

# Cambios en la epidemiología de las infecciones fúngicas e impacto de la profilaxis primaria con voriconazol en una cohorte pediátrica de receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



ARTÍCULO ORIGINAL

Changes in the epidemiology of invasive fungal infections and impact of primary prophylaxis with voriconazole in a pediatric cohort of bone marrow trasplants recipients

Juliá A<sup>1</sup>, Figueroa Turienzo CM<sup>1</sup>, Roizen M<sup>1</sup>, Epelbaum C<sup>2</sup>, Santos P<sup>3</sup>, Staciuk, R<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Trasplante de Médula Ósea,

<sup>2</sup> Servicio de Epidemiología e Infectología,

<sup>3</sup> Servicio de Microbiología,

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

analiarjulia@gmail.com

Trabajo seleccionado a presentación oral en el marco del "1<sup>er</sup> Congreso de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas / 2<sup>do</sup> Congreso del LABMT"

Fecha recepción: 23/06/2017  
Fecha aprobación: 23/08/2017

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 2: 143-148  
Mayo - Agosto 2017

**Palabras claves:** Infecciones fúngicas invasivas, Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, Profilaxis antifúngica primaria.

**Keywords:** Invasive fungal infections, HSCT, Antifungal primary prophylaxis.

## Resumen

**INTRODUCCIÓN:** las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbi-mortalidad en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). A fines del año 2013, debido a un aumento de las IFI por HF, nuestro hospital decidió cambiar la profilaxis antifúngica primaria de fluconazol a voriconazol durante la neutropenia hasta los 100 días de trasplante.

**OBJETIVO:** analizar los efectos del cambio de profilaxis en una cohorte retrospectiva de receptores de TCPH.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se analizaron todos los pacientes sometidos a TCPH entre 2012-2013 (P1) y 2014-2015 (P2) que presentaron IFI.

**RESULTADOS:** frecuencia de IFI, mortalidad relacionada al trasplante (MRT) y mortalidad directa por

IFI (MDIFI) en receptores de HSCT con profilaxis primaria antifúngica. IFI: P1 21/55 (38,1%) vs P2 3/47 (6,3%) p 0,047. IFI levaduras: P1 9/55 (16,3%) vs P2 3/47 (6,3%). IFI HF: P1 12/55 (21,8%) vs P2 3/47 (6,3%) p 0,047. MRT: P1 21/55 (38,1%) vs P2 7/47 (14,8%) p <0,01. MDIFI: P1 5/55 (9%) vs P2 0/47 (0%).

## Abstract

**INTRODUCTION:** invasive fungal infections (IFI) are an important cause of morbidity and mortality after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). At the end of 2013, due to an increase in IFI by FF, our hospital decided to change antifungal primary prophylaxis with fluconazole for voriconazole during neutropenia up to 100 days after HSCT.

**OBJECTIVE:** to analyse effects of the change of antifungal primary prophylaxis in a retrospective cohort of recipients of HSCT.

**MATERIALS AND METHODS:** we performed a retrospective analysis of all patients, who underwent HSCT at Hospital Garrahan between 2012-2013 (P1) and 2014-2015 (P2); we analyzed patients that showed IFI.

## Introducción

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de mortalidad relacionada al trasplante (MRT) en los receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). En el transcurso del tiempo los hongos filamentosos (HF) han ido ganando relevancia respecto a las levaduras como causa de IFI<sup>(1)</sup>. Posibles causas de estos cambios epidemiológicos son el uso de profilaxis para levaduras, el incremento de trasplantes con donantes alternativos y la incorporación de herramientas diagnósticas para HF como la detección de galactomanano en sangre o lavado broncoalveolar. La contaminación ambiental por HF es otro factor de riesgo para IFI<sup>(2)</sup>. Desde la apertura de la unidad de TCPH del hospital J. P. Garrahan en 1994 la estrategia para la prevención de IFI consistió en el uso de habitaciones con aire filtrado y la administración de fluconazol a los pacientes durante la etapa de neutropenia. Durante el bienio 2012-2013 observamos un incremento del número de IFI por HF con impacto en la MRT. Esto se dio en el contexto de un aumento del uso de donantes alternativos como fuente de CPH

**CONCLUSIÓN:** la profilaxis primaria con voriconazol se asoció con una disminución de las IFI por HF y de la MDIFI. Se observó también una disminución de la MRT entre ambos periodos. El riesgo de emergencia de mucormicosis requiere un estricto seguimiento epidemiológico.

**RESULTS:** frequency of IFI, transplant related mortality (TRM), and direct mortality due to IFI (DMI-FI) in recipients of HSCT with antifungal primary prophylaxis. IFI: P1, 21/55 (38,1%) vs. P2 6/47 (12,7%) p 0,047. IFI due to yeasts: P1 9/55 (16,3%) vs. P2 3/47 (6,3%). IFI due to FF: P1 12/55 (21,8%) vs. P2 3/47 (6,3%) p 0,047. TRM: P1 21/55 (38,1%) vs. P2 7/47 (14,8%) p <0,01. DMIFI: P1 5/55 (9%) vs. P2 0/47 (0%)

**CONCLUSION:** primary prophylaxis with voriconazole was associated with a decrease in IFI due to HF FF and DMIFI. There was also a decrease in TRM between both periods. The risk of mucormycosis emergency requires strict epidemiological follow-up.

y la construcción de un nuevo hospital de día para pacientes hemato-oncológicos. Se decidió entonces cambiar la profilaxis antifúngica en los receptores de TCPH alogénicos, utilizando voriconazol como profilaxis primaria hasta los 100 días de trasplante. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de esta nueva estrategia.

## Material y métodos

**Diseño:** estudio de cohorte retrospectiva comparando los receptores de TCPH alogénico que recibieron profilaxis antifúngica primaria con fluconazol durante la etapa de neutropenia en el período 2012-2013 (P1) con aquéllos que recibieron profilaxis antifúngica primaria con voriconazol hasta los 100 días de trasplante durante el período 2014-2015 (P2). La administración de voriconazol se inició luego de concluido el acondicionamiento y la dosis se ajustó para mantener un dosaje de 500 ng/ml en valle. Aquellos pacientes con indicación de profilaxis secundaria por el antecedente de IFI previa recibieron voriconazol, anfotericina lipídica o equinocandidi-

nas según criterio de los médicos tratantes. El resto de las medidas de sostén fueron similares en ambos periodos.

Todos los pacientes fueron seguidos con pruebas para detección de galactomanano en muestras pareadas semanales en sangre, durante el periodo de neutropenia y se realizó el mismo estudio en muestras del lavado bronquio alveolar de aquellos pacientes que requirieron endoscopia respiratoria.

Se realizó tratamiento empírico con anfotericina lipídica ante la sospecha clínica de IFI, en la recaída de fiebre intra neutropenia o ante la persistencia de fiebre y neutropenia.

Para el diagnóstico de IFI previa al TCPH se consideraron los casos posibles (con imágenes patológicas), probables (imágenes patológicas y galactomanano positivo) y confirmados (con cultivos positivos o anatomía patológica compatible con IFI). Para el diagnóstico de IFI posterior al TCPH se consideraron sólo los casos probables y confirmados.

Para la realización de este estudio se revisó la base de datos del servicio de UTMO y las historias clínicas de aquellos pacientes con diagnóstico de IFI. Se registraron las características generales de los pacientes, tipo de TCPH (relacionado vs no relacionado), acondicionamiento, antecedentes de IFI previa al TCPH, reacción injerto vs huésped aguda y crónica, IFI post TCPH, causas de la suspensión de la profilaxis, MRT y mortalidad directa por IFI (MDIFI). Se consideró MDIFI a la presencia de IFI activa al momento de la muerte del paciente.

Análisis estadístico: se utilizó como medidas de re-

sultado mediana y rango, frecuencia y porcentajes según correspondiera. Se comparó la frecuencia de eventos entre ambos periodos y entre tipos de TCPH con la prueba de Fisher. Se consideró significativa una  $P < 0,05$ .

Se calculó la variación del riesgo absoluto (RA) de IFI y se estimó el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para prevenir una IFI utilizando profilaxis primaria con voriconazol.

## Resultados

En el P1 se realizaron 75 trasplantes, de los cuales el 27% tenía antecedente de IFI previa por lo que recibieron profilaxis primaria 55 pacientes. En el P2 se realizaron 86 trasplantes y el antecedente de IFI previa aumentó a 45% ( $p: 0,048$ ) por lo que recibieron profilaxis primaria 47 pacientes.

En la **Tabla 1** se describen las características generales de cada grupo. En la tabla 2 se describe la frecuencia de IFI en cada periodo y tipo de trasplante, la MRT, la MDIFI y la disminución del RA y NNT para cada periodo y tipo de trasplante. En el P1 los HF documentados fueron *Aspergillus* y se registró un caso de *Fusarium*. En el P2 se registraron sólo *Aspergillus* entre los pacientes con profilaxis primaria, pero resulta de interés para el estudio consignar un caso de *Mucor* que se presentó en un paciente que recibía voriconazol como profilaxis secundaria. En el P1 las levaduras documentadas fueron predominante *Candida no albicans*, mientras que en P2 se documentaron casos de *Rodhotorula*, todos asociados a catéter.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes que recibieron profilaxis primaria.

	Período 1	Período 2
<b>Edad meses (m) (rango)</b>	84 m (r 3-216)	60 m (r 6-192)
<b>Sexo masc.</b>	55%	66%
<b>Diagnóstico</b>	LLA 17 LMA 7 Mielodisplasia 11 Aplasia 5 Inmunodeficiencias 9 Fanconi 2 Otros 4	LLA 15 LMA 4 Mielodisplasia 7 Aplasia 7 Inmunodeficiencias 3 Fanconi 2 Otros 9
<b>Trasplante no relacionado</b>	42%	52%
<b>EICHa</b>	60%	60%
<b>EICHe</b>	38%	14%

**Tabla 2.** Frecuencia y tipo de infección fúngica invasiva, mortalidad relacionada al trasplante y mortalidad directa por infección fúngica.

<i>Profilaxis primaria</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P</i>
<b>IFI totales</b>	21/55 (38,1%)	6/47 (12,7%)	< 0,01
TCPH relacionado	9/32 (28%)	3/22 (13,5%)	
TCPH no relacionado	12/23 (52%)	3/25 (12,5%)	0,04
<b>Levaduras total</b>	9/55 (16,4%)	3/47 (6,3%)	
TCPH relacionado	6/32 (18,8%)	2/22 (9%)	
TCPH no relacionado	3/23 (13%)	1/25 (4,5%)	
<b>HF total</b>	12/55 (21,8%)	3/47 (6,3,%)	0,047
TCPH relacionado	3/32 (9,4%)	1/22 (4,5%)	
TCPH no relacionado	9/23 (39%)	2/25 (8%)	0,02
<b>MRT total</b>	21/55 (38%)	7/47 (14,8%)	< 0,01
TCPH relacionado	9/32 (28%)	0/22 (0%)	0,01
TCPH no relacionado	12/23 (52%)	7/25 (28%)	
<b>MDIFI total</b>	5/55 (9%)	0/47 (0%)	
TCPH relacionado	0/32 (0%)	0/22 (0%)	
TCPH no relacionado	5/23 (22%)	0/25 (0%)	0,02
<b>RA de IFI</b>	0,38	0,13	
TCPH relacionado	0,28	0,14	
TCPH no relacionado	0,52	0,13	

Seis de los 47 pacientes con profilaxis primaria con voriconazol debieron suspender el tratamiento por toxicidad, en cinco casos por hepatotoxicidad y en uno por fotosensibilidad.

Considerando una disminución del RA de IFI de 0,14 para los receptores de TCPH relacionado y de 0,39 para los no relacionados, el NNT para prevenir un episodio fue 7 para los primeros y 3 para los segundos. En diciembre de 2016 el costo promedio estimado por paciente para 100 días de profilaxis con voriconazol era, según lo informado por el área de Farmacia, de 87.120 \$.

### Discusión

En el estudio realizado observamos que el cambio de estrategia para la prevención de IFI fue efectivo en disminuir la frecuencia de infecciones y la mortalidad por HF, con mayor impacto en el grupo de mayor riesgo como son los receptores de TCPH no relacionados. Al comparar los períodos observamos también una disminución en la MRT que, paradójicamente, es significativa sólo en los receptores de

TCPH relacionados, lo que puede relacionarse con el tamaño de la muestra y el impacto que tienen en la MRT otras causas como la EICH y las infecciones virales.

El cambio de estrategia realizado no permite comparar la eficacia como profilaxis del fluconazol con el voriconazol dado los tiempos de administración diferentes que tuvieron los pacientes que usaron cada droga. La decisión de prolongar la profilaxis con voriconazol se basó en que, coincidiendo con la literatura, nuestra epidemiología mostraba un número significativo de infecciones tardías por HF<sup>(3)</sup>. En 2010 Wingard y col publicaron un ensayo multicéntrico randomizado en el que se comparó el uso profiláctico de ambas drogas hasta el día + 100, combinado con el seguimiento con galactomanano hasta el día + 603. Los autores no encontraron diferencias significativas en términos de supervivencia libre de IFI a los 6 meses. Ethier y col compararon en un meta-análisis de 2012 el uso de fluconazol con profilaxis para HF en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia o TCPH. Reportaron una dismi-

nución de la frecuencia de IFI y de la mortalidad asociada, pero sin impacto en la MRT y con mayor frecuencia de efectos adversos<sup>(4)</sup>.

La aparición de un caso de *Mucor* en nuestra serie coincidiendo con el cambio de profilaxis es un alerta respecto al riesgo de emergencia de HF resistentes al voriconazol, lo que ha sido descrito y refuerza la necesidad de mantener una estrecha vigilancia epidemiológica<sup>(5)</sup>.

También la aparición de infecciones asociadas a catéter por *Rhodotorula* puede asociarse al uso prolongado de antifúngicos. Esta levadura ambiental de la familia *Cryptococcaceae* tiene resistencia intrínseca al fluconazol y las equinocandinas, pero puede también ser resistente al voriconazol y han sido descritas infecciones en pacientes bajo tratamiento con esta droga<sup>(6)</sup>. La mortalidad asociada es baja, su tratamiento requiriere la extracción del catéter y la administración de anfotericina.

Uno de los inconvenientes del uso de voriconazol en pacientes pediátricos es la alta variabilidad en la dosis necesaria para alcanzar un rango terapéutico<sup>(7)</sup>. Muchos de los pacientes de nuestra serie requirieron más de un ajuste de dosis y los cambios de la misma repercuten de forma variable en las dosis de inhibidores de calcineurina, lo que estaría relacionado con los distintos polimorfismos del citocromo P450. La meta de un dosaje de voriconazol de 500 ng/ml en valle se asoció con niveles aceptables de eficacia y toxicidad. Elegimos este nivel, relativamente bajo, priorizando la seguridad al tratarse de una profilaxis primaria, mientras modificamos la meta a un valle entre 1000 y 2000 ng/ml en los casos con tratamiento, considerando que el umbral descrito para aumento de la toxicidad es de 3000 ng/ml<sup>(8)</sup>. Amigues y col en un estudio de cohorte sobre toxicidad del voriconazol en receptores de TCPH adultos y sin dosaje sistemático de la droga describieron una frecuencia de hepatotoxicidad del 34%, sin casos graves<sup>(9)</sup>. La fotosensibilidad que presentó uno de nuestros pacientes es otra complicación conocida del voriconazol que puede confundirse con la EICHc y que obliga a su suspensión por el riesgo de carcinogénesis<sup>(10,11)</sup>.

El voriconazol es una droga de alto costo, el NNT relativamente bajo de nuestra muestra y el alto costo de tratamiento de las IFI justificaría su uso en nuestro medio, pero una limitación de nuestro estudio es no haber evaluado la costo-efectividad del cambio

de profilaxis primaria.

Solano y col publicaron recientemente una evaluación económica comparando con un modelo analítico de decisiones el uso de posaconazol, voriconazol, itraconazol y fluconazol, donde concluyen que con voriconazol se predicen los costos más bajos para el sistema de salud español (se trata de un estudio complejo con muchos conflictos de interés)<sup>(12)</sup>. Por otro lado una evaluación fármaco-económica realizada en Singapur que compara las mismas drogas con un método diferente (meta-análisis en red de ensayos clínicos randomizados) encuentra superior al posaconazol<sup>(13)</sup>. En ambos trabajos el itraconazol es la droga con acción contra los HF más económica pero menos eficaz.

La conclusión de nuestro trabajo es que las estrategias de manejo de la IFI en los receptores de TCPH deben ser dinámicas y basadas en un estricto seguimiento de la epidemiología local. Éste puede orientar la profilaxis primaria, pero la decisión final debe considerar también la seguridad y costo-efectividad de los distintos agentes.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

#### **Bibliografía**

1. Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Benjamin J. Park et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50:1091–1100.
2. Lourdes Vázquez, Miguel Salavert, Jorge Gayoso et al. Delphi-based study and analysis of key risk factors for invasive fungal infection in haematological patients. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2): 103-117.
3. Carol Garcia-Vidal, Arlo Upton, Katharine A. Kirby et al. Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008 ; 47(8): 1041–1050.

4. MC Ethier, M Science, J Beyene et al. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer*. 2012; 106: 1626–1637.
5. Trifilio S, Singhal S, Williams S et al. Break-through fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplantation*. (2007) 40, 451–456.
6. Forés R, Ramos A, Orden B et al. *Rhodotorula* species fungaemia causes low mortality in haematopoietic stem-cell transplantation. A case report and review. *Mycoses*. 2012; 55(3):e158-62.
7. Bartelink IH1, Wolfs T, Jonker M et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 ; 57(1):235-40.
8. HaiyingJin, Tiansheng Wang, Bonnie A. Falcone et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1772 –1785.
9. Amigues I, Cohen N, Chung D et al. Hepatic Safety of Voriconazole after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(1): 46–52.
10. Patel AR, Turner ML, Baird K et al. Voriconazole-induced phototoxicity masquerading as chronic graft-versus-host disease of the skin in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Mar;15(3):370-6.
11. Epaulard O, Leccia MT, Blanche S et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect*. 2011; 41(12):639-45.
12. Solano C, Slavin M, Shaul AJ et al. Economic evaluation of azoles as primary prophylaxis for the prevention of invasive fungal infections in Spanish patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplant. *Mycoses*. 2016; 1–10.
13. Ying Jiao Zhao, Ai LengKhuo, Gloria Tan et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60(1):376-86.