



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

## **“INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN INDUCCIÓN A LA REMISIÓN”**

TESIS PARA OBTENER ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. ANDREA WISNIOWSKI YÁÑEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. MARÍA FERNANDA GONZÁLEZ LARA  
DRA. ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



V-B°  
Tesis

**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullías Herrero  
Profesor titular del curso de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. María Fernanda González Lara  
Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Roberta Demichelis Gómez  
Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Andrea Wisniowski Yáñez  
Residente de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

# Índice

- I. [Marco teórico](#)
- II. [Planteamiento del problema](#)
- III. [Justificación](#)
- IV. [Objetivos](#)
- V. [Materiales y métodos](#)
- VI. [Análisis estadístico](#)
- VII. [Resultados](#)
- VIII. [Discusión](#)
- IX. [Conclusiones](#)
- X. [Referencias bibliográficas](#)

## I. Marco teórico

Los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción a la remisión, tienen alto riesgo de presentar infecciones fúngicas invasivas (IFI), y como resultado, incremento en la morbi-mortalidad. La epidemiología de las IFI varía de acuerdo al huésped y factores ambientales (G, 2006). *Aspergillus spp.* y *Cándida spp.* son responsables de la mayoría de las IFI (Maschmeyer G, 2007). Sin embargo, el uso rutinario de profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos de alto riesgo aunado a los factores ambientales locales, ha originado un cambio en la epidemiología. A pesar del progreso en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad asociada a IFI continúa siendo significativa (Pagano L, 2006). Por lo anterior, la profilaxis primaria con antifúngicos es una estrategia fundamental para la prevención de las IFI en pacientes hematológicos de alto riesgo.

El término de “infección fúngica invasiva” fue adoptado para establecer con mayor precisión a aquel proceso infeccioso oportunista causado por un agente fúngico. Es necesaria una evaluación minuciosa con estudios complementarios para excluir otras probables etiologías y así establecer su clasificación. Para poder realizar la clasificación de una IFI, se consideran las características del hospedero, criterios clínicos/imagen y criterios micológicos (Donnelly, 2020).

La incidencia de las IFI se reporta en rangos desde 12% al 49% en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) (Pagano L, 2006) (Roden MM, 2005) y alrededor del

6.5% en pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) (Pagano L, 2006). Las infecciones por hongos filamentosos son las más frecuentes y en su mayoría, atribuidas a *Aspergillus* spp. Sin embargo, IFI por hongos filamentosos emergentes menos frecuentes han sido reportadas en incremento (0.3-16%) (Roden MM, 2005). Las infecciones por *Cándida* spp. continúan siendo el principal patógeno dentro de las levaduras, particularmente *Cándida albicans* (46-56%); no obstante, otras especies de *Cándida no-albicans* (ej. *Candida glabrata*, *Cándida parapsilosis*), de menor frecuencia, también han sido reportadas con tendencia en aumento (Lortholary O, 2011).

La incidencia reportada de aspergilosis invasiva es del 4.4-7% (Pagano L, 2006) (Nicolle MC, 2011) y del 4.1-5.5% (Neofytos D, 2013) para candidiasis invasiva en pacientes con LMA. Sin embargo, los datos sobre la epidemiología micológica en pacientes con LLA son limitados y heterogéneos; se estima que la incidencia de aspergilosis invasiva es alrededor de 2.2-3.8% (Roden MM, 2005) y candidiasis invasiva del 1.9% para esta población (Pagano L, 2006).

Dentro de los principales factores para el desarrollo aspergilosis invasiva se encuentran pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos (SMD) en inducción a la remisión, pacientes en trasplante alogénico de células hematopoyéticas, receptores de trasplante de órgano sólido y aquellos pacientes con enfermedades que condicionan inmunosupresión grave y prolongada. Con respecto a la candidiasis invasiva, el riesgo es particularmente elevado en aquellos pacientes con malignidad hematológica, neutropenia, edad mayor a 65 años y antecedente de cirugía abdominal (L, 2008). Sin mencionar el riesgo individual agregado que confiere la presencia de

otros factores de riesgo como catéteres venosos centrales, el empleo de antibióticos de amplio espectro, estancia prolongada en el área de terapia intensiva, nutrición parenteral, colonización de *Cándida spp.* en mucosas y falla renal.

En el consenso del 2002, La organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades infecciosas (MSG) publicaron las definiciones y criterios de clasificación de las IFI con finalidad de estandarizar el diagnóstico de las IFI. Estas definiciones asignan en tres niveles a las IFI de acuerdo a la probabilidad de diagnóstico y las divide como probada, probable y posible. La IFI probada, es aquella que requiere la detección del hongo por medio de análisis histológico o cultivo de un espécimen del tejido de sitio de infección; en el caso de *Cryptococcus neoformans*, la detección de antígeno en líquido cefalorraquídeo o el resultado positivo con preparación de tinta China es suficiente para establecer el diagnóstico como criptococosis probada (Ascioglu S, 2002). A diferencia de las IFI probadas, las IFI probables y posibles, se basan en tres elementos: los factores del hospedero que lo catalogan con riesgo alto, síntomas y signos clínicos consistentes con la infección fúngica y evidencia micológica (cultivos, análisis microscópicos, estudios indirectos como detección de antígenos).

Las infecciones fúngicas invasivas, principalmente la aspergilosis invasiva, continúan siendo una causa importante de mortalidad en pacientes con leucemia (G, 2006) (Maschmeyer G, 2007). Los costos para el tratamiento y manejo de micosis invasivas pueden ser elevados y limitados; por ende, la profilaxis primaria se ha convertido en la piedra angular en la prevención de las IFI (L, 2008).

De acuerdo a las recomendaciones de la Conferencia Europea de Infecciones en Leucemia (ECIL) se establecieron guías para la profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos. Los azoles son considerados el agente antifúngico profiláctico de primera línea en pacientes con LMA/SMD (J, 2018), siendo posaconazol el antifúngico de elección (recomendación A-I), con el cual se han observado tasas de reducción de infecciones fúngicas del 8% al 2% y del 7% al 1% en aspergilosis invasiva (OA, 2016). La recomendación de antifúngicos profilácticos como posaconazol (A-I), voriconazol (B-II) e itraconazol (B-I) está indicada en sitios donde la incidencia de infecciones por hongos filamentosos es elevada. Mientras que fluconazol (B-I), es recomendado en sitios donde la incidencia es baja. Para otros antifúngicos, como equinocandinas y anfotericina (B liposomal), hay insuficiente evidencia para establecer recomendaciones apropiadas. Es relevante enfatizar que a pesar de que el uso de posaconazol como profilaxis ha demostrado ser superior a fluconazol, no se demostró esta misma superioridad comparada con itraconazol. Sin embargo, la tolerancia hacia itraconazol como profiláctico ha demostrado ser una limitante para su uso, asimismo el requerimiento de niveles séricos para su monitorización durante su empleo (F, 1999) (A, 2006).

Si bien el uso de azoles se ha convertido igualmente en una práctica estandarizada en pacientes con LLA que se encuentran en inducción a la remisión, la evidencia para su recomendación es controversial y se considera prudente la selección juiciosa de los pacientes que son candidatos a recibir profilaxis con azoles a causa de las posibles interacciones con los esquemas de quimioterapia (alcaloides de vinca) en esta



población, considerando principalmente el riesgo de neurotoxicidad asociado (B, 2012 ).

En México no hay prácticas estandarizadas del uso profiláctico de antifúngicos para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas. Asimismo, existe limitada información que evalúen las recomendaciones internacionales y su aplicabilidad en nuestro país. El uso de itraconazol y fluconazol como antifúngico profiláctico en pacientes con leucemia aguda en inducción era una práctica rutinaria en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ); sin embargo, en los recientes años, se detectó un aumento en la incidencia de IFI por hongos filamentosos. De modo que, a partir de junio de 2019, se estandarizó el uso de voriconazol (200 mg/BID) como antifúngico profiláctico en pacientes hospitalizados que reciben quimioterapia de inducción a la remisión.

## **II. Planteamiento del problema**

La administración de diferentes esquemas de quimioterapia son la base para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. Sin embargo, estos se asocian con aumento en el desarrollo de múltiples complicaciones infecciosas, incluidas las IFI. Las guías internacionales recomiendan como primera línea la profilaxis antifúngica con posaconazol. Otros antifúngicos están contemplados como opciones alternativas, a un menor costo y de mayor accesibilidad en nuestro medio; no obstante, existen pocos estudios que evalúen su eficacia y aplicabilidad en nuestra población. En México no hay prácticas estandarizadas del uso profiláctico de antifúngicos para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas.

### **III. Justificación**

Las infecciones fúngicas invasivas son un problema frecuente en pacientes con leucemia aguda que reciben tratamiento con quimioterapia, lo que conlleva a mayores tasas de mortalidad. Los antifúngicos profilácticos disminuyen la frecuencia de infecciones fúngicas invasivas en estas poblaciones. La prevención de IFI en estos pacientes refleja una disminución importante en costos hospitalarios y morbi-mortalidad. A pesar de la existencia de recomendaciones internacionales, existe información limitada en nuestro país. Además, hay pocos estudios en México que describan la eficacia de voriconazol en la reducción de IFI y sus efectos adversos contra otros antifúngicos. Es necesaria esta información para identificar la mejor estrategia profiláctica de acuerdo a la epidemiología de nuestra población, y de esta manera disminuir las IFI sin aumentar el riesgo de efectos adversos.

## **IV. Objetivos**

### 1. Objetivo General

**1.1.** Describir la frecuencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con leucemia aguda en inducción a la remisión que recibieron profilaxis con voriconazol en comparación con otros antifúngicos.

### 2. Objetivos Específicos

**2.1.** Estimar la frecuencia de efectos adversos del uso de voriconazol.

**2.2.** Evaluar la mortalidad por cualquier causa en pacientes que recibieron voriconazol en comparación con otros antifúngicos.

**2.3.** Evaluar la presencia de infecciones fúngicas preexistentes o de escape en pacientes con leucemia aguda en inducción a la remisión que recibieron profilaxis con voriconazol en comparación con otros antifúngicos.

## **V. Materiales y métodos**

### 1. Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva.

### 2. Tiempo y lugar del estudio

Enero 2014 a febrero 2020, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

Salvador Zubirán.

### 3. Población de estudio

#### a. Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de LMA o LLA, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para neoplasias mieloides y leucemias agudas (Arber, 2016).
- Pacientes que reciban quimioterapia de inducción a la remisión en el INCMNSZ e inicien profilaxis antifúngica.

#### b. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo de infección fúngica invasiva.
- Pacientes que reciben tratamiento antifúngico por otro motivo diferente a profilaxis antifúngica primaria.

#### c. Criterios de eliminación:

- Pacientes con información insuficiente en el expediente clínico para evaluar el desenlace.

#### 4. Metodología

Se identificó mediante la base de datos del departamento de Hematología del INCMNSZ a pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide y linfoide. Posterior, realizamos una revisión de cada expediente para seleccionar a los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión en el periodo establecido.

La información se recolectó del expediente físico y electrónico empleando un cuestionario diseñado para el estudio, donde se recabaron los siguientes datos: datos generales (sexo, edad, registro institucional y fecha de ingreso), datos hematológicos (tipo de leucemia, estatus, esquema de quimioterapia, fecha de aplicación de la quimioterapia), estudios de gabinete basales (radiografía de tórax o tomografía axial computada), datos de profilaxis (empleo de profilaxis y medicamento utilizado, duración de la profilaxis, dosis, vía de administración, efectos adversos asociados, cambio de antifúngico profiláctico inicial y motivo de cambio), información con respecto a la IFI (presencia de IFI a los 30 días de iniciado el antifúngico profiláctico, sitio de infección, criterio cumplido (probada o probable), determinación de galactomanano sérico o en líquido broncoalveolar, presencia de IFI a los 7 días de iniciado/suspendido el antifúngico profiláctico, presencia de IFI de escape o IFI clínicamente inaparente y tratamiento administrado a los casos que presentaron IFI), otros datos microbiológicos

(cultivos, hallazgo histopatológicos) y desenlace a 30 días (mortalidad por todas las causas).

## 5. Definiciones

- Los diagnósticos de leucemia aguda linfoide y mieloide fueron realizados por el servicio de hematología del INCMNSZ, de acuerdo con los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para neoplasias mieloides y leucemias agudas (Arber, 2016).
- Se consideró como quimioterapia de inducción al primer esquema recibido, con la -intención de alcanzar remisión de la enfermedad.

Los focos de infección se corroboraron de acuerdo a los reportes del expediente clínico y clasificados de acuerdo a las guías internacionales EORTC/MSG. Se consideró como evento inicial de la infección a partir de la primera manifestación clínica reportada por los médicos tratantes en el expediente clínico, y que eventualmente cumpliera con una o varias de las siguientes definiciones.

- Infección fúngica invasiva probada se consideró aquella infección con evidencia de afección fúngica en tejido o cultivo positivo de líquido estéril.
- Infección fúngica invasiva probable se determinó con la presencia de un factor de riesgo del hospedero, síntomas o signos clínicos compatibles y evidencia micológica (Ascioglu S, 2002).
- Infección fúngica invasiva posible se consideró como presencia de un factor de riesgo del hospedero y datos clínicos compatibles, en ausencia de evidencia micológica (Ascioglu S, 2002).



- Infección fúngica de escape se definió como aquella IFI que ocurre durante la exposición de un antifúngico con fines profilácticos, tratamiento empírico o dirigido. Para establecer una temporalidad entre los antifúngicos, se definió de acuerdo a la farmacodinamia del antifúngico empleado (Cornely, 2019).
- Infección fúngica clínicamente inaparente se definió con la presencia de una IFI previo al inicio de antifúngico profiláctico y se documentó posterior al inicio del mismo.

## **VI. Análisis estadístico**

Se realizó una búsqueda en los datos del departamento de Hematología del INCMNSZ encontrando 167 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfocítica o mielocítica que fueron hospitalizados en el periodo establecido del estudio. Diecisiete casos fueron excluidos: trece pacientes estaban recibiendo esquema de reinducción, 2 pacientes no contaban con información completa en el expediente, y 2 pacientes se encontraban recibiendo acondicionamiento para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Se analizaron en total 150 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción en el INCMNSZ durante el periodo de estudio.

De los 150 pacientes, se dividió en dos grupos de acuerdo a si habían recibido profilaxis antifúngica o no; y se realizó la comparación de las características clínicas de ambos grupos. Posteriormente se dividió a los pacientes que recibieron profilaxis antifúngica en dos grupos. En el primer grupo se incluyó a todos los pacientes que hubieran recibido profilaxis con voriconazol y en el segundo grupo a aquellos que hubieran recibido profilaxis con itraconazol o fluconazol. Se realizó la comparación de las características clínicas, la frecuencia de IFI probadas o probables presentadas (asimismo, la frecuencia de las IFI de escape, clínicamente inaparentes y aquellas que iniciaran 7 días posterior al inicio o suspensión del antifúngico), efectos adversos asociados a los antifúngicos, y mortalidad por cualquier causa a los 30 días de los tres grupos.

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas basales, mediante frecuencia y porcentajes, medias, mediana y rango intercuartilar de acuerdo al tipo de variable. Además, se realizó un análisis comparativo para describir a los grupos de pacientes que recibieron voriconazol y aquellos que recibieron otra profilaxis antifúngica, mediante  $X^2$ , exacta de Fisher, T-student, Kruskal-Wallis según correspondiera.

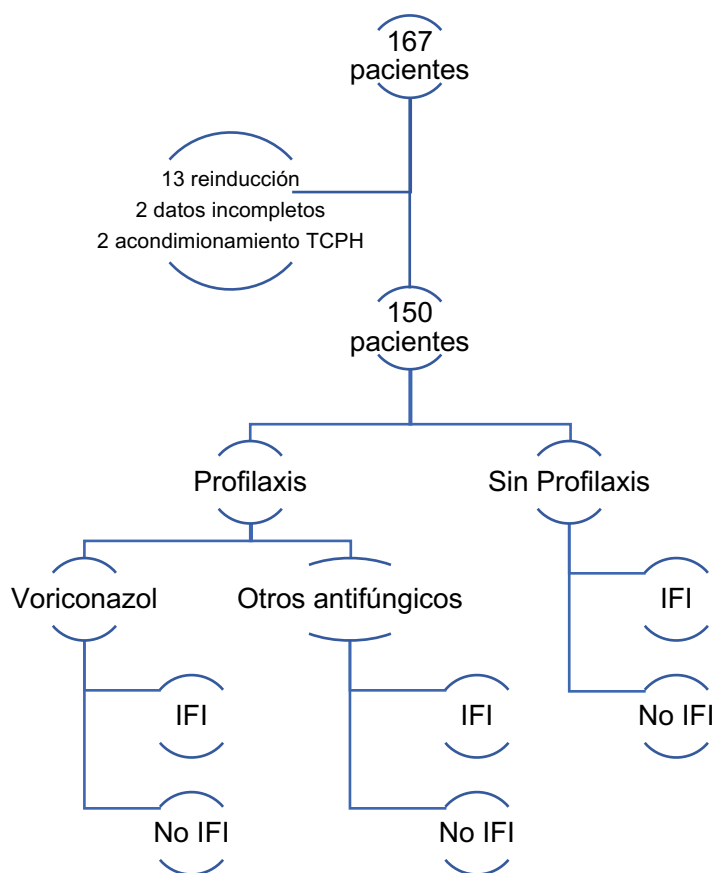
El desenlace primario fue el desarrollo de IFI presentados en un periodo de 30 días posterior al inicio del antifúngico profiláctico. En el análisis primario se comparó la incidencia de infecciones fúngicas invasivas entre los grupos de tratamiento usando prueba de  $X^2$ .

Para la evaluación de desenlaces secundarios, (proporción de individuos que desarrollaron efectos adversos por el uso de los antifúngicos) se utilizó la prueba chi cuadrada o exacta de Fisher para comparar dos muestras independientes.

## VII. Resultados

De los 150 pacientes analizados, 120 (80%) pacientes recibieron antifúngico profiláctico (Figura 1). Las características basales de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 1.

Figura 1. Flujograma de pacientes.



El 51.33% de los pacientes eran hombres, su mediana de edad fue de 30.5 años (22-77). El diagnóstico hematológico más frecuente fue leucemia linfocítica aguda (71.33%).

El 77.22% de este grupo eran hombres, con una mediana de edad de 35 años (23-49 años). El diagnóstico hematológico más frecuente en este grupo fue leucemia linfocítica aguda (67.50%). Dentro del grupo de pacientes que no recibió ningún tipo de profilaxis antifúngica (20%), el 53.33% eran hombres, con una mediana de edad de 23.5 años (19-30); asimismo, el diagnóstico de base más común fue de LLA (86.67%).

<b>Tabla 1. Uso de profilaxis en pacientes con leucemia aguda en inducción</b>				
<b>Características basales</b>	<b>Todos n=150 (100%)</b>	<b>Profilaxis n=120 (80%)</b>	<b>Sin profilaxis n=30 (20%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo masculino</b>	77 (51.33)	61 (79.22)	16 (53.33)	0.806
<b>Edad (mediana, RIC*)</b>	30.5 (22-47)	35 (23-49)	23.5 (19-30)	<b>0.0001</b>
<b>Diagnóstico base</b>				0.038
<b>LAL</b>	107 (71.33)	81 (67.50)	26 (86.67)	
<b>LMA</b>	43 (28.67)	39 (32.50)	4 (13.33)	
<b>Muerte</b>	12 (8)	10 (8.33)	6.67% (2)	0.763

\*RIC: Rango Intercuartilar.

Todos los pacientes recibieron esquema de inducción a la remisión; los esquemas empleado en los pacientes con LAL fueron HCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona y citarabina) en 57.01% (61), HOP (doxorubicina, vincristina, prednisona) en 25.23% (27), CALGB (daunorrubicina, vincristina, prednisona, asparaginasa, ciclofosfamida) en 16.82 % (18). Los esquemas usados en paciente con LAM fueron 7+3 (citarabina, daunorrubicina) en 61.79% (27), ATRA/DA en el 18.60% (8), esquemas a base de Venetoclax en 9.3% (4) y otros esquemas en el 7% (3).

El 61.33% de los pacientes (92/150), contaba con estudio de imagen basal (tomografía de tórax, senos paranasales o ambos) previo al inicio de antifúngico profiláctico, de los cuales en el 46.73% se evidenció algún hallazgo anormal. Los principales hallazgos de

estos estudios de imagen fueron nódulos (16.63%), micronódulos (10.75%), sinusitis (6.45%), datos de ocupación alveolar (11.88%).

Se realizó una comparación entre los pacientes que habían recibido profilaxis con voriconazol (30%) contra los pacientes que recibieron otra profilaxis (50%) (fluconazol en el 31.67%, itraconazol en el 29.17% o anidulafungina en el 1.67%) y aquellos no recibieron profilaxis antifúngica (20%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad de los tres grupos de estudio ( $p=0.0001$ ) y el diagnóstico de base de los tres grupos. Se encontró una mayor proporción de pacientes con leucemia mieloide en el grupo de voriconazol; mientras que en el grupo que recibieron otra profilaxis antifúngica, fue mayor la proporción de pacientes con leucemia linfocítica aguda.

El 20% (9) de los pacientes presentó efectos adversos asociado a voriconazol durante la profilaxis. De ellos, 7 fueron alteración en las enzimas hepáticas, uno con alteraciones visuales y otra paciente con prolongación del QT. Del grupo de paciente que recibió antifúngico profiláctico con fluconazol el 7.69% (3/38 pacientes) reportó elevación de las enzimas hepáticas. De los pacientes que recibieron itraconazol el 2.56% (1) reportó constipación que se asoció al medicamento y otro paciente (2.56%) elevó enzimas hepáticas.

De los 120 pacientes (80%) que recibieron antifúngico profiláctico, el 13.33% (16) tuvo que modificar la profilaxis con otro antifúngico. Dos pacientes (12.5%) cambiaron de antifúngico por la presencia de otra infección, en diez pacientes (62.5% se cambió por

sospecha de infección fúngica invasiva, de forma empírica, en un paciente (6.25%) se modificó por presencia de mucositis. En tres pacientes (18.75%) no se registró la causa.

**Tabla 2. Uso profiláctico de voriconazol contra otros antifúngicos en pacientes con leucemia aguda en inducción**

Características basales	Todos n=150 (100%)	Voriconazol n=45 (30%)	Otras profilaxis n=75 (50%)	Sin profilaxis n=30 (20%)	p
Sexo masculino	77 (51.33)	25 (55.56)	36 (48)	16 (53.33)	0.704
Edad	30.5 (22-47)	38 (27-51)	30 (21-48)	23.5 (19-30)	<b>0.0001</b>
Diagnóstico de base					<b>0.000</b>
LAL	107 (71.33)	18 (40)	39 (52)	26 (86.67)	
LMA	43 (28.67)	27 (60)	36 (48)	4 (13.33)	
Esquema de quimioterapia					<b>0.001</b>
HCVAD	63 (42)	8 (17.78)	36 (48)	19 (63.33)	
7+3	25 (16.66)	17 (37.78) <sup>o</sup>	7 (9.33)	1 (3.33)	
HOP 0612	27 (18)	4 (8.89)	18 (24)	5 (16.67)	
CALGB 10403	19 (12.66)	7 (15.55)	9 (12)	3 (10)	
ATRA/DA	8 (5.36)	3 (6.66)	4 (5.32)	1 (3.33)	
Esquema Venetoclax <sup>&gt;</sup>	4 (2.66)	4 (8.88)	-	-	
Otros <sup>+</sup>	5 (3.33)	2 (4.44)	1 (1.33)	1 (3.33)	
Estudio de imagen anormal <sup>&amp;</sup> n=92	43/92(46.73) ¿	17/26 (37)	20/47 (26) <sup>§</sup>	8/19 (26.66)	0.140
Infección fúngica invasiva n=27	27 (18.49)	6 (13.33)	17 (22.67)	4 (13.33)	0.331
IFI de escape (n= 11)	11/27(40.74)	3/6 (50)	8/17 (43.75)	-	0.901
IFI 7 días posterior/inicio de antifúngico n=4	4/27 (28.57)	4/6 (66.7)	-	-	-
IFI clínicamente inaparente n=4	4/27 (14.81)	3/6 (50)	1/17 (47.06)	-	<b>0.014</b>
Muerte	12 (8)	8 (17.78)	2 (2.67)	2 (6.67)	<b>0.012</b>

+ En el grupo de voriconazol, un paciente recibió esquema de Idarubicina+3, un paciente esquema con GELOX. Dentro del grupo de otros antifúngicos profilácticos recibió un esquema de 5+2. Un paciente dentro del grupo sin profilaxis, recibió únicamente ATRA.

>Se dieron dos esquemas a base venetoclax. Dos pacientes recibieron venetoclax + citarabina y otros dos pacientes venetoclax+ azacitidina.

&Tomografía de tórax o tomografía de senos paranasales con hallazgos de nódulos, micronódulos o datos de ocupación alveolar o sinusitis.

92/ 150 de los pacientes tenían imagen basal previo al inicio de antifúngico.

## Desenlace

El 18.5% (27/150) presentó una infección fúngica invasiva durante los 30 días posterior al inicio de antifúngico profiláctico o 30 días posterior a la administración de quimioterapia en el caso de grupo de pacientes que no recibieron profilaxis. La



prevalencia reportada de IFI en pacientes con leucemia aguda linfocítica fue de 20.56% (22/107) y 11.63% (5/43) en mieloides.

En el grupo de voriconazol, la prevalencia reportada de IFI fue de 13.3% (6/45), 22.7% (17/75) en el grupo de otras profilaxis y 13.33% (4/30) en pacientes que no recibieron ninguna profilaxis.

De los focos de infección documentados fueron neumonía (55.56%) y sinusitis (11.11%). En seis casos se encontró neumonía y sinusitis en el mismo evento infeccioso (22.22%); se reportó un caso de neumonía y meningitis (3.70%) por *Criptococo* y un caso (3.70%) de candidemia. Un paciente (3.70%) fue diagnosticado con candidemia y sinusitis/neumonía por *Mucor spp.* y *Fusarium spp.*

La etiología de las IFI fue aspergilosis invasiva en 23/27, candidiasis invasiva en 1/27, mucormicosis en 1/27, criptococosis en 1/27 y fusariosis en 1/27. Además, el paciente diagnosticado con mucormicosis, se encontró coinfección por *Candida spp.* y *Fusarium spp.* En cinco (5/23) pacientes diagnosticados con aspergilosis invasiva, se reportó coinfección con otros hongos filamentosos y un paciente presentó coinfección por *Fusarium spp.* y *Curvularia spp.*

De los 23 pacientes que presentaron aspergilosis invasiva, se logró integrar el diagnóstico por presencia de galactomanano positivo (sérico o LBA) en 16 pacientes. En cuatro (4/23) pacientes, se estableció el diagnóstico por galactomanano positivo y aislamiento de cultivo. En dos (2/23) pacientes se diagnosticó aspergilosis invasiva

únicamente por cultivo y en un (1/23) paciente se encontró PCR positiva para *Aspergillus* spp en LBA.

El 51.85% (14/27) de los pacientes que presentaron IFI tuvieron galactomanano sérico positivo, y el 29.62% (8/27) galactomanano sérico positivo en LBA. En el 7% (2/27) se encontró galactomanano positivo en LBA y sérico.

Los cultivos desarrollaron hongos en 17/27 pacientes, tres de los cuáles presentaron 2 aislamientos diferentes en un mismo evento infeccioso. Los aislamientos reportados fueron *Aspergillus* spp. (42.08%), *Fusarium* spp. (21.05%) y *Candida* spp. (10.52%); el resto de los aislamientos (26.3%) se atribuyeron a hongos de menor frecuencia (ver tabla 3). En un paciente se realizó el diagnóstico de mucormicosis por histopatología.

**Tabla 3. Diagnósticos y aislamientos micológicos en pacientes que presentaron IFI a 30 días de seguimiento.**

Características	Todos n=150(%) <sup>&amp;</sup>	Voriconazol n=45 (%)	Otras profilaxis n=75 (%)	Sin profilaxis n= 30 (%)
<b>Diagnósticos, n=27 (%)</b>				
<i>Aspergilosis invasiva</i>	18 (12)	3 (6.66)	12 (16)	3(10)
<b>Candidemia</b>	1 (0.66)	1(2.22) <sup>^</sup>	-	-
<b>Critococosis</b>	1 (0.66)	-	1 (1.3)	
<b>Coinfección</b>	7 (4.66)	2 (4.44) <sup>]</sup>	4 (5.33) <sup>{</sup>	1(3.33) <sup>¢</sup>
<b>Cultivos positivos, n=17 (%)</b>				
<i>Aspergillus spp.</i> <sup>=</sup>	6 (4)	-	4 (5.33)	2 (10)
<i>Fusarium spp.</i>	4 (2.6)	1 (2.22)	2 (2.66)	1 (5.2)
<i>Candida spp.</i> <sup>?</sup>	2 (1.33)	1 (2.22)	1 (1.33)	-
<i>Cryptococcus albidus</i>	1 (0.66)	-	1 (1.33)	-
<i>Cladosporium spp</i>	1 (0.66)	-	1 (1.33)	-
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	1 (0.66)	-	1 (1.33)	-
<i>Beauveria spp.</i>	1 (0.66)	1 (2.22)	-	-
<i>Curvularia spp.</i>	1 (0.66)	1 (2.22)	-	-
<b>Tratamiento antifúngico, n=27(%)antifúngicon=27 (%)</b>				
<b>Voriconazol</b>	10 (37.04)	2 (33.33)	6 (35.29)	2 (50)
<b>Anfotericina</b>	8 (29.63)	1(16)	5 (29)	2 (50)
<b>Fluconazol</b>	1(3.7)	-	1 (5.8)	-
<b>Anfotericina/voriconazol</b>	7 (25.93)	2(33.33)	5 (29.41)	-
<b>Otros<sup>§</sup></b>	1 (3.7)	1(16)	-	-

<sup>-</sup> Aislamiento de *Candida glabrata* en LBA.

<sup>]</sup> Un paciente con diagnóstico de AI y aislamiento de *Beauveria* spp. Un paciente con diagnóstico de fusariosis y aislamiento de *Curvularia* spp.

<sup>{</sup> Un paciente con infección por AI y aislamiento de *Fusarium* spp. Un paciente con diagnóstico de AI y aislamiento de *Cladosporium* spp. Un paciente con AI y *Paecilomyces lilacinus*. Un paciente con diagnóstico de mucormicosis, además, tuvo candidemia (*Candida tropicalis*) y aislamiento de *Fusarium* spp.

<sup>¢</sup> un paciente con AI y aislamiento de *Fusarium* spp.

<sup>=</sup>Se aisló *Aspergillus flavus* (4), *Aspergillus niger* (1), *Aspergillus fumigatus* (1). En un paciente se encontró PCR positiva para *Aspergillus* spp. en lavado broncoalveolar (LBA).

<sup>#</sup> un paciente con reporte de *Mucor* spp. por histopatología.

<sup>?</sup> En un paciente se obtuvo aislamiento de *Candida tropicalis* en sangre y orina del mismo evento infeccioso. Un paciente con aislamiento de *Candida glabrata* en LBA.

<sup>§</sup> Un paciente falleció previo a que pudiera iniciar tratamiento antifúngico.

La mortalidad a 30 días fue de 8% (12/150) y se distribuyó de manera diferente entre los grupos. (p=0.012). La mortalidad a 30 días en el grupo de voriconazol fue de 17.8% (8/45), 2.6% (2/75) el grupo de otras profilaxis y 6.7% (2/30) en el grupo sin profilaxis.

De acuerdo al diagnóstico de base, la mortalidad atribuida en el grupo de leucemias linfoides fue del 6.54% y del 11.63% en el grupo de las leucemias mieloides ( $p=0.29$ ).

## VIII. Discusión

La prevalencia de infecciones fúngicas invasivas en este estudio fue alta (18%), e inclusive mayor en pacientes con leucemias linfoides aguda que lo reportado en la literatura (7.9%) (Yan, 2017). La aspergilosis invasiva fue la infección fúngica mas frecuente (42.08%), como clásicamente es reportado en otros estudios. Sin embargo, el aislamiento de *Fusarium spp.* (21.05%) fue más frecuente que *Candida spp.* (10.52%). Asimismo, es importante mencionar, que el 26.3% de las IFIs correspondió a hongos filamentosos de menor frecuencia.

La elección de la profilaxis antifúngica debe ser individualizada en cada sitio, de acuerdo con la prevalencia de las IFI. En nuestro centro, un estudio previo de Rajme S. (datos sin publicar) mostró una prevalencia alta de infecciones por hongos filamentosos en pacientes con leucemia aguda en inducción, lo que aunado a la decisión de remodelar y construir una nueva torre en las inmediaciones del hospital (un factor de riesgo reconocido para desarrollar IFIs), nos llevó a la decisión de modificar la profilaxis antifúngica para contener la carga de infecciones. En este estudio analizamos los resultados preliminares de dicha maniobra.

Dentro de nuestros resultados principales, destacó que la proporción de pacientes con leucemia linfóide que desarrollaron IFI fue mayor a la reportada que en la literatura (Yan, 2017). Dentro de las explicaciones podemos mencionar que existe controversia en la literatura sobre el tipo de profilaxis antifúngica que requieren estos pacientes. Por

un lado, la frecuencia reportada de IFIs es 20.56% y por otro lado dado que la mayoría de los esquemas contiene vincristina, lo que impide el uso seguro de azoles debido a la interacción grave que exacerba la neuropatía por este agente quimioterapéutico. En nuestro centro recibimos una elevada cantidad de pacientes con leucemia linfocítica mayores de 50 años (15%, 16/107) que reciben esquemas de QT altamente mieloablativos (como HCVAD), lo que condiciona un riesgo elevado de IFI y sin embargo, una gran proporción de ellos no recibe profilaxis antifúngica. En comparación con lo reportado en la literatura internacional donde la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica corresponde a pacientes pediátricos o adultos jóvenes que reciben esquemas de quimioterapia menos mieloablativos (Terwilliger, 2017). Lo anterior podría relacionarse con la elevada prevalencia de IFI en este grupo de pacientes.

Por el contrario, en pacientes con leucemia mieloide aguda, las guías internacionales si recomiendan el uso de profilaxis, lo que se refleja en la alta proporción de pacientes con este diagnóstico que recibieron algún antifúngico y por lo tanto la menor frecuencia de IFIs. La selección del antifúngico depende de la prevalencia local de IFIs, en particular aspergilosis para definir si se utiliza fluconazol o algún agente con actividad contra hongos filamentosos. En nuestro centro, previo a este estudio observamos una elevada frecuencia de aspergilosis invasiva, lo que motivó a la implementación de voriconazol como agente antifúngico de elección. Encontramos una menor proporción de IFIs a 30 días en el grupo de voriconazol (13 vs. 22%) en comparación con otras profilaxis, sin embargo, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Esto podría explicarse por el bajo número de eventos en los diferentes grupos, que se traduce en falta de poder estadístico. Además, las diferencias basales entre los pacientes que se relaciona con un sesgo de selección, ya que aquellos con mayor

riesgo de IFI podrían haber recibido con mayor frecuencia agentes con actividad contra hongos filamentosos. En este estudio, los pacientes que recibieron voriconazol tenían diagnóstico de leucemia mieloide con mayor frecuencia y mayor edad, en comparación con los otros grupos.

Con respecto a las IFI, el 50% fueron de escape en el grupo de voriconazol del 50% (3/6) contra 43.8% (8/17) en el grupo que utilizó otros antifúngicos profilácticos. Además, se reportó una mayor prevalencia de IFI clínicamente inaparentes en el grupo de voriconazol (3/6), que en el de otros antifúngicos (1/17), ( $p=0.014$ ).

Por otro lado, encontramos una mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo que recibió voriconazol, en comparación con las otras profilaxis. Aunque la frecuencia se encuentra dentro del rango reportado en la literatura, esta diferencia entre los grupos probablemente refleje un subregistro en el expediente, así como una vigilancia más estrecha durante el periodo en que se implementó voriconazol. Esta limitación se debe al diseño retrospectivo del estudio.

Un hallazgo relevante de este estudio es la elevada frecuencia de estudios de imagen anormales al momento del inicio de la profilaxis, principalmente, el hallazgo de nódulos o micronódulos en TAC de tórax, lo cual podría reflejar la presencia de infecciones fúngicas no reconocidas. En aquellos que recibieron voriconazol o itraconazol profiláctico, estas micosis incipientes podrían haber pasado desapercibidas por recibir agentes con actividad contra la etiología más probable que es aspergilosis invasiva. Este hallazgo es muy relevante, ya que podría resultar en un cambio de conducta que

incluya realizar tamizaje con tomografía a tórax a todos los pacientes con leucemia aguda previo al inicio de la profilaxis para tener un diagnóstico mas temprano, mantener un seguimiento mas estrecho y asegurar que se completa el tratamiento por el tiempo necesario.

Con respecto a la mortalidad a 30 días, observamos una mayor frecuencia en el grupo de voriconazol en comparación con los otros grupos. Detectamos diferencias en las características basales, como una mayor edad y frecuencia de leucemia mieloide en este grupo, los cuáles se relacionan con un peor pronóstico (American Cancer Society, 2021). A pesar de estas diferencias, el desarrollo de IFI no impactó en la mortalidad a 30 días, ya que, al analizar las causas de muerte en estos pacientes, ninguna se relacionó con la infección fúngica. Este hallazgo es similar a lo reportado en estudios de profilaxis antifúngica en donde se reduce la incidencia de las micosis sin impactar en la mortalidad (Yan, 2017), (Rely, 2011).

Una limitación del estudio es que no contamos con información con respecto a otros factores pronósticos de mortalidad en leucemia aguda como el riesgo citogenético, la presencia de leucemias secundarias a otro diagnóstico hematológico y el estado funcional (R, 2014). Lo anterior nos permitiría explicar con mayor detalle la mayor mortalidad en el grupo de voriconazol. Otro punto importante a mencionar, es la necesidad de monitorear los niveles de voriconazol, mediante su medición en suero. Dado que en nuestro centro no contamos con dicha prueba, no podemos evaluar si el desarrollo de las infecciones fúngicas en este grupo pueda tener una relación con dosis subóptimas. Lo anterior es especialmente importante en el grupo de leucemias linfoides



en donde se debe suspender a administración de voriconazol en las 24 horas antes y después a la administración de vincristina.

Finalmente, un factor confusor que podría estar relacionado con la elevada prevalencia de IFIs es la presencia de construcciones y remodelaciones hospitalarias que se han realizado en los últimos años de manera simultánea con la introducción de la profilaxis con voriconazol.

Con respecto a los resultados obtenidos en este estudio, lo ideal sería considerar los niveles del antifúngico en sangre para asegurar una adecuada cobertura profiláctica. Dado que el seguimiento con niveles séricos es una limitante en nuestro medio, se recomendaría el uso de algún antifúngico profiláctico con adecuada cobertura para hongos filamentosos que no requiriera la medición de niveles en sangre, como posaconazol. En el caso de los pacientes con leucemia linfocítica aguda, cuya limitante del uso profiláctico con azoles es la interacción del antifúngico con los esquemas de quimioterapia empleados en esta población, se podría plantear el empleo de equinocandinas para así disminuir el riesgo de interacciones que conlleven a la suspensión del antifúngico profiláctico de manera temprana.

## **IX. Conclusiones**

En este estudio se observó una menor prevalencia de IFI en el grupo que recibió voriconazol profiláctico en comparación con otros antifúngicos, aunque no se alcanzó significancia estadística. Tampoco se observó diferencia en mortalidad a los 30 días de seguimiento.

La frecuencia de efectos adversos fue similar a lo reportado y no motivó la suspensión del tratamiento durante el tratamiento profiláctico para ningún grupo.

Es necesario continuar con la vigilancia de infecciones fúngicas en este grupo de pacientes y modificar la estrategia de profilaxis para reducir su incidencia.

## **X. Referencias bibliográficas**

- L, S. (2008). Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. *12:1507-12*.
- Cornely, O. (2019). Defining breakthrough invasive fungal infection—Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. (62: 716- 729).
- Lortholary O, D.-O. M. (2011). Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. (55:532–538).
- al, H. M. (2019). Incidence of Invasive Fungal Infections in Acute Leukemia Patients Utilizing Micafungin Prophylaxis Compared to Second-Generation Azole Prophylaxis. *134(5105)*.
- A, G. (2006). An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. (57: 317–25).
- Arber, D. e. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. (127: 2395-2405).
- Ascioglu S, R. J. (2002). Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. (34:7–14).

- B, M. (2012 ). Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. . (55: 290–7).
- Donnelly, J. P. (2020). Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. (71).
- F, M. (1999). Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. . (28).
- G, M. (2006). The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents*. 27(Suppl 1), 3–6.
- J, M. (2018). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. (3(12):3221-3230).
- Maschmeyer G, H. A. (2007). Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. (67: 1567–1601).
- Neofytos D, L. K.-S. (2013). Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. (75:144–149).
- Nicolle MC, B. T. (2011). Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. (96:1685–1691.).
- OA, C. (2016). Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. (71: 1747).

- Pagano L, C. M. (2006). The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. . (91:1068–1075).
- R, L. (2014). Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. *Br J Haematol.* , 165(1):17-38.
- Rely, K. (2011). Costo Efectividad de Posaconazol versus Fluconazol/Itraconazol en el Tratamiento Profiláctico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en México. *Value in Health*, 39-42.
- Roden MM, Z. T. (2005). Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *41*(634–653).
- Terwilliger, T. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7: 577.
- Yan, W. (2017). Fluconazole versus mould-active triazoles for primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: clinical outcome and cost-effectiveness analysis. *Int J Hematol*.