



***"Infecciones fúngicas en el receptor de un Trasplante Hepático"***

**Carlos Lumbreras**  
**Unidad de Enfermedades Infecciosas**  
**Hospital Universitario 12 de Octubre**  
**Madrid, 1 de Octubre de 2010**

---



# Infección Fúngica Invasora y Trasplante Hepático

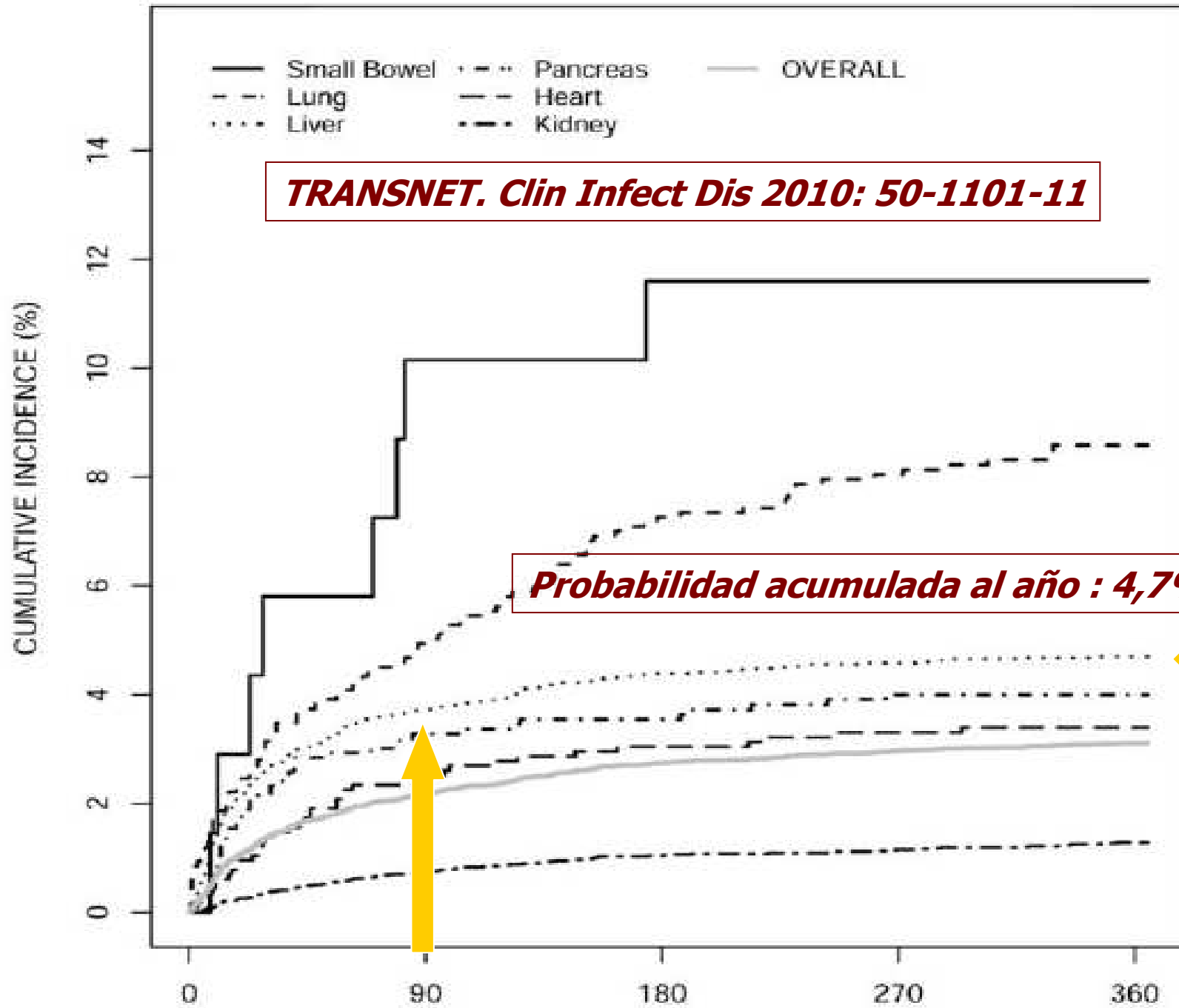
- **Epidemiología**
  - **Incidencia**
  - **Microbiología**
  - **Mortalidad**
  - **Factores de Riesgo**
- **Prevención**
- **Tratamiento**

# Epidemiología de la IFI en el Trasplante: Estudio TRANSNET

Characteristic	No. (%) of patients
Total no. of patients	16,808
Age, median years (range) ( $n = 15248$ )	50.3 (0.1–86.7)
Male sex ( $n = 16668$ )	10136 (60.8)
White race ( $n = 16512$ )	12816 (77.6)
Death within 12 months after receipt of transplant ( $n = 16,459$ )	1144 (7.0)
Pediatric patients (<18 years of age) ( $n = 15248$ )	762 (5.0)
Transplant type (first transplant only)	
Kidney (unrelated donor)	5506 (32.8)
Kidney (living related donor)	3166 (18.8)
Liver <sup>a</sup>	4468 (26.6)
Pancreas <sup>b</sup>	1213 (7.2)
Lung <sup>c</sup>	1195 (7.1)
Heart <sup>d</sup>	1165 (6.9)
Small bowel <sup>e</sup>	71 (0.4)
Other	24 (0.1)



***Pappas PG. Clin Infect Dis 2010; 50:1101-1111***



# IFI en el Trasplante Hepático: Estudio TRANSNET

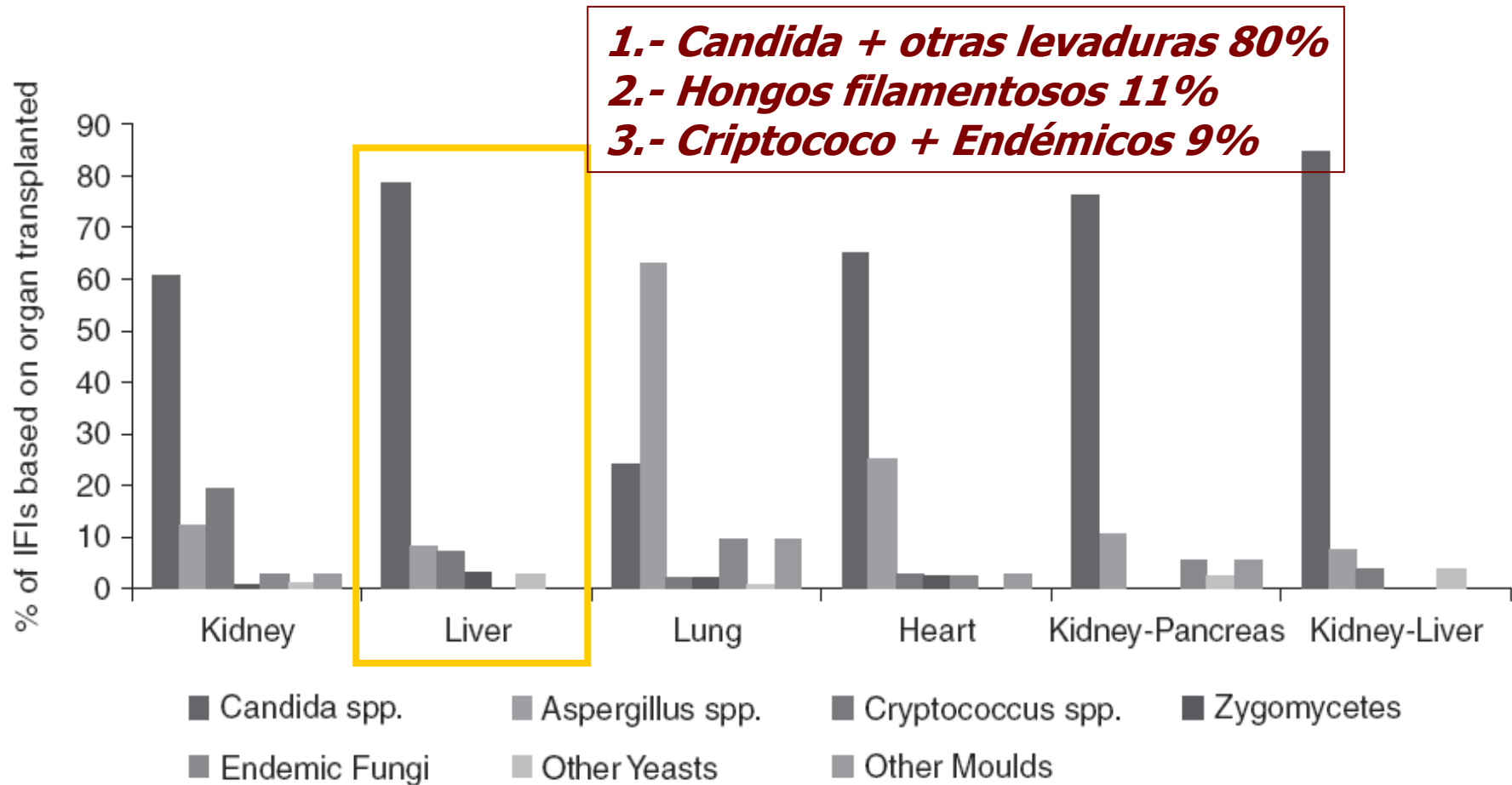
IFI type	Liver (n = 378)
Candidiasis	255 (68)
Aspergillosis	42 (11)
Zygomycosis	9 (2)
Other mold	9 (2.4)
Unspecified mold	8 (2.1)
Cryptococcosis	24 (6)
Endemic mycoses	17 (5)
Pneumocystosis	0 (0)
Other yeast	9 (2.4)
Unspecified yeast	5 (1.3)

- 1.- Candida + otras levaduras 71%**
- 2.- Hongos filamentosos 17%**
- 3.- Criptococo + Endémicos 12%**

***Pappas PG. Clin Infect Dis 2010; 50:1101-1111***

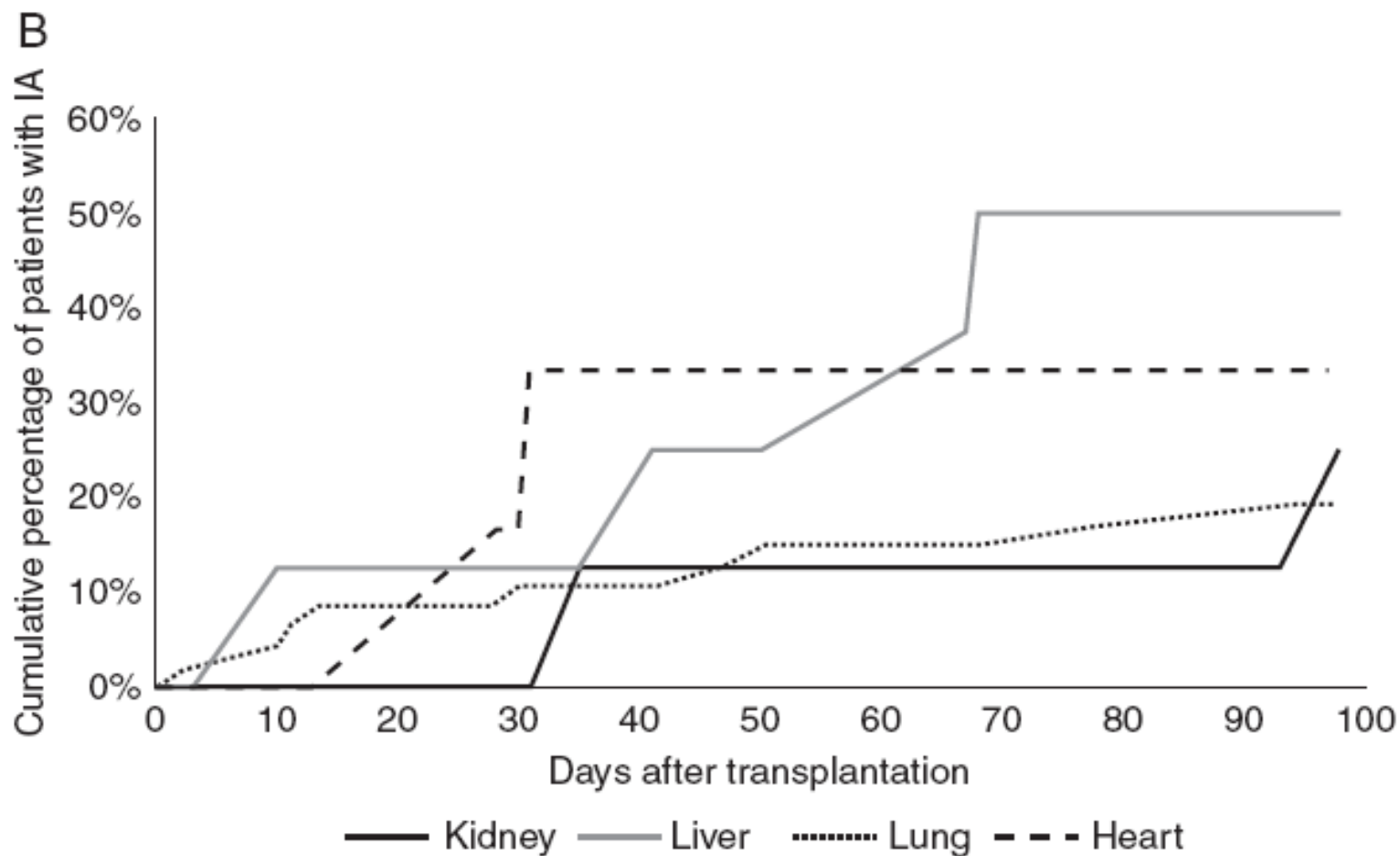


# IFI en el Trasplante Hepático: Estudio PATH (Prospective Antifungal Therapy Alliance)



***Neofytos D. Transplant Infect Dis 2010; 12:220-229***

# IFI en el Trasplante Hepático: Estudio PATH



***Neofytos D. Transplant Infect Dis 2010; 12:220-229***

# **Epidemiología de la IFI en el Trasplante: Estudio RESITRA**

- **Estudio multicéntrico, prospectivo. España. 2003-2005**
- **Cohorte de 2500 pacientes con TOS**
- **128 episodios de IFI**
- **22 episodios de IFI en Trasplante Hepático**

***Gavaldá J. Datos no publicados***



# Epidemiología de la IFI en el Trasplante: Estudio RESITRA

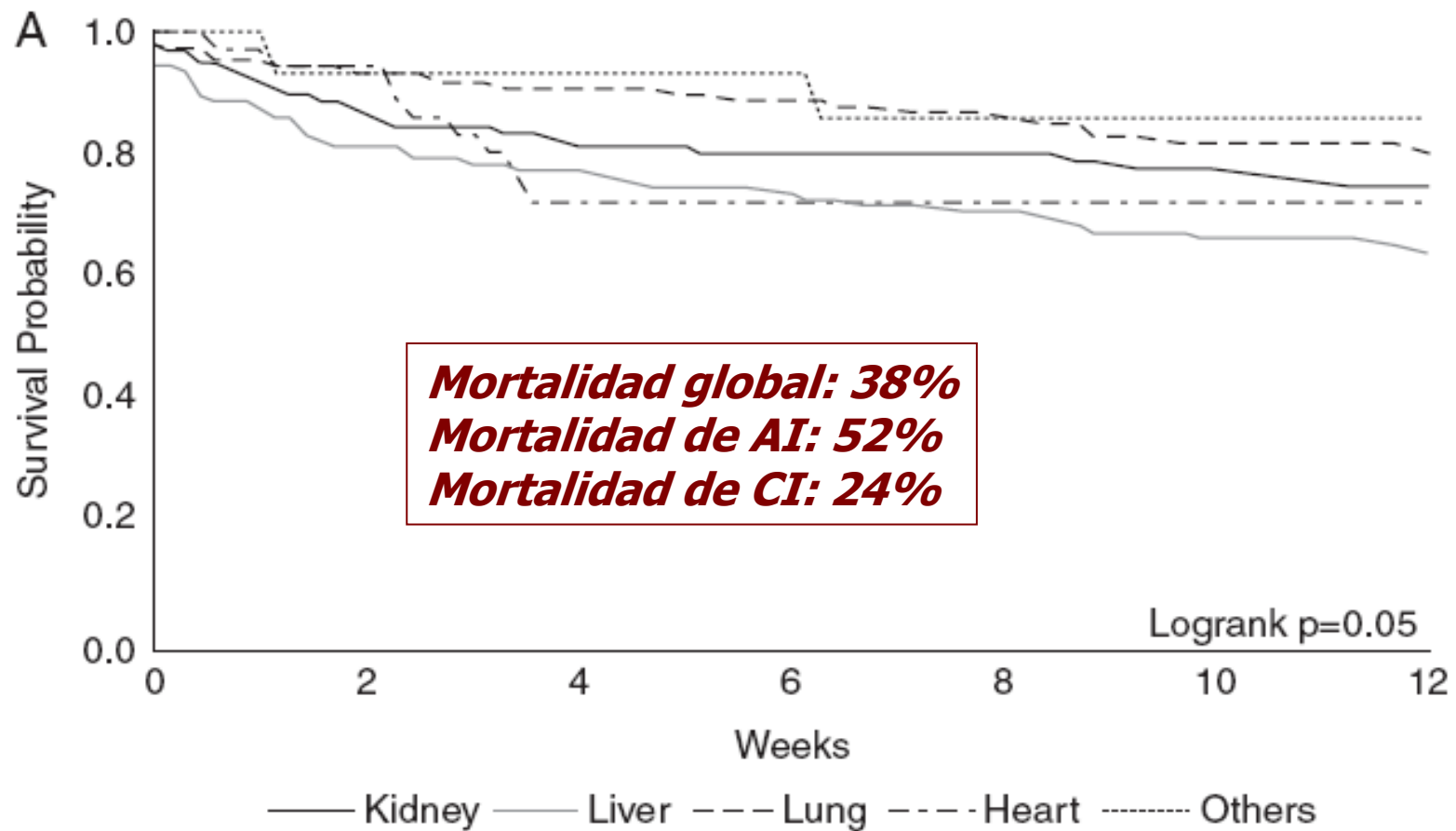
*Incidencia 2,5% en el Trasplante Hepático*  
*Candida 69%*  
*Aspergillus 31%*

	<b>Riñón</b> <b>1240</b>	<b>Hígado</b> <b>905</b>	<b>Corazón</b> <b>255</b>	<b>Pulmón</b> <b>155</b>	<b>Pancreas</b> <b>59</b>
<b>Candida spp</b>	<b>10 (0.8)</b>	<b>15 (1.7%)</b>	<b>3 (1.2%)</b>	<b>3 (1,9%)</b>	<b>8 (13.6%)</b>
<b>Aspergillus spp</b>	<b>3 (0,3%)</b>	<b>7 (0.8%)</b>	<b>1 (0.4%)</b>	<b>6 (3.9%)</b>	<b>1 (1.7%)</b>

*Gavaldá J. Datos no publicados*



# Mortalidad de la IFI en el TH. Datos recientes Estudio PATH



***Neofytos D. Transplant Infect Dis 2010; 12:220-229***

# Mortalidad de la IFI en el TH. Datos recientes

- Estudio de 667 TH desde 1999-2005
  - Supervivencia a los 5 años
    - Sin IFI 71%
    - Con IFI 48%
- Log-rank 0,0009**

*Saliba F. ESOT 2009- Paris. Abstract O-111*

*Supervivencia global de los pacientes con IFI en TRANSNET (12 m)*

*Pacientes con AI 59%*

*Pacientes con CI 66%*

*Pacientes con criptococosis 73%*

*Pappas PG. Clin Infect Dis 2010; 50:1101-1111*



# IFI en el Trasplante Hepático: Identificación de Factores de Riesgo

Risk Factor	Organism	N	Odds Ratio (95% CI)
<b>Preoperative Risk Factors</b>			
SBP prophylaxis with FQ	<i>Candida</i>	35	11.0 (3.0–33.8)
<b>Operative Risk Factors</b>			
Retransplantation	<i>Candida</i>	35	11.0 (3.3–36.4)
>18 units cryoprecipitate transfused in OR	<i>Candida</i>	50	Not provided
>18 units cryoprecipitate transfused in OR	<i>Candida</i>	405	3.6 (1.8–7.3)
Long transplantation time	<i>Candida</i>	50	Not provided
Class II HLA partial or complete match	<i>Candida</i>	405	2.5 (1.2–5.3)
Donor from male	<i>Candida</i>	50	Not provided
Retransplantation	<i>Aspergillus</i>	260	29.9 (2.1–425.1)
<b>Postoperative Risk Factors</b>			
Posttransplant HD	<i>Candida</i>	35	8.0 (3.1–20.0)
High number of erythrocyte units transfused posttransplant	<i>Candida</i>	50	Not provided
Posttransplant bacterial infection	<i>Candida</i>	405	4.6 (2.3–9.2)
CMV viremia	<i>Candida</i>	35	3.0 (1.2–7.3)
CMV disease	<i>Aspergillus</i> , early onset	88	2.3 (1.1–4.9)
	<i>Aspergillus</i> , late onset	260	6.7 (1.0–42.5)
Use of muromonab-CD3	<i>Aspergillus</i>	2180	6.29 (0.93–42.65)
<i>Aspergillus</i> antigenemia post-LT	<i>Aspergillus</i>	260	50.0 (3.56–650)
Dialysis	<i>Aspergillus</i>	131	5.5 (1.5–19.6)
Need for dialysis post-LT	<i>Aspergillus</i>	260	24.5 (1.25–354)

***Eschenauer GA. Liver Transpl 2009; 15:842-58***



# IFI en el Trasplante Hepático: Identificación de Factores de Riesgo en AI

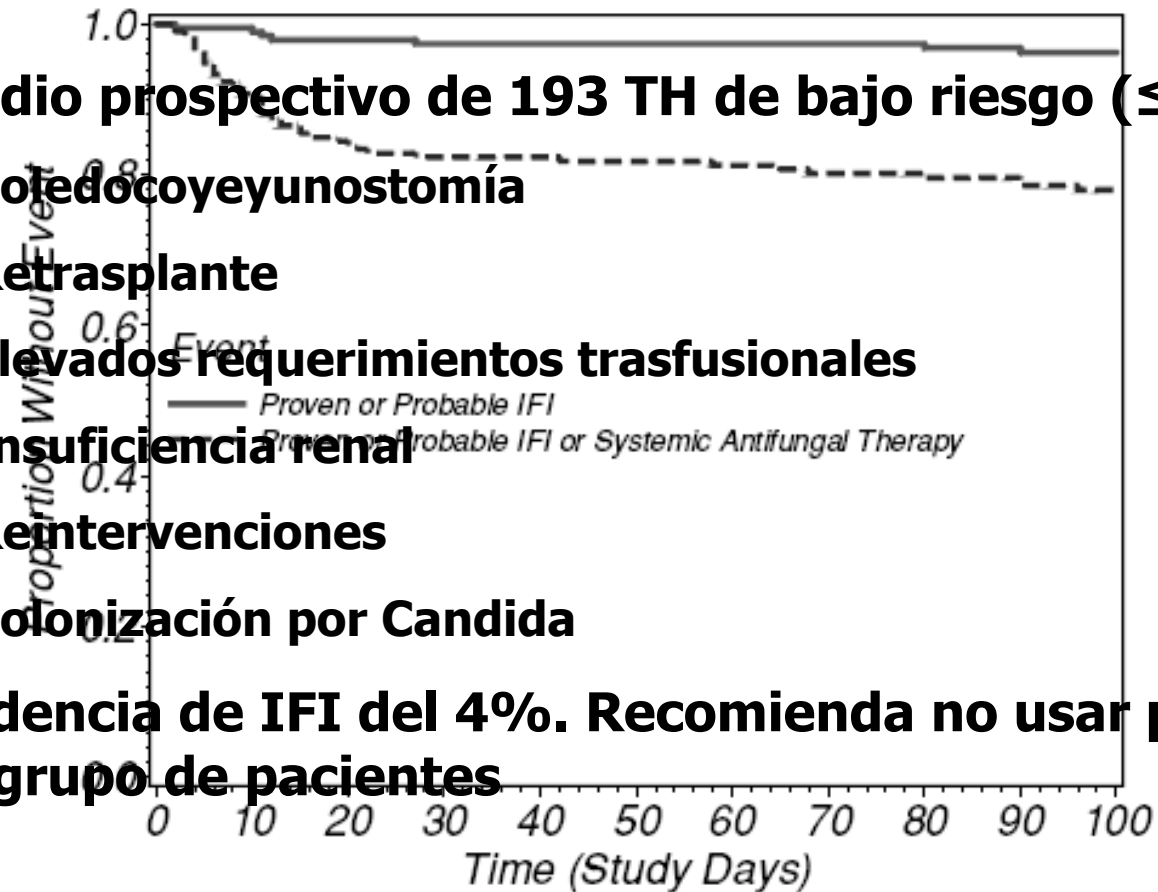
Factor	OR	Precoz/Tardía
Enfermedad por CMV	2.3	Precoz
Insuficiencia renal	4.9	Precoz y Tardía
Necesidad de aminos en UCI	2.2	Precoz
Estancia larga en UCI	2.9	Precoz
>1 infección bacteriana	3.2	Precoz y Tardía
Uso de OKT3	1.7	Precoz
Edad > 50 años	2.5	Tardía
Rechazo crónico	5	Tardía
Niveles elevados de IS	2.5	Tardía
Neoplasia post-Tx	69	Tardía

*Gavaldá J-RESITRA. Clin Infect Dis 2005; 41:52-59*



# Invasive Fungal Infections in Low-Risk Liver Transplant Recipients: A Multi-Center Prospective Observational Study

- **Estudio prospectivo de 193 TH de bajo riesgo ( $\leq 1$ )**
  - **Coledocoyunostomía**
  - **Retrasplante**
  - **Elevados requerimientos trasfusionales**
  - **Insuficiencia renal**
  - **Reintervenciones**
  - **Colonización por Candida**
- **Incidencia de IFI del 4%. Recomienda no usar profilaxis en ese grupo de pacientes**



***Pappas PG. Am J Transplant 2006; 6:386-91***



# Infección Fúngica Invasora y Trasplante Hepático

- **Epidemiología**
- **Prevención**
  - **Profilaxis Universal**
  - **Profilaxis restringida**
  - **Tratamiento anticipado**
- **Tratamiento**

# Profilaxis Universal de la IFI en el TH

<b>Autor/año</b>	<b>Nº</b>	<b>Regimen</b>	<b>IFI (%)</b>	<b>Muerte (%)</b>
<b>Tollemar/95</b>	<b>77</b>	<b>AnB-L vs nada</b>	<b>0 vs 16</b>	<b>6 vs 8</b>
<b>Lumbreras/96</b>	<b>143</b>	<b>Fluc vs nistatina</b>	<b>3 vs 9</b>	<b>8 vs 8</b>
<b>Winston/99</b>	<b>212</b>	<b>Fluc vs placebo</b>	<b>6 vs 23</b>	<b>11 vs 14</b>
<b>Winston/02</b>	<b>188</b>	<b>Fluc vs Itrac</b>	<b>3 vs 7</b>	<b>0 vs 1</b>
<b>Sharpe/03</b>	<b>71</b>	<b>Itrac vs Plac</b>	<b>4 vs 24</b>	<b>N.D.</b>

# Tendencias en la incidencia de IFI (90-00): Influencia sobre la necesidad de profilaxis

TABLE 3. Trends in infectious complications in the study patients

Variable	1990-92 (n=67)	1993-95 (n=65)	1996-00 (n=58)	Significance level for the trend
Invasive fungal infections	13.4% [1.0] <sup>a</sup>	9.2% [.655]	6.9% [.477]	NS <sup>b</sup> (.22)
Invasive candidiasis	9.0% [1.0]	1.5% [.158]	1.7% [.178]	.015
Invasive aspergillosis	3.1% [1.0]	1.6% [.237]	7.6% [1.16]	NS (.20)
CMV infection	34.3% [1.0]	29.2% [.79]	37.9% [1.17]	NS
Primary CMV infection	7.5% [1.0]	7.7% [1.03]	18.9% [2.9]	0.0456
CMV disease	19.9% [1.0]	9.2% [.446]	0% [0]	0.0006
Days to first CMV shedding	53.1±12.3	45.0%±5.1	31.3	0.059

<sup>a</sup> The numbers within the brackets represent odds ratio compared to the reference years of 1990-1992.

<sup>b</sup> NS, Not significant,  $P > 0.05$ .

***Singh N. Transplantation 2002; 73:63-67***



# Riesgo/Beneficio de la profilaxis antifúngica universal en el TH?

TABLE 3. Variables predictive of outcome in the patients with Candida infections

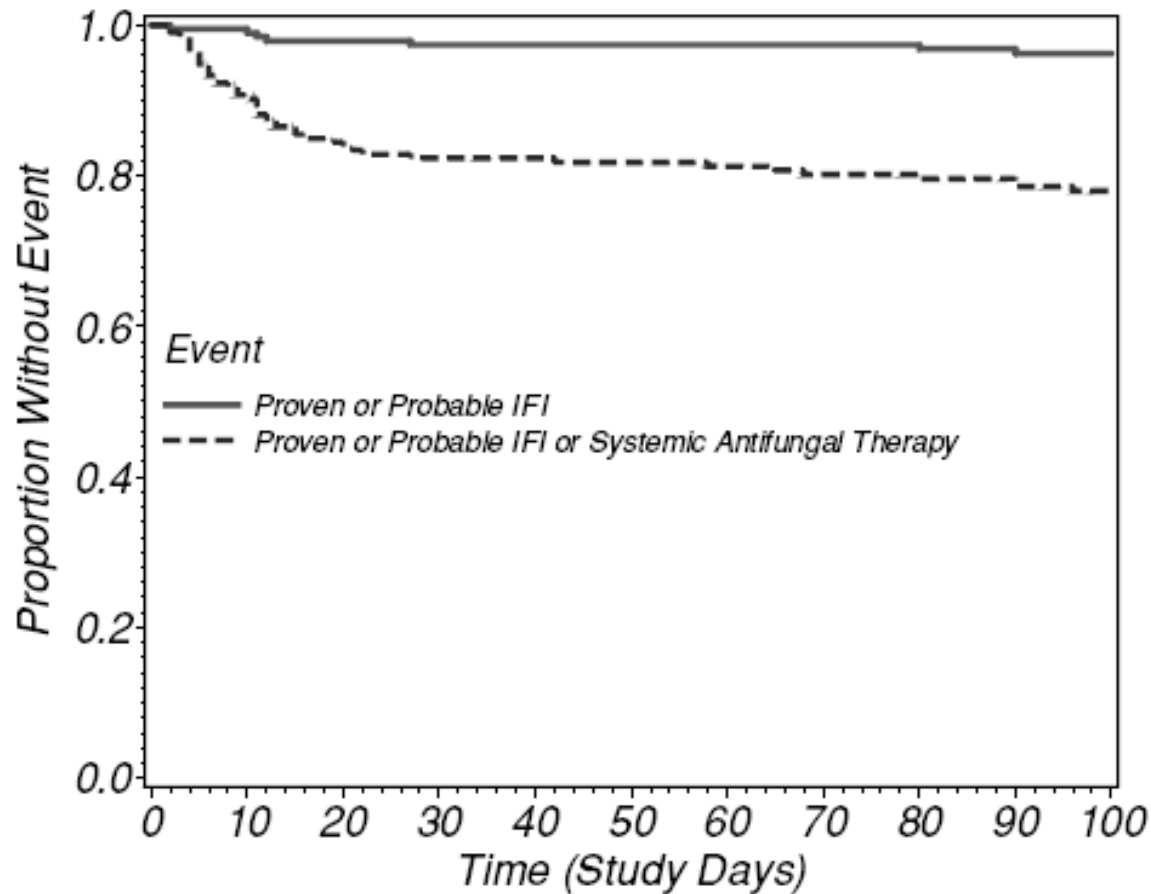
Variable	Died (n=13)	Lived (n=22)
Antifungal prophylaxis <sup>a</sup>		
Yes	46.1% (6/13)	13.6% (3/22)

***La infección por Candida no-albicans y el uso de profilaxis antifúngica se asoció con mayor mortalidad***

***Husain S. Transplantation 2003; 75:2023-29***



# Invasive Fungal Infections in Low-Risk Liver Transplant Recipients: A Multi-Center Prospective Observational Study



***Pappas PG. Am J Transplant 2006; 6:386-91***



## Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients

	Before January 1998, 131 patients (%)	After January 1998, 149 patients (%)	<i>P</i>
IFI	22 (17)	9 (6)	<b>0.007</b>
<i>Candida</i>	9 (7)	3 (2)	0.09
<i>Aspergillus</i>	13 (10)	6 (4)	0.08
Mortality (after 3 months)	18 (14)	10 (7)	<b>0.05</b>
Mortality (after 12 months)	24 (18)	15 (10)	0.07

***Fortún J. J Antimicrob Chemother 2003; 52:813-19***



# Prophylaxis With Caspofungin for Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients

**TABLE 5.** Efficacy and safety of caspofungin prophylaxis

Event	No. (%) patients
IFI	2/71 (2.8%)
Surgical infection by <i>Mucor</i> spp, 41 d after ending a course of 21 d of caspofungin	1
Surgical infection by <i>Candida albicans</i> , 19 d after ending a course of 21 d of caspofungin <sup>a</sup>	1
Suspension of caspofungin administration by clinical adverse events	0
Suspension of caspofungin administration by laboratory adverse events	6 (8.4%)
Favorable response (MITT analysis) (primary objective)	63/71 (88.7%)
Favorable response (EP analysis) (secondary objective)	
Absence of invasive Fungal infection (IFI)	54/56 (96.45%)
Absence of invasive aspergillosis (IA)	56/56 (100%)

***Fortún J. Transplantation 2009; 87:424-435***



# Tratamiento anticipado de la IFI en el TH. Utilidad del GMN en suero. Meta-análisis

Population	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Hematologic malignancy	70	92
BMT	82	86
Pediatric BMT + malignancy	89	85
Solid organ transplant	22	84

*Pfeiffer CD. Clin Infect Dis 2006; 42:1417-27*

*Falta de información con otros marcadores  
Problemas de estandarización de la PCR  
Alternativa válida solo como investigación clínica*



# Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients

- Encuesta electrónica dirigida a 106 centros de TH en USA y Canadá (63% de respuestas)
- 70% de los centros realizaron más de 50 TH al año
- Cuestionario específico con 23 items
  - Información demográfica
  - Uso de profilaxis antifúngica
  - Utilización de pruebas diagnósticas para el diagnóstico de la IFI (galactomanano)
  - Utilización de antifúngicos en el tratamiento de la Aspergilosis invasora

***Singh N. Am J Transplant 2008; 8:426-31***



# Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients

<b>Tipo de Intervención</b>	<b>Centros adscritos (%)</b>	<b>Agente utilizado (%)</b>
<b>Sin profilaxis</b>	<b>9</b>	
<b>Profilaxis restringida</b>	<b>66</b>	<b>Fluconazol 65%</b> <b>Caspofungina 12%</b> <b>Otras candidinas 9%</b> <b>Anfo lipídica 9%</b>
<b>Profilaxis universal</b>	<b>25</b>	<b>Fluconazol 87%</b> <b>Voriconazol 6%</b> <b>Anfo lipídica 6%</b>

***Singh N. Am J Transplant 2008; 8:426-31***

# Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients

- **Factores utilizados para la utilización de la profilaxis restringida**
  - **Retrasplante 78%**
  - **Necesidad de diálisis 72%**
  - **Reintervención quirúrgica 61%**
  - **Fallo hepático fulminante 57%**
  - **Colonización por Candida 57%**
  - **Estancia prolongada en UCI 48%**
- **Duración de la profilaxis restringida**
  - **Durante el primer ingreso 49%**
  - **Durante el primer mes tras el trasplante 19%**
  - **Durante los 3 primeros meses tras el trasplante 9%**

***Singh N. Am J Transplant 2008; 8:426-31***



# Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients – a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association

<b>Tipo de Intervención</b>	<b>Centros adscritos</b>	<b>Agente utilizado</b>
<b>Sin profilaxis</b>	<b>12%</b>	
<b>Profilaxis restringida</b>	<b>54%</b>	<b>Fluconazol 57%</b> <b>Anfo lipídica 16%</b> <b>Caspofungina 12%</b>
<b>Profilaxis universal</b>	<b>30%</b>	<b>Fluconazol 84%</b> <b>Anfo lipídica 14%</b>

***Vandecasteele E. Transplant Int 2010; 23:182-90***



# Recomendaciones AST sobre la profilaxis de la IFI en el TH

## ***Aspergilosis***

***"Profilaxis restringida con Anfotericina Lipídica (II-2) o Equinocandina (II-3)" si:***

- ***Retrasplante***
- ***Diálisis***
- ***Reintervenciones***
- ***Fallo hepático fulminante***

## ***Candidiasis***

***"Profilaxis restringida con Fluconazol o Anfotericina Lipídica si  $\geq 2$  de:***

- ***Diálisis***
- ***Reintervenciones***
- ***Colonización por Candida***
- ***Elevados requerimientos transfusionales***
- ***Coldecoyeyunostomía***

***Pappas PG. Am J Transplant 2009; 9:S173-S179***  
***Singh N. Am J Transplant 2009; 9:S180-S191***

# Infección Fúngica Invasora y Trasplante Hepático

- **Epidemiología**
- **Prevención**
- **Tratamiento:**
  - **Antifúngicos sistémicos**
  - **Otros fármacos**

**Anfotericina B-deoxicolato**

**Fluorocitosina**

**Miconazol**

**Clotrimazol**

**Ketoconazol**

**Griseofulvina**



Fluorocitosina

Siringomicinas

Ambisome

Caspofungina

$\alpha$ -defensinas

Cepacidinas

Micafungina

Cilofungina

Bafilomicina A1

Anidulafungina

Abelcet

Aureobasidina

Nikkomicinas

Cecropinas

Drosomicina

AB complejo lipídico

Sordarinas

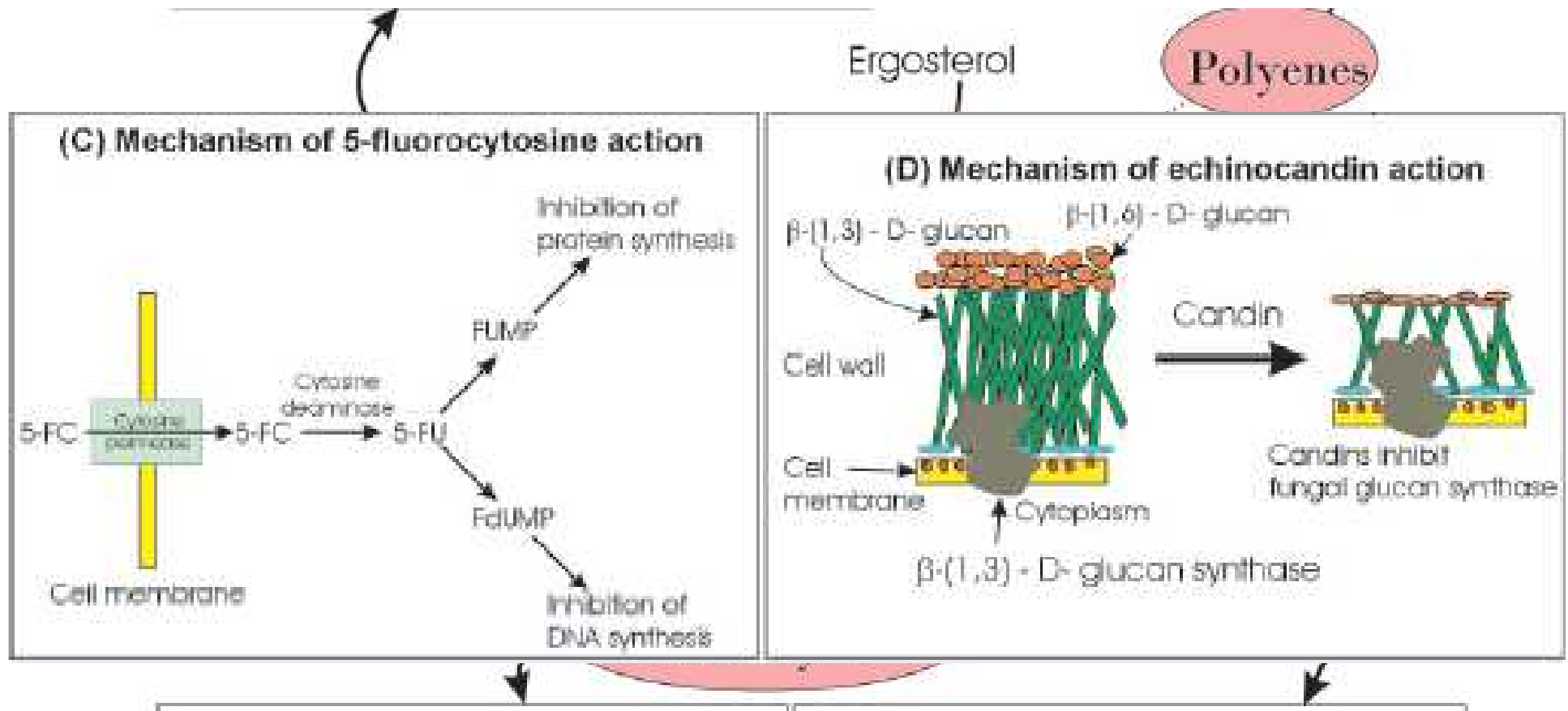
Anfotericina B

$\beta$ -defensinas

Terbinafina



# Mecanismo de acción de los antifúngicos



# Actividad comparativa de los fármacos antifúngicos

Hongo	Anfotericina	Fluorocitosina	Itraconazol	Fluconazol	Voriconazol	Candinas
<b>Candida</b>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<b>C. Glabrata</b>	+++	+++	+	+	++	+++
<b>C. Krusei</b>	+++	+++	+	0	++	+++
<b>Aspergillus</b>	+++	0	+++	0	+++	+++
<b>Mucor</b>	+++	0	0	0	0	0
<b>Criptococo</b>	+++	+++	++	+++	+++	0
<b>Emergentes</b>	+ / +++	0	0 / +	0	++	+

***Antifúngicos y TH:  
Interacciones con los inmunosupresores  
Toxicidad Hepática***

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

- **Candidiasis en el paciente no-neutropénico:**
  - **Fluconazol (AI) o Caspofungina, Anidulafungina o Micafungina (AI)**
  - **Equinocandinas preferidas si**
    - **Exposición previa a azoles (AIII)**
    - **Enfermo en situación grave (AIII)**
    - **Aislamiento de *C glabrata* (BIII)**
  - **Fluconazol preferido si**
    - **Aislamiento de *C parapsilosis* (BIII)**

***Pappas PG. Clin Infect Dis 2009; 48:503-05***



# Tratamiento de la Aspergilosis Invasora en el receptor de un TOS

- **Tratamiento primario:**
  - **Voriconazol (AI) (monitorización de niveles BIII)**
  - **Alternativa: Anfotericina B liposomal (AI)**
- **Tratamiento de rescate:**
  - **Caspofungina/Micafungina/Anidulafungina (BII)**
  - **Posaconazol/Itraconazol (BII)**
  - **Tratamiento combinado (+ Caspofungina) (CIII)**
- **Reducción de la inmunosupresión (AIII)**

***SEIMC-MICOMED-2010 (en prensa)***



# Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients

*Elección de tratamiento antifúngico en la Aspergilosis Invasora*

Tipo de Intervención	Centros adscritos	Agente utilizado
Tratamiento único	51%	Voriconazol 63% Caspofungina 15% Anfos lipídicas 21% Micafungina 3%
Tratamiento combinado	49%	Vori + Caspo 63% Vori + Anfo lip 13% Caspo + Anfo lip 23%

*Singh N. Am J Transplant 2008; 8:426-31*



# Exogenous Interferon- $\gamma$ Immunotherapy for Invasive Fungal Infections in Kidney Transplant Patients

The incidence of invasive fungal infections (IFIs) in nonneutropenic solid organ transplant patients is increasing. We report our clinical experience with the use of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) immunotherapy in seven renal transplant patients who developed life threatening, disseminated IFIs refractory to conventional antifungal drug therapy. The infections were all microbiologically and histologically proven. The rapid cure of these disseminated infections with exogenous IFN- $\gamma$  injections was not associated with impaired kidney allograft function despite the use of liposomal amphotericin B in all cases. No clinical toxicity from

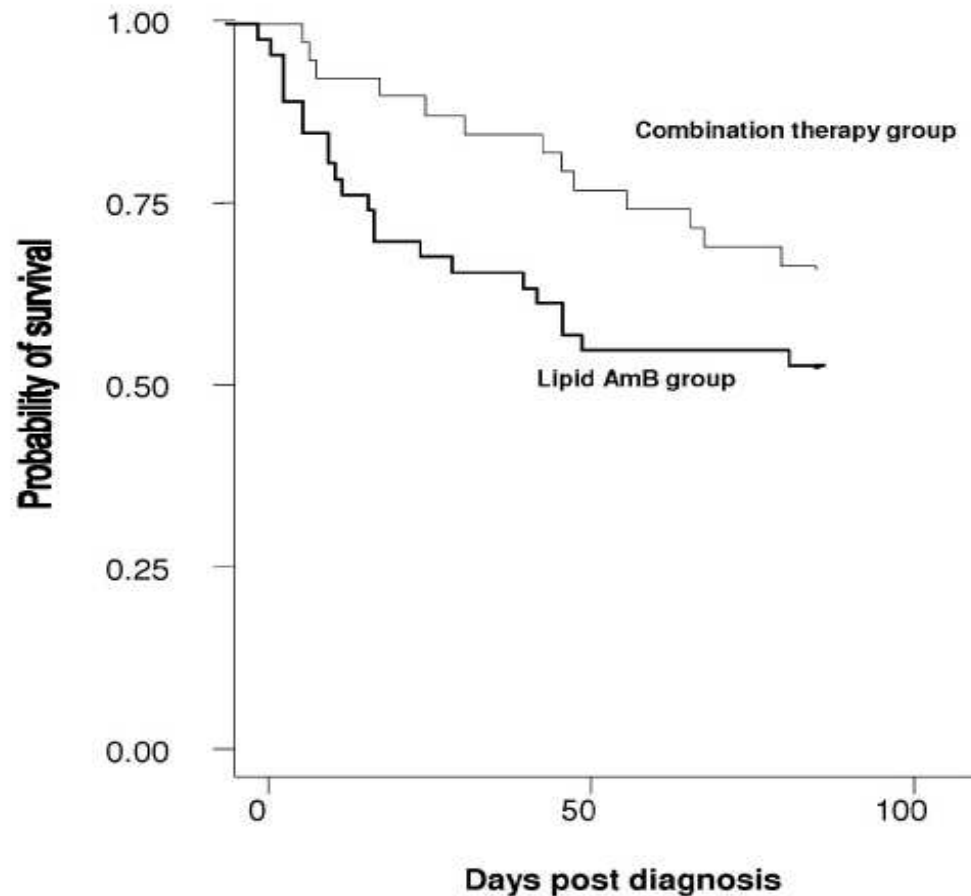
***Armstrong-James D. Am J Transplant 2010; 10:1796-1803***



***!!!Muchas Gracias!!!***



# Combination of Voriconazole and Caspofungin as Primary Therapy for Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Multicenter, Observational Study



***Singh N. Transplantation 2006; 81:320-26***



# Clasificación general de los antifúngicos

- **Antibióticos:**
  - Polienos: **Anfotericina B**, Nistatina, Natamicina
  - No polienos: Griseofulvina
- **Azoles:**
  - Imidazoles: Miconazol
  - Triazoles: Ketoconazol, **Itraconazol**, **Fluconazol**, **Voriconazol**, **Posaconazol**, Ravuconazol, Isovuconazol
  - Tópicos: Bifonazol, Butoconazol, Clotrimazol, Econazol, Fenticonazol, Sulconazol, Tioconazol, Terconazol
- **Pirimidinas fluoradas:**
  - **Fluorcitosina**
- **Equinocandinas**
  - **Caspofungina**, **Micafungina**, **Anidulafungina**,
- **Alilaminas:**
  - Terbinafina, Naftifina
- **Otros:**
  - Yoduro potásico, Ciclopirox, Tolnaftato

# **Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients – a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association**

- **Encuesta electrónica a 128 centros de TH en Europa. 48% de respuestas**
- **Cuestionario específico**
  - **Profilaxis antibiótica**
  - **Profilaxis antifúngica**
  - **Profilaxis frente a CMV**
  - **Otras medidas profilácticas**
  - **Utilización de cultivos de vigilancia**

***Vandecasteele E. Transplant Int 2010; 23:182-90***



# IFI en el Trasplante Hepático: Identificación de Factores de Riesgo

**Table 3.** Multivariate Analysis of Risk Factors for Aspergillosis Development

Variable	OR (95% CI)	<i>P</i>
Retransplantation	29.9 (2.10–425)	.02
Dialysis requirements	24.5 (1.25–354)	.03
<i>Aspergillus</i> antigenemia (galactomanan)	50.0 (3.56–650)	.003

***Fortún J. Liver Transpl 2002; 8:1065-70***



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

Variable	Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P
Age	...	
Retransplant	5.67 (0.86–37.5)	.072
Diabetes mellitus	8.11 (2.70–24.4)	<.001
Prior rejection	2.62 (0.79–8.71)	.115
Renal failure at baseline	3.17 (1.31–7.65)	.010
Dialysis at baseline	...	
Cytomegalovirus infection	...	
Prior voriconazole or caspofungin use	4.41 (1.12–17.3)	.033
Immunosuppression		
Tacrolimus	0.23 (0.09–0.57) <sup>a</sup>	.002
Cyclosporine A	...	
Sirolimus	...	
T cell antibodies		
Any	...	
Depleting	...	
Nondepleting	...	

***Singh N. J Infect Dis 2009; 200:1002-11***





**Día 0**

**Profilaxis universal**



**Día 0**

**Profilaxis restringida**



**Día 0**

**Tratamiento anticipado**



**Día 0**

**Tratamiento dirigido**

