

C. Vallejo<sup>1</sup>, I. Jarque<sup>2</sup>, J. Fortún<sup>3</sup>, J. Pemán<sup>4</sup>, Á. Muñoz<sup>5</sup> y el grupo de investigación IFISstrategy.

1. Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España. 2. Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. 3. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. 4. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. 5. Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid, España.

Información de contacto: C.Vallejo. Email: carlosvallej@gmail.com

## INTRODUCCIÓN:

- Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) han aumentado en las últimas décadas, y las causadas por *Aspergillus fumigatus* son las más comunes en hematooncológica.<sup>1</sup>
- La tasa de mortalidad de estas infecciones es muy alta y depende principalmente de los factores de riesgo del paciente; sin embargo, otros aspectos, como la presencia de especie resistente, también pueden influir.<sup>1</sup>
- El uso de antifúngicos en profilaxis y la aparición de *Aspergillus fumigatus* resistentes a los azoles han condicionado un cambio epidemiológico que, junto con las interacciones de las terapias dirigidas, ha modificado las estrategias de manejo de los pacientes hematooncológicos con infecciones fúngicas invasivas.<sup>1,2</sup>

## OBJETIVOS:

- Conocer las estrategias de los profesionales sanitarios en el manejo de las IFI en pacientes hematooncológicos y el papel de las guías clínicas y sus recomendaciones en la toma de decisiones.

## METODOLOGÍA:

- Encuesta transversal, multicéntrica con especialistas en hematología o enfermedades infecciosas, pertenecientes a hospitales españoles y con experiencia en el tratamiento de IFI.
- La recogida de datos se realizó a través de una plataforma electrónica en febrero de 2022.
- La encuesta consistía en 12 preguntas. Cada pregunta tenía 4 respuestas cerradas y en la mayoría de ellas podían seleccionarse múltiples respuestas (1,2,5-7,12) (Tabla 1).

Tabla 1.

ENCUESTA	N=55 n (%)	ENCUESTA	N=55 n (%)
<b>1. Los últimos estudios epidemiológicos sobre resistencias a <i>Aspergillus</i> realizados en España implican...</b>		<b>7. Las Guías IDSA y ECCMID recomiendan modificar la estrategia terapéutica cuando el porcentaje de resistencias de <i>A. fumigatus</i> frente a un azol es <math>\geq 10\%</math>. En su opinión, esto puede implicar...</b>	
Que estamos ante un aumento de las resistencias de <i>Aspergillus</i> a azoles	35 (63,6)	Un cambio en la elección de tratamiento precoz	48 (87,3)
Los porcentajes son aún bajos como para plantearse cambiar la estrategia de diagnóstico/tratamiento	24 (43,6)	Un cambio en la elección de tratamiento profiláctico	17 (30,9)
La necesidad de realizar estudios de resistencia de <i>Aspergillus</i> de manera rutinaria	23 (41,8)	En mi zona no hay <i>A. fumigatus</i> que presenten resistencias a los azoles	11 (20,0)
La posible coexistencia de infección mixta ( <i>Aspergillus</i> resistente/susceptible) no me preocupa	0 (0,0)	Sin un estudio previo de sensibilidad in vitro no me preocuparía	2 (3,6)
<b>2. Las resistencias de <i>Aspergillus</i> a azoles en el paciente hematooncológico son, fundamentalmente...</b>		<b>8. En cuanto a la monitorización de los niveles séricos de azoles (ej voriconazol), ¿cuál es la situación en su hospital?*</b>	
De origen clínico, por uso rutinario de profilaxis	41 (74,5)	Los resultados los obtenemos entre 1 y 3 días desde la toma de la muestra	25 (46,3)
De origen ambiental, por uso de compuestos triazolicos en la agricultura	29 (52,7)	Los resultados los obtenemos en menos de 24 h desde la toma de la muestra	12 (22,2)
No parece que haya infecciones por <i>Aspergillus</i> resistentes en el paciente hematooncológico	3 (5,5)	Los resultados los obtenemos entre 4-5 días desde la toma de la muestra	9 (16,7)
No sabría decirlo, me falta información	3 (5,5)	Normalmente necesitamos más de 5 días o no disponemos de ellos	8 (14,8)
<b>3. Con respecto a las IFI de brecha en España...</b>		<b>9. Algunos de los nuevos fármacos de terapia dirigida tienen interacciones con antifúngicos. En este contexto, de estar indicado, ¿qué tipo de profilaxis administraría en un paciente que recibe midostaurina o venetoclax?</b>	
Se ha observado un aumento en la incidencia de mucorales	36 (65,5)	Azoles de espectro extendido	22 (40,0)
Las probadas suelen ser resistentes a los antimicrobianos administrados anteriormente	36 (65,5)	Equinocandina	21 (38,2)
Se asocian a un cambio en la epidemiología	34 (61,8)	Otras	12 (21,8)
La mortalidad de las IFI de brecha ha disminuido	9 (16,4)	Fluconazol	0 (0,0)
<b>4. ¿Ante una neutropenia febril mantenida (5 días) qué haría usted respecto al tratamiento antifúngico?</b>		<b>10. Si se usara equinocandinas como profilaxis en un paciente que recibe midostaurina o venetoclax, en caso de sospecha de infección fúngica de brecha, ¿qué tratamiento administraría?</b>	
Lo iniciaría en presencia de infiltrado pulmonar específico de IFI	41 (74,5)	Amfotericina B liposomal	37 (67,3)
Lo iniciaría si positividad de algún biomarcador (GM, BDG...) independientemente del resultado de la prueba de imagen (TAC)	37 (67,3)	Isavuconazol	9 (16,4)
Lo iniciaría en presencia de infiltrado inespecífico o específico de IFI	23 (41,8)	Voriconazol	6 (10,9)
Lo iniciaría en ausencia de infiltrado pulmonar	21 (38,2)	Un tratamiento combinado	3 (5,5)
<b>5. ¿Cuándo considera más probable que se encuentre ante un caso de resistencias secundarias a un antifúngico de amplio espectro?*</b>		<b>11. Algunos antifúngicos no alcanzan niveles durante los primeros días de su administración. En esta situación, en caso de sospecha de AI, ¿qué estrategia considera sería la más apropiada?</b>	
Paciente que tras un periodo de mejoría presenta empeoramiento clínico atribuido a su infección fúngica	17 (31,5)	Asociar un antifúngico de otra familia y realizar niveles antes de volver a la monoterapia	30 (54,5)
Paciente que no responde a un tratamiento antifúngico precoz administrado durante 10 días	16 (29,6)	Comprobar que el paciente no está a riesgo de presentar niveles bajos debido a interacciones (ej dexametasona) y mantener la monoterapia	12 (21,8)
Paciente en profilaxis antifúngica que debuta con cuadro que no responde a antibióticos de amplio espectro	15 (27,8)	Ninguna de las anteriores	9 (16,4)
La probabilidad de resistencias secundarias es muy baja	6 (11,1)	Asociar un antifúngico de otra familia y esperar a mejoría clínica del paciente	4 (7,3)
<b>6. En caso de sospecha de resistencias en un paciente que está recibiendo tratamiento por aspergilosis, ¿qué estrategia llevaría a cabo?</b>		<b>12. Con respecto a la criptococosis en el paciente hematológico...</b>	
Cambio de familia de antifúngico a otro de amplio espectro	28 (50,9)	La tengo en cuenta, pero no he visto casos recientemente en el hospital	44 (80,0)
Tratamiento combinado con dos nuevos antifúngicos de distintas familias	17 (30,9)	Habitualmente la tengo en cuenta y si es necesario realizo las pruebas necesarias	13 (23,6)
Asociación de otro antifúngico de amplio espectro	10 (18,2)	Esta infradiagnosticada, no se suele tener en cuenta	9 (16,4)
Aumentar dosis del antifúngico en uso, si es posible	0 (0,0)	No es relevante en el paciente hematológico	3 (5,5)

\*1 valor perdido

## RESULTADOS:

- 55 expertos de un total de 31 hospitales completaron la encuesta.
- 13 de 17 comunidades autónomas participaron en la encuesta
- El 64% de los participantes fueron hematólogos y el restante 36% especialistas de enfermedades infecciosas. El 78% trataban a pacientes adultos
- La experiencia media de los expertos participantes fue de 21 años.

### Basándose en los últimos estudios epidemiológicos:

- El 63,6% de los participantes indicaron que se ha producido un aumento de la resistencia de *Aspergillus* a los azoles.
- La posible coexistencia de una infección mixta (*Aspergillus* resistente/susceptible) preocupó al 100% de los expertos.
- El 74,5% de los participantes reportó que la resistencia en pacientes hematooncológicos es principalmente de origen clínico, debido al uso rutinario de la profilaxis.

### En caso de sospecha de resistencia en un paciente en tratamiento por aspergilosis:

- El 82% de los expertos cambiaría el tratamiento antifúngico por otra familia antifúngica de amplio espectro (con uno o dos fármacos).

### Cuando el porcentaje de resistencia de *A. fumigatus* frente a un azol es $\geq 10\%$ :

- El 87% indicó que se debe realizar un cambio en la elección del tratamiento precoz.

### En el caso de neutropenia febril persistente (5 días):

- El 59% indicó que administraría un tratamiento precoz (incluso en ausencia de infiltrado o infiltrado inespecífico pulmonar en TAC).

### En cuanto a una posible interacción de los fármacos de terapias dirigidas (midostaurina o venetoclax) con los antifúngicos, como profilaxis antifúngica:

- El 40% utilizaría azoles de amplio espectro.
- El 38% utilizaría equinocandinas.

### En el caso de utilizar equinocandinas como profilaxis y con sospecha de desarrollar IFI de brecha:

- El 67% administraría amfotericina B liposomal.

### En cuanto a los antifúngicos que no alcanzan unos niveles adecuados durante los primeros días y con sospecha de aspergilosis invasiva:

- El 62% de los expertos indicó que la estrategia más adecuada sería asociarlo con un antifúngico de otra familia

## CONCLUSIONES:

El presente estudio muestra que un alto porcentaje de los profesionales sanitarios implicados en el manejo de pacientes hematooncológicos con alto riesgo de IFI sigue las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales. La mayoría de los expertos coinciden en:

- Si se sospecha de resistencia de *Aspergillus* a los azoles, la mejor opción sería cambiar a otra familia de antifúngicos de amplio espectro.
- El tratamiento precoz es la mejor opción en caso de neutropenia febril persistente (incluso en ausencia o presencia inespecífica de infiltrado pulmonar en TC).
- En caso de que los antifúngicos no alcancen unos niveles adecuados durante los primeros días y se sospeche una aspergilosis invasiva, la estrategia más adecuada sería asociar al tratamiento otro antifúngico de otra familia.
- Los azoles de amplio espectro y las equinocandinas serían una opción como profilaxis en pacientes que reciben terapias dirigidas. La amfotericina B liposomal fue la opción preferida después de la profilaxis con equinocandinas.

## AGRADECIMIENTOS:

Al Grupo de Investigación IFISstrategy Study\*: Alexandra Regueiro, CHUS; Ana Fernández, H. U. Puerta de Hierro; Andrés Novo, H.U. Son Espases; Antonia Pascual, H. R. U. de Málaga; Antonio Pérez, H. U. La Paz; Arancha Bermúdez, H. U. Marqués de Valdecilla; Bernardo J. González, C. H. U. de Canarias; Carlota Gudiol, H.U. de Bellvitge; Carolina García-Vidal, H. Clinic de Barcelona; Claudia Fortuny, H. Sant Joan de Déu Barcelona; Elena Bereciartua, H. U. de Cruces; Francisco López, H. U. 12 de Octubre; Ildelfonso Espigado, H. U. Virgen de la Macarena; Irene García, H. de la Santa Creu i Sant Pau; Irene Sánchez, H. U. La Paz; Isabel Ruiz, H. U. Vall d'Hebron; Jaime Sanz, H. U. y Politécnico La Fe; Javier López-Jiménez, H. U. Ramón y Cajal; Jose Luis del Pozo, CUN; Jose Luis Piñana, H. C. U. de Valencia; Jose M<sup>a</sup> Aguado, H. U. 12 de Octubre; José M<sup>a</sup> Fernández, H. U. y Politécnico La Fe; José M<sup>a</sup> Pérez, H. U. Virgen del Rocío; José R Molina, H. U. Reina Sofía; José Rifón, CUN; Lourdes Vázquez, H. U. de Salamanca; Lucía García, H.U. Son Espases; Lucrecia Yáñez, H. U. Marqués de Valdecilla; M<sup>a</sup> Ángeles Cuesta, H. R. U. de Málaga; M<sup>a</sup> Teresa Pérez, H. Álvaro Cunqueiro; Manuel Lizasoain, H. U. 12 de Octubre; María Calbacho, H. U. 12 de Octubre; M<sup>a</sup> Carmen Mateos, CUN; M<sup>a</sup> Esther Martínez, H. U. Puerta de Hierro; M<sup>a</sup> Luisa Navarro, H. U. Gregorio Marañón; Maricela Valerio, H. U. Gregorio Marañón; Marina Machado, H. U. Gregorio Marañón; Mario Fernández-Ruiz, H. U. 12 de Octubre; Marisa Calabuig, H. C. U. de Valencia; Marta González, H. Niño Jesús; Mayte Olave, H. C. U. Lozano Blesa; Miguel Salavert, H. U. y Politécnico La Fe; Mónica López, H. U. Marqués de Valdecilla; Natalia Mendoza-Palomar, H. U. Vall d'Hebron; Pedro Puerta-Alcalde, H. U. Clínic de Barcelona; Pere Soler-Palacín; H. U. Vall d'Hebron; Pilar Delgado, H.U. Miguel Servet; Rafael de la Cámara, H. U. de la Princesa; Rafael F. Duarte, H. U. Puerta de Hierro; Rebeca Rodríguez; H. U. y Politécnico La Fe; Soledad González, H. U. Central de Asturias; Xabier Gutiérrez, H. U. de Álava; Xabier Martín, H. U. de Cruces.