



Enero 2022

Grupo de Trabajo de Infección Fúngica Invasiva

Revisor

Begoña Carazo Gallego.

Referencia del artículo

Olivier- Gougenheim L, Rama N, Dupont D, Saultier P, Leverger G et al. Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Children: Novel Insight Following a National Study. *J Pediatr.* 2021;236: 204-210. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.016.

Pregunta y tipo de estudio

¿Cuál es la epidemiología de la infección fúngica invasiva (IFI) probada y probable en niños con leucemia aguda y sometidos a trasplante de médula ósea alogénico ?

¿Cuál es el manejo de estas infecciones en las unidades hematológicas?

Resumen

1. Material y Métodos

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Francia, en el que participaron 28 unidades pediátricas hematológicas.

Se incluyeron a pacientes por debajo de los 18 años que recibieron un trasplante de médula ósea alogénico (TMOa) o que se encontraban en tratamiento quimioterápico por una enfermedad hemato-oncológica (leucemia aguda mieloblástica (LAM) ó leucemia aguda linfoblástica (LAL), desde enero de 2014 a diciembre de 2017.

Para diagnosticar la IFI probada o probable se basaron en las definiciones de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Se empleó como referencia para analizar el tratamiento y profilaxis de la infección fúngica las recomendaciones de la guía ECIL-4 publicada en 2014.

2. Resultados

Los resultados más relevantes del artículo son los siguientes:

2.1 Datos epidemiológicos

Durante el período de estudio analizaron 2721 pacientes, de los que la mayoría eran LAL en primera línea de tratamiento (n=1360) seguido de TMOa (n=864). Se diagnosticaron 144 IFI (5,3%), 81 fueron probadas (56,3%) y 63 probables (43,7%).

Candida spp. fue el microorganismo responsable de IFI en 61 pacientes (42,4%), aislándose *C.albicans* en 32,8%, seguida de *C.tropicalis* en 16,4%.

Se diagnosticó de aspergilosis invasiva (AI) a 60 pacientes (41,7%), de los que 54 fueron probables (90%). De los 6 aislamientos obtenidos de *Aspergillus* spp., todos fueron *A.fumigatus* y se aislaron en lavado broncoalveolar (LBA).

El 15,9% fueron secundarias a mucorales (n=10, 6,9%), *Fusarium* spp. (n=6, 4,2%) y otras especies (n=7, 4,9%). La mayoría de hongos filamentosos no *Aspergillus* se aislaron en pacientes receptores de TMOa (n=7, 43,8%).

La tasa de IFI fue mayor en los pacientes con LAM (12,9%) (OR, 3,24; IC del 95%, 2,15-4,81; p <0,0001) en comparación con el resto de la cohorte.

2.2 Manejo terapéutico de la IFI en los centros participantes

Se obtuvieron resultados de 23 centros participantes. Los resultados más relevantes son los siguientes:

2.2.1 Diagnóstico de IFI

El 78,3% (21/23) de los centros realizada cribado semanal de IFI en sus pacientes de riesgo, principalmente con galactomanano. Ante una sospecha de IFI todos los centros realizaban pruebas de imagen (TC y ecografía) y cultivos de sangre en candidiasis invasiva (CI). La mayoría de los centros (21/23) realizaba lavado broncoalveolar (BAL) ante sospecha de infección por hongos filamentosos y en 17 centros se realizaba biopsia pulmonar. En cuanto a biomarcadores, todos los centros disponían de PCR fúngica y la mayoría de galactomanano y β -D-glucano.

2.2.1. Tratamiento.

La mayoría de las unidades emplearon anfotericina B liposomal (AFB-L) y caspofungina para el tratamiento empírico de IFI (82,6%).

En cuanto al tratamiento dirigido, en CI se empleó equinocandinas, anfotericina B liposomal o azoles (fluconazol o voriconazol). En AI, el 73,9% de las unidades las trató con voriconazol o AFB-L en monoterapia o combinada y el resto de los centros empleó posaconazol o caspofungina. Para mucormicosis, 15 unidades (65,2%) usaron AFB-L y el resto posaconazol, voriconazol o caspofungina, empleándose terapia combinada en 5 centros.

En cuanto a profilaxis antifúngica, ésta se empleó en 82,9% de los TMOa, 73,1% de LAL en recaída, 61% de LAM y 50,6% de LAL en primera línea de tratamiento. La elección del antifúngico empleado como profilaxis fue variable, aunque se empleó fluconazol en el 50% de los TMOa y AFB-L en la mayoría de LAM y LAL en recaída.

2.2.2. Factores de riesgo para desarrollo de IFI.

En el análisis univariante, LAM fue asociada con mayor riesgo de IFI (OR 3,24, 95% IC, 2,15-4,81; p= 2,84x10⁻⁸) y LAL tuvo menor riesgo de IFI (OR 0,57; 95% IC, 0,40-0,82; p= 1,89 x10⁻³). El empleo de profilaxis primaria no se asoció con un efecto protector de forma global (OR 0,83; 95% IC, 0,58-1,20, p= 0,33), aunque si se observó protección en aquellos TMOa que

recibieron profilaxis comparados con los que no la recibieron (OR 0,28; 95% IC, 0,14-0,69; $p=4.9 \times 10^{-4}$).

3. Conclusiones

En el estudio se observó un porcentaje creciente de IFI por hongos distintos a *Candida* y *Aspergillus*.

Se observó una variabilidad en las prácticas de profilaxis antifúngica resaltando la necesidad de implementación de guías de profilaxis antifúngica en pacientes con enfermedad hemato-oncológica.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

- Se trata de un estudio multicéntrico epidemiológico realizado en pacientes con enfermedad hemato-oncológica que refleja datos similares a otros estudios realizados en población adulta, siendo *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. las IFI más frecuentes. En los pacientes con CI, las especies *Candida no-albicans* (67,2%) fueron más frecuentes que *C. albicans* (32,8%), tal y como está descrito en la bibliografía.

- Destacar el porcentaje de IFI secundario a especies distintas a *Candida* y *Aspergillus* (16%), lo que refleja la importancia de realizar estudios epidemiológicos en esta población de alto riesgo. Los autores mencionan la realización de técnicas moleculares, así como BAL y biopsia para poder diagnosticar estas especies.

- Se observó aumento de riesgo estadísticamente significativo en pacientes con LAM, siendo el grupo de LAL los pacientes con menor riesgo. La guía ECIL-8 publicada en 2021 (*Groll AH et al, The Lancet 2021*), recomienda administrar profilaxis antifúngica en LAM, LAL de alto riesgo o recaída o TMOa (grado de recomendación A II), los grupos de mayor riesgo de IFI.

- El estudio refleja también la variabilidad en el manejo terapéutico, principalmente en IFI producida por hongos filamentosos *no- aspergillus*, y principalmente, en la indicación de profilaxis antifúngica en los distintos centros participantes. La instauración de programas de optimización antimicrobiana (PROA) dirigida al uso de antifúngicos es fundamental para mejorar y equiparar el manejo de estas infecciones.

- Los autores destacan la variabilidad en la indicación de profilaxis antifúngica, así como en el antifúngico empleado y la necesidad de guías de práctica clínica. Posteriormente a la realización de este estudio se han publicado guías que dan recomendaciones sobre la indicación y el antifúngico a emplear en profilaxis de pacientes pediátricos (*Lehrnbecher T et al, Journal of Clinical Oncology 2020* y *Groll AH et al, The Lancet 2021*).