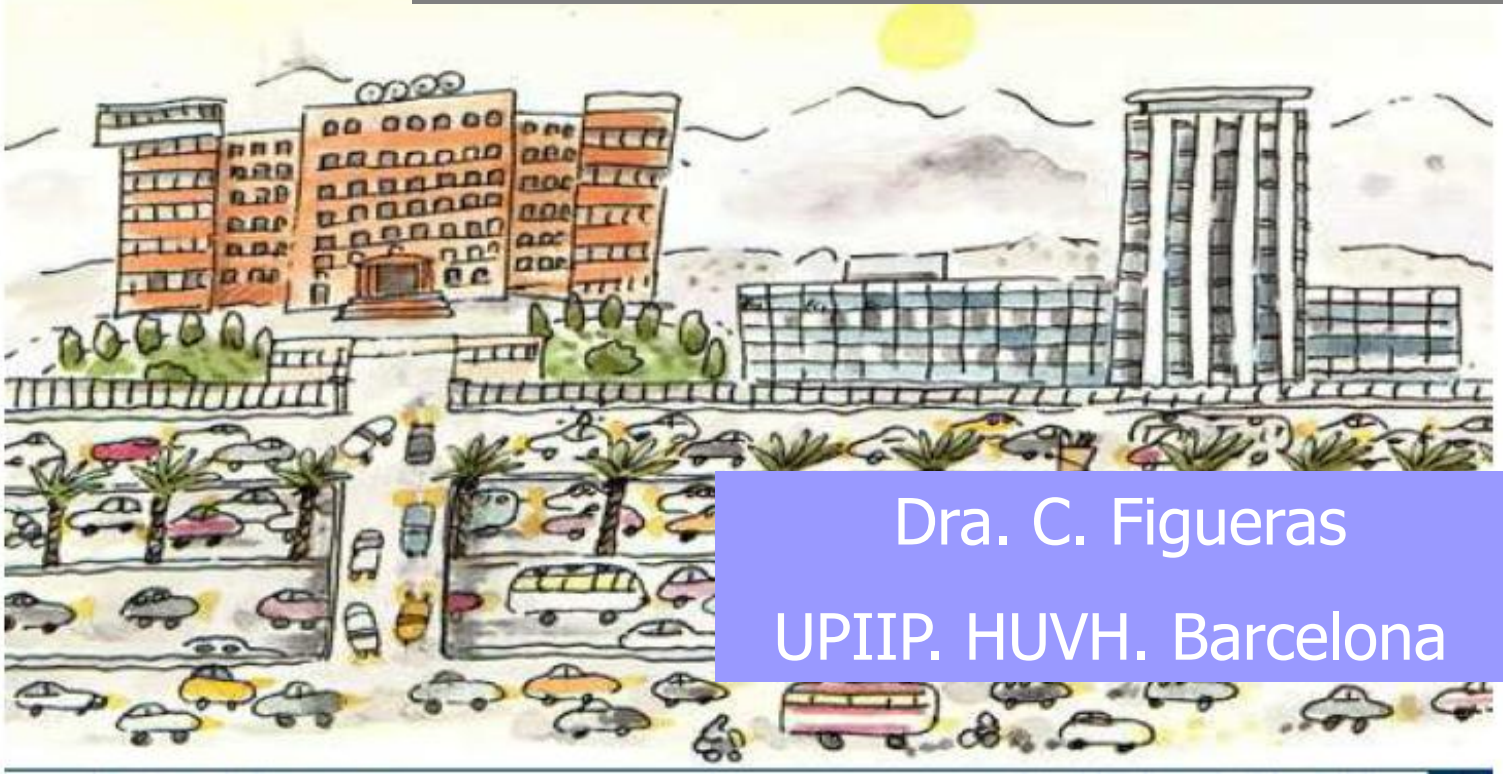
Tratamiento de la IFI en Pediatría

Vall d'Hebron Hospital

XVI Curso de Farmacia Pediátrica
4 de Marzo 2014



Dra. C. Figueras

UPIIP. HUVH. Barcelona

“Imprescindibles” para el tratamiento de la IFI

A. Conocer características y situación clínica del paciente

B. Conocer el escenario epidemiológico

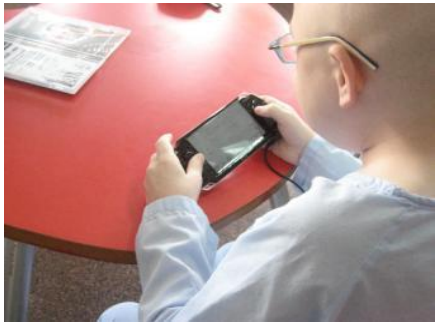
C. Tener claro el objetivo del tratamiento

D. Conocer la metodología del tratamiento

A. Conocer al paciente: importancia de la infectología pediátrica y de la colaboración entre especialistas

"Although children and adults are similarly vulnerable to invasive fungal infections, important differences between these two patient groups have to be considered."

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 9(3), 275–278 (2011)



Imágenes "on line"

B. Conocer el contexto: Escenario actual IFI

- >Incidencia y gravedad en las últimas décadas
- Mortalidad inaceptable: CI 16-31%, AI 77%
- CI y AI: IFIs más frecuentes
- Emergencia nuevos géneros/especies fúngicas
- Emergencia cepas resistentes a azoles y candinas
- Nuevos pacientes susceptibles

- Fármacos más eficaces y menos tóxicos
- Nuevos procedimientos diagnósticos
- Avances en inmunomodulación

C. Conocer el objetivo del Tto: erradicar IFI con la menor toxicidad posible y una estrategia multimodal

Corrección fc predisponentes: - Evitar exposición ambiental
- Mejorar patología de base
- Ajustar inmunosupresión

Profilaxis: en pacientes de riesgo elevado

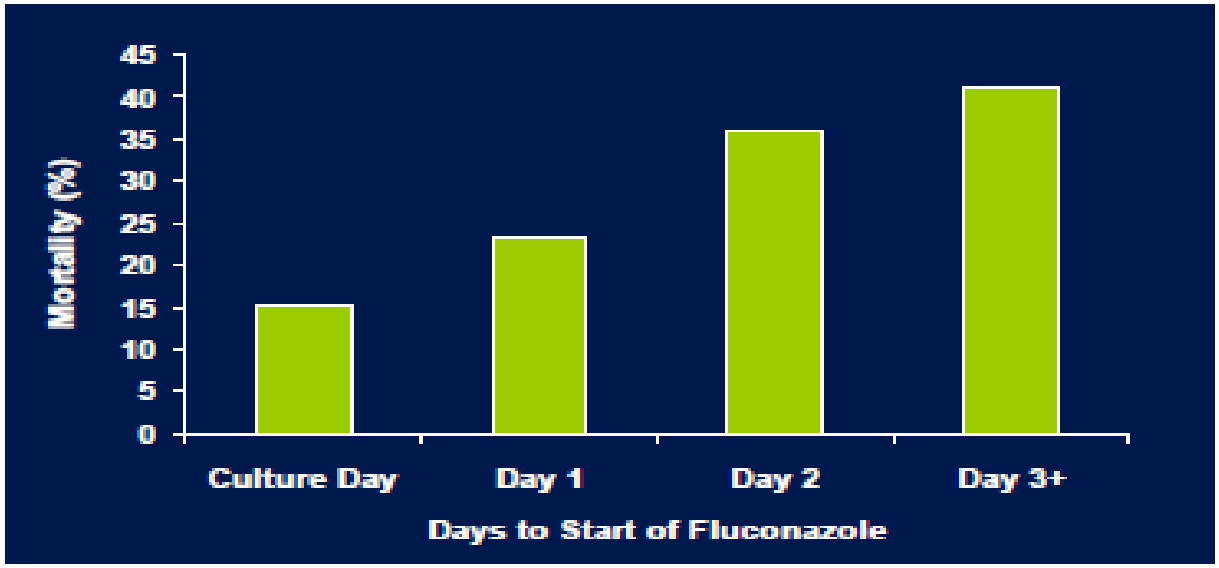
Sospecha clínica/diagnóstico precoces: 1)Susceptibilidad y estratificación riesgo. 2) Clínica/Imagen/Micología

Tratamiento precoz: Empírico / Anticipado / Dirigido
- Seleccionar estrategias costoefectivas. MTZ terapéutica
- Cirugía
- Inmunomodulación. – Tratamiento adyuvante (quel Fe)

Identificar fc de riesgo de fracaso terapéutico:polimorfismos
Individualizar el tratamiento: terapia perfilada

D. Metodologia: 1.Cuándo tratar: Importancia del tratamiento precoz

- Mortalidad directamente asociada al retraso en el inicio del tratamiento



Garey KW, et al. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.

2. Estrategias terapéuticas

Profilaxis | T. empírico | T. anticipado | T. dirigido

> eficacia/< toxicidad

Riesgo IFI

IFI posible

- Clínica
- TC
- Micro

IFI Probable/ Probada

DNAemia precede al GM una media de 49 días

Tto empírico: clínica compatible sin evidencia RX/micológica

- Justificación:
  - Incidencia elevada IFI
  - Mal pronóstico asociado al retraso terapéutico
  - Diagnóstico difícil: clínica inespecífica
  - Costoefectividad demostrada

- Inconvenientes:
  - Interacciones
  - Toxicidad. Coste
  - Interferencia pruebas diagnósticas
  - Cambios flora colonización/infección : selección R

Tto anticipado: micología positiva +/- signos clínicos de IFI

- Introducido en el tratamiento del CMV *(Rubin RH, NEJ 1991; 324:1057-8).*
- Basado en TC precoz *(Caillot D, J Clin Oncol 1997; 15: 139-47)*
- Basado en GM *(Maertens J, J Infect Dis 2002; 186:1297-306)*
- Basado en GM y TCAR *(Maertens J, CID 2005; 41: 1242-50).*

Justificación / ventajas:

- Permite un tratamiento precoz: > eficacia
- Evita tratamientos innecesarios (-78%):< toxicidad y <coste (-35%)

Tratamiento empírico vs anticipado

- No diferencia en mortalidad global
- > incidencia IFI en anticipado
- Trat anticipado fallido si neutropenia>15dias: x3 IFIs
- Tratamiento anticipado fallido si incidencia IFI < 10% (< VPP del GM)
- > experiencia con trat empírico (estudios suman 6027 pts) vs. anticipado (697 pts)
- Estrategia + frecuente: empírico + anticipado

Cordonier, CID 2009, 48:1042-50.

Goldberg E, Eur J Cancer2008; 44:2192-03
Maertens J, JAC 2009, 63 (1)
Hebart H, BMT 2009; 43:553-61

No existe una estrategia única:
- Depende del tipo de pte.
- Se requieren más estudios

Recomendaciones en neutropenia febril

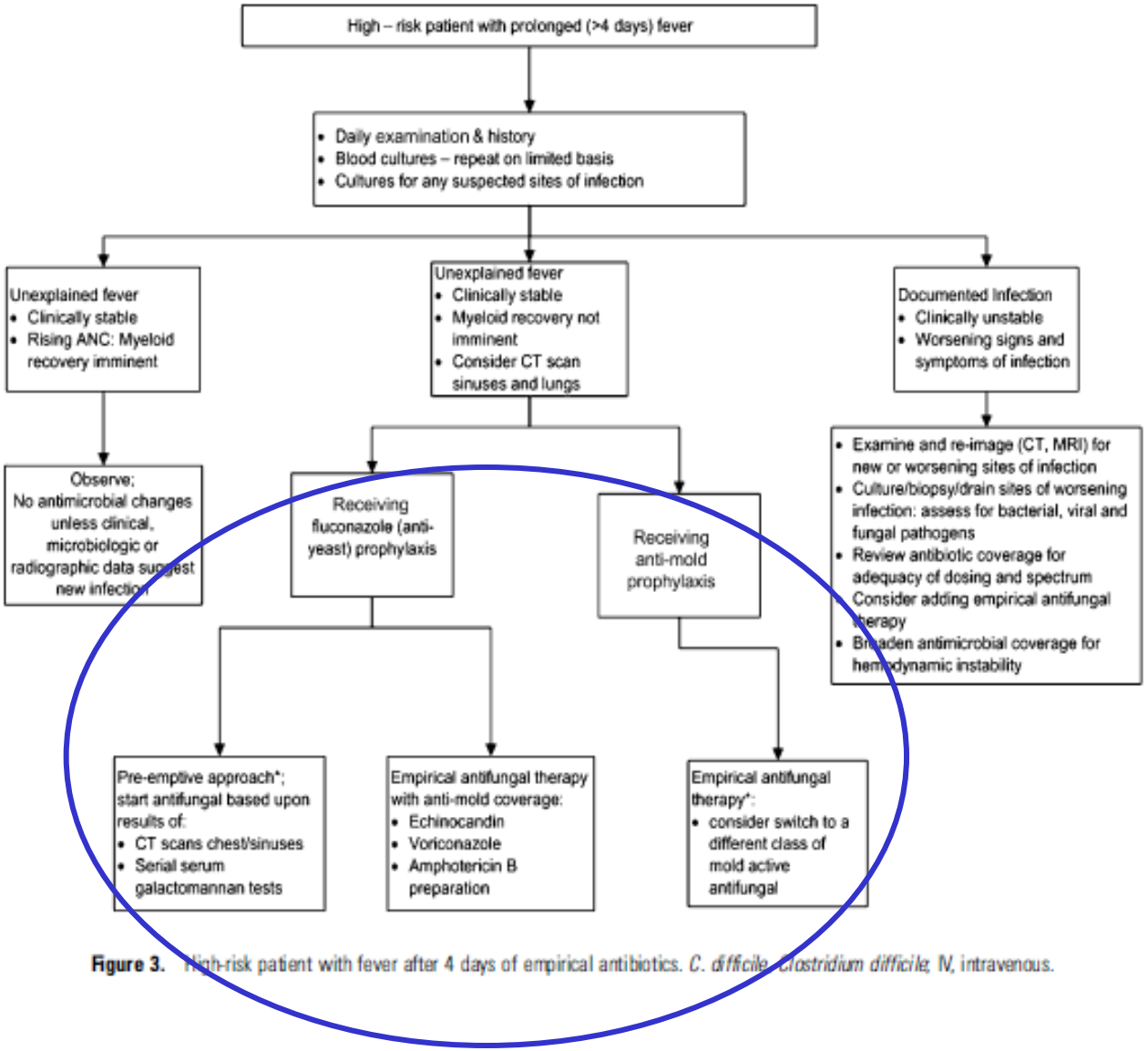


Figure 3. High-risk patient with fever after 4 days of empirical antibiotics. *C. difficile*, *Clostridium difficile*; IV, intravenous.

Table 3. Factors Influencing Decision Making of Antifungal Therapy in Leukemia Patients with Documented or Presumed Invasive Fungal Infection (IFI)

Risk of nephrotoxicity (eg, higher patient age, concomitant nephrotoxic drugs, or renal impairment)
Liver dysfunction
Ability for oral medication—gastrointestinal function (mucositis, nausea, and vomiting)
Active leukemia and plans for hemopoietic transplant
Type of chemotherapy (remission induction vs consolidation vs palliation)
Type of fungus
Site of infection (eg, central nervous system disease)
Certainty of diagnosis
Interactions of concomitant drugs with antifungals
Infected hardware or catheters
Prior antifungal exposure (risk of cross-resistance or tolerance with azoles)
Refractory IFI and number of previously failed regimens
Patient's preference and ability to pay for oral antifungals
Immunosuppression and reconstitution (timing and intensity of immunosuppression)
Concomitant infections (cytomegalovirus or bacteria) and their treatment
Patient's compliance
Outpatient vs inpatient treatment

3. Elección fármaco:

Fc a considerar

Condiciones fármaco ideal

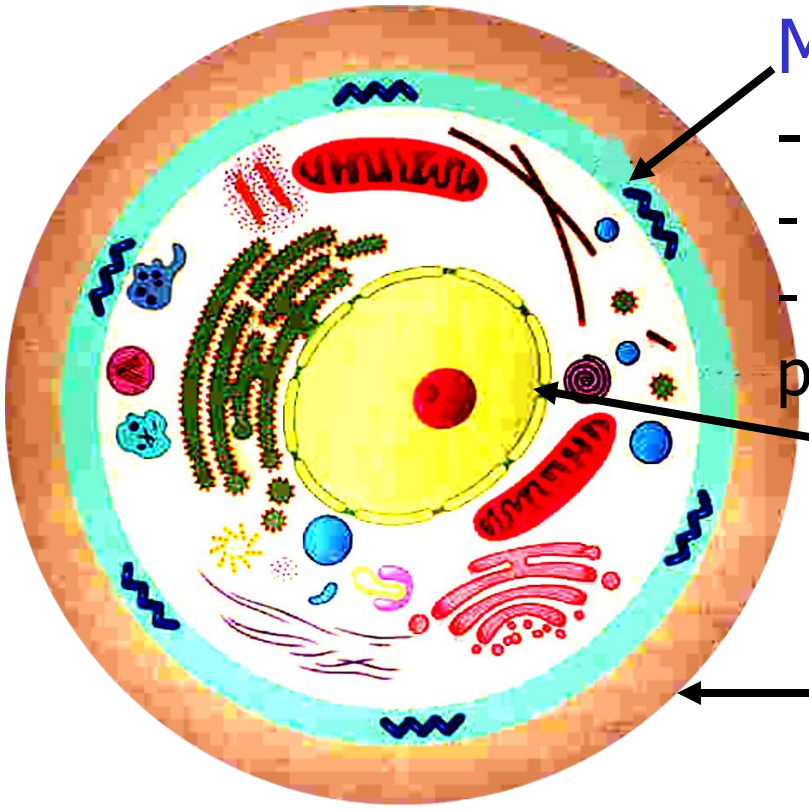
- Fungicida
- Amplio espectro
- Ausencia toxicidad
- Formulación IV y VO . Buena biodisponibilidad
- FK/FD favorable . Buena penetración tisular
- Ausencia interacciones
- Ausencia variabilidad genética en metabolización
- Estable a R
- Costoefectivo

⇩

Nuevos azoles – ABL/ABCL – Equinocandinas - Combinaciones

4. Qué debemos saber acerca del fármaco

a). Dianas de actuación



Membrana celular

- Polienos: Unión ergosterol
- Azoles: inhib. síntesis ergosterol
- Alilaminas (terbinafina):inhiben paso de escualeno a lanosterol

Síntesis DNA

- 5-Fluocytosina

Pared celular

- Equinocandinas: inhib. Síntesis glucano

b). Espectro de actividad

Table 1. Antifungal spectrum of activity against common fungi.

Organism	Antifungal agent								
	AmB[a]	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Aspergillus species	+	−	+	+	+	+	+	+	−
A. flavus	±	−	+	+	+	+	+	+	−
A. fumigatus	+	−	+	+	+	+	+	+	−
A. niger	+	−	±	+	+	+	+	+	−
A. terreus	−	−	+	+	+	+	+	+	−
Candida species	+	+	+	+	+	+	+	+	+
C. albicans	+	+	+	+	+	+	+	+	+
C. glabrata	+	±	±	+	+	+	+	+	+
C. krusei	+	−	±	+	+	+	+	+	±
C. lusitaniae	−	+	+	+	+	+	+	+	+
C. parapsilosis	+	+	+	+	+	±	±	±	+
C. tropicalis	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cryptococcus neoformans	+	+	+	+	+	−	−	−	+
Coccidioides species	+	+	+	+	+	±[b]	±[b]	±[b]	−
Blastomyces	+	+	+	+	+	±[b]	±[b]	±[b]	−
Histoplasma species	+	+	+	+	+	±[b]	±[b]	±[b]	−
Fusarium species	±	−	−	+	+	−	−	−	−
Scedosporium apiospermum	±	−	±	+	+	−	−	−	−
Scedosporium prolificans	−	−	−	±	+	−	−	−	−
Zygomycetes	±	−	−	−	+	−	−	−	−

C. glabrata: emergencia cepas multi-R

- Incremento x 2 nº cepas fluco-R (azoles previos)
- Incremento x 3 nº cepas equinocandinas-R
- 3,5% cepas fluco+equinocandinas –R (candinas previas)

** R equinocandinas ligada a mutaciones FKS1/ETG1

Alexander B.D. CID 2013;56 (12):1724-32

Estudio FUNGEMYCA*: J.Pemán 2011, Rev Iberoam Micol,28:91-9:* 7,1% fluco-R en *C glabrata* (N 156)

CBP: - S mica: <= 0,06mcg/mL;
- S caspo y anidula <= 0,12mcg/mL

A. fumigatus: emergencia cepas azol-R

- R azoles ligada a mutaciones en el gen *cyp51a:*
  - G54: R a Itra y Posa, no a VCZ
  - M220 y TR: R cruzada a todos los azoles

- Emergencia (hasta 20%) en zonas localizadas de EU: Holanda y UK

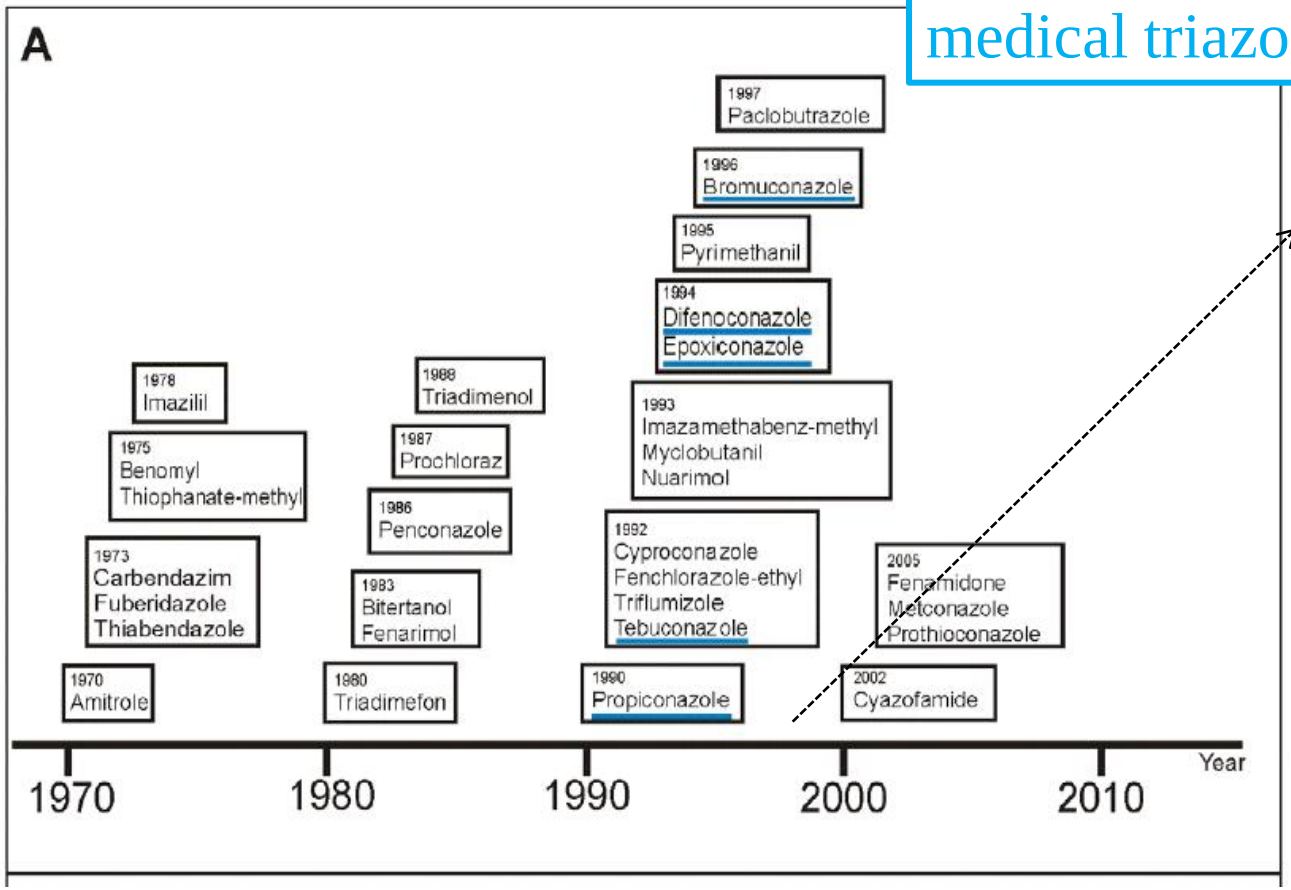
OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Triazole Fungicides Can Induce Cross-Resistance to Medical Triazoles in *Aspergillus fumigatus*

Eveline Snelders[1,3☯], Simone M. T. Camps[1,3☯], Anna Karawajczyk[2¤], Gijs Schaftenaar[2], Gert H. J. Kema[5], Henrich A. van der Lee[1,3], Corné H. Klaassen[4], Willem J. G. Melchers[1,3], Paul E. Verweij[1,3*]

Most identical docking with medical triazoles



1998: first TR_{34}/L98H isolate cultured

Evolution analysis of microsatellite genotypes:

TR_{34}/L98H developed from a single ancestor that emerged around 1997

Published March 1, 2012

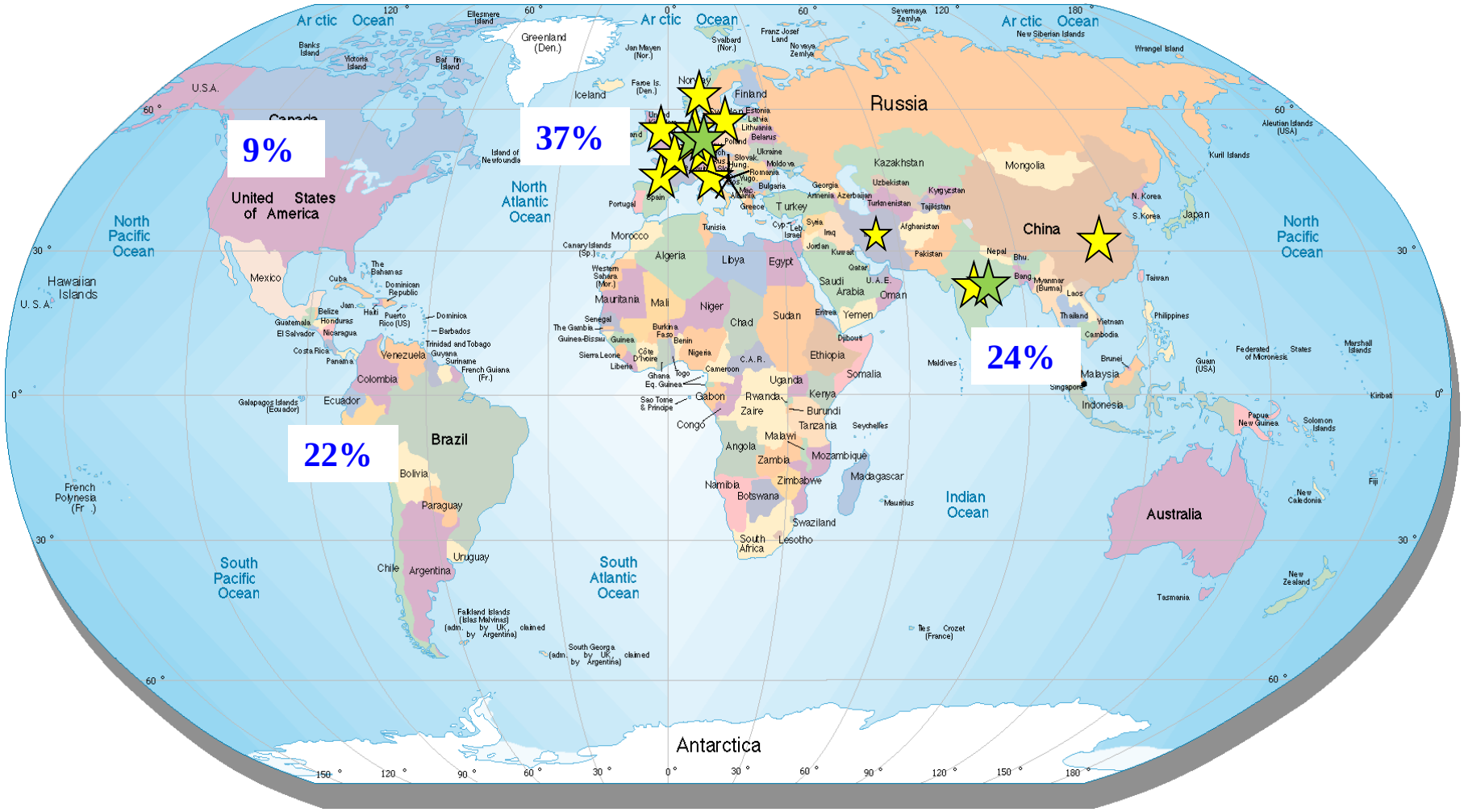
★ TR_{34}/L98

★ H

TR_{46}/Y121F/T2

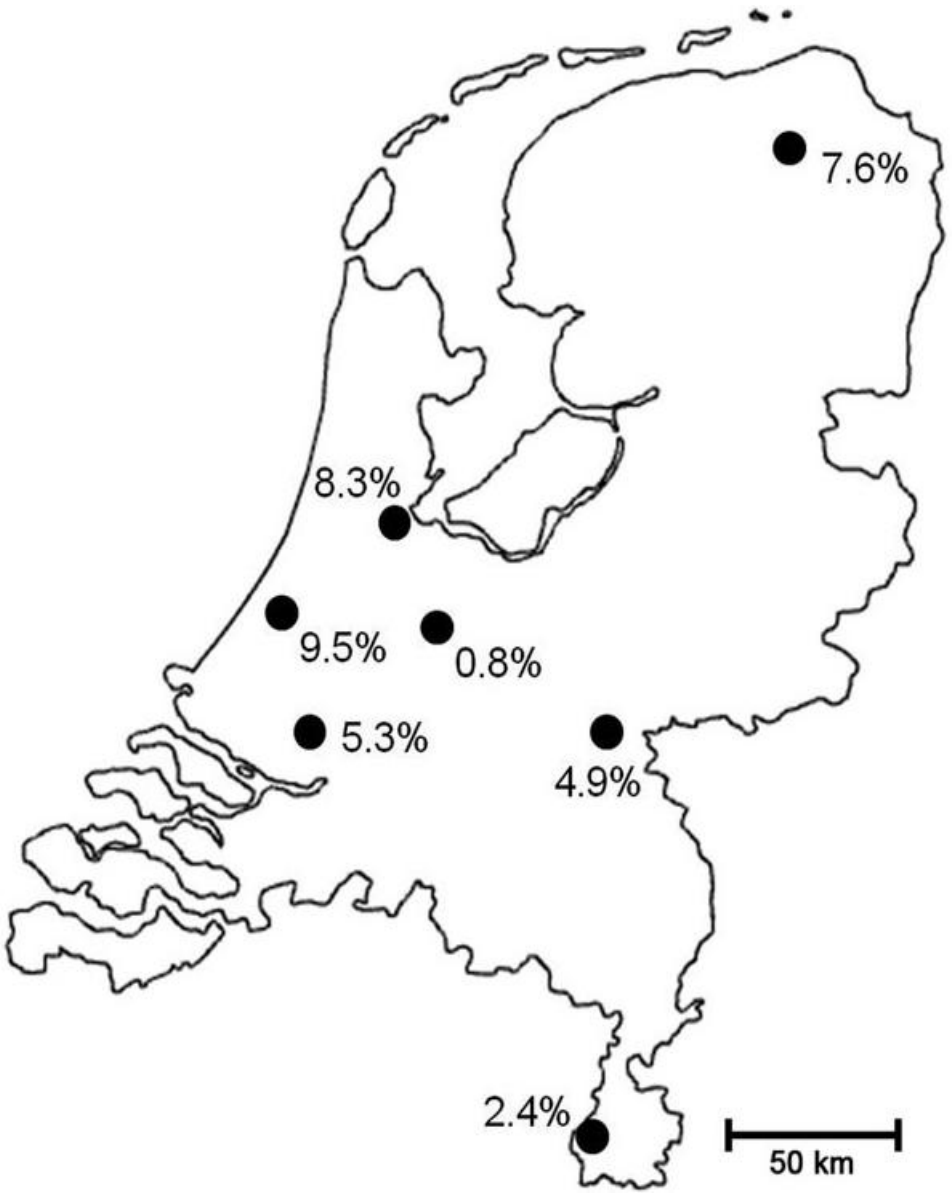
89A

% agricultural fungicide use



CR Stensvold et al. Curr Fungal Infect Rep 2012, 6: 141-153.

Clinical implications of azole resistance in *A. fumigatus*



- Prospective nationwide multicenter study (2007-2009)
- 2062 isolates from 1385 patients
- Prevalence itraconazole resistance in *A. fumigatus* = 5,3 %
- Patients with hematologic or oncologic disease more likely to harbor azole resistant isolate
- 64% azole naive
- **Case fatality rate 88%**

J. Van der Linden et al, EID 2011, 17: 1846-1854.

Withdraw agricultural triazole fungicides before resistance in *Aspergillus* is widespread

c). Farmacocinética

Table 2. Comparative pharmacokinetics of the antifungal agents.

	Antifungal agent											
Pharmacokinetic parameter	AmB	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itr[a]	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Oral bioavailability, %	<5	<5	<5	<5	95	50	96	ND	<5	<5	<5	80
Food effect	NA	NA	NA	NA	NE	ES	ES	Food	NA	NA	NA	NE
Distribution												
Total C_{max}, μg/mL	0.5–2	4	131	0.1	0.7	11	4.6	7.8	0.83	0.27	0.24	80
AUC, mg × h/L	17	43	14	555	400	29.2	20.3	8.9	99[b]	119	158[b]	62
Protein binding, %	>95	>95	>95	>95	10	99.8	58	99	84	97	99	4
CSF penetration, %	0–4	<5	<5	<5	>60	<10	60	NR	<5	<5	<5	75
Vitreal penetration, %	0–38[c,d]	0–38[c,d]	0–38[c,d]	0–38[c,d]	28–75[c,d]	10[c]	38[c]	26[c,d]	0[d]	0[c]	<1[d]	49[d]
Urine penetration, %[e]	3–20	<5	<5	4.5	90	1–10	<2	<2	<2	<2	<2	90
Metabolism	Minor Hep	Unk	Unk	Unk	Minor Hep	Hep	Hep	Hep	None	Hep	Hep	Minor intestinal
Elimination	Feces	Unk	Unk	Unk	Urine	Hep	Renal	Feces	Feces	Urine	Feces	Renal
Half-life, h	50	30	173	100–153	31	24	6	25	26	30	15	3–6

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Farmacocinética equinocandinas

Table II. Comparison of major properties and key pharmacokinetic parameters of echinocandins in adults[a][17,20,51]

Variable	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
C_{max} (mg/L) [50 mg single dose]	7.64	4.95	2.07–3.5
Bioavailability (%)	<10	<10	2–7
$t_{½}$ (h)	9–11	11–17	24–26
Vd (L/kg)	0.14	0.22–0.24	0.5
AUC (mg • h/L)	87.9–114.8	111.3	44.4–53
Protein binding (%)	96–97	99.8	>99
Metabolism	Slow peptide hydrolysis, N-acetylation and spontaneous degradation to inactive product	Catechol-*O*-methyltransferase pathway	Not metabolized Slow chemical degradation to inactive metabolites
Cl_T	0.15	0.185	0.26
Fraction excreted unchanged in urine (%)	1.4	0.7	<1
Elimination	35% faeces, 41% urine, 1.4% as unchanged drug	40% faeces, <15% urine	Primarily faeces (<10% as intact drug), 1% urine
CSF penetration (% plasma)	Low	Low	<0.1%
Dose adjustment in renal insufficiency	No dose adjustment needed	No dose adjustment needed	No dose adjustment needed
Dose adjustment in geriatric patients	No dose adjustment needed	No dose adjustment needed	No dose adjustment needed
Dose adjustment in hepatic insufficiency	Child-Pugh 5–6: none Child-Pugh 7–9: significant increase in AUC; reduce maintenance dose to 35 mg/day Child-Pugh >9: no data	Child-Pugh 7–9: C_{max} not altered, AUC significantly decreased compared with healthy subjects	No dose adjustment needed in patients with mild, moderate or severe hepatic dysfunction

a Data are from multiple sources and are not always comparable.

AUC = area under the plasma concentration-time curve; **Cl_T** = total clearance; **C_{max}** = maximum concentration; **CSF** = cerebrospinal fluid; **$t_{½}$** = elimination half-life; **Vd** = volume of distribution.

d). Toxicidad

Table 6. Comparative toxicities of antifungal agents.

	Antifungal agent											
Type of toxicity	AmB	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Hepatic	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	++
Nephrotic	++++	+++	+++	++	–	–	–	–	–	–	–	–
Hematologic	+	+	+	+	NR	NR	NR	NR	NR	+	+	+++
Infusion-related	+++	+++	+++	++	–	–	–	NA	+	+	+	NA
Electrolyte abnormalities[a]	+++	++	++	++	NR	+	+	NR	+	+	NR	+

NOTE. Plus signs indicate degree of toxicity: +, mild; ++, moderate; and +++, severe. ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; AmB, amphotericin B; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; LAB, liposomal amphotericin B; NA, data not available because of a lack of formulation; NR, not reported; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [5, 37, 41, 45, 47, 51, 52, 54, 58, 70, 111–118].

[a] Includes hypokalemia and hypomagnesemia.

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Toxicidad a largo plazo mal conocida (VCZ y cancer piel)

e). Requerimiento ajuste dosis por disfunción orgánica

Table 3. Suggested dose modifications for antifungal agents, by type of organ dysfunction.

Type of organ dysfunction	Antifungal agent											
	AmB	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Hepatic	None	None	None	None	None	None	Decrease dose for mild-to-moderate cirrhosis	None	None	Decrease dose for moderate insufficiency	None	None
Renal	None	None	None	None	Decrease dose	Caution with iv preparation for ClCr <30 mL/min	Caution with iv preparation for ClCr <50 mL/min	None	None	None	None	Decrease dose

NOTE. ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; AmB, amphotericin B; ClCr, creatinine clearance; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; LAB, liposomal amphotericin B; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [37, 41, 45, 47, 54, 80, 81, 90, 92].

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

f). Interacciones: Equinocandinas

Table IV. Drug interactions with the echinocandins[11-13,138-142]

Drug	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
CYP/P-glycoprotein interactions	Poor substrate for CYP Not an inhibitor of CYP Not a substrate/inhibitor of P-glycoprotein	Substrate for CYP3A4 Weak inhibitor CYP3A4 Not a substrate/inhibitor of P-glycoprotein	Not a substrate, inducer or inhibitor of CYP
Tacrolimus	AUC, peak and 12-hour concentrations of tacrolimus are decreased by –20%	No significant effect on tacrolimus	No significant effect on tacrolimus
Sirolimus	No data	Increases AUC of sirolimus by 12%	No data
Ciclosporin	35% increase in the AUC of caspofungin	Decreases clearance of ciclosporin by 16%	22% increase in AUC of anidulafungin; dose adjustment not required
Rifampicin	Decreases steady-state plasma caspofungin concentrations	No significant effect on micafungin	No significant effect on anidulafungin
Voriconazole	No data	No significant effect on micafungin	No significant effect on anidulafungin
Nefidipine	No data	Increases the AUC and C_{max} of nifedipine by 18% and 43%, respectively	No data

AUC = area under the plasma concentration-time curve; **C_{max}** = maximum concentration; **CYP** = cytochrome P450.

© 2011 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Interacciones: Azoles

Table 4. Summary of azole-mediated cytochrome P450 drug-drug interactions.

Drug mechanism	Drug			
	Flu	Itr	Pos	Vor
Inhibitor				
2C19	+			+++
2C9	++	+		++
3A4	++	+++	+++	++
Substrate				
2C19				+++
2C9				+
3A4		+++		+

NOTE. Plus signs indicate degree of activity: +, minimal activity; ++, moderate activity; and +++, strong activity. Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [37, 41, 45, 95, 96].

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

Voriconazol: interacciones

Tabla 3. Principales interacciones medicamentosas de voriconazol

Tipo de interacción	Recomendación
El fármaco disminuye los niveles de voriconazol	
Carbamazepina	Contraindicado
Rifampicina	Contraindicado
Barbitúricos de acción prolongada	Contraindicado
Voriconazol incrementa las concentraciones del fármaco	
Astemizol	Contraindicado
Cisaprida	Contraindicado
Ciclosporina	Reducir dosis a la mitad y monitorizar niveles
Alcaloides ergotamínicos	Contraindicado
Omeprazol	Reducir dosis a la mitad
Quinidina	Contraindicado
Sirolimus	Contraindicado
Tacrolimus	Reducir la dosis dos tercios y monitorizar las concentraciones
Terfenadina	Contraindicado
Warfarina	Monitorizar el tiempo de protrombina
El fármaco disminuye los valores de voriconazol y voriconazol incrementa concentraciones del otro fármaco	
Rifabutina	Contraindicado
Fenitoína	Doblar dosis de voriconazol y monitorizar niveles de fenitoína
Voriconazol probablemente incrementa los valores del fármaco	
Estatinas	Monitorizar los efectos y considerar una reducción en las dosis cuando se añade voriconazol
Alcaloides de la VINCA	
Sulfonilureas	
Bloquedores de los canales del calcio	
Benziodiacepinas	

Adaptado de ref. 4

g). MTZ: permite asegurar Cp terapéuticas, no-tóxicas y mantenidas

Table 5. Serum drug concentration monitoring for antifungal agents.

Antifungal agent	Serum drug concentration monitoring[a]	Target range	Timing of sample
Amphotericin B[b]	No	NA	NA
Flucytosine	Yes (because of toxicity)	<100 μg/mL	Peak 2 h after dose
Fluconazole	No	NA	NA
Itraconazole	Yes (to ensure absorption and efficacy)	>0.5 μg/mL	Trough after 7 days of therapy
Voriconazole	Yes (because of variable metabolism, toxicity and drug interactions, and potentially pediatrics)	2–6 μg/mL	Trough after 7 days of therapy
Echinocandins	No	NA	NA

NOTE. The recommendations in this table represent expert opinion and have not been validated in prospective clinical trials. NA, not applicable. Data are derived from [109, 110].

[a] Serum drug concentration monitoring may be considered to monitor for efficacy and/or toxicity.

[b] Includes lipid preparations.

Dodds Ashley, CID 2006:43(suppl 1)

MTZ Voriconazol

- Voriconazol: Eficacia relacionada con AUC/CMI

  - Absorción oral variable según situación clínica

  - *PK no linear: metabolización hepática saturable* (excepto niños)

  - Gran variabilidad PK inter/intra-individual (polimorfismo genético CYP2C19. 15-20% asiáticos metabolizadores lentos)

  - Interacciones farmacológicas CYP 450

  - Escaso rango de eficacia y seguridad

  - Relación entre C elevadas y toxicidad

  - Ausencia marcador de éxito terapéutico

⇒ Indicaciones obligadas : progresión enfermedad, signos toxicidad, interacciones, mala adherencia.

5. Recomendaciones Terapéuticas

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,[1] Carol A. Kauffman,[2] David Andes,[4] Daniel K. Benjamin, Jr.,[5] Thierry F. Calandra,[11] John E. Edwards, Jr.,[6] Scott G. Filler,[6] John F. Fisher,[7] Bart-Jan Kullberg,[12] Luis Ostrosky-Zeichner,[8] Annette C. Reboli,[9] John H. Rex,[13] Thomas J. Walsh,[10] and Jack D. Sobel[3]

- Priorización equinocandinas
- Fluconazol: - en candidiasis diseminada
  - en tratamiento de continuación
  - 1ª línea en NN, junto a ABc.
- Cirugía obligada en artritis séptica

An Pediatr (Barc). 2011;xxx(xx):xxx.e1–xxx.e17

ELSEVIER DOYMA

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva

C. Figueras[a,*], C. Díaz de Heredia[b], J.J. García[c], M. Navarro[d], J. Ruiz-Contreras[e], R. Rossich[f], J. Rumbao[g], M.A. Frick[a] y E.M. Roselló[h], en representación del grupo de estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)[◊]

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

IDSA Guidelines for Aspergillosis • CID 2008:46 (1 February)

Thomas J. Walsh,[1,a] Elias J. Anaissie,[2] David W. Denning,[13] Raoul Herbrecht,[14] Dimitrios P. Kontoyiannis,[3] Kieren A. Marr,[5] Vicki A. Morrison,[6,7] Brahm H Segal,[8] William J. Steinbach,[9] David A. Stevens,[10,11] Jo-Anne van Burik,[7] John R. Wingard,[12] and Thomas F. Patterson[4,a]

Table 2. Summary of recommendations for the treatment of aspergillosis.

Condition	Therapy[a]		Comments
	Primary	Alternative[b]	
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established[c]), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease[d]), itraconazole (dosage depends upon formulation)[e]	Primary combination therapy is not routinely recommended based on lack of clinical data; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole is 5–7 mg/kg IV every 12 h and for caspofungin is 50 mg/m²/day; limited clinical experience is reported with anidulafungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined; indications for surgical intervention are outlined in table 3

- Voriconazol: 1ª línea
- Terapia combinada no recomendada
- Indicaciones Q bien definidas

An Pediatr (Barc). 2010;73(1):52.e1–52.e6

ELSEVIER DOYMA

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Infecciones fúngicas invasivas emergentes

F. Álvez[a,*], C. Figueras[b], E. Roselló[c] y en representación del Grupo de Trabajo de Infecciones Fúngicas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

[a]*Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España*
[b]*Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[c]*Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*

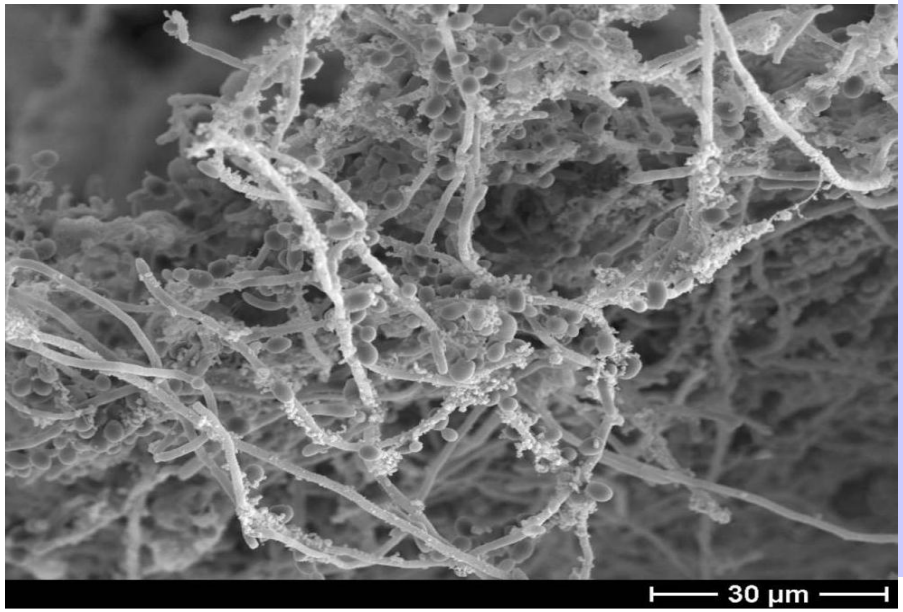
- Zygomicosis: ABL (7-10 mg/kg/d) + Posa
- Fusariosis: ABL + Vcz
- *Scedesporium* spp: Vcz + Terbinafina

6. Situaciones especiales: Biofilms

- Refractarios al sistema inmune y R intrínseca a anti IFI
- Fc de R: densidad alta, incremento de glucano, descenso ergosterol, > expresión bombas expulsión

⇨ Necesidad retirada dispositivos

Posible diana de tratamiento: Hsp90 (heat shock protein)



-Regulador morfogénesis fúngica (+glucano en matriz)

-Regulador R farmacológica

⇨ Inhibidores Hsp90

N. Robbins, PLoS Pathogens, Sep 2011; vol7; 9

Retirada precoz CVC en candidemia relacionada

- Recomendada en Guías IDSA de candidemia *(Pappas PG, CID 2009, 48:503)* y de infecc de catéter *(Mermel LA, CID 2009, 49:1).*
- Existen estudios demostrando: >éxito terapéutico, erradicación fúngica mas rápida, <recurrencia /persistencia, >supervivencia: Luzzati R, Eur J Clin Microb Infect Dis2000; Rex JH, CID 1995 Rex JH, CID 2003; Pappas PG, CID 2007.

• <u>Limitaciones de los estudios disponibles</u>:

- Retrospectivos, diferente patología, no ajustes gravedad…
- Diferentes tipos CVC
- Papel variable del CVC en candidemia
- Análisis multivariado infradimensionado

• <u>Posible dificultad, complicaciones y re-infección nuevo CVC</u>

⇒ Gran controversia en esta recomendación.

Retirada CVC en candidemia relacionada

Nucci, CID 2010: 51:295: 842 pts trat con ABL/ mica.
Retirada CVC < 48 h en 354 pts:

- no efecto en persistencia o recurrencia candidemia
- no efecto en erradicación micológica
- > supervivencia a las 4 y 6 semanas
- > éxito terapéutico
- Análisis multivariado: < éxito terapéutico/ superviv si neutropenia persistente y score AII alto. Ajustando:
- No diferencias en éxito terap.ni superv a 4 y 6 sem.

⇨ Individualizar actuación según huésped

8. Terapia Combinada en la IFFI

Ventajas:

- Actuación en diferentes dianas
- Incremento espectro
- Mejor distribución sérica y tisular
- Efectos aditivos y/o sinérgicos
- Reducción riesgo de resistencia

Inconvenientes

- No existe evidencia basada en datos clínicos
- > riesgo interacciones farmacológicas
- > toxicidad
- Coste elevado
- Potencial antagonismo

Azoles y polienos: Antagonismo?

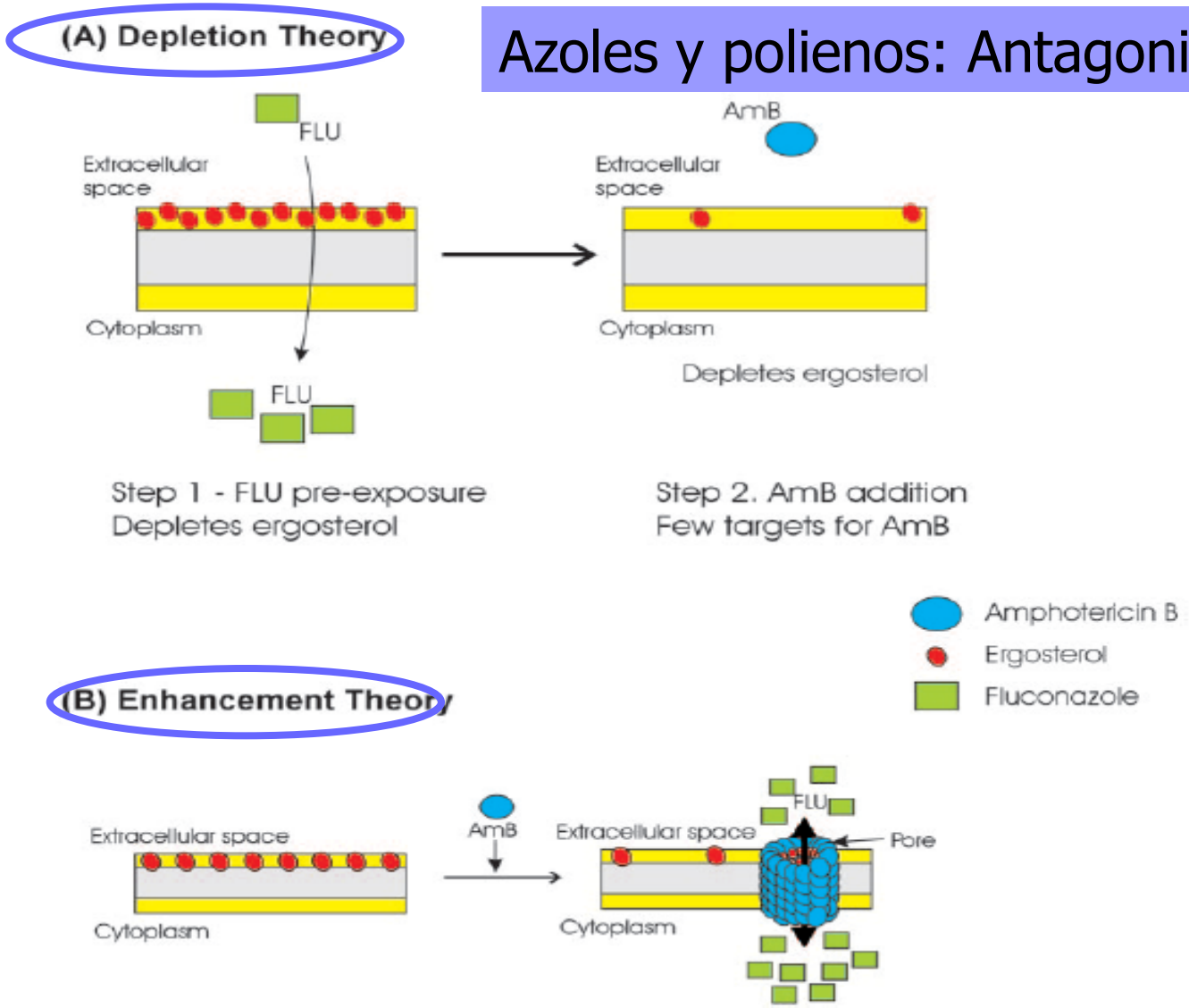


FIG. 4. Schematic representation of depletion and enhancement theories of interactions between polyenes and azoles. (A) Depletion. Preexposure to azoles depletes the fungal cells of ergosterol, leading to fewer targets for the polyene, resulting in antagonism. (B) Enhancement. Exposure to AmB leads to the formation of pores that facilitate greater access of azoles to the intracellular space, inhibiting the enzymes involved in ergosterol biosynthesis, resulting in increased efficacy of the drug combination.

Antagonismo secuencial: Valoración clínica

- Estudio RAVES (N:14)
- Ambi-Prof Study (N:100)

  J. de la Serna. 36 EBMT 2010
- Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin (N: 116 azoles/36 vori)

  Cornely OA, J Antimicrob Chemother. 2010 Jan;65(1):114-7..
- AMBICHILD Study: Estudio retrospectivo de eficacia y seguridad de ABL + vori en trat IFFI.

9. Inmunomodulación en la IFI

An Pediatr (Barc). 2010;73(6):362.e1–362.e8

ELSEVIER DOYMA

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento de consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica sobre el tratamiento de la infección fúngica basado en la respuesta inmunológica

A. Martín[a,*], P. Soler-Palacín[a], T. Español[b], J.L. Dapena[c], E. Urrutia[d], M. Navarro[e], F. Álvez[f], C. Figueras[a] y en representación del Grupo de Estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)◆

[a]*Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[b]*Unidad de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[c]*Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[d]*Unidad de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España*
[e]*Unidad de Enfermedades Infecciosas de Pediatría, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[f]*Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España*

Conclusiones:
Futuro en el manejo de la IFI

- Identificar pacientes con riesgo elevado de IFI: estudio polimorfismos genéticos
- Mejorar el diagnóstico
- Desarrollo fármacos más eficaces y seguros
- Desarrollo inmunoterapia

upiip

Unitat Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Gracias !

www.upiip.com