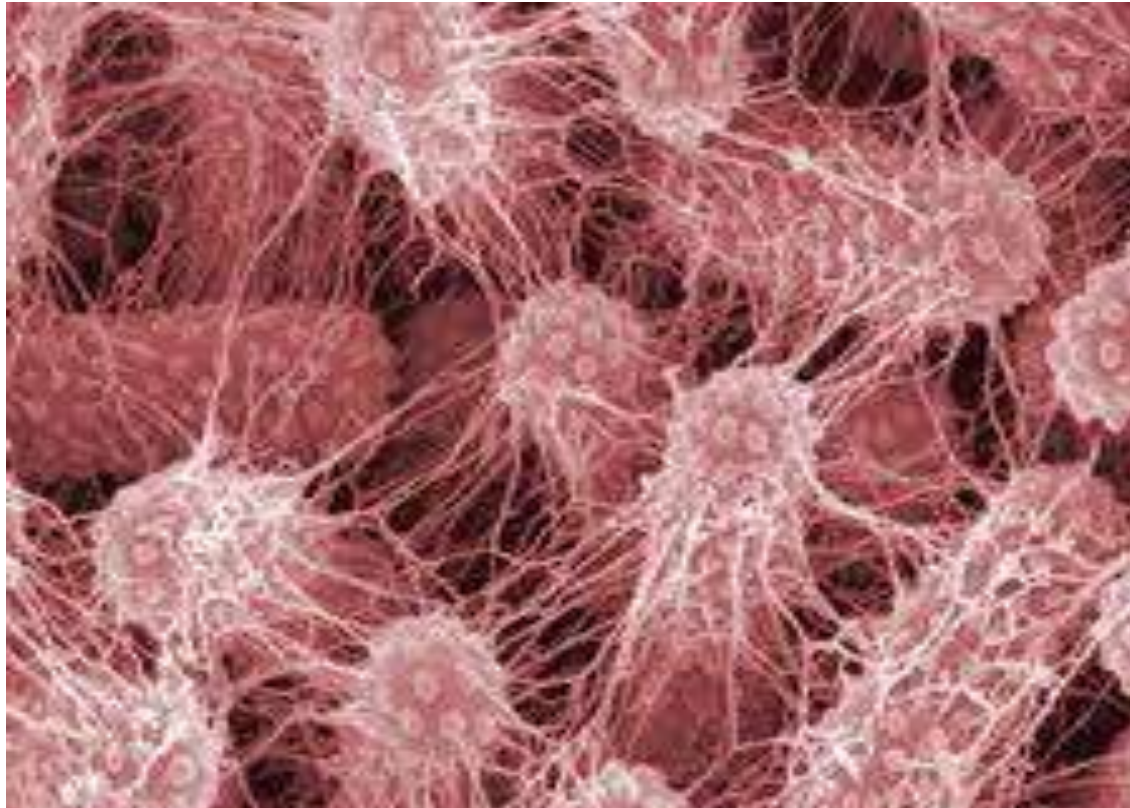
- Afebril fins 24 hores després de finalitzar antibioticoteràpia
- Nous urinocultius i hemocultius



Cobertura antibiòtics ampli espectre

- **MEROPENEM 1 g / 8 hores**
- **AMIKACINA 1 g / 24 hores**

# HEMOCULTIU POSITIU



Bacterièmia  
*Klebsiella pneumoniae*

## NOU EPISODI FEBRE

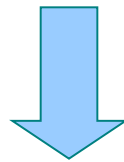
Als 5 dies d'iniciar meropenem



**AMFOTERICINA B 320 mg / 24 hores**

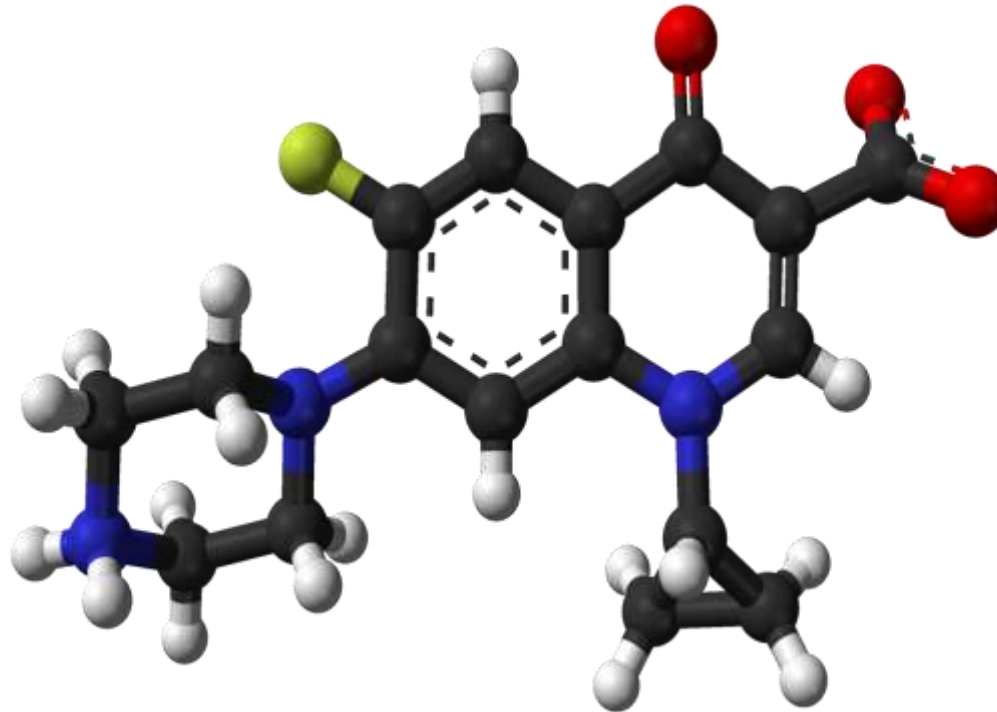


**VORICONAZOL 400 mg / 12 hores oral**



**VORICONAZOL 200 mg / 12 hores oral  
(7 dies)**

# TRACTAMENT ANTIMICROBIÀ A L'ALTA



**CIPROFLOXACINO**  
**500 mg / 12 hores**  
**14 dies**



# REMISSIÓ CITOLÒGICA

## SETEMBRE DE 2010

## CONSOLIDACIÓ MTZ + ARA-C

- Mitoxantrona : 21 mg (3 dosis)
- Ara-C (Citarabina): 870 mg (12 dosis)

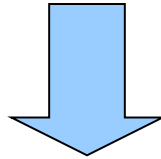


# MEDICACIÓ COMPLEMENTÀRIA

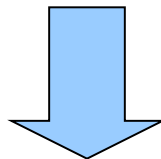


## 8 DIES POST CONSOLIDACIÓ

- Pic febril de 38 °C . Sense focalitat aparent
- Sol·licitud hemocultiu i cultiu catèter



**Piperacil·lina / tazobactam 4 g / 8 hores**  
**Amikacina 1 g / 24 hores**



**IMIPENEM 500 mg / 6 hores**

## 14 DIES POSTCONSOLIDACIÓ

- Nou pic febril (39°C)
- EF:
  - Mucositis grau III (OMS)
  - Lesions vesículo-papuloses amb halo eritematos a llengua, llavi inferior, cara i tronc
- Analítica: Anèmia, neutropènia, plaquetopènia

### **S'afegeix:**

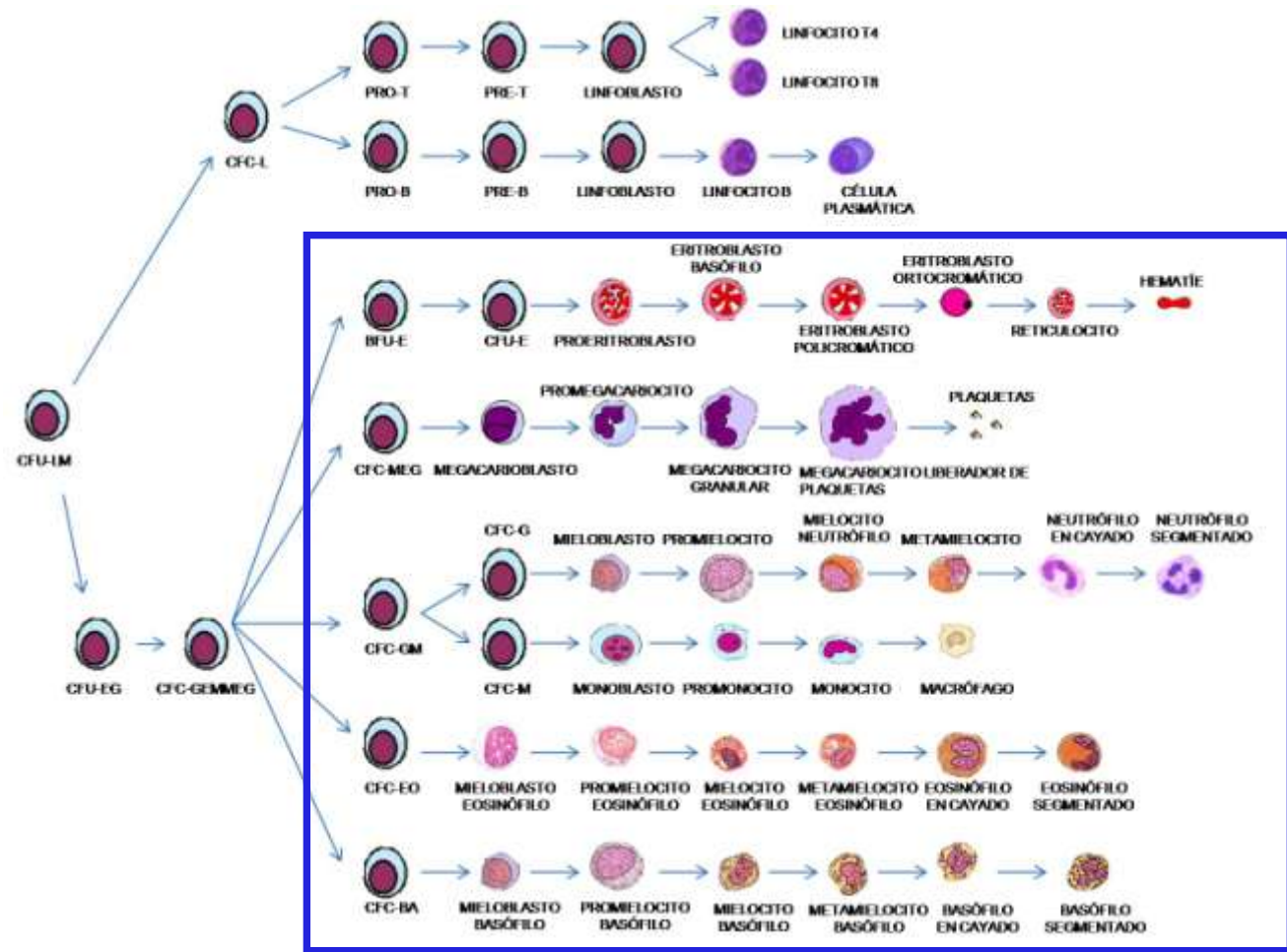
**Vancomicina 1 g/12 hores**  
**Aciclovir 300 mg / 8 hores**

**Es realitza biòpsia cutània**

## LEUCÈMIES AGUDES

- Hemopaties malignes clonals
- Proliferació descontrolada de cèl·lules immadures
- Ocupació de la medul·la òssia (MO)
- Desplaçament d'elements no neoplàsics de la MO

# LEUCÈMIA AGUDA MIELOIDE



## MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

- Citopènia d'origen tumoral:
  - Anèmia
  - Trombocitopènia
  - Neutropènia
    - Febre
- Presència de formes immadures en sang perifèrica



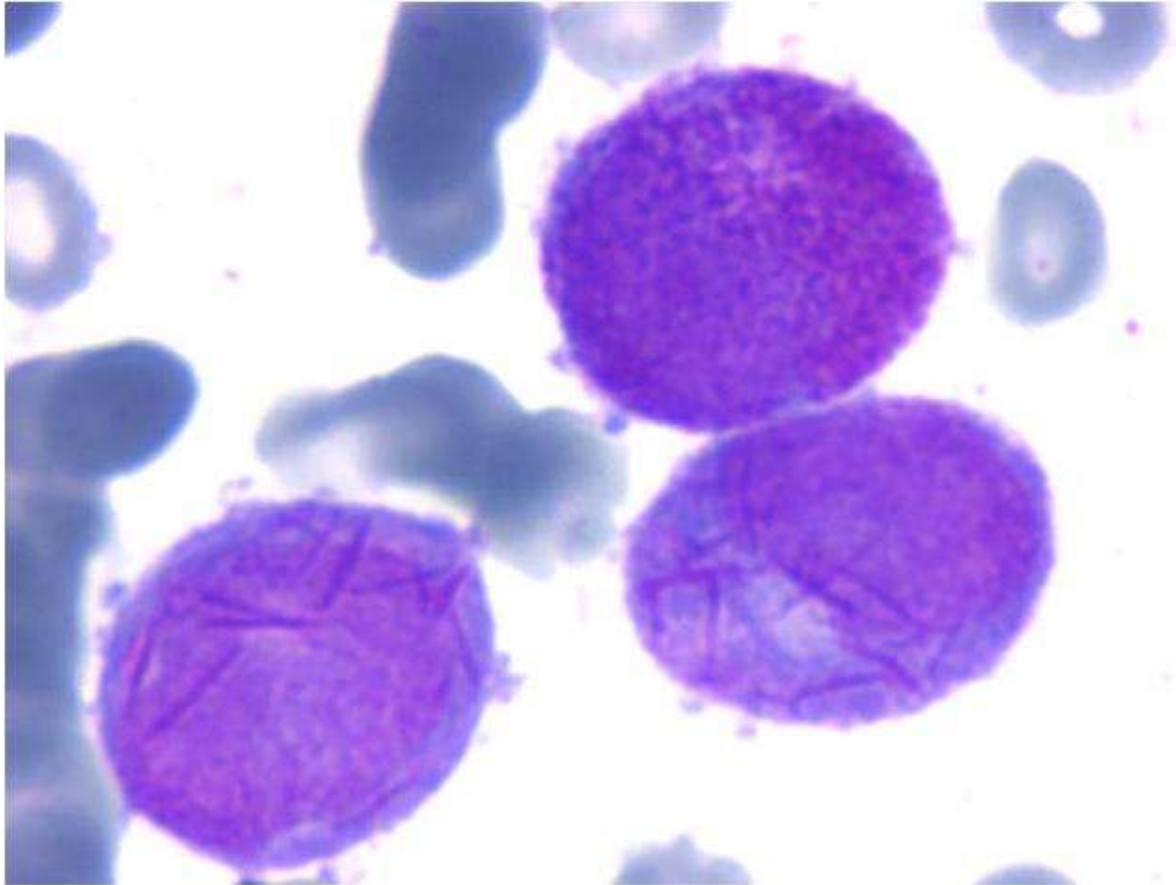
## MANIFESTACIONS CLÍNiques

- Limfadenopaties
- Alteracions bioquímiques:
  - Increment urats i LDH
- Infiltració tumoral:
  - Cutània
  - Meníngia

## DIAGNÒSTIC

- Examen de sang perifèrica i de medul·la òssia
  - Blasts  $\geq 20\%$  en MO
- Hiat leucèmic
  - Absència elements maduratus intermitjos

# DIAGNÒSTIC



**BASTONS D'AUER**

# CLASSIFICACIÓ FAB

<b><i>DENOMINACIÓ SUBTIPUS</i></b>	<b><i>CARACTERÍSTICA</i></b>
<b><i>M0</i></b>	Mínima diferenciació
<b><i>M1</i></b>	Sense maduració
<b><i>M2</i></b>	Amb maduració
<b><i>M3</i></b>	Promielocítica
<b><i>M3v</i></b>	Promielocítica microgranular
<b><i>M4</i></b>	Mielomonocítica
<b><i>M4eos</i></b>	Mielomonocítica amb eosinofilia
<b><i>M5a</i></b>	Monoblàstica
<b><i>M5b</i></b>	Monocítica
<b><i>M6</i></b>	Eritroleucèmia
<b><i>M7</i></b>	Megacarioblàstica

## TRACTAMENT LAM

- *CETLAM-LAM-2003 (< 70 anys):*
  - IDICE + MTZ-Ara-C
- *Profilaxi SNC*
- *Tractaments posteriors*
  - Segons pronòstic

## TRACTAMENT LAM

- ⇒ *Si >70 anys o no tributaris  
transplantament:*
  - CETLAM 2004 LAM > 70
  
- ⇒ *Si leucèmia promielocítica:*
  - PETHEMA LPA-2005

## TRACTAMENT LAM

### ⇒ *Si LAM secundària:*

- CETLAM per LAM y SMD de risc
  - ICE + movilització + transplantament

### ⇒ *Si LAM bifenotípica*

- IDICE-OP

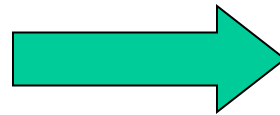
### ⇒ *Tractament de rescat*

- IDA-FLAG

# ¿QUÉ PASÓ CON NUESTRO PACIENTE?

16 dft

- Paciente Neutropénico y Febril
- Lesiones vesiculares en lengua, labio inferior, apareciendo en tronco y cara que va a más.
- STOP aciclovir



**CASPOFUNGINA**

**50 mg**

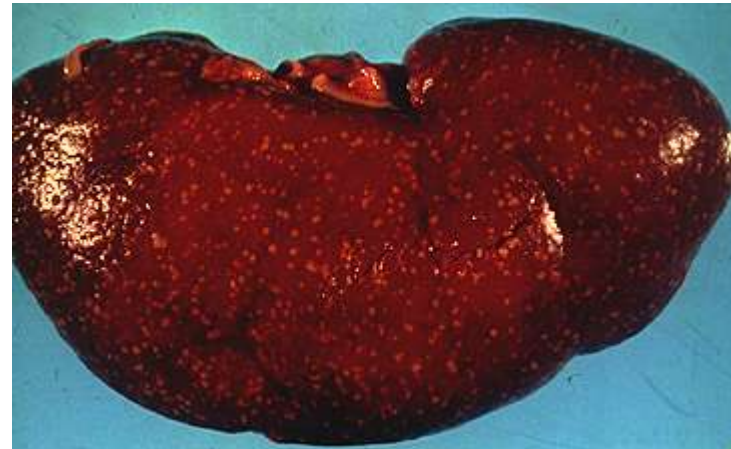


# CARACTERÍSTICAS DE CÁNDIDA

- ✓ Levaduras
- ✓ Unicelulares
- ✓ Comensal del ser humano
- ✓ *Candida albicans* la más importante

# CANDIDIASIS

- Causa más común de infecciones fúngicas en los seres humanos



- Inmunocomprometidos
- Alta mortalidad y alto coste

¿QUÉ ARMAS TENEMOS PARA COMBATIR A LA CANDIDA?



**ANTIFÚNGICOS**

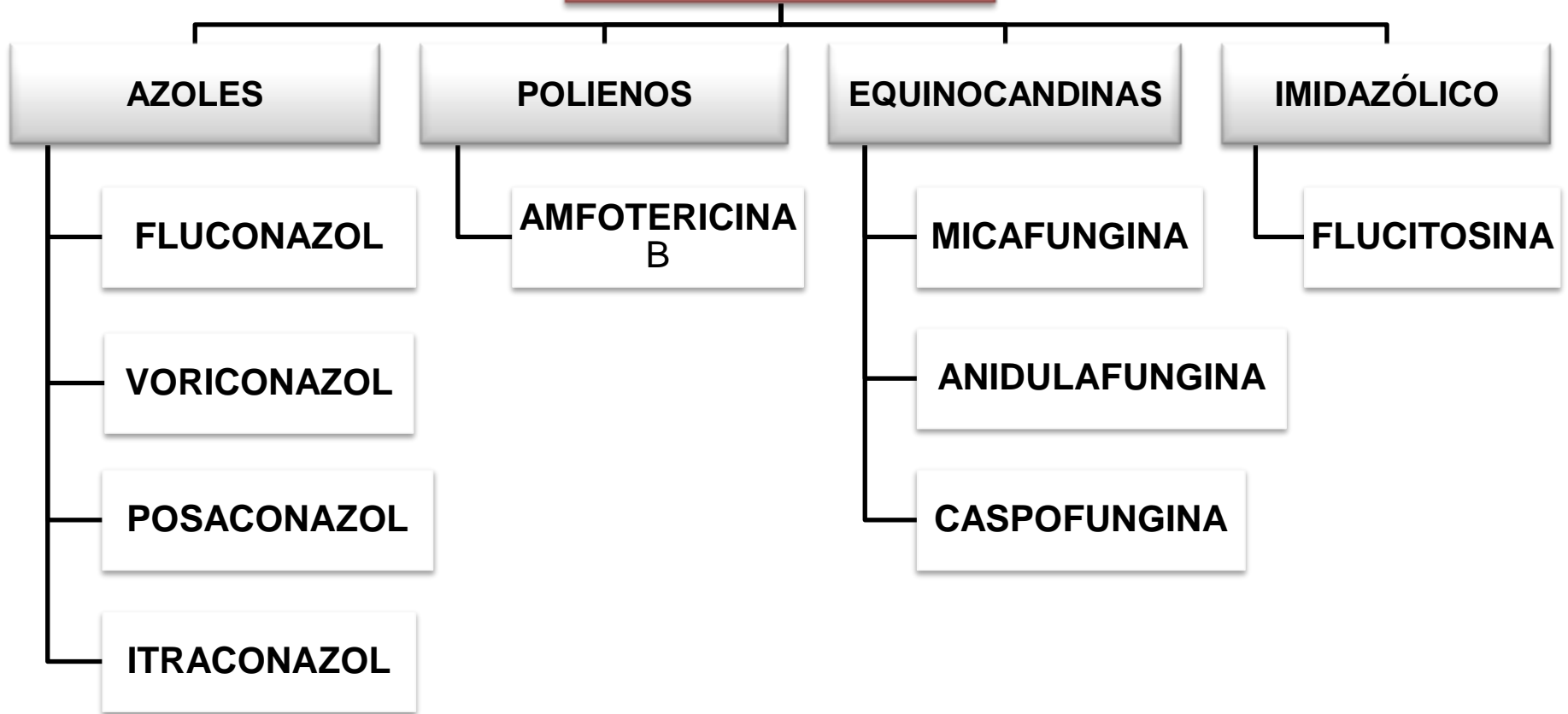


# SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA A ESPECIES DE *CANDIDA*

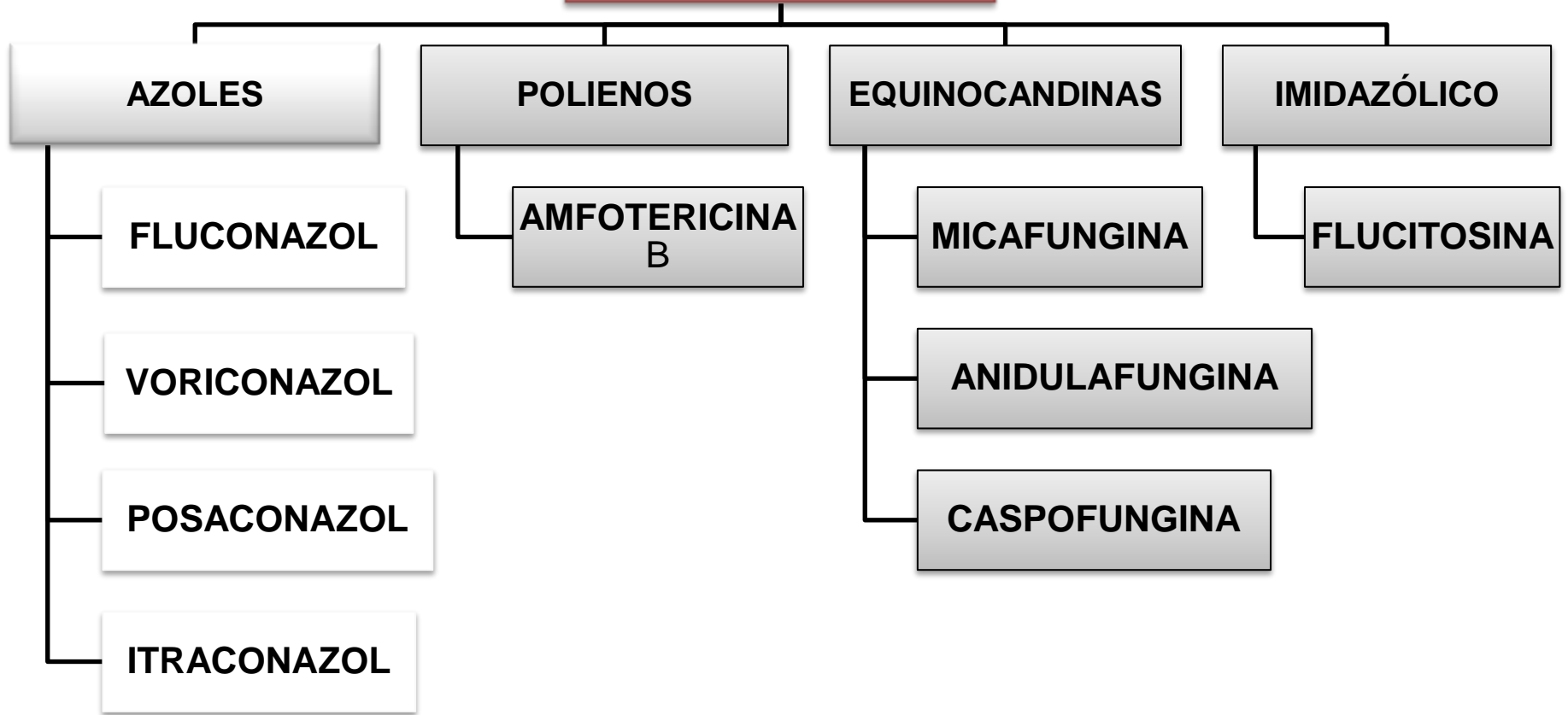
Especies	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Equinocandinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R*
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S to R	S to R	S	S to I	S to R*
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

I: susceptibilidad intermedia; NS: no susceptible; R: resistente ; S: susceptible; S-DD: susceptible dosis-dependiente

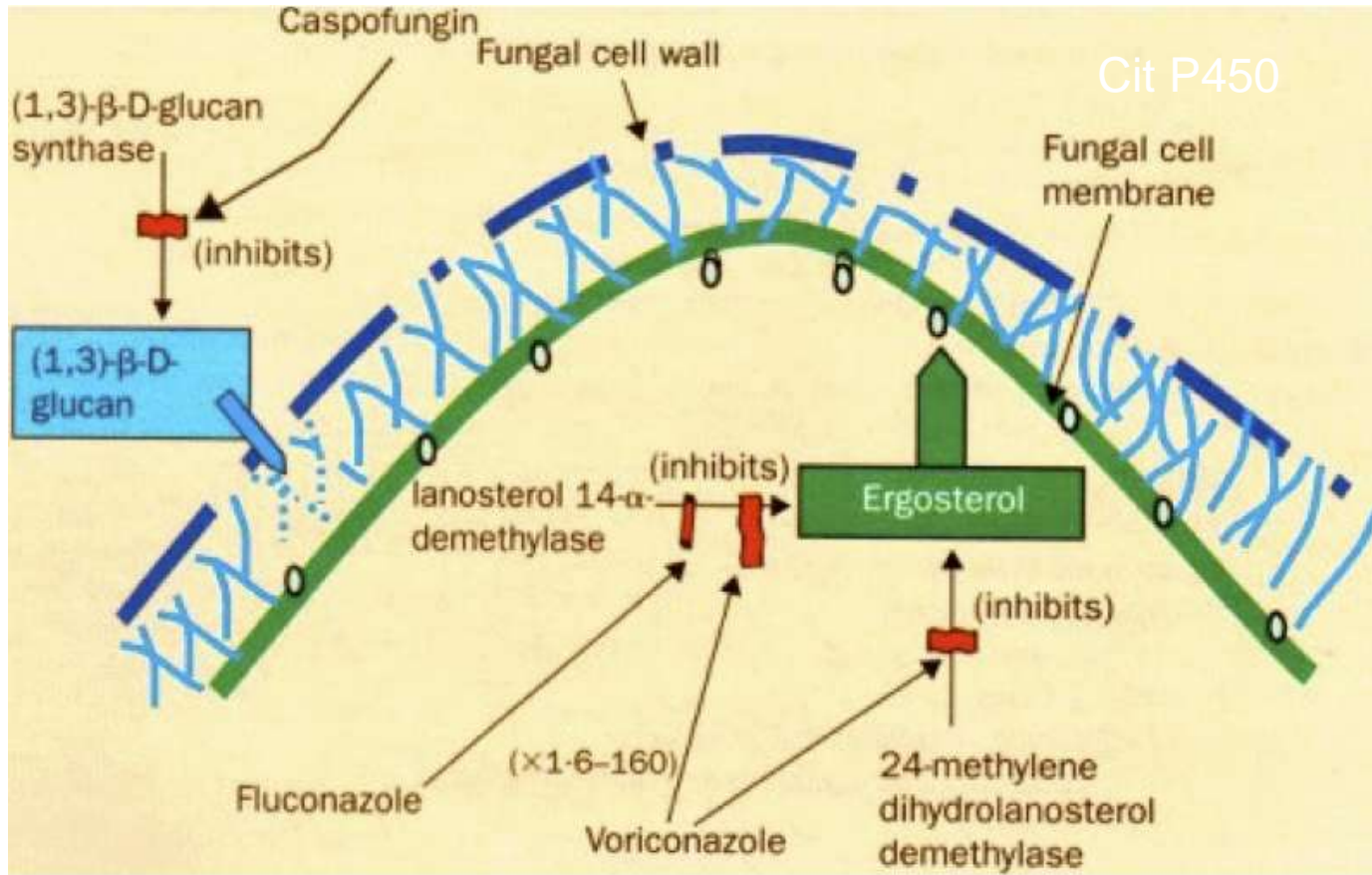
# ANTIFÚNGICOS



# ANTIFÚNGICOS



# AZOLES



# FLUCONAZOL

800mg (12mg/kg) seguido de 400 mg  
(6mg/kg)/24horas

Se absorbe prácticamente 90% vía oral, no  
afecta los alimentos.

Semivida 24 horas





# FLUCONAZOL

Actividad limitada a levaduras

Mayor penetración a líquido cefalorraquídeo y el cuerpo vítreo, se usa en infecciones del SNC e intraoculares.

Se necesita ajuste en IR.



# VORICONAZOL

## Dosis de carga:

- iv 6 mg/kg cada 12 horas dos dosis
- Oral: 400 mg cada 12 horas dos dosis

## Dosis de Mantenimiento:

- iv: 3 - 4 mg/kg cada 12 horas
- Oral: 200 mg cada 12 horas



# VORICONAZOL

Biodisponibilidad oral mas del 90%

Baja la absorción un 30% si se absorbe con alimentos ricos en grasa

Actividad contra especies de Aspergillus. Actividad mayor que fluconazol contra Candida

No se recomienda IV en IR por la ciclodextrina

Reducción en caso de IH

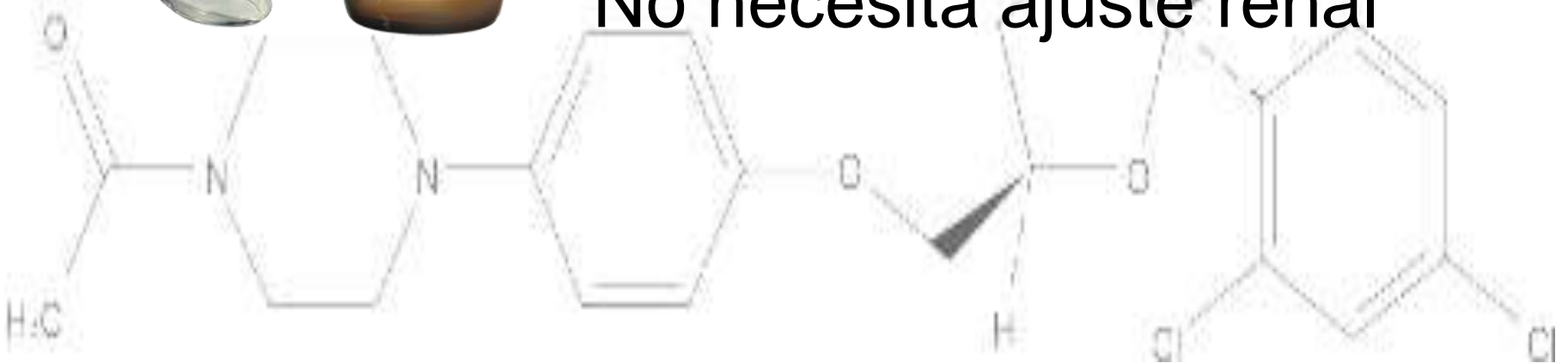


# POSACONAZOL

200mg/6h o 400mg/12h

Eliminación vía heces

No necesita ajuste renal

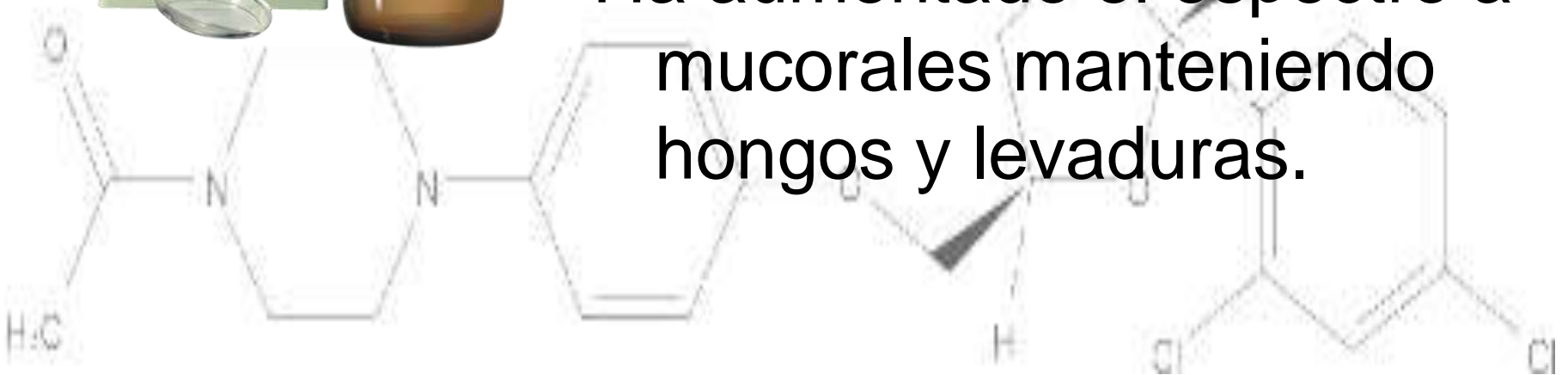


# POSACONAZOL



No está indicado en terapia primaria para candidiasis invasiva

Ha aumentado el espectro a mucorales manteniendo hongos y levaduras.

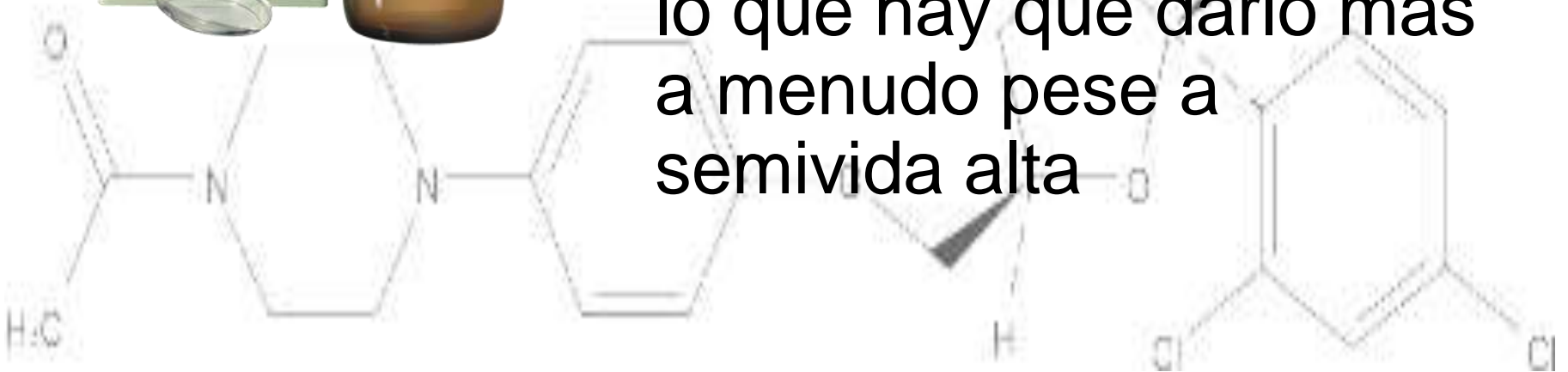


# POSACONAZOL



Solo oral y necesita la administración con comida grasa.

La absorción se satura por lo que hay que darlo mas a menudo pese a semivida alta

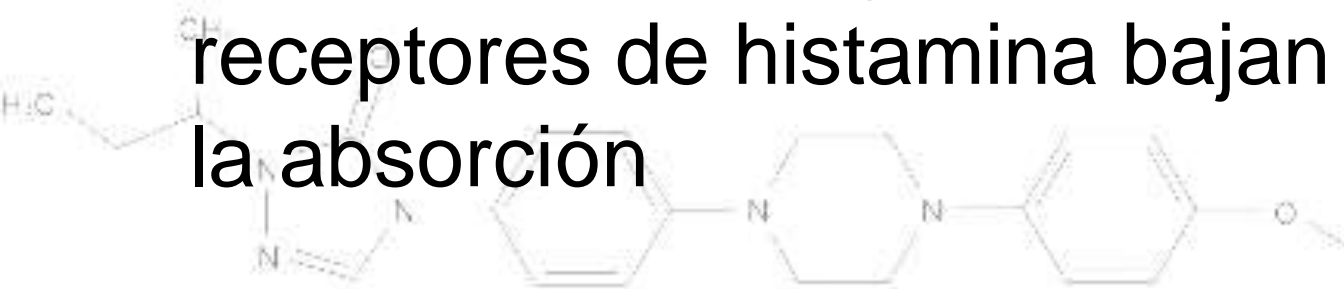


# ITRACONAZOL

200mg/8h ó 200 mg 1 ó 2 veces  
por día

Biodisponibilidad muy dispar

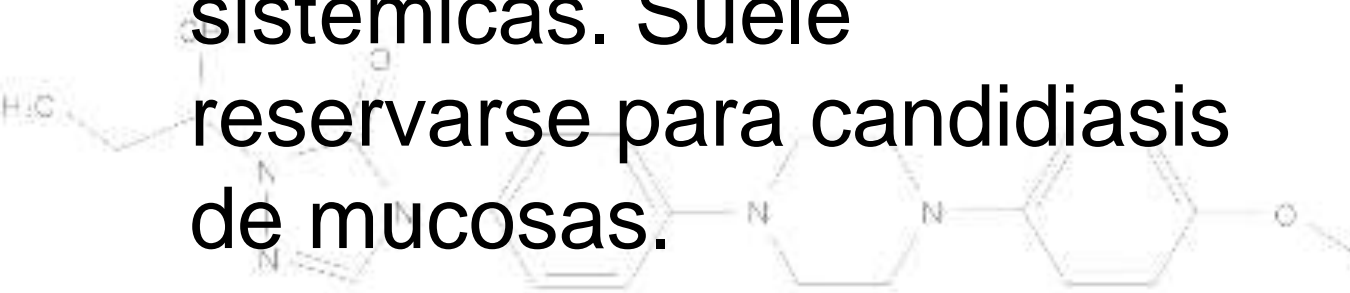
Los IBPs y los antagonistas de  
receptores de histamina bajan  
la absorción



# ITRACONAZOL

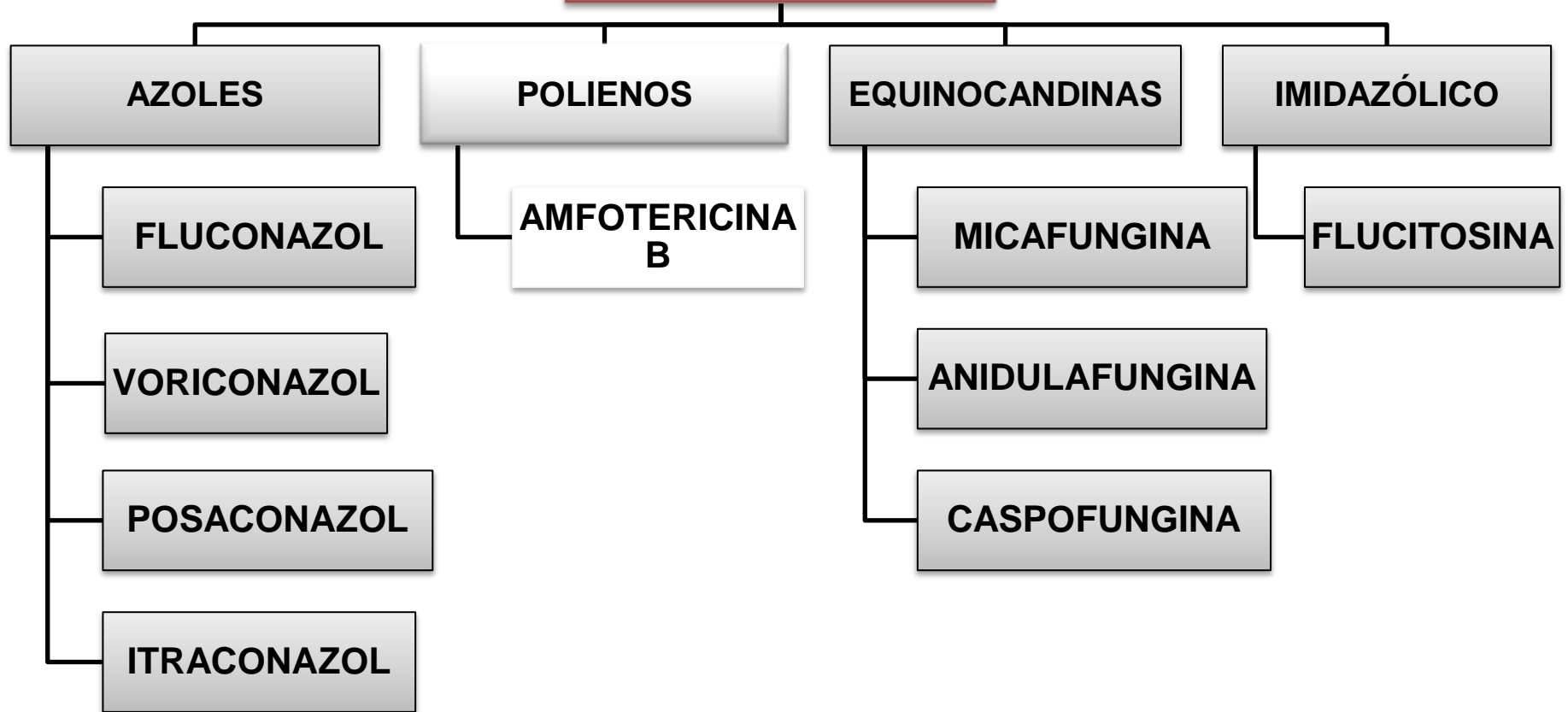
Hay pocos estudios que examinan el uso de itraconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva

No se usa en infecciones sistémicas. Suele reservarse para candidiasis de mucosas.

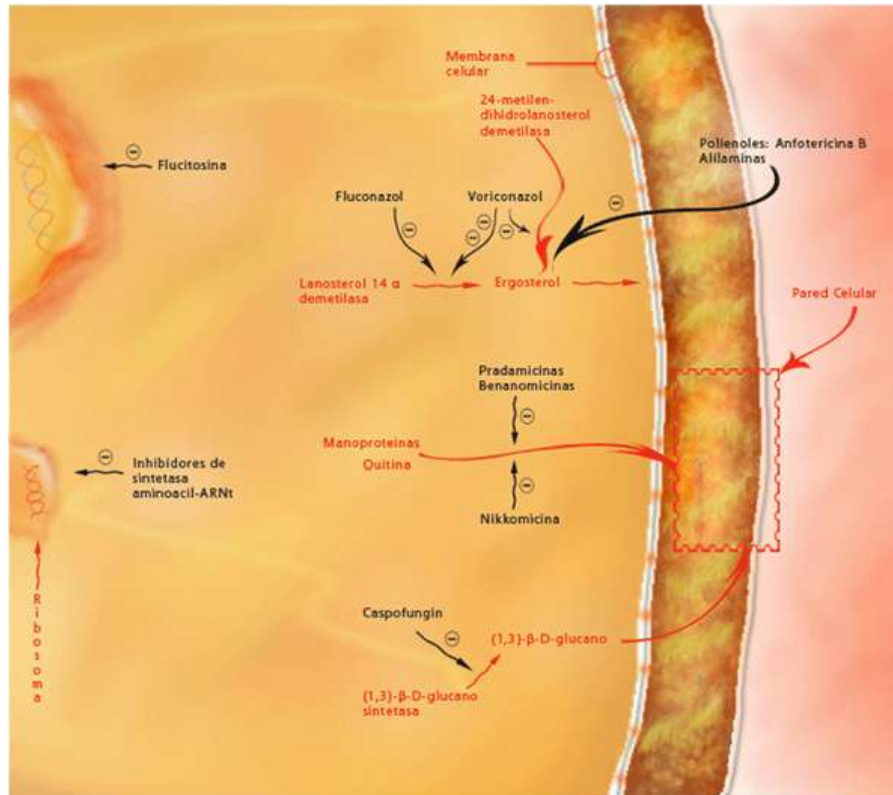




# ANTIFÚNGICOS

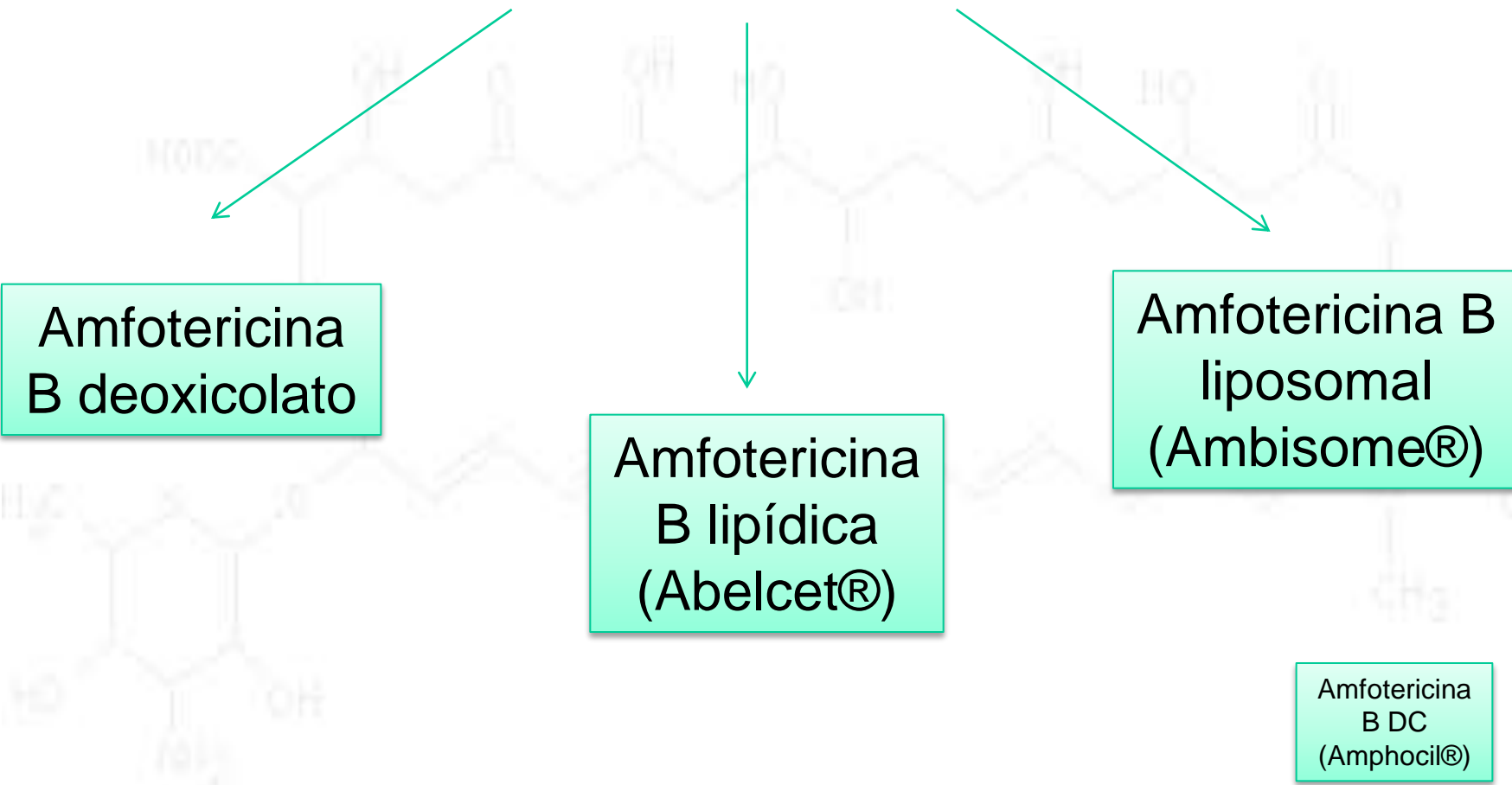


# POLIENOS



# AMFOTERICINA B

3 presentaciones



Amfotericina  
B deoxicolato

Amfotericina  
B lipídica  
(Abelcet®)

Amfotericina B  
liposomal  
(Ambisome®)

Amfotericina  
B DC  
(Amphocil®)

# AMFOTERICINA B

3 presentaciones

No hay conocimiento de que una sea mejor que la otra

Formulaciones lipídicas de Amfotericina B: 3 to 5 mg/kg iv por día

Amfotericina B desoxicolato de 0.5 hasta 1 mg/kg iv por día

Nefrotoxicidad

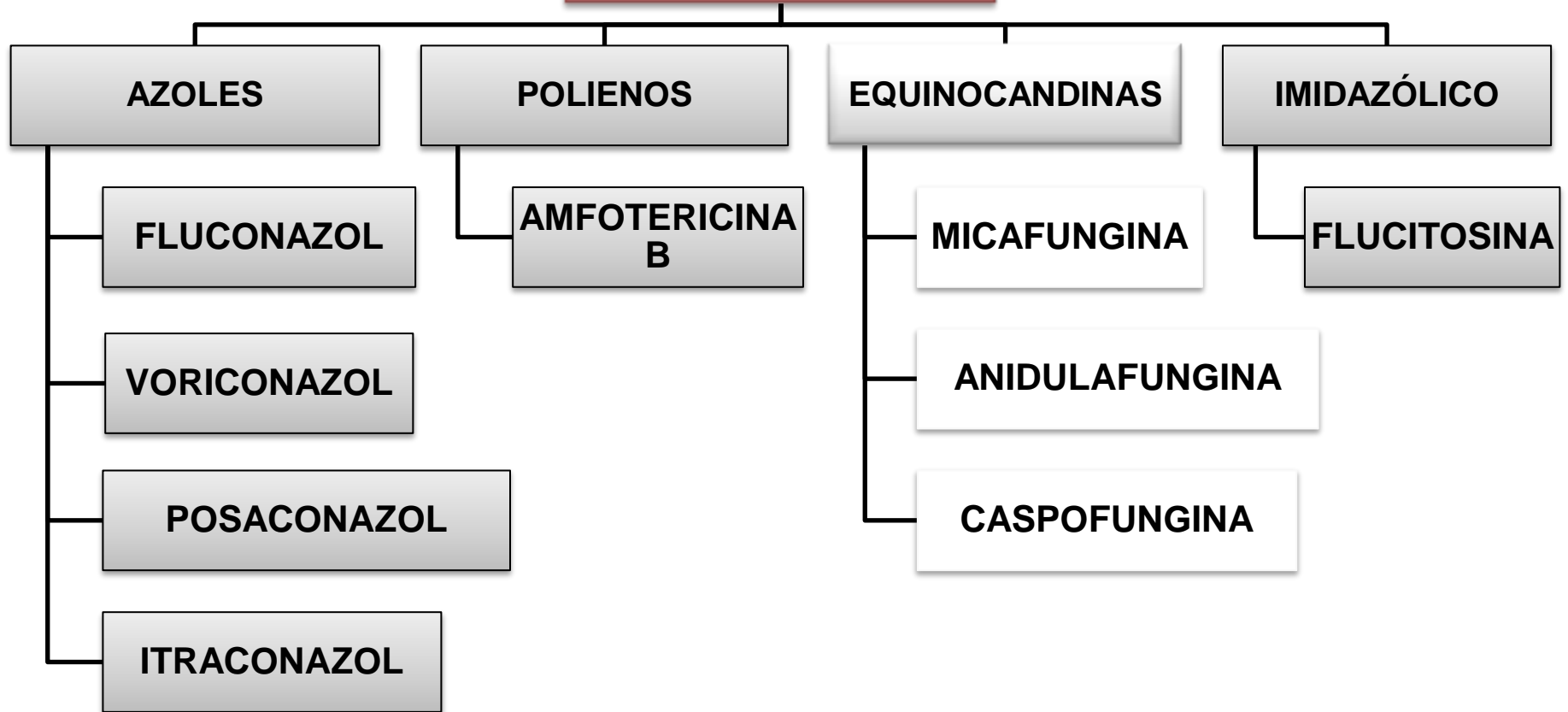


# AMFOTERICINA B

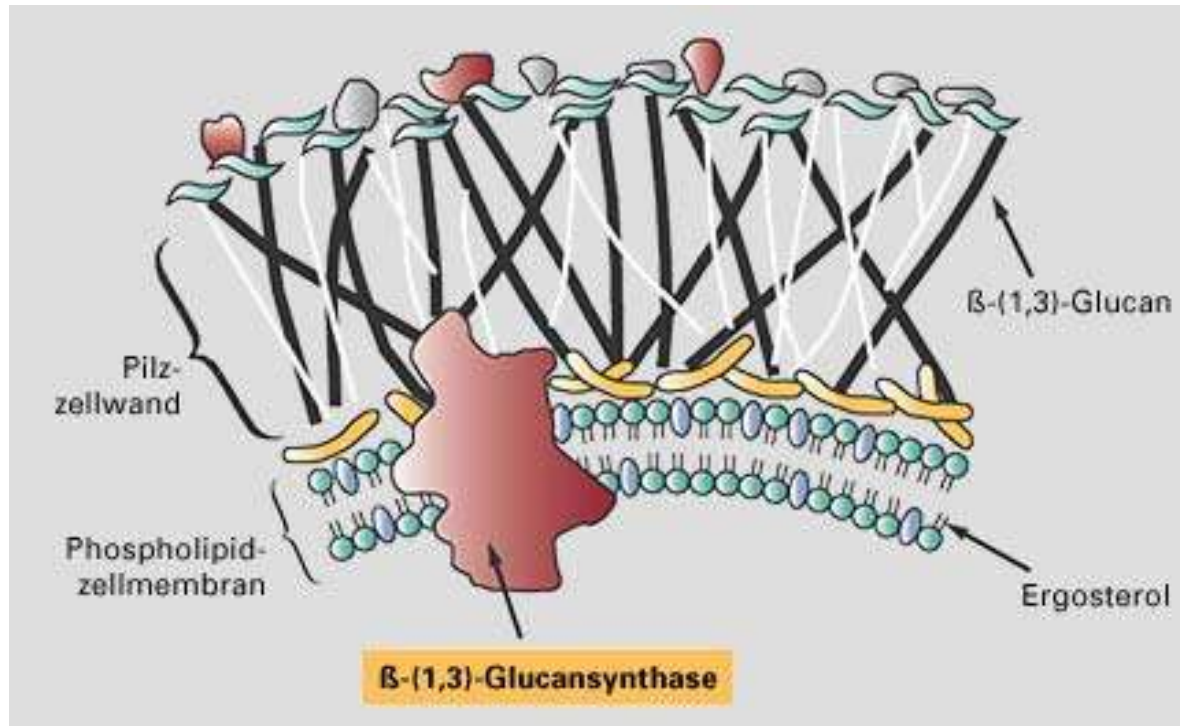
- No grandes diferencias entre Abelcet® y Ambisome®
- Abelcet® mas concentraciones en pulmón (aspergilosis pulmonar)
- Ambisome® mas tiempo en plasma (candidemia)
- Abelcet® mas económico.
- Ambisome® tiene un riesgo de nefrotoxicidad mas bajo



# ANTIFÚNGICOS



# EQUINOCANDINAS



## MICAFUNGINA/ ANIDULAFUNGINA /CASPOFUNGINA

La **micafungina** se administra a una dosis de 100 mg al día durante la candidemia; no se necesita una dosis de carga

La **anidulafungina** es dada a una dosis inicial de 200 mg en el primer día, seguido de 100 mg diarios.

La **caspofungina** es dada a una dosis inicial de 70 mg en el primer día de tratamiento, seguido de 50 mg al día; se requiere una reducción de la dosis con disfunción hepática.





# SENSIBILIDAD ANTIFÚNGICA A ESPECIES DE *CANDIDA*

Especies	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Equinocandinas
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R*
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S to R	S to R	S	S to I	S to R*
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

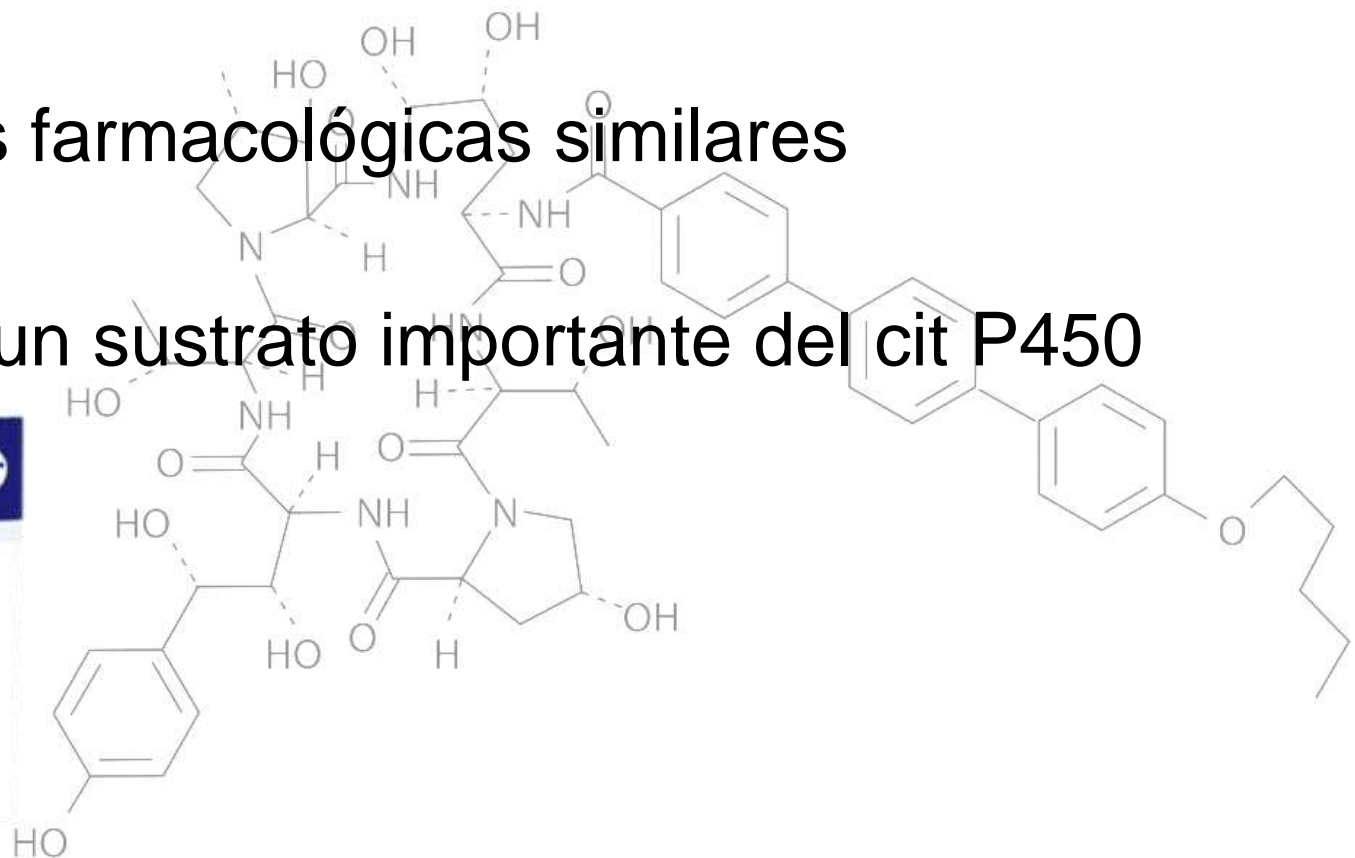
I: susceptibilidad intermedia; NS: no susceptible; R: resistente ; S: susceptible; S-DD: susceptible dosis-dependiente

## MICAFUNGINA/ ANIDULAFUNGINA /CASPOFUNGINA

Pocos efectos adversos, una vez al día solo endovenosa.

Propiedades farmacológicas similares

Ninguno es un sustrato importante del cit P450



## MICAFUNGINA/ ANIDULAFUNGINA /CASPOFUNGINA

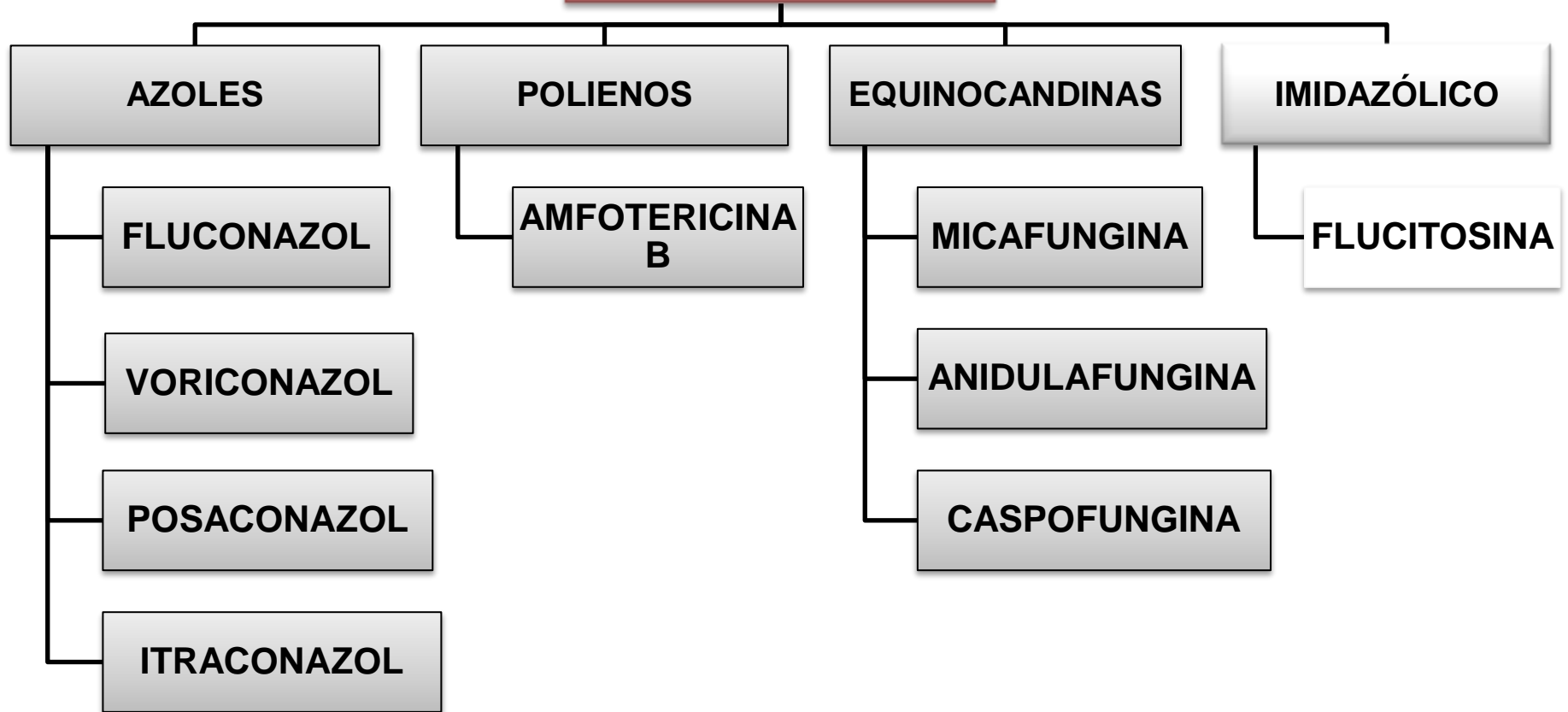
Tienen CMI muy bajas para candida

Via principal de eliminación es la degradación  
no enzimática

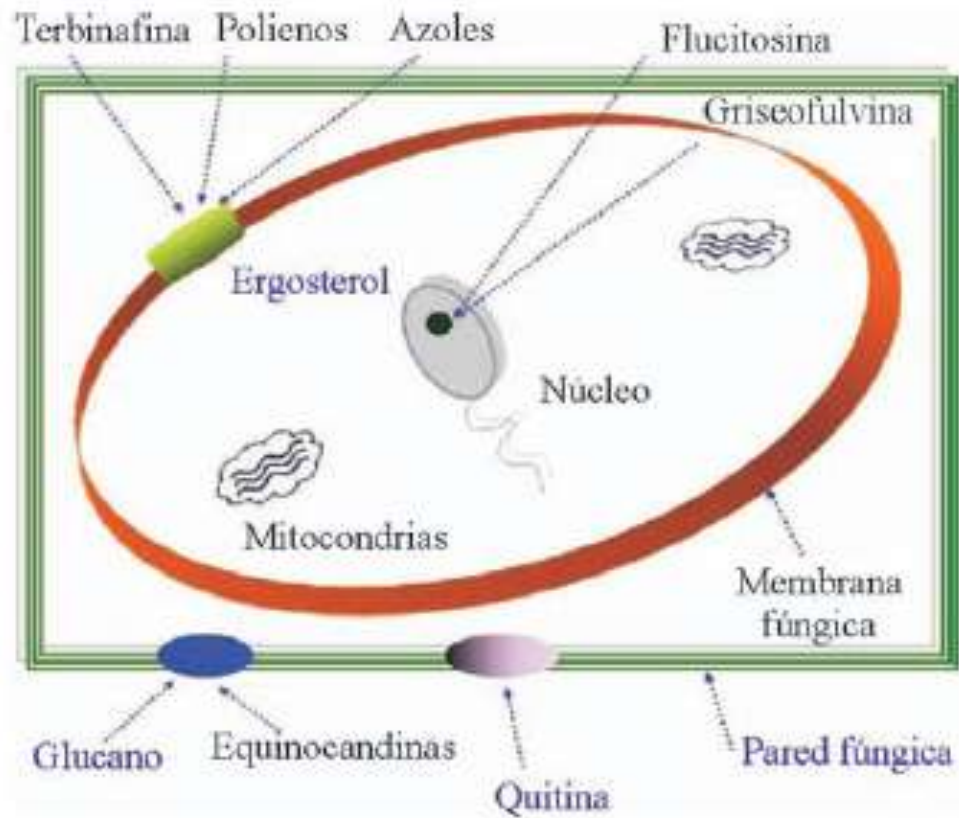
Sin cambio en IR caspofungina ajuste en IH



# ANTIFÚNGICOS



# IMIDAZÓLICO



# FLUCITOSINA

Tiene semivida corta y suele administrarse a 25mg/kg 4 veces al día

Rara vez se utiliza una opción es en combinación con Anfotericina



# ELECCIÓN DEL AGENTE INICIAL

## FACTORES:

- ✓ Antecedentes de exposición reciente a azoles
- ✓ Tipo de Candida
- ✓ Gravedad y afectación de la enfermedad
- ✓ Cormorbilidades relevantes
- ✓ Intolerancia



# DIFERENCIAS PACIENTE NEUTROPÉNICO A NO NEUTROPÉNICO

## NO NEUTROPÉNICO

1. Fluconazol (o equinocandina)
2. AmB-d o LFamB si intolerancia
3. Si hay sensibilidad a fluconazol se recomienda transición
4. Duración de la terapia: 2 semanas tras la eliminación documentada

## NEUTROPÉNICOS

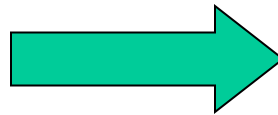
1. Equinocandinas o Amfotericina
2. Azol si no ha estado en contacto y/o situaciones menos graves
3. Duración de la terapia: 2 semanas tras la eliminación documentada y eliminación de la neutropenia



# ¿QUÉ PASÓ CON NUESTRO PACIENTE?

+16 dft

- Paciente Neutropénico y Febril
- Lesiones vesiculares en lengua, labio inferior, apareciendo en tronco y cara que va a más.
- STOP aciclovir



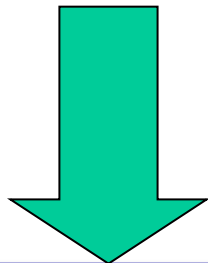
**CASPOFUNGINA**

**50 mg**

# Tras 9 días de Caspofungina...

+25 dft

- Paciente persiste febril
- Se hace Eco Abdominal y se ven múltiples lesiones nodulares de pocos milímetros susceptibles con candida.
- Dolor en rodilla con tumefacción e impotencia funcional, caliente



**Artrocentesis**



Se observa candidiasis a nivel hepatoesplénico y renal (bilateral), con nódulos pulmonares también sugestivo de proceso fúngico. Todos presentan múltiples lesiones de las mismas características.



**CASPOFUNGINA**  
50 mg



**ABELCET**  
300 mg

# 32 dft

Artrocentesis en rodilla, se extrae liquido, baja el dolor, inflamación y calor.

Biopsia cutanea dérmica superficial compatible con candida, se aisla finalmente en un HC de sangre periférica: Se suspenden todos los antibióticos



**CANDIDA TROPICALIS**

( sensible a todos los antifúngicos)

**ABELCET**  
**300 mg/24h**



**FLUCONAZOL**  
**800 mg/24h**

# 40 dft

Buena evolución con picos febriles que piensan que puede asociarse a las transfusiones

Insuficiencia respiratoria (candiasis + hiperhidratación)

Insuficiencia renal en mejoría

Sospecha de aspergillus

**FLUCONAZOL**  
**800mg/24h**



**VORICONAZOL**  
**200 mg/12h**

Rx tórax: afectación intra-parenquimatosa bilateral de aspecto nodular, empeoramiento radiológica tanto en cantidad de lesiones como en condensación de las mismas



# 47 dft

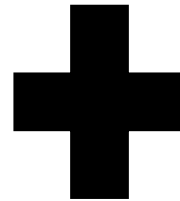
- Febril, estable dentro de la gravedad



Problemas  
transfusiones



**VORICONAZOL**  
200 mg/12h



**ABELCET**  
300mg/24h

20 dias

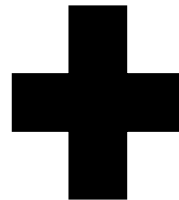
# 47 dft

## Remisión citológica (4% blastos)

1<sup>a</sup> Respuesta  
Completa

Tras 20 días se va de alta con voriconazol 200 mg/12 h oral y STOP Abelcet (67 dft)

**VORICONAZOL**  
**200 mg/12h**





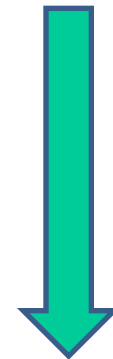
# TRAS 15 días...

**VORICONAZOL**  
**200 mg/12h**



Pancitopenia severa febril  
¿Toxicidad por voriconazol?

**AMBISOME**  
**180 mg/24h**



Se cambia a AMBISOME ya que afecta a nivel electrolítico menos que abelcet y el paciente había tenido problemas electrolíticos

**FLUCONAZOL**  
**400mg/24h**



# 92 dft



- Pérdida de peso
  - Febrícula
  - Se observa progresión de lesiones hepáticas.
- Estabilidad pulmonar renal y esplénica

**FLUCONAZOL**  
**400mg/24h**

**CASPOFUNGINA**  
**50mg/24h**

**Posible  
sinergia**

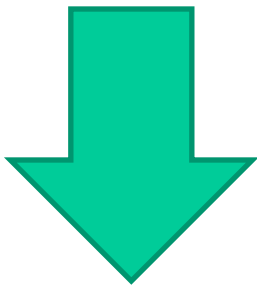


# Estabilidad de la enfermedad a nivel pulmonar, hepático, renal y esplénico

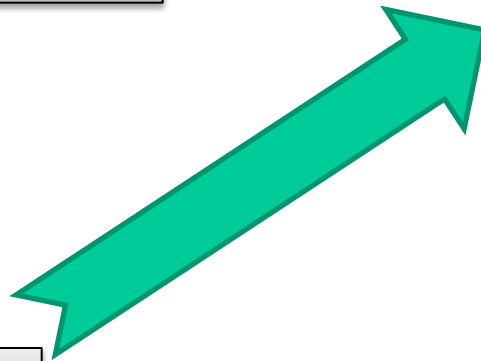


**CASPOFUNGINA**

(tras 2 meses)



**FLUCONAZOL**

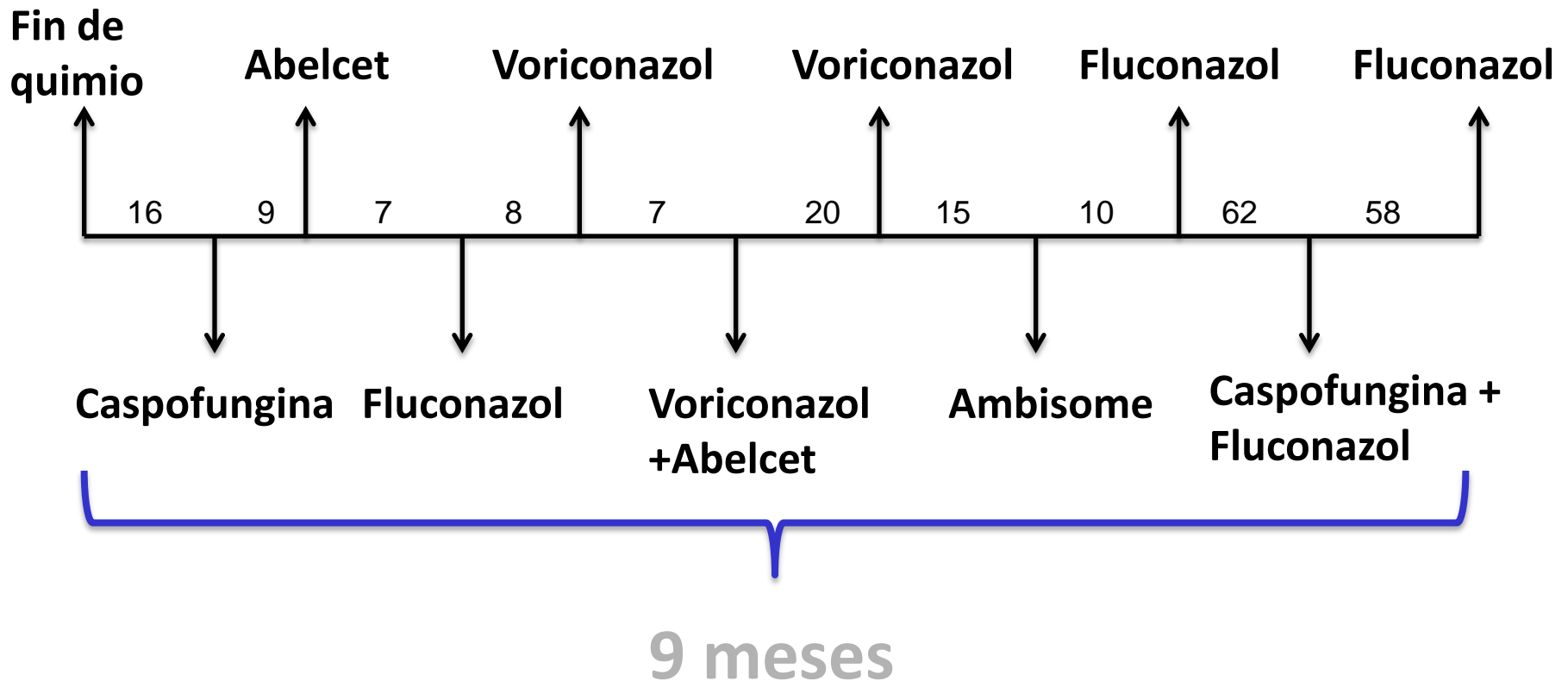


**Tras 3 meses...**

Remisión de la LAM y de la  
candidiasis



# En resumen...





**Mútua Terrassa**

**Eduard Clot Silla**

**Pablo March López**

