

Caso clínico ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

MJ Cabañas

Servicio de Farmacia. Área Maternoinfantil

Hospital Universitari Vall d'Hebron

PACIENTE VARÓN DE 3 AÑOS Y 9 MESES CON
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (EGC)
DIAGNOSTICADA AL AÑO DE EDAD

P=17 Kg

TALLA=106 cm

Ingreso para:

**ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE NEUMONÍA
NECROTIZANTE**

ANTECEDENTES

FAMILIARES:

- Hermano mayor con EGC diagnosticada tras aspergilosis pulmonar y cerebral
- Hermano menor sano
- Padres sanos

PERSONALES:

- RNAT
- Parto eutócico
- PN 3220g
- Absceso submandibular a 3 meses
- Calendario vacunal actualizado (varicela y neumocócica heptav)

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

INMUNODEFICIENCIA HEREDITARIA CAUSADA POR UN DEFECTO DE NADPH-OXIDASA DE LOS FAGOCITOS (1 / 200.000)

PRESENTACIÓN:

70%

Ligada a cromosoma X (varones)

Diagnóstico en 1ª infancia (4 años)

Supervivencia 40 años

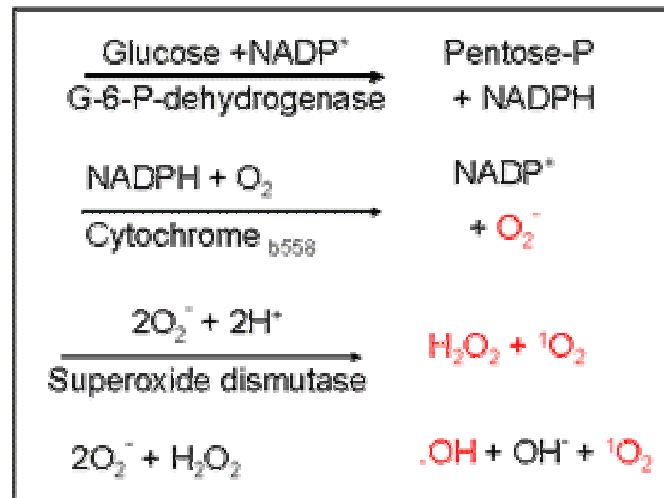
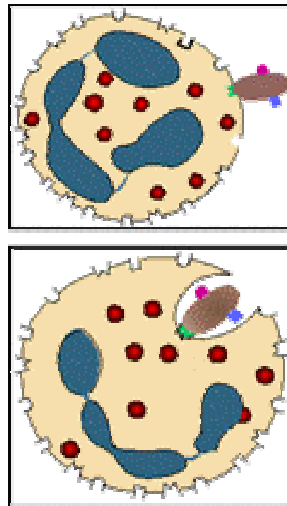
30%

Autosómica recesiva (ambos sexos)

Diagnóstico en infancia tardía (8 años)

Supervivencia 50 años

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA



NO SE PRODUCEN RADICALES LIBRES,
RESPONSABLES DE LA DESTRUCCIÓN DE
BACTERIAS, HONGOS Y PARÁSITOS

INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS RECURRENTES
ASOCIADAS A FORMACIÓN DE GRANULOMAS

PROCESO INFLAMATORIO NO REGULADO



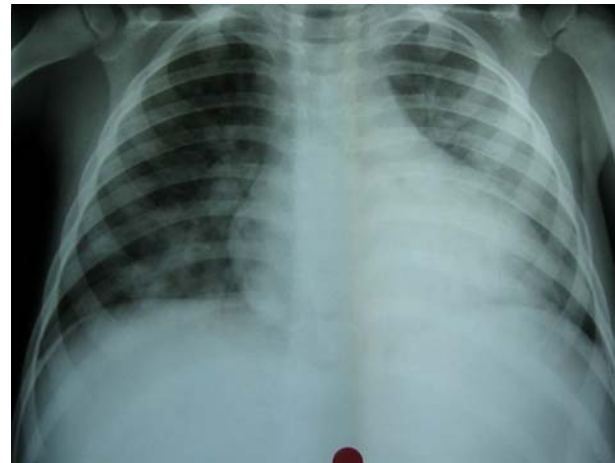
REACCIONES INFLAMATORIAS EXCESIVAS (GANGLIOS LINFÁTICOS, GINGIVITIS, GRANULOMAS NO MALIGNOS)

■ INFECCIÓN EN (por orden de frecuencia)

- PULMÓN: Neumonía
- PIEL: Abscesos, celulitis, impétigo
- GANGLIOS LINFÁTICOS: Adenitis supurativa
- HÍGADO: Abscesos
- HUESO: Osteomielitis

■ MICROORGANISMOS IMPLICADOS

- *Staphylococcus aureus*
- Aspergillus
- Pseudomonas, Serratia, Nocardia.



PROFILAXIS

ITRACONAZOL 5 mg/kg/día

COTRIMOXAZOL 4 mg/kg/día

γ -IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC

EN HOSPITAL DE REFERENCIA...

26/4	FIEBRE Y TOS
27/4	AMOXI-CLAVUL + ITRAC + COTRIMOX + γ -IFN
2/5	FIEBRE CEFOTAXIMA + CLOXA + CLINDA + ITRAC + γ -IFN
13/5	FIEBRE MEROPENEM + CLOXA+ VANCO + ITRAC + γ -IFN
28/5	FIEBRE CLINDA + RIFAMPICINA + LEVOF + ITRAC + γ -IFN
12/6	AFEBRIL
17/6	<i>Candida parapsilosis</i> en punta de catéter
21/6	RIFAMPICINA + LEVOF + FLUCON + γ -IFN
29/6	ALTA LEVOF + ITRAC + γ -IFN

• AFEBRIL Y ASINTOMÁTICO

• TC MASA EN LÍNGULA CON ÁREAS DE NECROSIS, NÓDULOS PULMONARES Y ABSCESO SUBCUTÁNEO

• INGRESO PARA CONTROL, PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y ACTITUD TERAPÉUTICA

TC PULMONAR: imágenes sugestivas de aspergilosis invasiva

TRATAMIENTO: LEVOFLOXACINO 10mg/Kg/12 IV

γ -IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC

~~ITRACONAZOL 5 mg/Kg/d PO~~

VORICONAZOL 7 mg/Kg/12h IV

CASPOFUNGINA 70-50 mg/m²/d IV

PRUEBAS: GALACTOMANANO –

HEMOCULTIVO –

UROCULTIVO –

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

■ CONVENCIONALES

- EXAMEN DIRECTO
- CULTIVO

■ NO CONVENCIONALES

- DETECCIÓN ANTÍGENOS
- DETECCIÓN ANTICUERPOS
- AMPLIFICACIÓN GENÉTICA (PCR)

GALACTOMANANO

ANTÍGENO DE LA PARED DE *Aspergillus*, *Penicillium*
LIBERADO AL TORRENTE SANGUÍNEO EN IFI

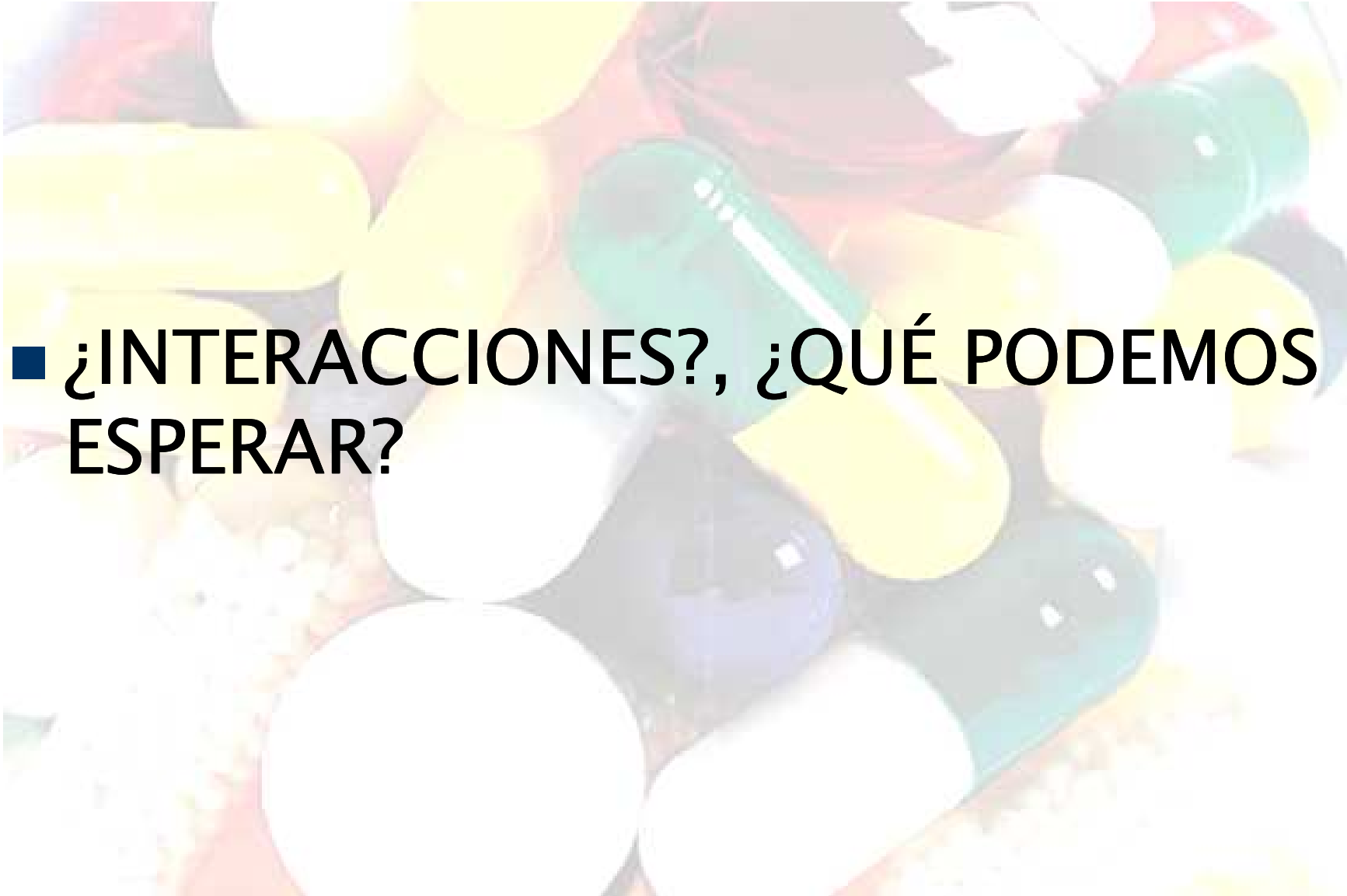
RM PULMONAR – ABDOMINAL: Lesión en línula y osteomielitis

RM CEREBRAL: No signos de infección fúngica

TRATAMIENTO: ~~LEVOFLOXACINO 10mg/Kg/12 IV~~
~~γ IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC~~
VORICONAZOL 10 mg/Kg/12h IV
CASPOFUNGINA 50 mg/m²/d IV
CLARITROMICINA 15 mg/Kg/d PO
COTRIMOXAZOL 10 mg/Kg/d IV
IMIPENEM 100 mg/Kg/d IV

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA : EXÉRESIS DE TEJIDO PULMONAR Y PARED COSTAL Y BIOPSIA

TRATAMIENTO: VORICONAZOL 10 mg/Kg/12h IV
CASPOFUNGINA 50 mg/m²/d IV
CLARITROMICINA 15 mg/Kg/d PO
COTRIMOXAZOL 10 mg/Kg/d IV
IMIPENEM 100 mg/Kg/d IV
MORFINA 10 mcg/Kg/h (24 h)
OMEPRAZOL 2 mg/Kg/d
ONDANSETRON 0,2 mg/Kg/dosis



- **¿INTERACCIONES?, ¿QUÉ PODEMOS ESPERAR?**

INTERACCIONES

	SUSTRATO	INHIBIDOR
VORICONAZOL	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4
CASPOFUNGINA	-	-
CLARITROMICINA	CYP3A4	CYP3A4
COTRIMOXAZOL	CYP2C9	CYP2C9
IMIPENEM	-	-
MORFINA	CYP2D6	-
OMEPRAZOL	CYP3A4, CYP2C19	CYP2C19, CYP2C9
ONDANSETRON	CYP3A4	-

CITOCROMO P450 Y METABOLISMO DE AZOLES

SUSTRATO Voriconazol	INHIBIDOR Fluconazol Itraconazol Voriconazol	SUSTRATO Voriconazol	INHIBIDOR Fluconazol Voriconazol
2C9		2C19	
3A4		P-GP	
SUSTRATO Itraconazol Voriconazol	INHIBIDOR Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol	SUSTRATO Posaconazol	INHIBIDOR Itraconazol Posaconazol

TRATAMIENTO: VORICONAZOL 13 mg/Kg/12h IV
CASPOFUNGINA 50 mg/m²/d IV
CLARITROMICINA 15 mg/Kg/d PO
COTRIMOXAZOL 10 mg/Kg/d IV
IMIPENEM 100 mg/Kg/d IV
γ-IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC

EN MUESTRA QUIRÚRGICA:

S aureus (en biopsia pulmonar)

Bacilo Gram + ramificado (Actinomyces)
(en absceso perióseo)

TRATAMIENTO: VORICONAZOL 13 mg/Kg/12h IV
CASPOFUNGINA 50 mg/m²/d IV
~~CLARITROMICINA 15 mg/Kg/d PO~~
~~COTRIMOXAZOL 10 mg/Kg/d IV~~
IMIPENEM 100 mg/Kg/d IV
γ-IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC

PCR PANFÚNGICA –

TC PULMONAR DE CONTROL: MEJORÍA DE LAS LESIONES CON DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS IMÁGENES NODULARES DEL LSI

TRATAMIENTO: ~~VORICONAZOL 13 mg/Kg/12h IV~~
~~CASPOFUNGINA 50 mg/m²/d IV~~
IMIPENEM 100 mg/Kg/d IV
γ-IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC
ITRACONAZOL 5 mg/Kg/d PO

❖ TRATAMIENTO DE LA ASPERGILOSIS INVASIVA

❖ TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INVASIVAS GRAVES POR CANDIDA RESISTENTES A FLUCONAZOL

❖ TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS GRAVES POR *Scedosporium spp* y *Fusarium spp*

EVOLUCIÓN DE DOSIS DE VORICONAZOL IV

FECHA	21-28/7	28/7-5/8	5/8-11/8	11/8-19/8
DOSIS VORICONAZOL mg/Kg/12h IV	7	10	13	13
CONC PLASMÁTICAS µg/ml	INDETECTABLE	0,3	2,4	1,3

CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS VALLE
> 1 µg/ml < 5,5 µg/ml

**¿CÓMO DE HA LLEGADO A ESTA
CONCLUSIÓN?**

**¿POR QUÉ HACER ESTUDIO
FARMACOCINÉTICO DE
VORICONAZOL?**

✓ **FARMACOCINÉTICA NO LINEAL.**

SE SATURA EL METABOLISMO

AL INCREMENTAR DOSIS SE CONSIGUEN
EXPOSICIONES SUPERIORES A LAS
PROPORCIONALES.

✓ **GRAN VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL.**

POLIMORFISMO GENÉTICO DE CYP2C19

■ LAS RECOMENDACIONES DE EMEA

- 7 mg/kg/12h IV

Valle >1 mcg/ml en >50% de niños

- 200 mg/12 horas VO

Valle >1 mcg/ml en 25–50% de niños

**MAYOR RECOMENDACIÓN MONITORIZACIÓN
FARMACOCINÉTICA EN ADMINITRACIÓN ORAL**

NOVEDAD

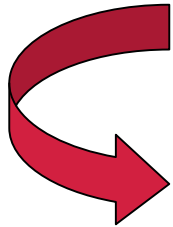
**MONITORIZACIÓN EN SALIVA
ÚTIL EN PACIENTE AMBULATORIO**

- ¿DÓNDE ESTÁ EL LÍMITE DE DOSIS DE VORICONAZOL EN NIÑOS SI NO SE CONSIGUEN CONCENTRACIONES VALLE TERAPÉUTICAS?



HASTA 17 mg/kg/12 h IV

POR CADA mg/kg DE AUMENTO...

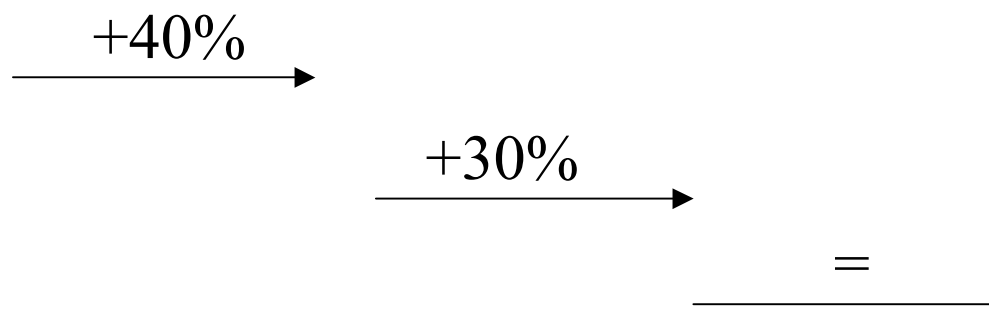


...INCREMENTO 520 mcg/ml EN VALLE

NO SE CUMPLE EN ESTE CASO

EVOLUCIÓN DE DOSIS DE VORICONAZOL IV

FECHA	21-28/7	28/7-5/8	5/8-11/8	11/8-19/8
DOSIS VORICONAZOL mg/Kg/12h IV	7	10	13	13
CONC PLASMÁTICAS µg/ml	INDETECTABLE	0,3	2,4	1,3



¿COMBINACIONES DE ANTIFÚNGICOS EN IFI?

¿CUÁNDO?

COMBINACIÓN DE ANTIFÚNGICOS

- ✘ Se basa en el modelo de tratamiento de las infecciones bacterianas
- ✘ Asociar fármacos con diferente mecanismo de acción puede producir sinergia, disminuir toxicidades y reducir las resistencias

MECANISMO DE ACCIÓN ANTIFÚNGICOS

POLIÉNICOS (ANFOTERICINA)	INHIBE LA SÍNTESIS DE ERGOSTEROL EN LA MEMBRANA CELULAR FÚNGICA
AZOLES	INHIBE LA SÍNTESIS DE ERGOSTEROL EN LA MEMBRANA CELULAR FÚNGICA
EQUINOCANDINAS	ACTÚA SOBRE LA ENZIMA QUE FORMA LOS POLÍMEROS DE GLUCANO EN LA PARED CELULAR FÚNGICA
FLUCITOSINA	ACTÚA SOBRE LA SÍNTESIS DEL DNA FÚNGICO

ASPERGILLUS

- ❖ AZOLES + EQUINOCANDINAS (+ γ IFN)
- ❖ (VORICONAZOL + CASPOFUNGINA)

- ❖ ANFOTERICINAS + EQUINOCANDINAS (+ γ IFN)

ATENCIÓN!!!

ASPERGILLUS

- ❖ ANFOTERICINAS + ITRACONAZOL ANTAGONISMO
- ❖ ANFOTERICINAS + VORICONAZOL SINERGIA O ANTAGONISMO O INDIFERENCIA

NO RECOMENDADO

CANDIDA

- ❖ NO TRATAMIENTO COMBINADO como rutina
- ❖ ANFOTERICINAS + FLUCITOSINA (SNC)

ZIGOMICOSIS (Rhizopus, Mucor, Absidia)

- ❖ ANFOTERICINA LIPOSOMAL (5 mg/kg/d)+ POSACONAZOL

FUSARIOSIS

- ❖ ANFOTERICINA B LIPOSOMAL (5mg/kg/d) + VORICONAZOL

COCCIDIOIDOMICOSIS

- ❖ ANFOTERICINAS + AZOL

INFECCIÓN POR *Scedosporium spp*

- ❖ VORICONAZOL/POSACONAZOL + TERBINAFINA

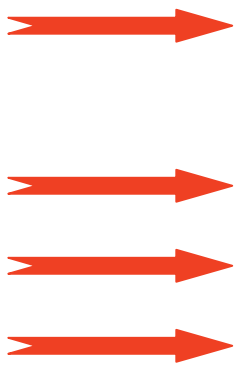
“Calendario vacunal actualizado”

¿ESTÁ PROTEGIDO NUESTRO PACIENTE?

**¿QUÉ DEBE TENERSE EN CUENTA EN ESTA
INMUNODEFICIENCIA?**

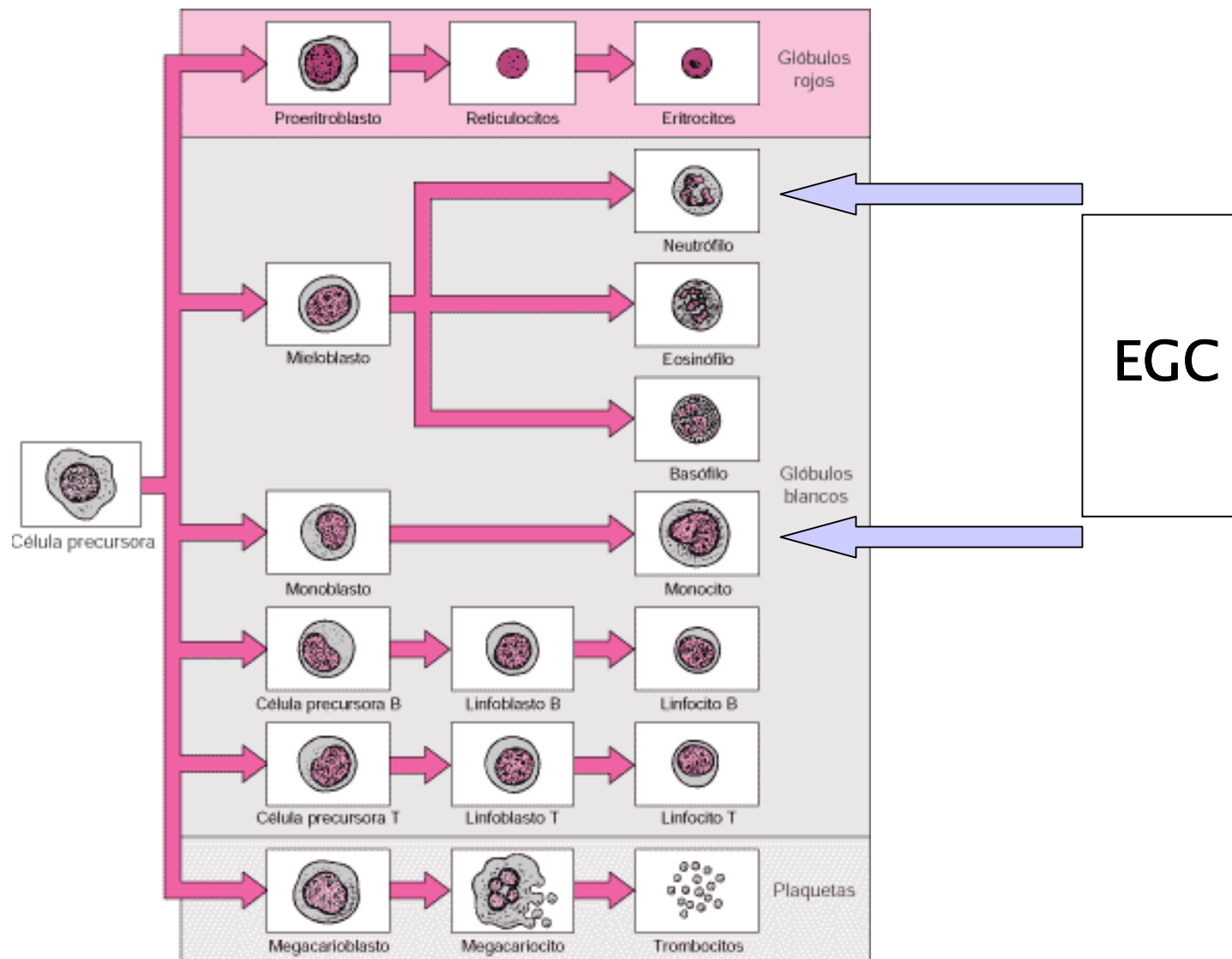
CALENDARIO VACUNAL

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2010 Comité Asesor de Vacunas										
VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	4-6	11-14	14-16
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB						
Difteria, tétanos y tos ferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Tdpa
Poliomielitis ³		VPI	VPI	VPI		VPI				
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ⁴		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁵		MenC	MenC		MenC					
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC					
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP			
Virus del papiloma humano ⁸								VPH - 3 d.		
Rotavirus ⁹		RV - 2 ó 3 dosis								
Varicela ¹⁰					Var		Var	Var - 2 d.		
Gripe ¹¹				Gripe						
Hepatitis A ¹²				HA - 2 dosis						



Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

INMUNODEFICIENCIA Y VACUNACIÓN



DESARROLLO DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

INMUNODEFICIENCIA Y VACUNACIÓN

VACCINATION OF PERSONS WITH PRIMARY AND SECONDARY IMMUNE DEFICIENCIES

Category	Specific immunodeficiency	Contraindicated vaccines	Risk-specific recommended vaccines	Effectiveness and comments
Phagocytic function	CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE	Live bacterial vaccines (BCG, <i>Salmonella typhi</i> Ty21a)	Pneumococcal, Influenza (TIV to decrease secondary bacterial infection)	All inactivated vaccines safe and probably effective Live viral vaccines probably safe and effective

MMWR 2006; 55 (N° RR-15)

<http://www.cdc.gov/nip>

ALTA

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CON IMIPENEM
HASTA COMPLETAR 6 SEMANAS

DESPUÉS: ~~IMIPENEM 100 mg/Kg/d IV~~
 γ -IFN 50 mcg/m²/3 v sem SC
ITRACONAZOL 5 mg/Kg/d PO
CLINDAMICINA 40 mg/Kg/d PO