

*Ateneo:*

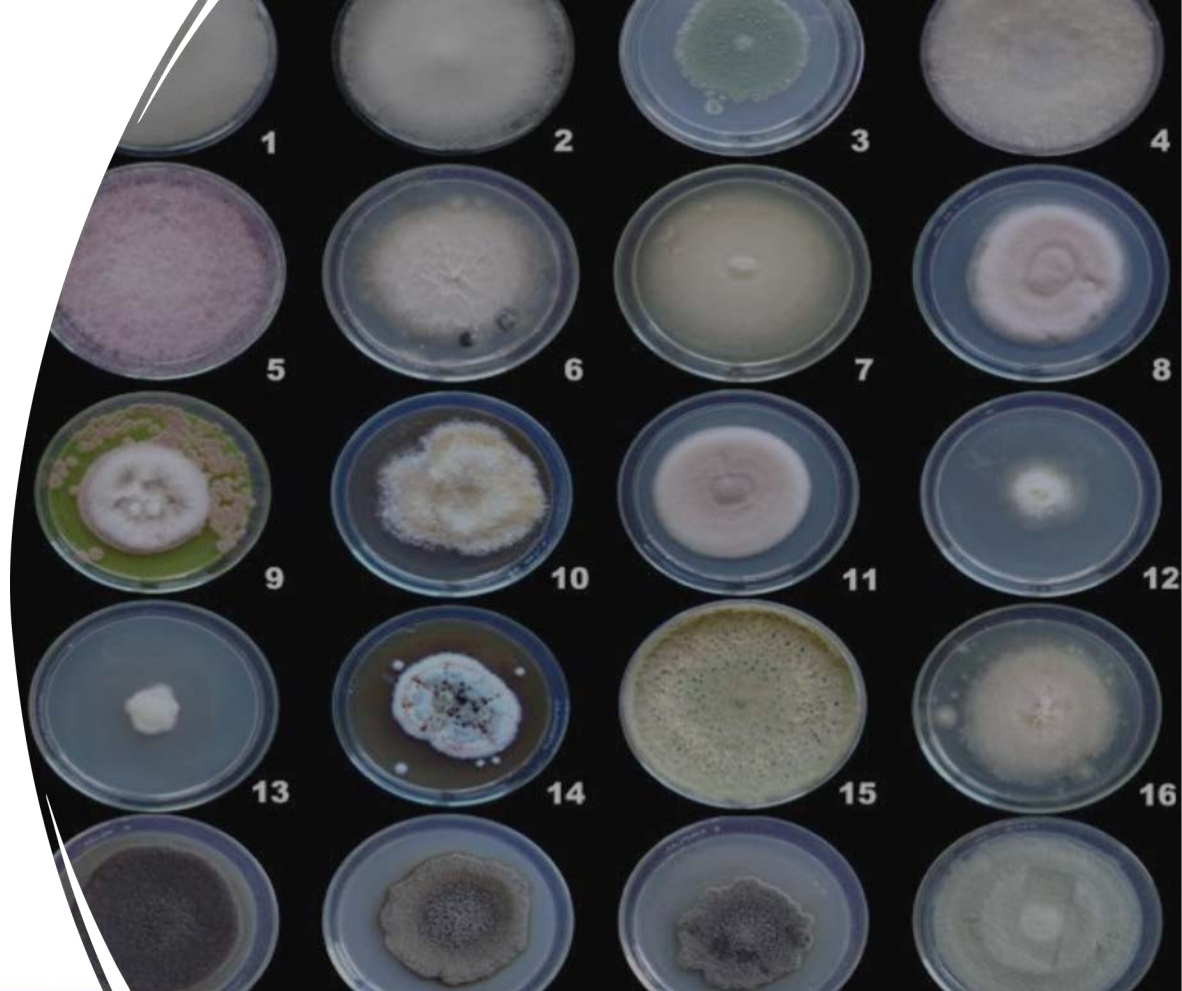
# Infección fúngica invasiva de brecha en Hemato-oncología

**Elaborado por:**

- Dra. Carmen Saavedra
- Dra. Lucía Araújo

**Coordinado por:**

- Dr. Henry Albornoz
- Dra. Sofía Griot



SF, 53 años.

**AP:** DM2 / Enfermedad fistulosa perianal / 81 Kg

**AEA:**

- Diagnóstico **LAM de alto riesgo**, debut 4 meses previo al ingreso por la complicación actual.
- Terapia de Inducción con citarabina + idarrubicina, dos ciclos 5-azacitidina, reinducción con FLAGIDA, consolidación con altas dosis de citarabina.
- **Complicaciones:**
  - **Neutropenia profunda y prolongada** desde el diagnóstico
  - 2 episodios empuje enfermedad perianal con absceso residual. Exposición a ATB de amplio espectro Vancomicina y Meropenem + tratamiento consolidación con doxiciclina + amoxicilina-sulbactam
  - Colonización digestiva por *P. putida*
- **Profilaxis:** Voriconazol 200 mg/12 horas, Aciclovir 400mg cada 12hs, inicialmente ciprofloxacina 500mg cada 12hs

**EA:**

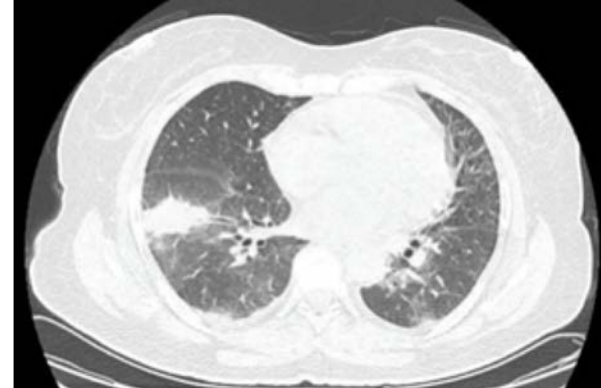
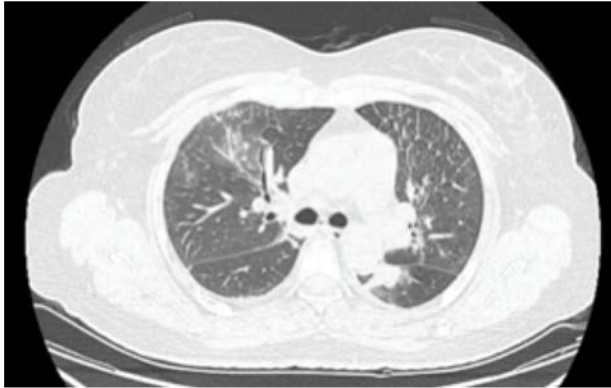
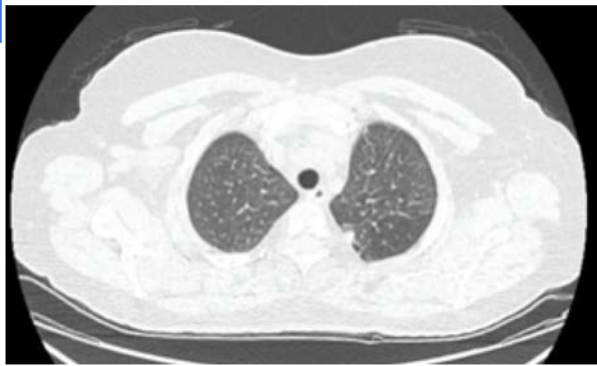
- **D0:** Ingresa por nuevo empuje de absceso perianal, sin fiebre ni elementos de severidad + Neutropenia profunda. ATB: Vancomicina + Meropenem con mejoría. Px: Voriconazol 200mg cada 12 hs + Aciclovir 400mg cada 12hs
- **D13:** Nueva re-inducción con FLAGIDA.
- **D15:** Fiebre, sin foco clínico evidente, con resolución del empuje perianal.
  - HC sin desarrollo bacteriano
  - GMN en suero 0,05
  - TC tórax (s/c): pequeñas opacidades en vidrio deslustrado, subpleurales, bilaterales.
- **Planteo:** Neutropenia febril. Posible Infección Fúngica Invasiva de brecha.
- **Conducta:**
  - Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día
  - Se mantuvo Meropenem

## TC inicial:



## D30 de evolución:

- Se mantiene en apirexia por 15 días luego del inicio del tratamiento.
- Persiste con neutropenia profunda.
- Agrega dolor pleurítico, disnea y desaturación.
- Se repite TC tórax:



3 consolidaciones pulmonares periféricas bilaterales con vidrio deslustrado  
Múltiples nódulos y micronódulos pulmonares bilaterales. Áreas vidrio deslustrado.

- Con planteo de IFI-b con peoría bajo monoterapia con Anfotericina B:
  - Biterapia con anfotericina B liposomal y voriconazol.
  - **Voricocinemia** post altas dosis: 400mg iv cada 12hs por 48hs y luego 200mg vo cada 8hs: **1,3 ug/ml. Baja dosificación a dosis profilácticas?**
  - LBA:
    - muestra NO representativa del TRI. No bacterias.
    - Bacteriológico: Directo negativo, recuento no significativo.
    - Baciloscopia negativa
    - Micológico: Directos -, IFD PCP -, GMN: 1.5, desarrolla ***A. flavus***
  - GMN sérico: 0,08
  - Buena evolución clínica e imagenológica.
- Hasta recibir cultivo con *A. flavus* recibió **isavuconazol** 200mg día por 14 días.
- Con planteo de IFI-b probada (AI) por bajos niveles de voriconazol en profilaxis primaria
  - Se define tratamiento con **voriconazol a altas dosis**, 400mg cada 12hs.  
**Voricocinemia: 1,9 ug/ml.** Buena evolución clínica e imagenológica.



57 años. SF. 70 Kg

**AP:** ex tabaquista / HTA / hipotiroidismo

**AEA:**

- Dg de LAL de alto riesgo, con infiltración de LCR 3 meses previos.
- Respuesta parcial a QT de inducción - protocolo PETHEMA (3,4% linfoblastos).
- Px Aciclovir, Ciprofloxacina y Voriconazol 200 mg c/ 12 horas desde el ingreso hasta salir de la neutropenia. Sin complicaciones infecciosas.

**Día 0:**

Ingresa para reinducción con FLAG-IDA. Al ingreso, estable, sin elementos de SFA, sin fiebre, al examen físico nada a destacar. PC: HB: 9.5; Pqt: 380.000; GB: 7.070; N: 5.370, Azo: 25, Crea 0,65. Se inicia profilaxis con Aciclovir 400 mg c/12 h, Ciprofloxacina 500 mg c/12 h y Voriconazol 200 mg c/12 h.

**Día 9:** Neutropenia profunda (N:20)

### Día 14:

- Registro febril 39°C axilar en contexto de neutropenia severa, profunda (N: 0)
- Sin foco clínico evidente
- Relevo microbiológico:
  - Bacteriemia por *Streptococcus mitis/oralis* con CIM bencilpenicilina < de 0,06
  - GMN sérico negativo (0,02)
- ATB empírico VAN + MEM, se ajusta a Ampicilina 3 gr iv cada 6 horas
- Evolución: en apirexia a las 48 horas y hemocultivos de control negativos.



### **Día 17:**

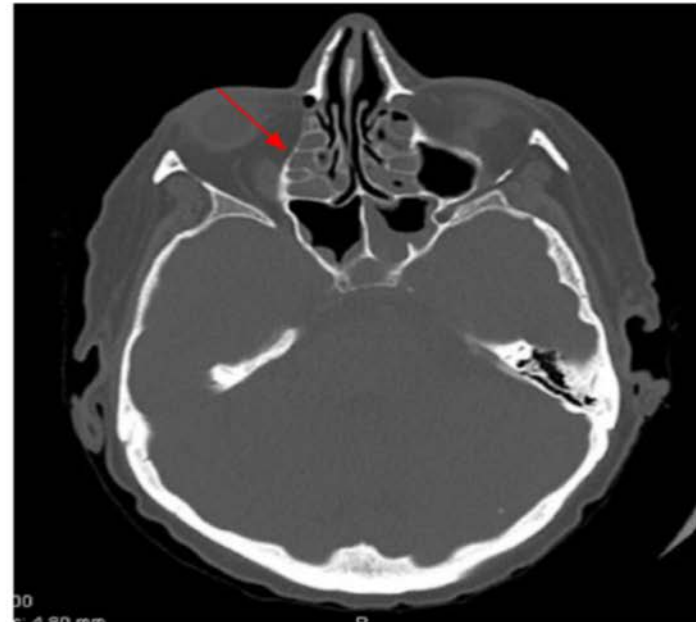
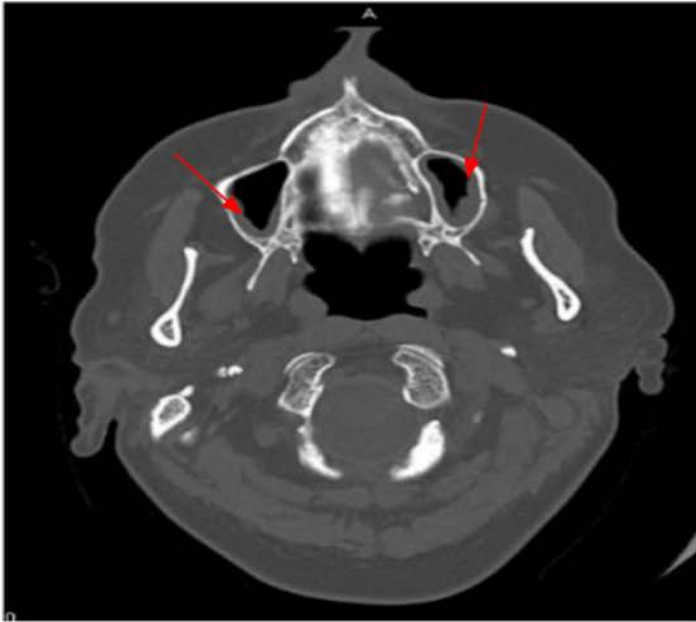
- Persiste neutropenia profunda, bajo profilaxis antifúngica (Voriconazol 200 mg cada 12 horas) y 7° día de ATB dirigido
- Presenta registro febril 38°C axilar, sin foco clínico evidente

### **Planteo:**

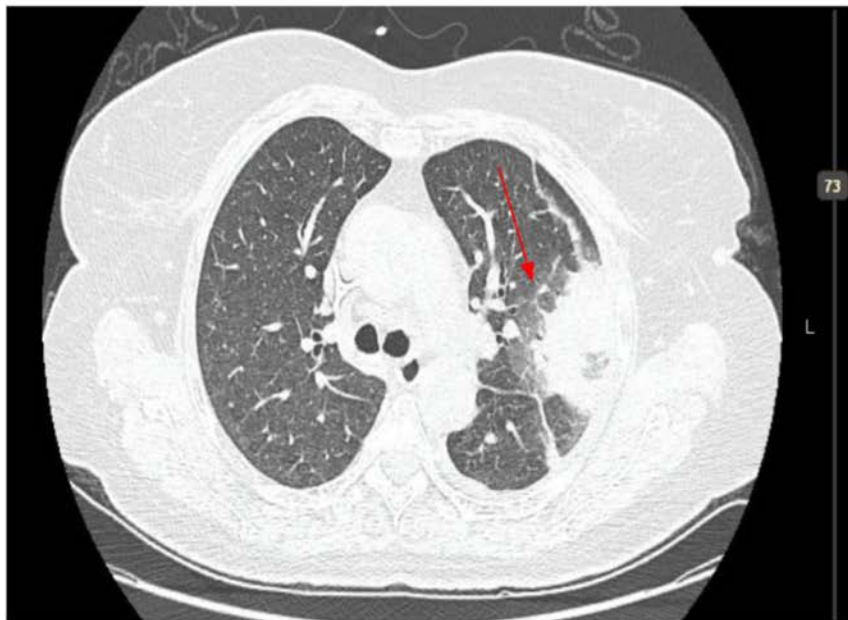
- Neutropenia febril.
- Posible Infección Fúngica Invasiva de brecha.

### **Conducta:**

- HC x2
- TC senos paranasales y tórax



TAC cráneo: Engrosamiento mucoso de ambos senos maxilares, seno esfenoidal y frontal. Con ocupación de las celdillas etmoidales.



**TC tórax:** Áreas de vidrio esmerilado periférico con halo de consolidación parenquimatosa en segmento apical de LII y apicoposterior de LSI.

- **FBC/LBA:**

- E. bacteriológico: (D y C) negativo
- E. micobacterias: (ZN,GX,C) negativo
- E. micológico: Ex fresco, Giemsa, Gram, T china, C, GMN: 0,19 negativo

**Planteo:** [IFI-b probable por clínica y estudios de imagen.](#)

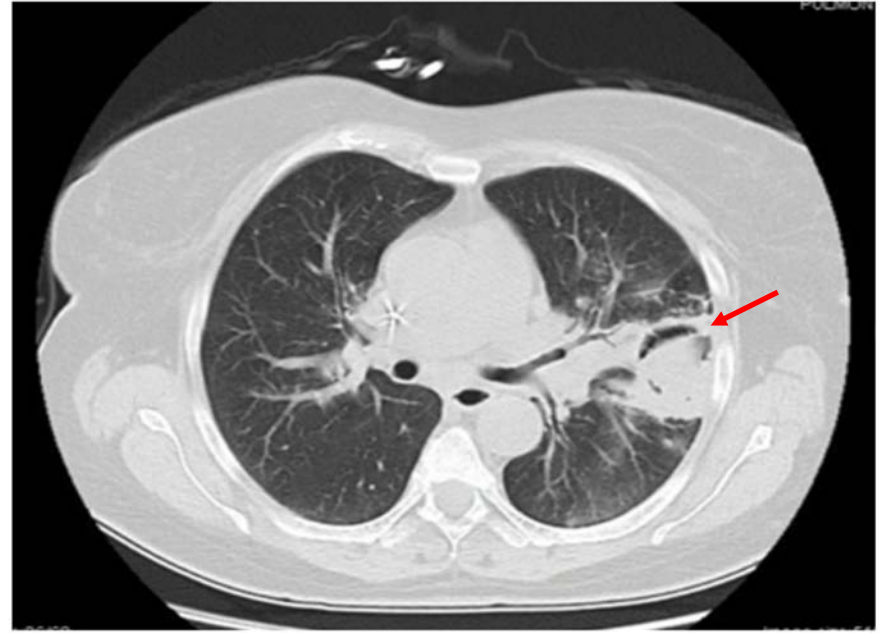
**Conducta:** Se inicia AmB-L 3.5 mg/kg/d.

**Evolución:** Favorable, sin fiebre, recuperación de la aplasia medular.

**Egreso sanatorial:** Cumpliendo 14 días de AmB-L y continuar de forma ambulatoria.

### **Evolución ambulatoria:**

- TC de tórax de control
- Se mantiene AmB-L
- Se plantea rotar a Isavuconazol
- Desde el punto de vista hematológico recaída de su enfermedad
- Muerte súbita en domicilio.



Nódulo cavitado conformando el signo de medialuna creciente en LII, adyacente pequeña área de vidrio esmerilado de menor entidad.

## Preguntas clínicas

- ¿Cómo se define Infección Fúngica Invasiva de brecha (IFI-b)?
- ¿Con qué herramientas diagnósticas se cuenta y su utilidad en pacientes bajo tratamiento antifúngico?
- ¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? (Qué factores influyen en el desarrollo de IFI-b)
- ¿Qué tratamiento empírico iniciar ante la sospecha de IFI-b en pacientes de alto riesgo en profilaxis con voriconazol?





## Infección fúngica de brecha en Hemato - Oncología

### Importancia del tema:

- **Pocos datos epidemiológicos**
- **Ausencia de guías sobre aproximación diagnóstica**
- **No existe consenso sobre recomendaciones de tratamiento**

El uso generalizado de profilaxis antifúngica, ha dado lugar a reducción de la IFI en el paciente hemato oncológico (HO) y TCMH. Sin embargo las infecciones fúngicas invasivas (IFI) de brecha han surgido como un problema importante.

Llegar al diagnóstico bajo profilaxis con triazoles representa un problema desafiante en la práctica clínica.

No existen datos de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que orienten las decisiones terapéuticas en los diferentes escenarios de IFI-b.

IFI-b causa importante de morbi mortalidad.

**IFI-brecha:** Cualquier IFI que se produjera durante la exposición a un fármaco antimicótico, incluidos los hongos fuera del espectro de actividad de un antifúngico. (EORTC/MSG 2019)

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE IFI SEGUN CONSENSO DE EORTC/MSG 2008.**

<b>IFI probada</b>	Tinción y/o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica, con clínica o radiología compatible con infección.
<b>IFI probable</b>	Factores del huésped más criterios clínicos y micológicos indirectos.
<b>IFI posible</b>	Factores del huésped más criterios clínicos sin criterios micológicos.
<b>Factores el huésped</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropenia.</li><li>• Uso de corticoides durante más de 3 semanas.</li><li>• Inmunodeficiencia primaria.</li><li>• Receptor de TCPH.</li><li>• Uso de inmunosupresores.</li></ul>
<b>Criterios clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad respiratoria baja más estudio de imagen</li><li>• Traqueobronquitis: por estudio de video endoscopia</li><li>• Rinosinusitis: con estudio de imágenes más</li></ul>
<b>Criterios micológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Directos: tinciones o cultivos positivos.</li><li>• Indirectos: galactomananos o 1-3-βD-glucano.</li></ul>



## HHS Public Access

Author manuscript

*Mycoses*. Author manuscript; available in PMC 2020 September 01.

Published in final edited form as:

*Mycoses*. 2019 September ; 62(9): 716–729. doi:10.1111/myc.12960.

### Defining Breakthrough Invasive Fungal Infection– Position Paper of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM)

OA Cornely<sup>\*,1,2,3</sup>, M Hoenig<sup>1,4,5</sup>, C Lass-Fliör<sup>1,6</sup>, SC-A Chen<sup>7</sup>, DP Kontoyiannis<sup>8</sup>, CO Morrissey<sup>9</sup>, George R Thompson III<sup>10</sup>, Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG-ERC) and the European Confederation of Medical Mycology (ECMM)

<sup>1</sup>Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany

20 artículos

CI: pacientes LAM (2001-2016)

IFI-b probada/probable: 172/3423 (5,2%)

Itraconazol: 54/847 6.4%

Posaconazol: 104/2149 4.8%

Voriconazol: 14/431 %

IFI-b probadas -probables	%	N°	Itraconazol	Posaconazol	Voriconazol
Aspergilosis	69.2%	119/172	70.4	69.2	64.2
Candidiasis	17.4%	30/172	18.5	19.2	0
Otras	12.2%	21/172	Mucormicosis, Fusariosis, Trichosporoniosis, geotricosis		



# Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis FREE

Frederic Lamoth, Shimin J. Chung, Lauro Damonti, Barbara D. Alexander

Author Notes

*Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 11, 1 June 2017, Pages 1619–

1621, <https://doi.org/10.1093/cid/cix130>

Published: 12 February 2017 **Article history** ▼

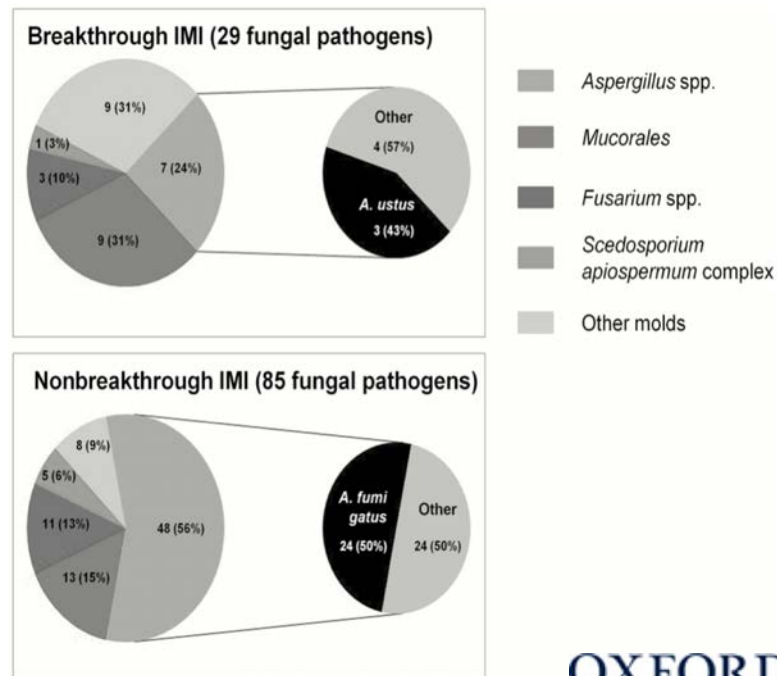
Análisis retrospectivo  
Comparación: 24 IFI-b / 66 IFI no disruptivas,  
Cambio hacia mohos no *Aspergillus* con una  
proporción significativamente mayor de mohos raros  
resistentes a múltiples fármacos.

## Causas de IFI-b

- Resistencia intrínseca a los azoles: 20/24 (83%)
- Concentración sérica insuficiente en prof: 1 (4%)
- Causa indeterminada: 3 (13%)

<b>Mucormicosis</b>	<b>9/24</b>	<b>37.5 %</b>
Aspergilosis	5/24	21 %
Mixta	2/24	8 %
Otros	8/24	33%

**Figure 1.** Distribution of fungal pathogens in breakthrough and nonbreakthrough invasive mold infections. Other molds ...



OXFORD  
UNIVERSITY PRESS



**¿Cuál es la importancia de documentar una IFI?**

La sobrevida de los pacientes HO mejora con:

- 1.- Control de la enfermedad QT
- 2.- **Mejoría diagnóstica**
- 3.- Aparición de nuevos antifúngicos



¿Cómo se diagnostica la IFI-b?



**Desafío diagnóstico:**

- Presentación clínica atípica.
- Disminución de la sensibilidad de las pruebas.
- Combinación de biomarcadores.
- Métodos invasivos en pacientes frágiles.

**Estrategia de diagnóstico de IFI-b bajo profilaxis antifúngica contra moho**







**GALACTOMANANO:** Mayor componente de la pared celular del *Aspergillus* spp. También presente en otros hongos en menor proporción. Marcador específico. Ag GMN no es útil para dg de Mucormicosis y otros.

## Galactomanano en LBA

- No se degrada ( más estable a los cambios de temp).
- Menos afectada por la terapia antifúngica (7D bajo antifúngicos).
- **Sensibilidad:**
  - > en LBA que en suero.
  - Se ve afectada por la calidad de la muestra.
  - En paciente no neutropénico > Sensibilidad en LBA vs sérico.
  - En pac. con profilaxis antifúngica para mohos tiene una S: 52% para un valor de corte ODI de 1,0.
    - Algunos autores sugieren utilizar un valor de corte menor a ODI de 1,0 (0,5 ODI) en LBA > S



ESTUDIO MICOLOGICO

Valor	Sensibilidad	Especificidad
0,5	0,78	0,81
1,0	0,75	0,91
1,5	0,65	0,95

## Galactomanano sérico

- En contexto de neutropenia
- Necesita conservación de la muestra (<20°C) se degrada en 24 h (FN)
- El uso de antifúngicos < sensibilidad hasta 30 %
- Útil para vigilancia cuando no se usa antifúngicos
- GMN no es útil en dg de Mucormicosis y otros

Los autores concluyeron que en un entorno de AI de bajo riesgo, como el contexto de pac bajo prof anti Moho eficaz, la vigilancia de GMN en suero de pacientes asintomáticos parece poco confiable.

## Serum Galactomannan – Based Early Detection of Invasive Aspergillosis in Hematology Patients Receiving Effective Antimold Prophylaxis <sup>FREE</sup>

Rafael F. Duarte ✉, Isabel Sánchez-Ortega, Isabel Cuesta, Montserrat Arnan, Beatriz Patiño, Alberto Fernández de Sevilla, Carlota Gudiol, Josefina Ayats, Manuel Cuenca-Estrella

*Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 12, 15 December 2014, Pages 1696–1702, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu673>

Published: 27 August 2014 Article history ▾

### Cuadro 5.

#### Rendimiento del ensayo de galactomanano en suero en pacientes de alto riesgo que reciben profilaxis eficaz contra el moho

Episodios evaluables a No.	217	
<b>Resultados de la prueba GM b</b>		
Verdadero positivo, No. (%)	5 (2,3)	
Verdadero negativo, No. (%)	182 (83,9)	
Falso positivo, No. (%)	30 (13,8)	
Falso negativo	...	
Sensibilidad %	100 c	70 días
Especificidad %	85,5 c	90 días
<b>Escenario 1: detección de GM de todos los casos e</b>		
Valor predictivo negativo, %	100 c	99,4 días
Valor predictivo positivo, %	11,8 c	11,9 días
<b>Escenario 2: diagnóstico de sospecha de EFI solo f</b>		
Valor predictivo negativo, %	100 c	70,6 días
Valor predictivo positivo, %	89,6 c	89,7 días

**Pacientes con sospecha clínica de IFI tienen alto VPP 89,6%**





## **$\beta$ -d -glucano (BDG) > 80 pg/ml**

No presente en todos los hongos ( mucormicosis, criptococo)

Marcador inespecífico, útil para descartar IFI

## **Prueba de Dispositivo de flujo lateral (LFD):**

Específico de *Aspergillus*

En muestras de LBA resultados rápidos, cualitativo

Sensibilidad: en LBAF-LFD en pacientes con profilaxis: 57%. sin profilaxis: 86%

**PCR:** Alta sensibilidad para *Aspergillus*,

Alto VPN en pacientes inmunosuprimidos sin profilaxis antifúngica.

Marcador precoz.

La PCR también es útil para diagnóstico importante para la mucormicosis.



## Cultivo:

- Detecta el patógeno causante y resistencia a los antifúngicos.
- Es el gold standard para investigar IFI-b por Mucorales, *Fusarium* spp., *Lomentospora* spp. y otros mohos raros.
- Sensibilidad variable, 30 y 60% LBA, menor Sensibilidad para diagnosticar IFI-b
- Limitante: No siempre es posible obtener una biopsia.

El diagnóstico de IFI-b puede perderse si se basa solo en métodos convencionales.

La combinación de múltiples pruebas diagnósticas basados en estudio micológico, ensayos basados en PCR y biomarcadores de diagnóstico novedosos pueden ayudar al diagnóstico de las infecciones por moho.



### Signo del halo:

- Signo precoz
- NO es patognomónico
- NO es específico

En contexto de paciente HO, neutropenia prolongada:

90% IFI (más frecuente *Aspergillus*)

Más de 10 nódulos es predictor de mucorales.

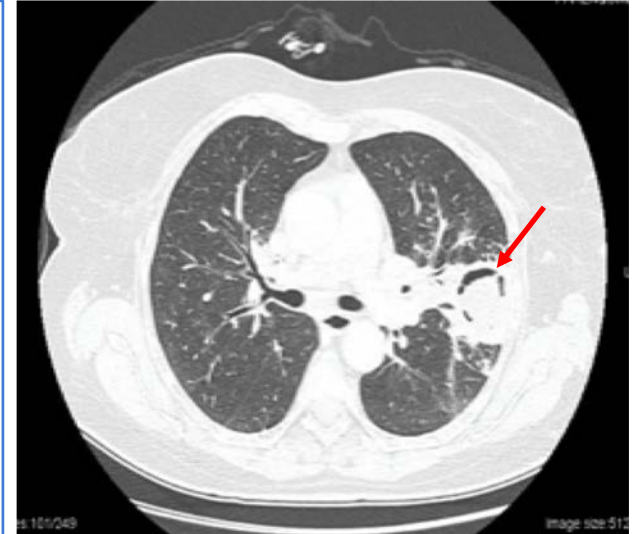






## Signo de media luna:

- Presente en fases más avanzadas de la infección.
- Las lesiones nodulares pueden cavitarse ( simultáneo a la recuperación de los neutrófilos).
- No es patognomónico de AI, presente en otros MO angioinvasivos (mucorales, fusarium, Scedosporium y otros).



*Signo de media luna creciente*

Cualquier infiltrado pulmonar (árbol en brote, micronódulos) en paciente HO debe ser sospecha de IFI.  
Derrames pleurales son frecuentes.

¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b?



## ¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? - HUÉSPED

- **Características biológicas**
  - Edad, comorbilidades, performance status, menor reserva medular
- **Enfermedad oncológica de base, avance de la misma**
  - Cambia frecuencia de IFI-b, MO involucrados.
  - Estadío enfermedad: recaída o refractariedad. EICH resistente a corticoides.
  - LAM de alto riesgo (características citogenéticas y LAM secundaria)
  - Inmunosupresión, nivel y duración de neutropenia.
- **Metabolización de fármacos**
  - Voriconazol alta variabilidad interpersonal
  - Alelos CYP2C19
  - Metabolizadores ultrarápidos y rápidos dosificación infraterapéutica
  - Metabolizadores intermedios y lentos mayor riesgo de efectos adversos

## ¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? - TRATAMIENTO

- **Espectro de MO cubiertos por profilaxis**
- **Adherencia y tolerancia**
  - Número de medicamentos, por largos períodos
  - Principal causa para suspensión profilaxis: efectos adversos (azoles náuseas y vómitos)
- **Absorción**
  - Efecto adverso o concomitancia: náuseas, vómitos y diarrea
- **Interacciones**
  - Voriconazol presenta múltiples interacciones. Sustrato CYP2C19
  - Disminuye Anfo B, prolongación QT, aumenta opiáceos, disminuido por rifampicina, PQT
  - Alimentos disminuyen la absorción

**¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? - Monitoreo Terapéutico de Fármacos**

**Factores del fármaco para considerar MTF**

- Relación definida dosis-respuesta
- Estrecho margen terapéutico
- Variabilidad farmacocinética importante
- Potencial polimorfismo genético

**Otros factores para considerar MTF**

- Críticamente enfermo, sepsis, shock
- Extremos de edad o peso
- Insuficiencia renal o hepática
- Microorganismo con CIM elevada
- Potenciales interacciones farmacológicas

<b>ANTIFÚNGICOS</b>	<b>RECOMENDACIÓN DE MTF</b>
Anfotericina B	NO
Isavuconazol	NO
<b>Voriconazol</b>	<b>SI</b>
<b>Itraconazol</b>	<b>SI</b>
Equinocandinas	NO

## ¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? - Monitoreo Terapéutico de Fármacos

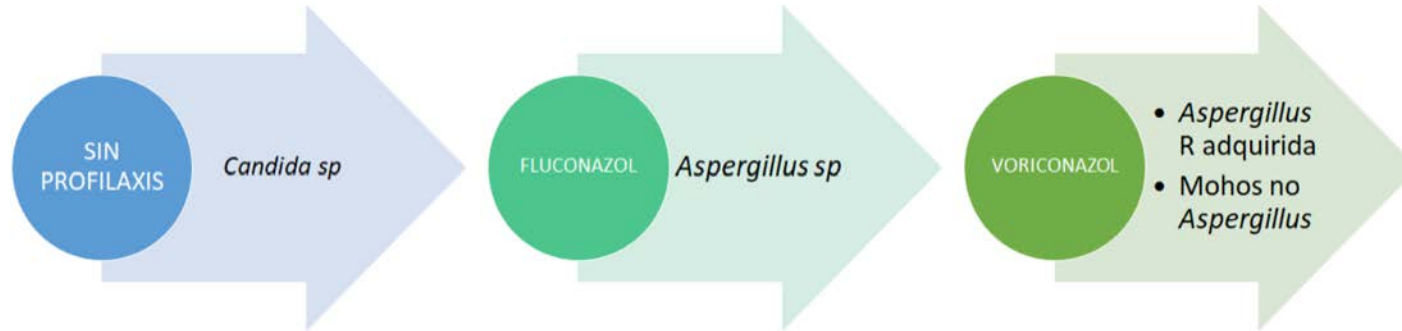
### Voriconazol:

- **MTF recomendado de rutina**
- Evidencia de utilidad de MTF de voriconazol en tratamiento de IFI
- Meta-análisis:
  - Aumento 2 veces el éxito terapéutico con MTF que sin MTF en tratamiento de IFI.
  - En profilaxis no logró demostrar beneficio, pero son solo 3 trabajos y el de mayor peso (48%) si demostró beneficio.
- Ventana terapéutica  $>$ de 1-2 mg/L y  $<$ de 5-5,5 mg/L
- Obj  $>$ 2 mg/L si Aspergilosis extensa o bulky, diseminada o compromiso SNC
- Poca información sobre la utilidad de MTF de voriconazol en profilaxis, sin embargo, se recomienda en las pautas internacionales.



## ¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? - MICROORGANISMO

- Cambio epidemiológico en los últimos 30 años por presión de selección por profilaxis.
- También en el ambiente: azoles en agricultura.



- Etiología distinta en inducción vs enfermedad refractaria
- Inóculo en el ambiente
- Persistencia en reservorio, ej biofilm en vvc, lesiones necróticas

**¿Cuál es el análisis causal de la IFI-b? - MICROORGANISMO**

**Voriconazole-associated bIMIs**

Primary prophylaxis or empirical therapy in HSCT recipients with GvHD; retrospective, single-center observational study	Mucormycosis	3.2% (4/124)
Primary treatment for IA in hematology (including HSCT) patients; retrospective, single-center observational study	Mucormycosis most common, penicilliosis, <i>Scopulariopsis</i> infection, IA, fusariosis	1.9% (7/368)
Primary treatment for IML or primary prophylaxis or empirical therapy in HSCT recipients; retrospective, single-center observational study	Mucormycosis most common, IA, scedosporiosis, <i>Acremonium</i> infection	7.2% (10/139)
Primary or secondary prophylaxis in HSCT recipients; retrospective, single-center observational study	Mucormycosis	7.4% (4/54)
Primary prophylaxis in HSCT recipients; prospective, double-blind, randomized, multicenter clinical trial	IA most common, mucormycosis	7.9% (24/305)
Primary prophylaxis in AML/MDS patients with neutropenia during remission-induction chemotherapy; retrospective, single-center observational study	Mucormycosis	1.7% (1/58)
Primary prophylaxis in HSCT recipients; prospective, randomized, open-label, multicenter clinical trial	IA	0.4% (1/224)

## ¿Qué tratamiento empírico iniciar ante la sospecha de IFI-b?

- **Precoz y de amplio espectro**
- **Cambio de clase** de antifúngico:
  - Espectro no menor a profilaxis
  - Cobertura para aspergilosis (S y R a azoles), mucormicosis, fusariosis y otros mohos no *Aspergillus*
  - Anfotericina B +/- otro antifúngico Isavuconazol, posaconazol
- **Control clínico e imagenológico** 1-2 semanas
- **Desescalar** con aislamiento

¿Qué tratamiento empírico iniciar ante la sospecha de IFI-b? - ANFOTERICINA B

## VENTAJAS

- Muy amplio espectro.** Resistencia natural: *A. terreus*, *Scedosporium sp*, *Trichosporum sp*, *C. lusitaniae*. Rara adquirida.
- Rápido comienzo de acción**
- Farmacocinética **predecible**
- Menos interacciones** que azoles

15 días de tratamiento: \$ 750.120 + imp\*

## DESVENTAJAS

- Efectos adversos:** nefrotoxicidad, flebitis. anemia. anafilaxia. malestar intenso. menores con presentación liposomal.
- Solo presentación iv**
- Escasa concentración en LCR y SNC, saliva, sec bronquiales, músculo, hueso, ojo.**
- Difícil estudio de susceptibilidad antifúngica y mecanismos de resistencia adquirida.**

¿Qué tratamiento empírico iniciar ante la sospecha de IFI-b? - ISAVUCONAZOL

## VENTAJAS

-**Amplio espectro.** Levaduras: *Cándida sp*, Hongos dimorfos, Mohos: *Aspergillus sp* (*A. terreus*), Mucorales, *Scedosporium sp*, *Fusarium sp*

-**Perfil de seguridad** favorable, buena tolerancia.  
Vía oral e IV

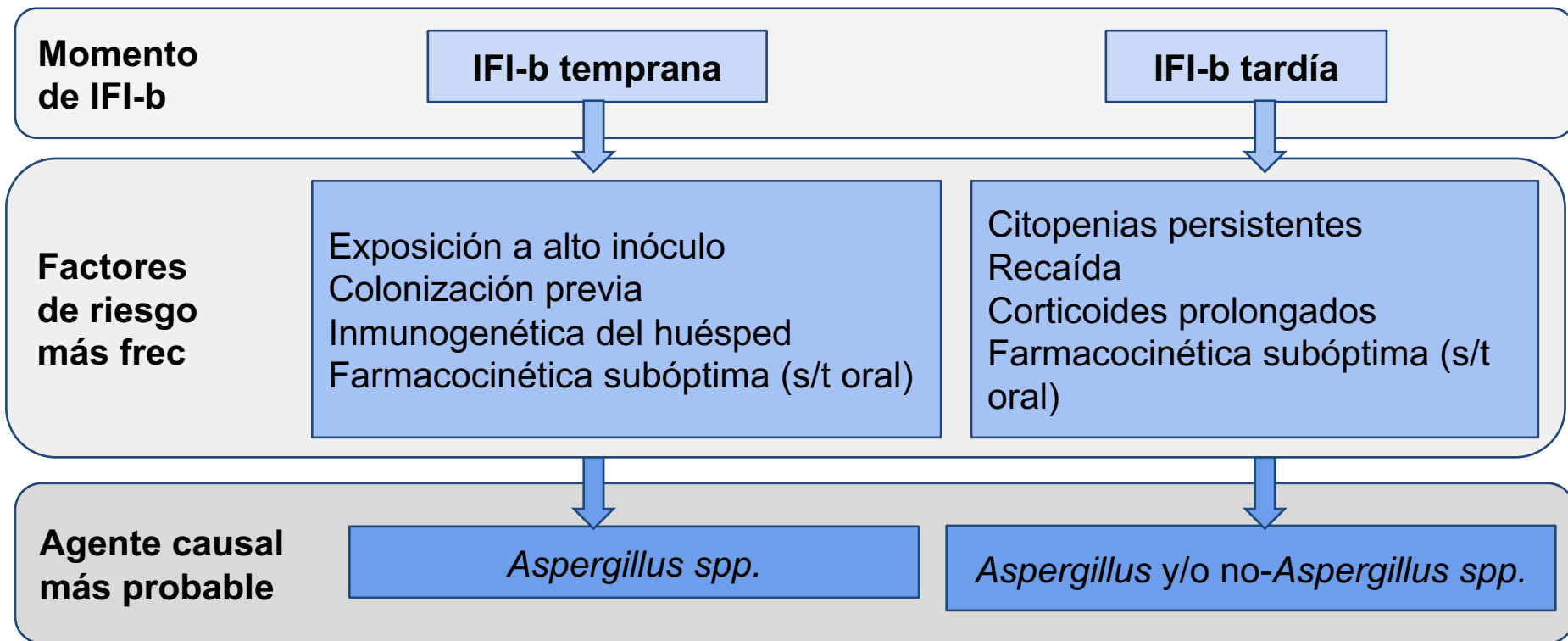
-**Farmacocinética** predecible y menos interacciones farmacológicas

-No inferioridad en **AI**, alternativo de salvataje en **mucormicosis** y mantenimiento en **candidiasis invasiva**.

## DESVENTAJAS

- **Resistencia cruzada con otros azoles**
- **Costo “directo”**
- **Disponibilidad**

15 días de tratamiento: \$ 53.000 + imp\*





**Algoritmo  
diagnóstico  
IFI-b**

TC pulmón, senos paranasales ± cráneo  
FBC con LBA precoz (primeras 48-72 hs)  
Susceptibilidad antifúngica en aislamientos  
Biopsia, histología y cultivo de lesiones sospechosas  
Utilidad de biomarcadores y PCR

**Cómo afecta  
antifúngico al  
momento de  
IFI-b**

**Voriconazol**

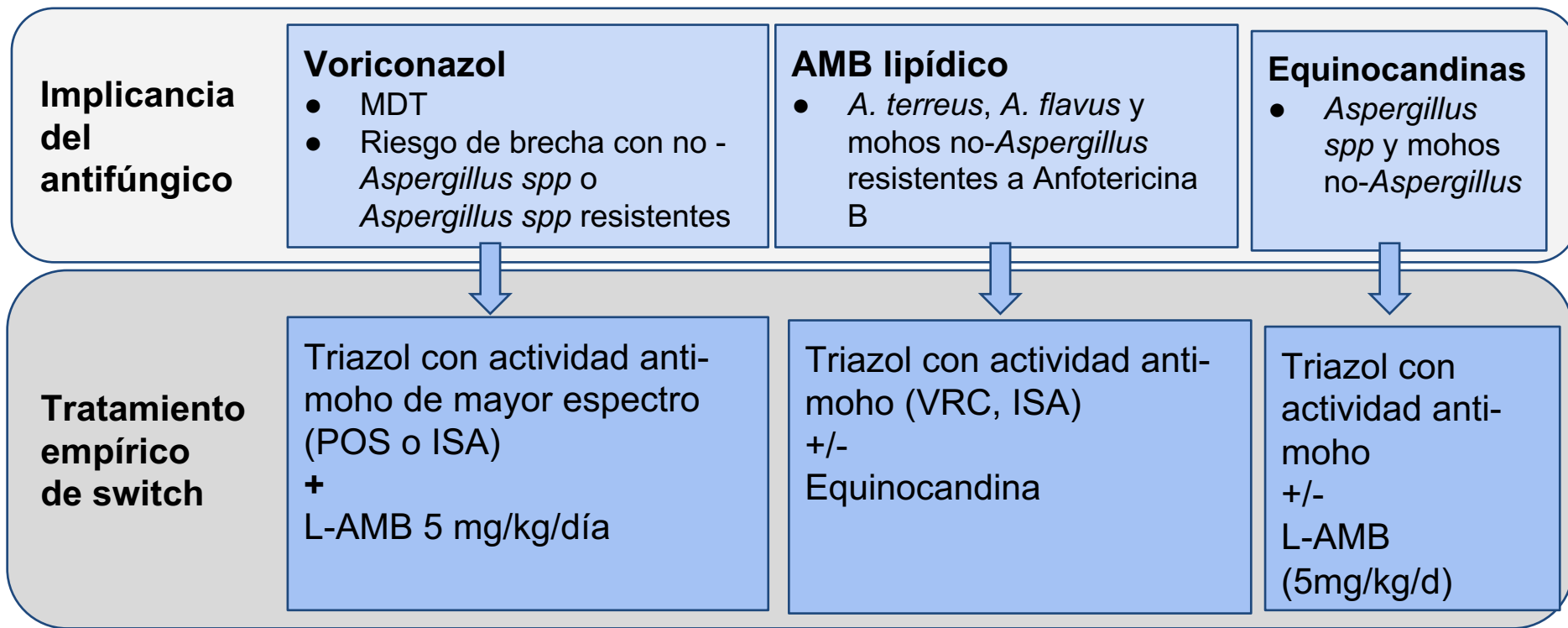
- Monitoreo dosis terapéutica muy importante debido a variabilidad amplia de farmacodinamia
- Riesgo de brecha con no - *Aspergillus spp* o *Aspergillus spp* resistentes

**AMB lipídico**

- Preocupación *A. terreus*, *A. flavus* y mohos no-*Aspergillus* resistentes a Anfotericina B (*Cunninghamella*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*)

**Equinocandinas**

- IFI-b con todas especies de *Aspergillus* y mohos no-*Aspergillus*



## APRENDIZAJES

- Infección Fúngica Invasiva de brecha determina **alta morbi-mortalidad**
- Es un **desafío diagnóstico**.
- **Cambio epidemiológico** de IFI-b con uso amplio de profilaxis con antifúngicos con actividad antimoho.
- **Análisis causal** debe tomar en cuenta factores del paciente, del fármaco y del microorganismo.
- **Problema terapéutico**, con terapias de alto costo.
- El **proceso asistencial involucra múltiples equipos** que incluyen hematología, infectología, hemoterapia, medicina interna, ORL, neumología, micología, administración hospitalaria, monitoreo de fármacos, entre otros.



**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.**

