

Universidad Internacional de La Rioja
Facultad de Ciencias de la Salud

Máster Universitario en Avances en Oncología y Hematología
Pediátricas

Uso "off-label" del isavuconazol en
pacientes pediátricos sometidos a un
trasplante de progenitores
hematopoyéticos: revisión de la
experiencia de un hospital pediátrico de
tercer nivel.

Trabajo fin de estudio presentado por:	Mario Gutiérrez Gutiérrez
Tipo de trabajo:	Estudio observacional
Director/a:	Marta T. García Ascaso
Fecha:	20/06/2022

Resumen

Introducción: El isavuconazol (ISA) es un nuevo antifúngico con un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, su uso en pediatría es "off-label", ya que existe escasa experiencia. El objetivo de nuestro estudio es la descripción de su utilización en pacientes pediátricos oncohematológicos atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico, realizado con los datos registrados entre junio 2020- junio 2022.

Resultados: Doce pacientes incluidos. El ISA fue administrado como tratamiento (83,3%) o profilaxis (16,7%), por fracaso (70,6%) o toxicidad (29,4%) del tratamiento anterior. Se determinaron niveles de isavuconazol en plasma (NIP) en 10 pacientes. De ellos, sólo dos alcanzaron NIP en rango terapéutico (2,5–5mg/L) en primera determinación (pauta de carga recibida). Se ajustó la dosis de ISA en 7/10 pacientes (dosis máxima de ISA-sulfato: mediana 15,07mg/kg/día; RIC: 8,08—21,65mg/kg/día). Cuatro pacientes (33,3%) presentaron eventos adversos atribuibles al ISA (3/4 náuseas; 1/4 neutropenia).

Conclusiones: Resulta importante la monitorización de los NIP en los pacientes pediátricos para el ajuste de dosis, ya que su PK/PD podría variar con respecto a los adultos.

Palabras clave:

#Isavuconazol; #antifúngicos; #Pediatría; #Infectología; #trasplante

Abstract

Introduction: Isavuconazole (ISA) is a new antifungal agent with a favourable safety profile. However, its paediatric use is *off label* since there is scarce experience. The aim of our study is the description of ISA use in paediatric oncohematologic patients in a paediatric care reference hospital.

Methods

Single-centre, retrospective, observational study. Analysed data from June 2020-June 2022.

Results:

Twelve patients were included. ISA was administered for treatment (83,3%) or prophylaxis (16,7%) because of previous treatment failure (70,6%) or previous treatment toxicity (29,4%). Isavuconazole Plasma Concentration (IPC) was available in 10 patients. Only two patients reached the target range (2,5-5mg/L) in first IPC quantification (despite the loading regimen). ISA dose adjustment was carried in 7/10 cases (maximum dose of ISA: median 15,07mg/kg/day; IQR: 8,08—21,65mg/kg/day). Four patients presented adverse events related to ISA (nausea 3/4; neutropenia 1/4).

Conclusions: Therapeutic drug monitoring should be performed in paediatric patients for dose-adjustment as long as PK/PD might vary from adult-use

Keywords:

#Isavuconazole; #antifungal; #Paediatrics; #Infectology; #trasplantation

Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Antecedentes	8
1.2. Justificación.....	8
1.3. Objetivos	9
2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1. Las infecciones fúngicas invasivas (IFI)	10
2.1.1. Las IFI en el paciente pediátrico oncohematológico. ^{16, 17}	10
2.1.2. Categorías EORTC	11
2.2. Inmunodepresión en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)	14
2.2.1. Infecciones en pacientes pediátricos receptores de TPH. ^{1, 23, 24}	14
2.2.2. Factores de riesgo de IFI en el paciente pediátrico post – TPH. ^{25 - 27}	15
2.3. Manejo terapéutico de las IFI	17
2.3.1. Tratamientos antifúngicos clásicos en pediatría	17
2.3.2. Aplicación del Isavuconazol (ISA) en pediatría	19
3. MARCO METODOLÓGICO Y DESARROLLO DEL PROYECTO	20
3.1. Diseño del estudio	20
3.1.1. Población del estudio	20
3.1.2. Procesamiento de los datos	21
3.2. RESULTADOS	24
3.2.1. Características de la muestra	24
3.2.2. Estudio de la administración del Isavuconazol por paciente	24
3.2.3. Niveles de isavuconazol en plasma (NIP)	25
3.2.4. Seguridad	26
3.2.5. Eficacia y tiempo de tratamiento	27
3.3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DEL ESTUDIO.....	28
3.3.1. Comparativa de los resultados obtenidos con la literatura científica	28
3.3.2. Limitaciones del estudio.....	32
3.3.3. Conclusiones y proyección del estudio	32
Referencias bibliográficas.....	33
Anexo A.	41
Anexo B.	44

Índice de figuras y tablas

1. Tabla I.....	12
2. Tabla II.....	13
3. Figura I	14
4. Tabla 1.....	23
5. tabla 2	40
6. Gráfico 1.....	43
7. Gráfico 2.....	44

Índice de siglas y acrónimos

IFI: infección fúngica invasiva (singular o plural)

ISA: isavuconazol

NIP: nivel de isavuconazol en plasma (singular o plural)

PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

EA: evento adverso (singular o plural)

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMA: leucemia mieloide aguda

EORTC/MSG: Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer y el Grupo de Estudio de las Enfermedades Micóticas del Grupo cooperativo de infecciones fúngicas invasivas y el instituto nacional de alergia y enfermedades infecciosas

HUNJ: Hospital Universitario Niño Jesús

ESPID: Sociedad Europea de Infectología Pediátrica

LCR: líquido cefalorraquídeo

LBA: lavado broncoalveolar

EICH: enfermedad injerto contra huésped

TC: tomografía computerizada

SNC: sistema nervioso central

RMN: resonancia magnética nuclear

FO: Fondo de ojo

GMN: galactomanano

VHS: virus herpes simple

RIC: rango intercuartílico

AUC: "area under the curve" (área bajo la curva)

p.: paciente (singular o plural)

nº: número

et al. (*et alii*) : y otros

EVOH: enfermedad venooclusiva hepática

LMA: leucemia mieloide aguda

LLA: leucemia linfoblástica aguda

SMD: síndrome mielodisplásico; MPAL: leucemia linfoblástica de linaje mixto

IMD: inmunodeficiencia, mono: monosomía

Haplo: haploidéntico

DNEI: donante no emparentado HLA idéntico

DEI: donante emparentado HLA idéntico

SCU: sangre de cordón umbilical

AMFOB: amfotericina B liposomal

MICA: micafungina

VORI: voriconazol

FLUCO: fluconazol

POSA: posaconazol

CASPO: caspofungina

infatto: infraterapéuticos

N: neutrófilos/uL,

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) suponen una de las principales complicaciones infecciosas en la población pediátrica inmunocomprometida, en especial en aquellos pacientes que han precisado recibir quimioterapia por patología oncohematológica y/o someterse a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).¹

1.1. Antecedentes

El Isavuconazol (ISA) es un antifúngico de amplio espectro de nueva generación de la familia de los triazoles, que fue aprobado en el 2015 como agente de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y de la mucormicosis en mayores de 18 años. Este fármaco ha demostrado en adultos tener ventajas farmacocinéticas con respecto a los tratamientos previos, junto con una menor incidencia de reacciones adversas, además de permitir su administración ambulatoria al disponer de una presentación oral.²⁻⁴ Sin embargo, sus indicaciones en la población pediátrica aún no están bien definidas debido a la falta de ensayos clínicos finalizados en este grupo de edad y la escasa experiencia existente en su administración. No obstante, cada vez se está extendiendo más su uso fuera de ficha técnica en pacientes pediátricos inmunocomprometidos, ya que presenta un excelente perfil de tolerabilidad y seguridad, avalado por los datos obtenidos de su administración en adultos y la publicación en los últimos 4 años de varios casos clínicos y artículos sobre su administración por debajo de los 18 años.⁵⁻¹¹

1.2. Justificación

Las enfermedades infecciosas tienen un gran impacto en los pacientes oncohematológicos, tanto en el manejo de su patología de base, como en su calidad de vida y en su morbimortalidad. En la actualidad, la incidencia de cáncer infantil se estima en 1500 casos al año en la población española de 0 a 19 años (según datos de la RETI-SEHOP de los años 2000-2012),¹² constituyendo la primera causa de muerte en este grupo de edad (ya sea por la propia enfermedad o complicaciones derivadas). A su vez, en España se realizaron 299 TPH en el año 2020 en receptores menores de 15 años (según datos de la Organización Nacional de Trasplantes).

Con la mejora de la supervivencia frente a las infecciones bacterianas en relación con los avances terapéuticos, las IFI han cobrado cada vez mayor relevancia, especialmente en aquellos casos de neutropenia prolongada. En el 2017 se publicó una revisión internacional, donde refieren un incremento progresivo de su incidencia debido al aumento del uso de terapias inmunosupresoras, observando la aparición de IFI en un 2,9% - 7,8% de pacientes oncohematológicos, con una tasa de fallecimientos de hasta un 48,2 - 71,4% de los pacientes con afectación pulmonar.¹³ Cabe destacar que la distribución de los patógenos ha ido variando con el paso del tiempo de manera significativa, como señala un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en cuatro unidades australianas de oncohematología infantil del 2019, donde observaron que el 47,1% de hongos filamentosos identificados (48/102) no se correspondían con *Aspergillus* spp, y el 71% de las levaduras diferían de *Candida albicans* (66/93).¹⁴ Posteriormente, en el 2021, se publicó otro estudio multicéntrico retrospectivo realizado, esta vez realizado en Francia, sobre la incidencia de las IFI entre 2014 - 2017 en pacientes en tratamiento quimioterápico para leucemia o receptores de un TPH, donde encuentran una incidencia del 5,3% (144/ 2721), señalando el aumento de la incidencia de hongos emergentes en pacientes con profilaxis antifúngica (hasta un 41%, por mucormicosis o fusariosis resistentes).¹⁵

Dada la reciente aparición del ISA como una alternativa en el tratamiento de las IFI y la escasa experiencia descrita en la literatura sobre su administración en la población pediátrica, se ha decidido realizar este estudio retrospectivo y descriptivo sobre su administración en pacientes sometidos a un TPH en el Hospital Universitario Niño Jesús, mediante la recogida de datos procedentes de la historia clínica electrónica y bases de datos especificadas en el apartado de "Marco metodológico".

1.3. Objetivos

1. Describir la prescripción de ISA en los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro hospitalario de tercer nivel de atención pediátrica.
2. Examinar el motivo de la utilización de este fármaco frente a otros antifúngicos convencionales, valorando el uso concomitante de otros antifúngicos.
3. Comprobar el uso adecuado del medicamento, con la administración de un régimen de carga consistente en 6 dosis separadas, cada 8 h, durante las primeras 48 horas de su

administración, seguido de un régimen de mantenimiento diario (una administración cada 24 horas).

4. Valorar la posible aparición de efectos adversos.
5. Describir los niveles de ISA en plasma obtenidos y el momento de su realización.
6. Describir los niveles plasmáticos del fármaco en relación con la dosis total diaria administrada y respecto a la dosis ajustada al peso.
7. Describir la evolución clínica de cada paciente en tratamiento con ISA.
8. Detectar posibles diferencias en su cinética y en la respuesta clínica con respecto a la población adulta.
9. Comparar nuestros resultados con la evidencia publicada en la literatura científica.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Las infecciones fúngicas invasivas (IFI)

2.1.1. Las IFI en el paciente pediátrico oncohematológico.^{16, 17}

Los pacientes pediátricos con patología oncohematológica se encuentran en riesgo de presentar una infección grave, debido a la propia enfermedad neoplásica o a su tratamiento (quimioterapia, radioterapia o colocación de dispositivos invasivos), ya que pueden conllevar una disfunción en su respuesta inmune innata y adaptativa (depleción cuantitativa y cualitativa de los leucocitos, incluyendo los linfocitos T y B; alteración en la producción de citocinas y en el complemento); la afectación de la integridad de la barrera cutáneomucosa; y la alteración de su microbiota. Se estima que alrededor de un 80% de estos pacientes presentarán un episodio de neutropenia febril. Este grupo de patologías pueden cursar de manera paucisintomática en este tipo de pacientes al inicio del cuadro, en contraste con las infecciones bacterianas y virales, implicando un retraso diagnóstico y terapéutico.

En una revisión sistemática publicada en el 2020 en el British Journal of Hematology, realizada por Otto WR y Green AM,¹⁸ hallan una incidencia de IFI en torno al 1% en pacientes con LLA y en 12-20% en pacientes con LMA, suponiendo de un 20% a un 60% de las muertes por causa infecciosa en estos grupos de pacientes respectivamente. Por otro lado, en los receptores de TPH se estima una incidencia del 12 – 16%.

2.1.2. Categorías EORTC

Para poder dar uniformidad a los criterios diagnósticos y de tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas para poder realizar una comparación adecuada entre ensayos clínicos o artículos científicos y compartir información entre diferentes instituciones a nivel internacional, la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer y el Grupo de Estudio de las Enfermedades Micóticas del grupo cooperativo de infecciones fúngicas invasivas y el instituto nacional de alergia y enfermedades infecciosas (EORTC/MSG) han definido unos términos estándares a los que se puede adaptar la situación clínica de un paciente concreto. Estas categorías están diseñadas a partir de datos clínicos y de los resultados de las diversas pruebas diagnósticas disponibles, por lo que son periódicamente revisadas de acuerdo con las novedades científicas emergentes.^{19, 20}

2.1.2.1. Categorías EORTC diagnósticas²⁰

Existen definiciones específicas para pediatría, ya que la presentación clínica y radiológica de las IFI pueden diferir de los pacientes adultos.

- Infección fúngica probada: requiere la visualización del patógeno en una muestra obtenida de un lugar estéril (mediante biopsia o punción-aspiración), objetivando afectación tisular en el caso de hongos filamentosos. También se constatará si se aísla el patógeno en un hemocultivo en el contexto de un proceso clínico compatible, así como la detección de DNA fúngico mediante PCR y posterior secuenciación en una muestra de tejido. En el caso del criptococo también se podrá confirmar la infección si se detecta antígenos del patógeno en el LCR o en sangre y en el del pneumocistis este podrá estudiarse también en el lavado broncoalveolar (LBA) y en esputo.
- Infección fúngica probable: precisa la presencia de al menos un factor predisponente del huésped, un criterio clínico y otro criterio microbiológico (ver Tabla I).
- Infección fúngica posible: entrarían dentro de esta tercera categoría aquellos casos en los que se encuentre al menos un factor predisponente en el huésped de IFI y un criterio clínico, pero sin llegar a presentar ningún criterio microbiológico (Ver Tabla I).

Para cada categoría existen ciertos criterios específicos según el tipo de infección fúngica sospechada.

Tabla I

Factores del huésped	Criterios Clínicos	Criterios Microbiológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente reciente de neutropenia < 500 neutrófilos/mm³ durante más de 10 días. • Neoplasia hematológica. • Receptor de un TPH. • Receptor de un órgano sólido. • Uso prolongado de corticoesteroides (≥0.3 mg/kg durante ≥3 semanas en los últimos 60 días). • Tratamiento con inmunosupresores de linfocitos T, en los pasados 90 días • Tratamiento con inmunosupresores de linfocitos B (sólo en h.filamentosos) • Inmunodeficiencia congénita grave • EICH grado III o IV (intestinal, pulmonar o hepática), refractaria al tratamiento de 1ª línea 	<p><i>Hongos filamentosos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hallazgos radiológicos compatibles en TC: lesiones densas y bien circunscritas, signo de media luna, cavidades, infiltrado en cuña, segmentario o lobar, o el signo del halo invertido. ✓ Broncoscopia: ulceración traqueal o endobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara. ✓ Dolor sobre senos paranasales (incluyendo área ocular), ulceración nasal o escaras negras. Extensión desde los senos a través de barreras óseas. ✓ SNC: imágenes de lesiones focales o realce meníngeo en RMN o TC. <p><i>Candidiasis (después de un episodio de candidemia en últimas 2 semanas):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Abscesos pequeños dianiformes en bazo o hígado ✓ Exudados retinales u opacidades vítreas (FO). 	<p><i>Hongos filamentosos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cualquier cultivo positivo procedente de esputo, LBA, cepillado bronquial, BAS o aspirado de senos paranasales. ➤ Detección microbiológica en dichas muestras. ➤ Detección positiva de galactomanano ≥1.0 o combinación de ≥0.7 en plasma y ≥ 0.8 en LBA (aspergilosis). ➤ Detección mediante PCR de DNA en ≥ 2 muestras de sangre o LBA, o su detección combinada. <p><i>Candidiasis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ β-D-glucano ≥80 pg/mL en ≥ 2 muestras de suero, tras exclusión de otras posibles etiologías. ➤ Panel T2Candida positivo

Abreviaturas: h.: hongo, LCR: líquido cefalorraquídeo, LBA: lavado broncoalveolar, EICH: enfermedad injerto contra huésped, TC: tomografía computerizada, SNC: sistema nervioso central, RMN: resonancia magnética nuclear, FO: Fondo de ojo, GMN: galactomanano

* En los casos de las criptocosis, las neumocistosis y las micosis endémicas existen criterios específicos de huésped, clínicos y microbiológicos para cada uno de ellos, que no se desarrollarán en este apartado dada su escasa incidencia en nuestro entorno clínico habitual y su ausencia en nuestra serie de pacientes.

** Tabla adaptada basada en las tablas de criterios para infección fúngica probable de la guía EORTC/MSG 2020, existiendo una discrepancia entre estos y las guías ECIL,²¹ donde establecen el umbral de positividad para el GMN en sangre en ≥ 0,5 de índice de densidad óptica.

2.1.2.2. Categorías EORTC de respuesta al tratamiento.

Se definieron en el 2008, de forma que los diversos ensayos clínicos pudieran ser comparables y poder evaluar de manera estandarizada la efectividad de los nuevos tratamientos emergentes (Ver Tabla II).²²

Tabla II

IFI ↓	ÉXITO del tratamiento		FALLO del tratamiento		
Tipo de respuesta →	Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad estable	Progresión	Muerte
Hongos filamentosos	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Supervivencia y resolución clínica. ➢ Resolución radiológica. ➢ Ausencia de aislamiento del patógeno en las muestras recogidas de áreas afectas accesibles. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Supervivencia y mejoría clínica. ➢ Disminución radiológica $\geq 25\%$ del diámetro de las lesiones. ➢ Ausencia de aislamiento del patógeno en las muestras recogidas de áreas afectas accesibles. ➢ Resolución clínica y estabilización radiológica de las lesiones 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Supervivencia, sin mejoría clínica significativa con: 1.Estabilización* radiológica de las lesiones o 2.Persistencia del patógeno en las muestras de las áreas afectas 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Empeoramiento clínico con: 1.Afectación radiológica de nuevas áreas o empeoramiento 2.Persistencia del patógeno en las muestras de las áreas afectas 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Fallecimiento en el periodo de evaluación
Candidiasis invasiva	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Supervivencia y resolución clínica. ➢ Ausencia de aislamiento del patógeno en sangre. ➢ Ausencia de aislamiento del patógeno en las muestras recogidas de áreas afectas accesibles. Si no es posible obtener muestras, la supervivencia y resolución clínica más resolución radiológica. 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Supervivencia y mejoría clínica. ➢ Ausencia de aislamiento del patógeno en sangre. Ausencia de aislamiento del patógeno en las muestras recogidas de áreas afectas accesibles. Si no es posible obtener muestras, la supervivencia y resolución clínica más estabilización o mejoría radiológica 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Supervivencia, sin mejoría clínica significativa con: 1.Estabilización* radiológica de las lesiones o 2.Persistencia del patógeno en sangre o muestras de las áreas afectas 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Empeoramiento clínico con: 1.Afectación radiológica de nuevas áreas o empeoramiento 2.Persistencia del patógeno en sangre o muestras de las áreas afectas 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Fallecimiento en el periodo de evaluación

*Estabilización radiológica: disminución del 0-25% de su diámetro en las pruebas de imagen

** Tabla resumen adaptada de las guías EORTC/MSG.

2.2. Inmunodepresión en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

2.2.1. Infecciones en pacientes pediátricos receptores de TPH.^{1, 23, 24}

Este tipo de pacientes son especialmente susceptibles a las infecciones, ya que presentan diversos factores de riesgo, pudiendo diferenciar según los mismos tres fases principales en el proceso del TPH:

Fase I: pre-TPH o acondicionamiento. Dicha susceptibilidad se correlaciona con el riesgo que presenta el paciente por su enfermedad de base y los tratamientos recibidos, como el proceso de aplasia secundario a la quimioterapia y sus efectos tóxicos. La neutropenia y la mucositis

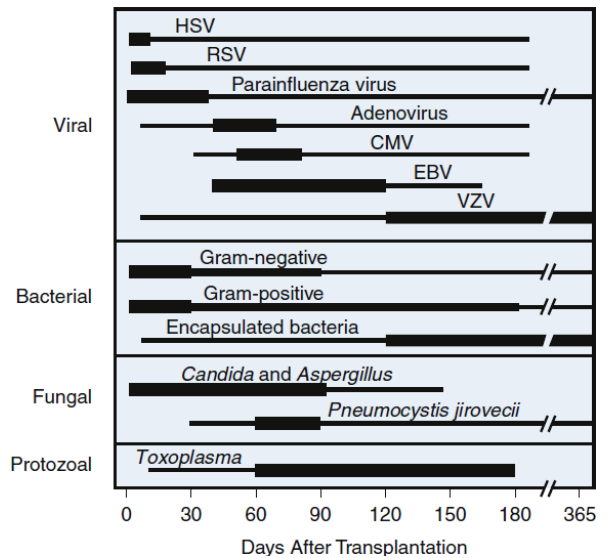


Figura I

(con la consecuente afectación de la integridad de la barrera mucocutánea a lo largo de todo el tubo digestivo) cobran especial relevancia, siendo predominantes las infecciones por bacterias gram negativas. *Figura I*

Fase II: preinjerto. Se prolonga durante los 30 primeros días después del TPH, en relación con la gravedad de la neutropenia y latencia del injerto leucocitario, así como la presencia de alteraciones de la barrera mucocutánea y catéteres. En esta fase intervienen con mayor frecuencia nuevos patógenos, además de las bacterias (15-45% de pacientes sufren bacteriemia, principalmente por gram positivos en relación con los catéteres y dispositivos subcutáneos), como las IFI y las infecciones víricas (reactivación del VHS en pacientes seropositivos o del BK virus). A su vez, son susceptibles de padecer infecciones entéricas por *Clostridioides difficile* (asociado al empleo de antibioterapia de amplio espectro) y otros agentes virales (p.ej. virus respiratorios). *Figura I*

Fase III: post-injerto inmediato. Comprendería aproximadamente desde el día +30 hasta el +100 después del trasplante, iniciándose tras el injerto leucocitario, siendo el principal factor de riesgo en este periodo la aparición de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y su tratamiento inmunosupresor, así como la alteración presentada en la inmunidad celular. Por lo que en este periodo destacarán por frecuencia las infecciones virales (CMV,

adenovirus, VHH6, VEB, virus respiratorios) y las IFI (*Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*), sobre las infecciones bacterianas. *Figura 1*

Fase IV: post-injerto tardío. A partir de los 3 meses aproximadamente. En este periodo el factor determinante es la aparición de la EICH crónica, la persistencia de la EICH aguda recidivante o la combinación de ambas en el EICH *overlap*. Esta condición supone una disrupción potencial de las barreras anatómicas y la perpetuación de una respuesta inmune ineficaz (tanto celular como humoral y la disfunción del sistema reticuloendotelial), además de la posible predisposición a infecciones por bacterias encapsuladas secundaria a fármacos inmunomoduladores como el eculizumab. En este periodo son protagonistas las infecciones víricas por reactivación (VVZ), las infecciones por bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae b*) y las IFI. *Figura 1*

2.2.2. Factores de riesgo de IFI en el paciente pediátrico post – TPH.^{25 - 27}

2.2.2.1. La reconstitución inmune

Además del periodo de inmunosupresión derivado de la aplasia conseguida mediante el régimen quimioterápico mieloablativo, se le suma el tiempo que transcurre después del trasplante hasta la recuperación de una respuesta inmune adecuada.

En un primer lugar se recupera la integridad de las barreras mucocutáneas, que impiden la translocación de patógenos al torrente sanguíneo (p.ej. candidas del tracto digestivo). Esto coincide con la recuperación de la cifra de granulocitos, aproximadamente 2 semanas después del trasplante (3 semanas en trasplantes de médula ósea o de progenitores procedentes de cordón umbilical). No obstante, en aquellos casos en los que se ha producido una IFI, la funcionalidad de los neutrófilos puede no recuperarse hasta pasados 6 – 12 meses desde el TPH, viéndose afectada también en gran medida por la aparición de la EICH.

En cuanto a la respuesta celular innata, la recuperación de las células NK se ve, a su vez, influenciada en gran medida por las IFI, viéndose retrasada hasta 6 meses en pacientes con IFI en progresión (fallo de tratamiento). Se ha descrito que estas células probablemente desempeñen un papel protector frente a las IFI, en el contexto de granulocitopenia, debido a la correlación inversa entre su cifra y la incidencia de las IFI en los receptores de TPH, así como el número de lesiones fúngicas objetivadas.²⁸

En cuanto a la respuesta celular adaptativa, los linfocitos T CD4+ Th1 y Th17 presentan actividad fungicida, además de los linfocitos CD8+ de memoria. Debido a la timopoyesis ineficaz secundaria al tratamiento quimioterápico y relacionada con la edad del paciente (dada su regresión fisiológica hacia la edad adulta), hasta tres cuartas partes de los pacientes no poseen linfocitos T detectables con posible actividad fungicida a los 3 meses post-trasplante. Por otro lado, al igual que en el caso de las células NK, se ha detectado una mejor respuesta de los linfocitos T en aquellos pacientes con una adecuada respuesta terapéutica frente al *Aspergillus*.

En cuanto a la respuesta humoral, cabe destacar que la recuperación de la cifra de linfocitos B (y en concreto la aparición de linfocitos B IgG memoria) ocurre en último lugar, debido a su proceso de maduración y selección. Así como la recuperación de los niveles de gammaglobulina plasmática, relacionándose en mayor medida con infecciones bacterianas tardías (bacterias encapsuladas) que con las IFI propiamente.

En conclusión, se observan dos picos de incidencia de IFI tras el alo-TPH relacionados con el proceso de la reconstitución inmune. El primero, durante la etapa de neutropenia (primeras dos semanas) y, el segundo, a los tres meses del trasplante, coincidiendo con una respuesta celular ineficaz por falta de linfocitos T y NK funcionantes (especialmente si existe el fenómeno de enfermedad injerto contra huésped)

2.2.2.2. La enfermedad de injerto contra huésped ²⁹⁻³¹

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la consecuencia de la interacción entre las células presentadoras de antígeno del receptor y los linfocitos T del donante. Su aparición es uno de los factores más determinantes en la morbimortalidad de los receptores de un TPH, condicionando además un mayor riesgo de infecciones. En primer lugar, por la pérdida de la integridad de las barreras anatómicas (mucocutáneas) en el caso de EICH cutánea y gastrointestinal. En segundo lugar, por la inmunosupresión secundaria a la actividad anormal de los linfocitos T, a la inversión de la proporción CD4+:CD8+ en la reconstitución inmune y su interferencia en la recuperación de las líneas celulares y el consumo de éstas. Y, en tercer lugar, por los tratamientos inmunomoduladores de la misma EICH, basados en el uso de corticoesteroides sistémicos en primera línea y de inmunosupresores en su profilaxis como la ciclosporina, el metotrexato o el micofenolato mofetilo.

2.3. Manejo terapéutico de las IFI

2.3.1. Tratamientos antifúngicos clásicos en pediatría.²¹

2.3.1.1. AMFOTERICINA-B

La amfotericina B es un antifúngico de la familia de los polienos de amplio espectro, que actúa destruyendo la pared celular de los hongos uniéndose a los esteroides de la misma (principalmente el ergosterol), propiciando la aparición de poros. Dada su escasa biodisponibilidad oral, el tratamiento generalmente es vía intravenosa, aunque también existe su aplicación directa sobre el foco de infección, mediante nebulización,³² irrigación intravesical,³³ intraperitoneal³⁴ o intratecal.³⁵ Dado su riesgo de nefrotoxicidad y efectos adversos asociados, existen diversas formulaciones, siendo la amfotericina B liposomal la más utilizada en pediatría por su mejor perfil de seguridad y la aparente superioridad frente a la amfotericina B desoxicolato y el complejo lipídico.³⁶

Según las guías clínicas dirigidas a pacientes pediátricos, es el medicamento de elección en pacientes con sospecha de candidiasis invasiva,³⁴ o en la mucormicosis (a altas dosis). A su vez, es una alternativa al voriconazol/posaconazol ampliamente valorada en pacientes con aspergilosis invasivas dado el estrecho perfil de seguridad y las limitaciones propias de dichos antifúngicos.²¹

2.3.1.2. EQUINOCANDINAS (Micafungina/caspofungina/anidulafungina)

Su diana terapéutica es el complejo enzimático 1, 3 Betaglucano sintasa, ubicado en la membrana celular, al cual se unen debido a su cadena acil-lipídica modificada, bloqueándolo.³⁷ Dado que dicho complejo enzimático no se encuentra presente en el ser humano, presentan menos efectos adversos e interacciones que otros antifúngicos, sin embargo, no disponen de una presentación oral de administración, siendo un inconveniente significativo para el tratamiento ambulatorio (ya sea terapéutico o profiláctico).³⁸

Derivado de los ensayos clínicos realizados en adultos y su estudio extrapolado al ámbito pediátrico, las tres equinocandinas son de elección en el tratamiento de la candidiasis invasiva, con un bajo porcentaje de resistencias (únicamente un 8-10% en la *Candida*

glabrata). No obstante, su uso combinado como coadyuvante con amfotericina B liposomal, es controvertido, por lo que no se recomienda su realización de manera habitual.^{39, 40}

2.3.1.3. TRIAZOLES CLÁSICOS

Actúan inhibiendo la enzima, dependiente del citocromo p450, lanosterol 14 α desmetilasa, fundamental para la producción de ergosterol (componente clave para la formación de la membrana celular de los hongos, por lo que se produce su lisis).⁴¹ Presentan formas de administración oral e intravenosa y han demostrado actividad fungistática frente a *Candida* y fungicida frente a *aspergillus*, no obstante, cada miembro de este grupo presenta un espectro de acción y un perfil de seguridad diferentes, diferenciando entre:²¹

- **Fluconazol:** es el que menos efectos secundarios presenta, sin embargo, su uso se encuentra limitado a la profilaxis primaria frente a levaduras en pacientes con patología oncohematológica (si existe una incidencia baja de IFI por hongos filamentosos) y como tratamiento de candidiasis (salvo en *Candida glabrata* o *Candida krusei*), siempre que no exista granulocitopenia o inestabilidad hemodinámica.
- **Itraconazol:** espectro amplio de actuación (levaduras y hongos filamentosos), sin embargo, no se encuentra disponible de forma habitual en nuestro medio (medicamento extranjero), ya que se ha relacionado con efectos adversos graves (tríada de hipertensión, hipopotasemia y edema periférico).
- **Posaconazol:** amplio espectro (*Cándidas*, *aspergillus* y mucorales) y buena biodisponibilidad oral, precisando ajuste de dosis según niveles. Se recomienda su uso tanto en profilaxis primaria como secundaria de hongos filamentosos y levaduras en mayores de 13 años, pudiendo asociarse a amfotericina B fuera de guía técnica como terapia combinada (grado de evidencia III).
- **Voriconazol:** por ahora triazol de elección en niños mayores de 2 años en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Su principal inconveniente es la variabilidad farmacocinética presentada en pediatría, por lo que requiere una monitorización exhaustiva de sus niveles plasmáticos para el ajuste de dosis, debido a su estrecha ventana terapéutica, así como a sus abundantes interacciones farmacológicas y toxicidades (hepática, neurológica, cutánea).⁴² A su vez, presenta actividad anti-

candidiásica, incluyendo *Candida glabrata* y *Candida krusei*,³⁴ pudiendo usarse tanto en la profilaxis como en el tratamiento de las mismas en pacientes no neutropénicos.

Actualmente, existe escasa evidencia que apoye la utilidad de la terapia combinada en el tratamiento antifúngico en pediatría, es decir, el tratamiento de un paciente con IFI con dos fármacos antifúngicos de diferente clase de manera simultánea (grado de evidencia IIc - III).²¹ Sin embargo, su uso se encuentra bastante extendido, sobretudo en el tratamiento de pacientes con IFI por hongos filamentosos que, o bien ya han recibido tratamiento antifúngico previo sin una respuesta favorable, o bien profilaxis antifúngica (IFI "de brecha"). En un estudio internacional, observacional y prospectivo del 2014, sobre el tratamiento de IFI por hongos filamentosos, describieron que los pacientes que recibían terapia combinada no se beneficiaban significativamente, presentando un mayor número de EA. No obstante, se comprobó que su indicación resultaba confusa en la mayoría de los casos y se asociaba frecuentemente con situaciones de gran gravedad clínica, precisando más estudios para valorar el balance riesgo/beneficio de dicha opción terapéutica.⁴³

2.3.2. Aplicación del Isavuconazol (ISA) en pediatría

El isavuconazol es el último triazol aprobado como de primera elección en el tratamiento de las infecciones invasivas por mucorales y aspergilosis desde el 2015 en adultos. En este apartado se expone una revisión de su aplicación en la población infantil:

- Candidiasis invasiva: el ISA no ha demostrado beneficios respecto al uso de equinocandinas en el tratamiento de la candidemia ni de la candidiasis invasiva (ensayo clínico ACTIVE).⁴⁴
- Aspergilosis invasiva: existen varios ensayos clínicos en adultos que estudian el uso de ISA, presentando una eficacia similar al voriconazol.⁴⁵ En cuanto a la población pediátrica, se ha observado una tasa de respuesta superior al 60% en diversas series de IFI en pacientes post-TPH, aunque no se ha realizado un estudio enfocado específicamente a la aspergilosis invasiva.⁵ No obstante, ya la última guía de la ECIL (2020) avala su utilización tanto en aspergilosis invasiva como en la mucormicosis, con grado de recomendación A y B respectivamente.²¹
- Mucormicosis: el ISA ha demostrado eficacia en el tratamiento de la mucormicosis comparable con la amfotericina B, recomendándose en aquellos pacientes con mala tolerancia a la misma (p.ej. insuficiencia renal preexistente) o que presenten efectos

Uso "off-label" del isavuconazol en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión de la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel.

adversos que impidan su administración,⁴⁶ por lo que dado su buen perfil de seguridad se ha iniciado su uso en pacientes pediátricos con resultados prometedores.⁸⁻¹¹

- Criptococosis: a pesar de que la amfotericina B continúa siendo su tratamiento de elección, en combinación con flucitosina, su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) es muy limitado, lo que dificulta su acción sobre el SNC. El ISA, por otro lado, es un azol de amplio espectro que presenta una buena penetrancia a través de la BHE (similar a la del voriconazol) y ha demostrado actividad frente IFI con extensión al SNC, por lo que es una valiosa opción.⁴⁷
- Fusariosis: aunque no existe experiencia explícita, sí que se recoge en estudios *in vitro* que la actividad del ISA frente a este grupo de patógenos, aunque escasa (ya que presenta resistencia, precisando MIC elevadas), es equiparable a los antifúngicos habituales.^{48, 49}

3. MARCO METODOLÓGICO Y DESARROLLO DEL PROYECTO

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo y observacional de carácter retrospectivo.

3.1.1. Población del estudio

3.1.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes tratados con ISA en el Hospital Universitario Niño Jesús (HUNJ), ya sea en régimen de hospitalización o tratados de forma ambulatorio, pudiendo haber estado o no con tratamiento antifúngico antes del uso del ISA.

3.1.1.2. Criterios de exclusión

No se contemplaron criterios de exclusión en la muestra para su descripción global. Sin embargo, se excluyeron aquellos pacientes que no presentaban determinaciones de los niveles de ISA en plasma en aquellos análisis en los que participe dicha variable, con especificación de dicha exclusión en los resultados.

3.1.2. Procesamiento de los datos

3.1.2.1. Recogida de datos y aspectos éticos del estudio

Período de recogida de datos de forma retrospectiva desde junio de 2020 hasta Junio de 2022. Las fuentes de información utilizadas para elaborar la base de datos fueron: la historia clínica electrónica (HCE), hospitalaria (HCIS®) y el visor HORUS® (HCE de atención primaria y recetas activas de atención primaria), así como el histórico de prescripciones durante el ingreso (orden médica). Cabe señalar que algunos resultados de microbiología, así como los niveles de isavuconazol en plasma, se encuentran publicados en la página web del Instituto Carlos III de Salud, Majadahonda (Madrid), al ser nuestro Laboratorio de referencia.

3.1.2.2. Definición de las variables recogidas

3.1.2.2.1. Variables cuantitativas

a. No continuas:

- Dosis de ISA

b. Continuas:

- Edad
- Peso
- Duración del tratamiento con ISA
- Niveles de transaminasas en sangre durante el tratamiento (GOT, GPT, GGT)
- Niveles de creatinina en sangre durante el tratamiento
- Niveles de ISA en plasma (representan su concentración en plasma y se describen en mg/L). *

*La determinación de los niveles de ISA en plasma se realizó mediante el envío de la muestra de plasma (tras centrifugación) al centro de referencia del HUNJ (Laboratorio del Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda, Madrid), al no disponerse de la técnica en dicho centro (determinación mediante la técnica de cromatografía HPLC-UV).

El momento de recogida de los niveles de ISA no se encontraba protocolizado en nuestro centro cuando fue utilizado, dada la escasa evidencia de su uso en pediatría y la falta de necesidad de su realización en población adulta debido a su estabilidad.

3.1.2.2.2. Variables cualitativas:

c. Dicotómicas:

- Sexo

Uso "off-label" del isavuconazol en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión de la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel.

- Realización de TPH
- Presencia de enfermedad de injerto contra huésped
- Uso de Corticoides
- Presencia de Neutropenia
- Vía de administración de ISA (IV/VO)
- Uso de ISA en monoterapia
- Indicación del ISA (tratamiento o profilaxis)
- Realización de régimen de carga
- Aparición de efectos adversos
- Fallecimiento intratratamiento

d. Politómicas:

- Enfermedad de base
- Tipo de TPH
- Método diagnóstico de la IFI
- Categoría EORTC de la IFI²⁰
- Localización de la IFI
- Identificación microbiológica del hongo.
- Fungigrama (perfil de susceptibilidades o resistencias)
- Tratamiento antifúngico previo (últimos 3 meses)
- Motivo de uso de ISA
- Fármacos antifúngicos en uso combinado con ISA
- Categoría de los niveles de ISA en plasma según su media (infraterapéuticos, adecuados, supraterapéuticos). Se toman como referencia los niveles de 2,5-5 mg/dL, establecidos en población adulta⁵⁰ y usados en estudios pediátricos, como el realizado por N. Mendoza-Palomar, S. Melendo-Perez, A. Fernández et al. (H.U. Vall d'Hebron)⁵⁰, comentado en el congreso de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica 2020 (ESPID 2020).
- Otros efectos adversos
- Tipo de respuesta al mes del inicio de tratamiento con ISA *
- Tipo de respuesta a los dos meses *
- Tipo de respuesta a los tres meses *

Uso "off-label" del isavuconazol en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión de la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel.

* Siguiendo los criterios de las guías EORTC/MSG para la definición de respuesta completa, parcial y enfermedad estable, y determinando como progresión de la enfermedad en aquellos casos que se objetive un aumento de las lesiones conocidas o aparición de nuevas lesiones en las pruebas de imagen o elevación de los marcadores serológicos en aquellos pacientes sin evidencia radiológica.²²

- Motivo de finalización del ISA
- Medicación concomitante

3.1.2.3. Análisis estadístico

Se utilizaron como descriptores estadísticos la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas, dado que es posible que, ante el pequeño número muestral, las distribuciones de los datos no sigan una distribución Gaussiana. Las distribuciones de variables categóricas se describirán por medio de frecuencias absolutas y relativas de la distribución.

La descripción gráfica de las variables cuantitativas se realizará por medio de gráficos de cajas y bigotes (gráfico de box plot). La descripción gráfica de las variables categóricas se realizará mediante el uso de gráficos de barras o gráficos de sectores, según sea el caso.

3.2. RESULTADOS

3.2.1. Características de la muestra

Se incluyeron un total de 12 pacientes, cuyas características se agrupan en la tabla 1.

Tabla 3

Sexo	Varones—6 (50%)		Mujeres—6 (50%)	
Edad (años)	Mediana—9,33		RIC: 4,26—12,5	
Peso (kg)	Mediana—33,3		RIC: 16,8—44,8	
Factores de riesgo	Neutropenia 7 (58,3%)	EICH 8 (66,7%)		Corticoterapia 9 (75%)
Categorías diagnósticas de IFI (EORTC)	Posible 3 (25%)	Probable 3 (25%)	Probada 4 (33,3%) <i>-Rhizopus microsporus (p.2)</i> <i>-Aspergillus flavus(p.3)</i> <i>-Candida kefyr (p.6)</i>	Profilaxis (16,7%) <i>-Colonización de vía aérea por Aspergillus spp (p.4.)</i> <i>-Candidiasis esofágica previa (p.11)</i>

Abreviaturas: RIC: Rango inter-cuartílico, EICH: enfermedad injerto contra huésped, p: paciente

3.2.2. Estudio de la administración del Isavuconazol por paciente

Se recurrió al ISA para el tratamiento de una IFI en 10 pacientes (83,3%) y como profilaxis en dos (16,7%), en un total de 17 ocasiones, ya que dos pacientes fueron tratados de manera repetida, en periodos de tiempo diferentes, con separación mayor de una semana (mínimo 12 días). Todos ellos presentaban al menos un factor de riesgo añadido (corticoterapia, neutropenia o EICH), además de ser receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos o de presentar una enfermedad oncohematológica. El motivo de su uso fue, en la mayoría de los casos, por fallo de los tratamientos previos (12/17; 70,6%) y en cinco de ellos (5/17; 29,4%) por la toxicidad derivada de la administración de los antifúngicos convencionales, destacando la hepatotoxicidad derivada del uso de azoles (2/5, 40%), un caso de serositis (1/5, 20%) asociada a voriconazol y dos casos de nefrotoxicidad (2/5, 40%), uno por amfotericina B liposomal y otro por posaconazol asociado a amfotericina

B; con mejoría de la función renal tras el cambio a ISA de la amfotericina B liposomal y del posaconazol, respectivamente.

A su vez, se analizó la posible coadministración con otros antifúngicos como terapia combinada, observando que se había empleado el ISA en monoterapia únicamente en tres casos como tratamiento activo (3/15 periodos de tratamiento; 20%) y en dos ocasiones como profilaxis (2/2), siendo habitualmente combinado con amfotericina B liposomal (11/12 casos de terapia combinada, 91,7%), y/o con micafungina (2/12 casos, 16,7%).

Se comprobó la realización de un régimen de carga al inicio de la administración del ISA, consistente en la administración de ISA cada 8 horas durante las primeras 48 horas a una dosis aproximada de 10mg/kg/dosis de ISA sulfato en niños menores de 12 años (calculada según las recomendaciones encontradas en la literatura) y en adolescentes a dosis equiparable a la población adulta (200mg de ISA). Este régimen de carga se llevó a cabo en todos los casos de administración de ISA con una excepción, en la que se reinició la misma pauta de tratamiento después de una pausa de 12 días por ausencia de tolerancia oral (paciente nº1). Posteriormente, se continuó con el régimen de mantenimiento, es decir una pauta diaria (cada 24 horas) de ISA con una dosis ajustada según la determinación de su concentración plasmática (NIP), siempre y cuando se encontrara disponible.

En la *Tabla 2* (Anexo A), se desglosan los detalles sobre su utilización por paciente, especificando los diferentes periodos de tratamiento.

3.2.3. Niveles de isavuconazol en plasma (NIP)

Este parámetro se encontró disponible en 10 pacientes (83,3%), de los cuales sólo dos (16,7%) alcanzaron el rango terapéutico en su primera determinación. Dicha determinación se realizó, por lo general, a partir de los 5 días de su administración (salvo en un caso donde se realizó a los 3 días de su inicio, observando niveles por encima del rango terapéutico, en probable relación con la proximidad de la extracción de la muestra al régimen de carga, finalizado 24 h antes).

Como se puede observar en el gráfico de cajas y bigotes del Anexo B (*Gráfico 1*), la mayoría de las determinaciones se encontraron bajo los valores diana considerados como rango terapéutico (2,5 – 5 mg/L).^{2, 4, 49} A su vez, se observa un ajuste de dosis de ISA según dichos resultados en 7/10 pacientes (70%), precisando 6 (60%) una dosis por encima del estándar aconsejado de 10 mg/kg/día en al menos una ocasión, llegando incluso a superar el

doble de dicha dosis en tres pacientes (30%). Por otro lado, cabe destacar la necesidad de realizar una pauta irregular de administración en dos casos para conseguir NIP en rango (100 mg de isavuconazol durante 3 días/semana y 200 mg, 4 días/semana, en días alternos).

A pesar de estos hechos, no existe registro de medicaciones concomitantes que afectasen al metabolismo del ISA, es decir, que fueran inductores o inhibidores de los citocromos CYP3A4 / CYP3A5 (o sus isoformas),⁵¹ responsables de su metabolismo por vía hepática, salvo en el primer paciente, en el cual se administró Fosaprepitant (inhibidor moderado del enzima) durante el primer periodo de tratamiento con el nuevo antifúngico (*Tabla 2*).

Esta variabilidad de los NIP tampoco se correlacionó con cambios en la situación clínica de los pacientes, precisando ocasionalmente la modificación de una dosis ya asociada a una o varias determinaciones de NIP en el rango deseado (2,5-5 UI/L) por elevación o disminución de un nuevo NIP fuera de la ventana terapéutica. A su vez, no se observa proporcionalidad entre el aumento o disminución de la dosis administrada con un aumento o descenso de la concentración de ISA en plasma.

3.2.4. Seguridad

Entre los eventos adversos relacionados con la administración del ISA, en 3 de los 12 pacientes (25%) se objetivó de manera llamativa la aparición, o aumento significativo, de náuseas o vómitos, asociados en los dos primeros pacientes con niveles supratrapéuticos (>5mg/L), requiriendo su suspensión hasta en tres ocasiones por vómitos o intolerancia oral (17,6% de los 17 periodos de administración). Durante su tratamiento, en el primer paciente se comprobó la aparición de cefalea en dos ocasiones (durante el segundo y el tercer episodio de tratamiento, coincidente con NIP > 5mg/L en la primera ocasión), sin embargo, no se pueden descartar otras posibles causas, dado el contexto clínico del paciente.

En relación con posibles alteraciones analíticas, hematológicamente, destaca el descenso progresivo de neutrófilos en un paciente tras el inicio del ISA, sin otra causa atribuible (se realizó estudio etiopatogénico de la neutropenia, con despistaje de infecciones virales concomitantes, ausencia de EICH grave o destrucción autoinmune), llegando a presentar una neutropenia moderada hasta una cifra mínima de 500 neutrófilos/uL. Por este motivo, y la detección de NIP infraterapéuticos, se decidió la retirada del ISA, objetivando después la recuperación de la cifra de neutrófilos al rango de normalidad.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, se objetivó el aumento de transaminasas (especialmente GGT) en 11 de los 12 pacientes (91,7%) y de creatinina en 6 (50%). No obstante, dadas sus comorbilidades y/o situación de gravedad clínica (enfermedad venooclusiva hepática grado IV o EICH hepática). Por otra parte, la elevación de la creatinina es difícilmente atribuible al ISA, ya que se produjo en situaciones clínicas que implican su aumento (microangiopatía) o con medicación concomitante potencialmente nefrotóxica (como la anfotericina B liposomal, la ciclosporina o el foscarnet, entre otras).

3.2.5. Eficacia y tiempo de tratamiento

Para describir la eficacia del ISA en nuestra muestra es necesario tener en consideración el planteamiento retrospectivo del estudio y sus limitaciones asociadas, así como la ausencia de dicho objetivo específico en el registro de la evolución de los pacientes en su historia clínica. Analizando los datos disponibles y considerando los criterios EORTC de respuesta al tratamiento, encontramos que se objetivó una respuesta terapéutica adecuada en 5 de los 10 pacientes en los que se administró el ISA como tratamiento de la IFI (50%). En 3/5 al mes de tratamiento (60%) y en 2/5 a los dos meses (40%), ya fuera por objetivar una respuesta completa (conseguida en el primer mes en 2 casos, 40%) o una respuesta parcial (3/5; 60%). Sin embargo, también se registró el caso de un paciente con empeoramiento radiológico en el TC de tórax a los 3 meses de tratamiento, asociado a NIP por debajo del umbral de tratamiento (paciente nº 7).

En cuanto a la supervivencia, 7 de los 10 pacientes en los que se administró el ISA como tratamiento fallecieron durante el tratamiento con ISA (70%), pudiendo considerar la IFI como un factor determinante en dos ellos (20%). Por otro lado, los dos pacientes que recibieron el ISA como profilaxis precisaron interrumpir su administración por posibles efectos adversos (neutropenia o vómitos). *Tabla 2*

El tiempo de administración ininterrumpida del ISA por periodo de tratamiento fue ampliamente variable (mediana 23, rango 11 – 603, RIC 19 – 84), debido a la evolución clínica dispar. Cabe destacar su duración mayor a un año y medio en el paciente nº 3 (tratamiento iniciado alrededor de 10 meses antes de recibir su TPH por la ausencia de respuesta al tratamiento previo). *Tabla 2*

3.3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

3.3.1. Comparativa de los resultados obtenidos con la literatura científica

En la revisión bibliográfica, se encontraron 5 estudios enfocados en la administración del ISA en la población pediátrica^{5, 6, 7, 8, 50}. Todos los estudios presentaban un tamaño muestral menor de 50 pacientes (mediana 18, RIC 6 - 29, rango 3 - 46), siendo nuestro estudio la mayor revisión retrospectiva a nivel nacional sobre el uso del isavuconazol en pacientes pediátricos y adultos jóvenes.

En nuestro estudio, se analizó la seguridad de su administración en los 12 pacientes (incluyendo los dos casos de uso profiláctico) y su eficacia en los 10 pacientes donde se usó el ISA como tratamiento activo (en 15 periodos de administración diferentes). Presentaron, según el consenso internacional, criterios compatibles con IFI posible en 4 casos (4/15, 26,7%), con IFI probable en 6 (6/15, 40%) y probada en 3 (3/15, 20%), con el aislamiento de *Rhizopus microsporus* (biopsia apendicular), *Aspergillus flavus* (PCR en sangre) y *Candida kefyr* (aislada en un hemocultivo, siendo el primer caso documentado en la literatura tratado con Isavuconazol). Estas cifras son equiparables al estudio realizado por el equipo italiano de Decembrino (2019), en el que, con una muestra mayor (29 pacientes), trataron a 10 pacientes con IFI posible (34.5%), 9 con IFI probable (31%) y 5 con IFI probada (17.2%), recibiendo el resto ISA como profilaxis primaria o secundaria.

El motivo de uso del ISA, al encontrarse fuera de ficha técnica, estuvo limitado a casos de gran gravedad clínica en los que los tratamientos previos no habían conseguido una respuesta terapéutica adecuada o aquellos en los que debido a las comorbilidades o toxicidades previas presentadas era la única opción terapéutica, al igual que en estudios previos^{1, 2} y en varios casos clínicos pediátricos publicados.^{11, 52} En cuanto a su uso en terapia combinada, observamos que fue el régimen mayoritario de tratamiento por dos razones principales. En primer lugar, el ISA fue añadido al tratamiento antifúngico previo en 9 ocasiones (9/17, 52,9%) por ausencia de respuesta terapéutica adecuada (al igual que en 5/29 pacientes, 17,2%, del artículo de Decembrino y 15/46, 32,6%, en el artículo de Arrieta)^{5,6} y, en segundo lugar, se coadministró con amfotericina B liposomal en un caso de mucormicosis documentada al suspenderse el voriconazol por toxicidad (paciente nº7), dado el posible efecto sinérgico descrito en la literatura.^{11, 52}

En cuanto a la dosis de administración de 10 mg/kg/día de ISA sulfato, ésta se calculó en base a modelos virtuales tricompartmentales, ajustados por peso o área corporal,⁵³ estimando una eliminación de ISA lineal. Posteriormente, Arrieta et al.⁶ realizaron un estudio sobre la tolerabilidad y seguridad del ISA estructurado como un ensayo clínico fase 1 de un único brazo, donde comparó el modelo farmacocinético virtual frente a los datos obtenidos de su cohorte de 46 pacientes, encontrando > 76% de pacientes en rango terapéutico, según la exposición estimada a isavuconazol (área bajo la curva, AUC, de la función NIP / tiempo por intervalo de administración) comparada con los datos provenientes de los ensayos clínicos en población adulta fase 3 SECURE⁵⁴ y VITAL.⁵⁵ Además, mayoritariamente, dichas cifras se encontraban por debajo del límite teórico de toxicidad. Parte de estos resultados fueron expuestos preliminarmente en 2018 (28th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases) y publicados más tarde en 2021. A raíz de dicho estudio, Decembrino et al.⁵ (2020) analizaron la farmacocinética del ISA en sus pacientes obteniendo una media de NIP de 4.91 mg/L (RIC 2.15 - 8.54 mg/L), con una mayoría de casos con exposiciones a ISA (AUC) en rango. Por otro lado, Ross et al.⁷ en su estudio de tolerabilidad (2020) reflejan una amplia variabilidad en la determinación de los NIP con una mediana de 3.6 mg/L (rango 0.4 - 7.4 mg/L). Esta mayor variabilidad en la edad pediátrica ya fue sugerida por Borman et al.³ en el 2019 al revisar la experiencia en el uso del ISA en el Reino Unido y comparar los resultados obtenidos del grupo de edad adulta con los menores de 18 años, y también fue observada en la revisión realizada en el Hospital Vall d'Hebron,⁵⁰ donde el 73% de las determinaciones se encontraban fuera del rango diana de 2,5 – 5 mg/L (5/6 pacientes con NIP disponibles).

En nuestro estudio, destaca el predominio de NIP infraterapéuticos con 11/12 pacientes con una mediana de NIP por debajo de 2.5 mg/L (91.7 %), presentando solo 5/12 pacientes (41,7%) alguna determinación por encima del umbral terapéutico (pacientes nº 1, 3, 5, 10 y 12; con edades dispares, *Gráfico 1, Tabla 2*) a expensas de un ajuste de dosis por encima de 10 mg/kg, salvo el paciente nº 5 (6 años) y en el p. nº 1, en quien se llega a descender dicha dosis por debajo de 10 mg/kg por determinaciones supraterapéuticas. Arrieta y Decembrino comentan que la mayor proporción de pacientes con NIP inferiores o que precisaban una mayor dosis se encontraban en el rango de edad de 12 a 18 años, en probable asociación con una menor relación dosis/peso. No obstante, en nuestra cohorte los

pacientes con menores NIP fueron el nº 2 (6 años), el 6 (19 años), el 7 (3 años) y el 8 (19 años), llegando a presentar los pacientes de menor edad una relación dosis/Peso elevada (incluso > 20mg/kg en el p. nº 7).

Referente a la seguridad del ISA, Decembrino et al. refieren la aparición de efectos adversos en seis pacientes (20,7%),⁵ consistentes en la elevación de bilirrubina, transaminasas, creatinina o la aparición de náuseas/vómitos. Ross et al. describen la triplicación de los valores de GPT en 4 casos (22,2%),⁷ encontrándose elevado el NIP sólo en uno de ellos. Por otro lado, Barg⁸ (2018) no encuentra EA atribuibles al ISA en ninguno de sus 3 pacientes y Arrieta,⁶ refiere que la frecuente aparición de eventos adversos registrados (92.6 - 93.7%, consistentes en alteraciones gastrointestinales, fiebre y elevación de transaminasas), podrían ser esperables en pacientes oncohematológicos debido al tratamiento quimioterápico recibido o a su enfermedad subyacente, sin poder afirmar un aumento de su incidencia debido al empleo del ISA. En nuestra muestra, registramos una frecuencia de EA atribuibles al ISA similar a la ya descrita (4/12, 33,3%), principalmente náuseas y vómitos, implicando la suspensión del tratamiento hasta en 3 ocasiones (3/17, 17,6%). A nivel hematológico, cabe señalar la neutropenia refractaria a pegfilgrastim presentada por el paciente 4 (> 100 días post-TPH), con recuperación de la cifra leucocitaria tras la suspensión del ISA hasta el rango de normalidad. Este sería el primer caso de una posible Neutropenia asociada al ISA en pediatría descrito en la literatura, no obstante, este EA aparece recogido en ficha técnica como un efecto adverso poco frecuente (< 1%).⁵⁶ En cuanto a las alteraciones bioquímicas, en nuestro estudio se observa elevación de transaminasas en 11/12 pacientes, con un claro predominio de la GGT sobre la GPT, lo que podría sugerir que su origen radique en el contexto clínico del paciente (EVOH, EICH, medicación concomitante...) y no en el nuevo antifúngico. En cuanto a la posible nefrotoxicidad, se podría señalar únicamente la elevación de la creatinina en nuestro primer paciente (x 1,5 veces sobre su valor basal) acompañada de náuseas e intolerancia oral, observando su descenso tras la retirada del ISA con buena tolerancia tras su reinicio 12 días más tarde (caso similar descrito previamente por Decembrino et al. con reinicio del ISA a los 7 días).⁵

Al analizar la eficacia del ISA y la supervivencia en nuestro estudio, encontramos una respuesta adecuada (según los criterios EORTC/MSG)²⁴ en la mitad de los pacientes tratados,

en línea con lo descrito en la literatura (50 – 64,6%).^{5, 7, 50} A su vez, observamos que de los 7 pacientes fallecidos (58.3%), únicamente en dos se encontró una relación directa con la IFI (2/12, 16,7%). En otros estudios también refieren una minoría de pacientes fallecidos por IFI (Decembrino 2/29; 6.7%; Ross 0/18; Mendoza-Palomar 1/6, 15.7%),^{5, 7, 50} siendo la mayor parte de las defunciones por causas relacionadas con la patología de base o comorbilidades presentadas. Estos datos se pueden correlacionar con la gravedad clínica y la complejidad presentada por los pacientes tratados, al quedar el ISA reservado como terapia de segunda línea.

Como ya se señaló en el apartado de "Diseño del estudio" os valores del rango terapéutico provienen de estudios realizados en población adulta, donde observaron una mayor incidencia de EA a partir de 5 mg/dL y establecieron un nivel mínimo de tratamiento de 2mg/L.^{2, 57} En cuanto a la relación entre la aparición de EA o la respuesta terapéutica y los NIP es controvertida, ya que no existe una clara evidencia en los datos procedentes de los ensayos clínicos (como el ensayo clínico SECURE)⁵⁸ y los estudios realizados en población pediátrica.^{5, 7} Cabe destacar la respuesta terapéutica favorable en dos pacientes (2/10, 20%) sin alcanzar el rango terapéutico de ISA en plasma en ninguna determinación, llegando en uno incluso a la respuesta completa (p. nº 7, 8; *Gráfico1*). No obstante, consideramos importante mencionar la aparición de náuseas en el primer paciente en contexto de NIP > 5 mg/L y el empeoramiento radiológico presentado durante el primer mes de tratamiento de dos de los pacientes (p. nº 1 y 3) en contexto de NIP < 2.5 mg/dL (con mejoría posterior tras alcanzar el rango terapéutico), al igual que los dos pacientes que fallecieron por IFI (p. nº 2 y 6), quienes presentaron en todas las determinaciones niveles < 1,7 mg/dL (*Gráfico 1*).

En cuanto a la duración del tratamiento, cabe destacar el caso del paciente nº 3 (>603 días), siendo el caso con la mayor duración de tratamiento con ISA hasta el momento (no se encontró ningún registro mayor en la literatura), quien además no presentó efectos adversos relevantes.

Nuestros resultados podrían entrar en conflicto con las recomendaciones previas de no realización de NIP,⁵⁹ extrapoladas de los estudios realizados en población adulta, en relación con la estabilidad de los NIP (dada la semivida prolongada del ISA) y su farmacocinética predecible, además de la controversia existente acerca de la relación entre la respuesta al tratamiento y los NIP.⁵⁸

3.3.2. Limitaciones del estudio.

La principal limitación de nuestro estudio deriva de su tipología, ya que se trata de un estudio observacional, además de retrospectivo, por lo que es más susceptible de sesgos, y sus conclusiones, aun siendo válidas, no poseen el mismo nivel de rigor científico que si fuese un estudio de diseño experimental prospectivo, presentando validez interna, pero una limitada validez externa. A su vez, el análisis de los datos recopilados en el registro asistencial deja lugar a la posibilidad de que haya variables que no se hayan cuantificado ni recogido y, sin embargo, hayan podido influir en los resultados del estudio.

3.3.3. Conclusiones y proyección del estudio

A pesar de nuestra limitada experiencia, verificamos la seguridad del uso de ISA en los pacientes pediátricos reflejada en publicaciones previas. Por otro lado, constatamos la necesidad de aumento de dosis en la mayoría de nuestros pacientes sobre las dosis habituales,²¹ así como cambios en la concentración plasmática sin cambios en su posología asociados. Por lo tanto, recomendamos la monitorización de los NIP de manera periódica en los pacientes pediátricos para el ajuste de dosis, ya que la farmacocinética y la dosis ajustada por el peso podrían variar con respecto del tratamiento en adultos, siendo posible la correlación entre el fracaso terapéutico y unos NIP inferiores al rango deseado (2,5-5mg/dL). Sin embargo, dadas las limitaciones de nuestro estudio, resulta fundamental la realización de nuevas investigaciones que respalden las conclusiones formuladas, así como la publicación de datos derivados de ensayos clínicos aleatorizados con ISA llevados a cabo en población pediátrica.

Referencias bibliográficas

1. González-Vicent M, Ramos-Amador JT; La infección fúngica en el paciente pediátrico inmunodeprimido; *Revista Iberoamericana de Micología*, 2021 Apr 1; 38:75-83; DOI: 10.1016/j.riam.2021.04.005
2. Furfaro E, Signori A, Di Grazia C et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2341-2346. doi: 10.1093/jac/dkz188. PMID: 31119272.
3. Borman AM, Hughes JM, Oliver D et al. Lessons from isavuconazole therapeutic drug monitoring at a United Kingdom Reference Center. *Med Mycol*. 2020 Oct 1;58(7):996-999. doi: 10.1093/mmy/myaa022. PMID: 32396168.
4. Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic Drug Monitoring of Isavuconazole: Serum Concentration Variability and Success Rates for Reaching Target in Comparison with Voriconazole. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 23;10(5):487. doi: 10.3390/antibiotics10050487. PMID: 33922419; PMCID: PMC8145181.
5. Decembrino N, Perruccio K, Zecca M et al. A Case Series and Literature Review of Isavuconazole Use in Pediatric Patients with Hemato-oncologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3):e01783-19. doi: 10.1128/AAC.01783-19. PMID: 31871077; PMCID: PMC7038308.
6. Arrieta AC, Neely M, Day JC et al. Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Jul 16;65(8):e0029021. doi: 10.1128/AAC.00290-21. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34031051; PMCID: PMC8284446.
7. Ross JA, Karras NA, Tegtmeier B, Yamada C, Chen J, Sun W, Pawlowska A, Rosenthal J, Zaia J, Dadwal S. Safety of Isavuconazonium Sulfate in Pediatrics Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation With Invasive Fungal Infections: A Real World Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020 May;42(4):261-265. doi: 10.1097/MPH.0000000000001787. PMID: 32218096.
8. Barg AA, Malkiel S, Bartuv M, Greenberg G, Toren A, Keller N. Successful treatment of invasive mucormycosis with isavuconazole in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27281. doi: 10.1002/pbc.27281. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29932282
9. Didehdar M, Chegini Z, Moradabadi A, Anoushirvani AA, Tabaeian SP, Yousefimashouf M, Shariati A. Gastrointestinal mucormycosis: A periodic systematic review of case reports from 2015 to 2021. *Microb Pathog*. 2022 Feb;163:105388. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105388. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34995749.
10. Ashkenazi-Hoffnung L, Bilavsky E, Levy I, Grisaru G, Sadot E, Ben-Ami R, Novikov A, Fischer S, Nahum E, Scheuerman O. Isavuconazole as Successful Salvage Therapy for Mucormycosis in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):718-724. doi: 10.1097/INF.0000000000002671. PMID: 32251256.

11. Pomorska A, Malecka A, Jaworski R, Radon-Proskura J, Hare RK, Nielsen HV, Andersen LO, Jensen HE, Arendrup MC, Irga-Jaworska N. Isavuconazole in a Successful Combination Treatment of Disseminated Mucormycosis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Generalized Haemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Mycopathologia*. 2019 Feb;184(1):81-88. doi: 10.1007/s11046-018-0287-0. Epub 2018 Jul 23. PMID: 30039238.
12. Incidencia del cáncer infantil en España, 2000-2012, 0-14 años. Fuente: adaptado de Área de alta cobertura del RETI-SEHOP: Aragón, Cataluña, Madrid, Navarra y País Vasco. Grupo edad 15-19 años: registros regionales de cáncer de España, 1983-2002. Registros participantes: RETI-SEHOP, Albacete, Asturias, Gerona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza.
13. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(suppl_1):S3-S11. doi: 10.1093/jpids/pix046. PMID: 28927200; PMCID: PMC5907880.
14. Bartlett AW, Cann MP, Yeoh DK, Bernard A, Ryan AL, Blyth CC, Kotecha RS, McMullan BJ, Moore AS, Haeusler GM, Clark JE. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children; an Australian national 10-year review. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Apr;66(4):e27564. doi: 10.1002/pbc.27564. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30511385.
15. Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D, Saultier P, Leverger G, AbouChahla W, Paillard C, Gandemer V, Theron A, Freycon C, Pluchart C, Blouin P, Pellier I, Thouvenin-Doulet S, Desplantes C, Ducassou S, Oudot C, Rouger-Gaudichon J, Cheikh N, Poiree M, Schneider P, Plat G, Contet A, Rialland F, Gouache E, Brethon B, Bertrand Y, Domenech C. Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Children: Novel Insight Following a National Study. *J Pediatr*. 2021 Sep;236:204-210. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.016. Epub 2021 May 13. PMID: 33991540.
16. Ardura MI, Koh AY. Risk Factors and Infectious Agents in Children with Cancer: Fever and Granulocytopenia. En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Sixth Edition*. Elsevier; 2022. p. 596 – 605. ISBN-13: 978-0-323-75608-2.
17. Suárez MC, Saavedra Lozano J. Infecciones en el paciente con neoplasia oncohematológica: neutropenia febril y otros síndromes infecciosos. En: *Infectología Pediátrica Avanzada, Abordaje práctico*. Editorial Médica Panamericana, D.L. 2014. Sección I. Capítulo 1. p 3 – 16.
18. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2020 May; 189(4):607-624. doi: 10.1111/bjh.16452. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32159231; PMCID: PMC7231650.
19. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus

- Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660. PMID: 18462102; PMCID: PMC2671227.
20. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrissey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG. 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. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. PMID: 31802125; PMCID: PMC7486838.
 21. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Engelhard D, Garcia-Vidal C, Kanerva J, Ritz N, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T; 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):e254-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33811813.22 Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis*. 2006 May 1;42(9):1289-96. doi: 10.1086/503043. Epub 2006 Mar 30. PMID: 16586389.
 22. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg BJ, Dismukes WE, De Pauw BE. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 1;47(5):674-83. doi: 10.1086/590566. PMID: 18637757; PMCID: PMC2671230.
 23. Luján-Zilbermann J, Berman DM. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Sixth Edition*. Elsevier; 2022. p. 96, 591-595.e2. ISBN-13: 978-0-323-75608-2.
 24. Martín-Nalda A, Figueras Nadal C. Capítulo 2. Infecciones en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: *Infectología Pediátrica Avanzada*,

- Abordaje práctico. Editorial Médica Panamericana, D.L. 2014. Sección I. Capítulo 2. p 17 – 32.
25. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):901-916. doi: 10.1080/21505594.2016.1208866. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27385018; PMCID: PMC5160395.
 26. Baumeister SHC, Rambaldi B, Shapiro RM, Romee R. Key Aspects of the Immunobiology of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Feb 14;11:191. doi: 10.3389/fimmu.2020.00191. PMID: 32117310; PMCID: PMC7033970.
 27. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, Burroughs LM, Majhail N, Al-Homsi AS, Al-Kadhimi ZS, Bar M, Bertaina A, Boelens JJ, Champlin R, Chaudhury S, DeFilipp Z, Dholaria B, El-Jawahri A, Fanning S, Fraint E, Gergis U, Giralt S, Hamilton BK, Hashmi SK, Horn B, Inamoto Y, Jacobsohn DA, Jain T, Johnston L, Kanate AS, Kansagra A, Kassim A, Kean LS, Kitko CL, Knight-Perry J, Kurtzberg J, Liu H, MacMillan ML, Mahmoudjafari Z, Mielcarek M, Mohty M, Nagler A, Nemecek E, Olson TS, Oran B, Perales MA, Prockop SE, Pulsipher MA, Pusic I, Riches ML, Rodriguez C, Romee R, Rondon G, Saad A, Shah N, Shaw PJ, Shenoy S, Sierra J, Talano J, Verneris MR, Veys P, Wagner JE, Savani BN, Hamadani M, Carpenter PA. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021 Aug;27(8):642-649. doi: 10.1016/j.jtct.2021.04.007. PMID: 34304802.
 28. Stuehler C, Kuenzli E, Jaeger VK, Baettig V, Ferracin F, Rajacic Z, Kaiser D, Bernardini C, Forrer P, Weisser M, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and association with occurrence and outcome of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 2015; 212:959-67; PMID:25748323; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv143>.
 29. Wöfl M, Qayed M, Benitez Carabante MI, Sykora T, Bonig H, Lawitschka A, Diaz-de-Heredia C. Current Prophylaxis and Treatment Approaches for Acute Graft-versus-Host Disease in Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Front Pediatr*. 2022 Jan 6;9:784377. doi: 10.3389/fped.2021.784377. PMID: 35071133; PMCID: PMC8771910.
 30. Gatza E, Reddy P, Choi SW. Prevention and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Children, Adolescents, and Young Adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May;26(5):e101-e112. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.004. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31931115; PMCID: PMC7217731.
 31. Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(3):278-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08247.x. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20553274.
 32. Safdar A, Rodriguez GH. Aerosolized amphotericin B lipid complex as adjunctive treatment for fungal lung infection in patients with cancer-related immunosuppression and recipients of hematopoietic stem cell transplantation.

- Pharmacotherapy. 2013 Oct;33(10):1035-43. doi: 10.1002/phar.1309. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23784915; PMCID: PMC3791151.
33. Fan-Havard P, O'Donovan C, Smith SM, Oh J, Bamberger M, Eng RH. Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigation for treatment of candidal funguria. *Clin Infect Dis*. 1995 Oct;21(4):960-5. doi: 10.1093/clinids/21.4.960. PMID: 8645847.
 34. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.
 35. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL; Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1217-23. doi: 10.1086/496991. Epub 2005 Sep 20. PMID: 16206093.
 36. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 23;(11):CD010481. doi: 10.1002/14651858.CD010481.pub2. PMID: 26595825.
 37. Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol*. 2001;39 Suppl 1:55-66. doi: 10.1080/mmy.39.1.55.66. PMID: 11800269.
 38. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, Duong N, Dupuis LL, Fioravanti V, Groll AH, Haeusler GM, Roilides E, Science M, Steinbach WJ, Tissing W, Warris A, Patel P, Robinson PD, Sung L. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3205-3216. doi: 10.1200/JCO.20.00158. Epub 2020 May 27. PMID: 32459599; PMCID: PMC7499615.
 39. Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, Haidich AB, Antachopoulos C, Iosifidis E, Kolios G, Roilides E. Efficacy and Safety of Echinocandins for the Treatment of Invasive Candidiasis in Children: A Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan;38(1):42-49. doi: 10.1097/INF.0000000000002032. PMID: 29596219.
 40. Mihu CN, Kassis C, Ramos ER, Jiang Y, Hachem RY, Raad II. Does combination of lipid formulation of amphotericin B and echinocandins improve outcome of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients? *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5290-6. doi: 10.1002/cncr.25312. PMID: 20665889.
 41. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Apr;29(2):198-210. doi: 10.1055/s-2008-1063858. PMID: 18366001.
 42. Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic Drug Monitoring of Isavuconazole: Serum Concentration Variability and Success Rates for Reaching Target in Comparison with Voriconazole. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 23;10(5):487. doi: 10.3390/antibiotics10050487. PMID: 33922419; PMCID: PMC8145181.
 43. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, Castagnola E, Knapp KM, Zaoutis TE, Gustafsson B, Sung L, Berman D, Halasa NB, Abzug MJ,

- Velegraki A, Sharma TS, Fisher BT, Steinbach WJ. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015 Dec;4(4):313-22. doi: 10.1093/jpids/piu074. Epub 2014 Jul 16. PMID: 26582870; PMCID: PMC4681382.
44. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, Sobel JD, Herbrecht R, Rahav G, Jaruratanasirikul S, Chetchotisakd P, Van Wijngaerden E, De Waele J, Lademacher C, Engelhardt M, Kovanda L, Croos-Dabrera R, Fredericks C, Thompson GR. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2019 May 30;68(12):1981-1989. doi: 10.1093/cid/ciy827. PMID: 30289478.
45. Kontoyiannis DP, Selleslag D, Mullane K, Cornely OA, Hope W, Lortholary O, Croos-Dabrera R, Lademacher C, Engelhardt M, Patterson TF. Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):757-763. doi: 10.1093/jac/dkx423. PMID: 29194488.
46. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellingshoff SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arian-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Drgona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racil Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699664; PMCID: PMC8559573.
47. Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, Marty FM, Maertens J, Rahav G, Herbrecht R, Heinz WJ. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol.* 2020 Jun 1;58(4):417-424. doi: 10.1093/mmy/myz103. PMID: 31613363; PMCID: PMC7261609.
48. Blaize M, Normand AC, Imbert S, Al-Hatmi AMS, Chryssanthou E, Cassaing S, Schuttler C, Housseine L, Mahinc C, Costa D, Bonnal C, Ranque S, Sautour M, Rubio E, Delhaes L, Riat A, Sendid B, Kristensen L, Brandenberger M, Stubbe D, Brun S, Piarroux R, Fekkar A. Antifungal Susceptibility of 182 *Fusarium* Species Isolates from 20 European Centers: Comparison between EUCAST and Gradient Concentration Strip Methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Nov 17;65(12):e0149521. doi: 10.1128/AAC.01495-21. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34543091; PMCID: PMC8597759.
49. Messer SA, Carvalhaes CG, Castanheira M, Pfaller MA. In vitro activity of isavuconazole versus opportunistic filamentous fungal pathogens from the SENTRY

- Antifungal Surveillance Program, 2017-2018. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 May;97(1):115007. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115007. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32081523.
50. Mendoza-Palomar N, Melendo-Perez S, Fernández A et al. Isavuconazole use in children: an attractive alternative in difficult-to-treat invasive fungal infections ESPID Symposium Oct 2020 [O097]
 51. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 15;61(10):1558-65. doi: 10.1093/cid/civ571. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26179012.
 52. Cornu M, Bruno B, Loridant S, Navarin P, François N, Lanternier F, Amzallag-Bellenger E, Dubos F, Mazingue F, Sendid B. Successful outcome of disseminated mucormycosis in a 3-year-old child suffering from acute leukaemia: the role of isavuconazole? A case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018 Dec 6;19(1):81. doi: 10.1186/s40360-018-0273-7. PMID: 30522521; PMCID: PMC6282241
 53. Desai A, Kovanda L, Lademacher C, Hope W, Neely M, Bonate P, Edginton A. Predictions of Isavuconazonium Sulfate Dosage in Patients Aged 6 Months: <18 Years by Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. Poster Abstracts. OFID 2018:5 (Suppl 1), S429
 54. ClinicalTrials.gov, NCT00412893; Desai A, Kovanda L, Kowalski D, Lu Q, Townsend R, Bonate PL. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole from Phase 1 and Phase 3 (SECURE) Trials in Adults and Target Attainment in Patients with Invasive Infections Due to *Aspergillus* and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug 22;60(9):5483-91. doi: 10.1128/AAC.02819-15. PMID: 27381396; PMCID: PMC4997882.
 55. ClinicalTrials.gov, NCT00634049; Kovanda LL, Desai AV, Lu Q, Townsend RW, Akhtar S, Bonate P, Hope WW. Isavuconazole Population Pharmacokinetic Analysis Using Nonparametric Estimation in Patients with Invasive Fungal Disease (Results from the VITAL Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul 22;60(8):4568-76. doi: 10.1128/AAC.00514-16. PMID: 27185799; PMCID: PMC4958143.
 56. Cresemba (R). EPAR - Product information. European Medicines Agency [Internet]. 2021 [last consulted in 01/06/2022]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_en.pdf
 57. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26684607.
 58. Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, Townsend RW, Mujais S, Bonate PL. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents*

Uso "off-label" del isavuconazol en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión de la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel.

Chemother. 2017 Nov 22;61(12):e01034-17. doi: 10.1128/AAC.01034-17. PMID: 28923872; PMCID: PMC5700339.

59. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 Nov;15(11):881-895. doi: 10.1080/17425255.2019.1671971. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31550939

Anexo A.

Tabla 2

P.	Edad (años) Sexo	Periodo de administración:	Días de tto	Enfermedad base	TPH	EICH (Grado)	Tipo de infección (IFI)	Motivo de inicio de ISA (AF)	Terapia Combinada (días)	Carga (días hasta NIP)	Dosis de mantenimiento (mg/kg/día)	Respuesta a ISA (cuándo)	Motivo FIN	Deceso intratto (otras patologías)
1	11,3	1. 19/06/20 - 12/07/20 2. 17/09/20 - 21/01/21 3. 15/10/21 - 07/01/22 4. 19/01/2022 - 31/05/2022	365	LMA M4/M5 FLT3	1er TPH Haplo 2º TPH Haplo	Sí, grado II	Posible (pulmonar) Probable (pulmonar) Probable (pulmonar) Probable (pulmonar)	1.Fallo (AMFOB + MICA) 2.Fallo (AMFOB + MICA + VORI) 3.Fallo (MICA) 4.Fallo (FLUCO)	- 2. AMFOB (13) 3. MICA (11) -	Sí (no NIP) Sí (5) Sí (3) No(8)	10,66 5,59 - 16,76 4,15 - 8,30 19,08 (8,63/17,26, días alternos)	1. Estable en TC* 2.Respuesta parcial (>95%)* 3.Estabilidad (nódulo subpleural)* 4. Fallece	1.EVOH 2.Resolución clínica 3.Vómitos., estable clínicamente 4.Fallece	Sí (Recaída de LMA)
2	5,99	09/07/2020 - 27/07/2020	18	LLA -B (TCF3-ZNF384)	TPH DNEI	Sí, grado I	Probada (Abdomen, biopsia apéndice, Rhizopus microsporus)	Nefrotoxicidad (AMFOB + POSA)	ANFOB (18)	Sí (12)	9,53 - 19,08	No registrada	Fallece	Sí (IFI)
3	12,43	17/09/2020 – no finalizado	>603	LLA-B	TPH Haplo	No	Probada (hepática y pulmonar, PCR sangre, <i>Aspergillus flavus</i>)	Fallo del tto (AMFOB + POSA)	ANFOB iv (12) Inhalada	Sí (22)	9,3 - 24,8	Respuesta parcial (2º mes), luego estable	En activo hasta la fecha	No
4	15,45	20/05/2021 - 10/06/2021	21	LLA-B	TPH Haplo	Sí, grado I	Profilaxis 1ª (<i>Aspergillus</i> spp en esputo)	Hepato-toxicidad (FLUCO)	-	Sí (15)	6,86	Descolonización, (15 días)	Neutropenia (500N), cambio a VORI	No
5	6,05	03/06/2021 - 22/06/2021	19	LLA-B	TPH DNEI	Sí, grado IV	Posible (pulmonar)	Fallo del tto (AMFOB + MICA)	AMFOB + MICA (19)	Sí (12)	8,39	No	Fallece	Sí (EICH grave, EVOH, neumonía)

Tabla 4

Continuación de Tabla 2

P.	Edad (años) Sexo	Periodo de administración:	Días de tto	Enfermedad base	TPH	EICH (Grado)	Tipo de Infección (IFI)	Motivo de inicio de ISA (AF)	Terapia Combinada (días)	Carga (días NIP)	Dosis de mantenimiento (mg/kg/día)	Respuesta a ISA (cuando)	Motivo FIN	Deceso intratto (otras patología)
6	19,77	30/06/2021-12/07/2021	12	SMD-EB2	TPH Haplo	Sí, grado IV	Probada (hepática y candidemia, <i>Candida kefyr</i>)	Fallo del tto (ANFOB)	ANFOB (12)	Sí (8)	4,25 - 6,38	No	Fallece	Sí (IFI, sepsis, EICH IV)
7	3	1. 06/07/2021-05/11/2021 2. 10/12/2021-22/12/2021 3. 18/01/2022-10/02/2022	157	MPAL	TPH DEI	No	Posible (pulmonar)	1.Serostitis (VORI) 2.Fallo tto (ANFO B) 3.Hepato-toxicidad (CASPO + VORI)	ANFOB (6) ANFOB (12) -	Sí (30) Sí (10) Sí (7)	1. 13,67 – 2. 21,49 (13,67/27,34 días alternos) 3. Igual al anterior	1.Respuesta parcial* 2.Respuesta parcial* 3. Estabilidad*	1.Ensayo clínico 2.Vómitos 3. Fallece	Sí (Recaída de LMA)
8	19,1	23/07/2021-13/08/2021	21	Aplasia Medular	TPH DEI	No	Posible (pulmonar)	Fallo tto (AMFOB+ MICA)	AMFOB (13)	Sí (5)	6,86	Respuesta completa*	Resolución	No
9	4,5	19/08/2021-30/08/2021	11	IMD 1ª combinada	TPH DEI	Sí, grado III	Probable (pulmonar)	Fallo de tto (AMFOB)	AMFOB (11)	Sí -	22,14	No	Fallece	Sí (EICH V)
10	7,24	16/09/2021-05/10/2021	19	LLA early preT	TPH DEI	No	Probable (pulmonar)	Fallo de tto (AMFOB)	AMFOB (19)	Sí (10)	8,92-13,38	No	Fallece	Sí (EVOH)
11	11,5	15/11/2021-17/12/2021	32	SMD (mono cr7)	TPH Haplo	Sí, grado III	Profilaxis 2ª (candidiasis esofágica previa)	Nefro-toxicidad tto (AMFOB)	-	Sí (6)	5,15-7,72	-	Vómitos	No
12	3	29/11/2021-20/02/2022	83	LLA-B / IMD	SCU	Sí, grado IV	Probable (pulmonar)	Fallo de tto (AMFOB)	AMFOB (36)	Sí (30)	23,04	Respuesta completa*	Cambio por NIP infratto a VORI	No

Abreviaturas:

P: paciente, tto: tratamiento, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, EICH: enfermedad injerto contra huésped, IFI: infección fúngica invasiva, NIP: niveles de isavuconazol plasmático, ISA: isavuconazol, intratto: intratratamiento, LMA: leucemia mieloide aguda, LLA: leucemia linfoblástica aguda, SMD: síndrome mielodisplásico; MPAL: leucemia linfoblástica de linaje mixto, IMD: inmunodeficiencia, mono: monosomía, Haplo: haploidéntico, DNEI: donante no emparentado HLA idéntico, DEI: donante emparentado HLA idéntico, SCU: sangre de cordón umbilical, AMFOB: amfotericina B liposomal, MICA: micafungina, VORI: voriconazol, FLUCO: fluconazol, POSA: posaconazol, CASPO: caspofungina, infatto: infraterapéuticos, N: neutrófilos/uL, EVOH: enfermedad venooclusiva hepática.

* Al final del periodo de tratamiento

Anexo B.

Gráfico 1

Gráfico 2

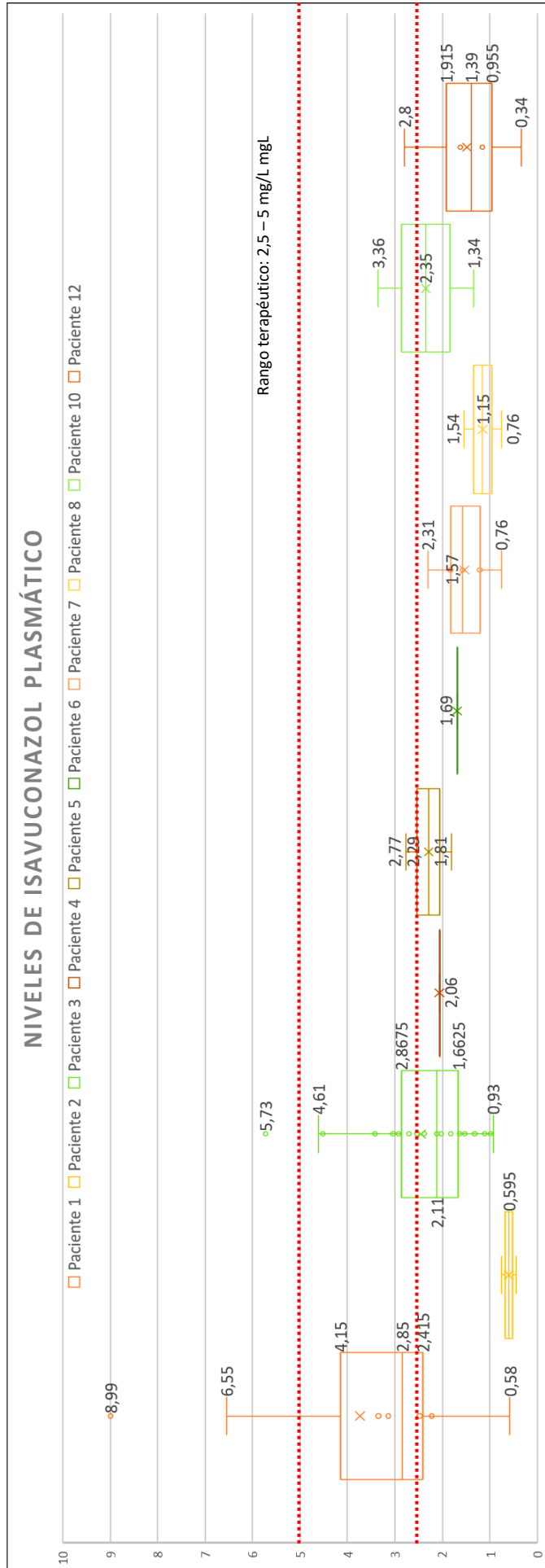


Gráfico 2

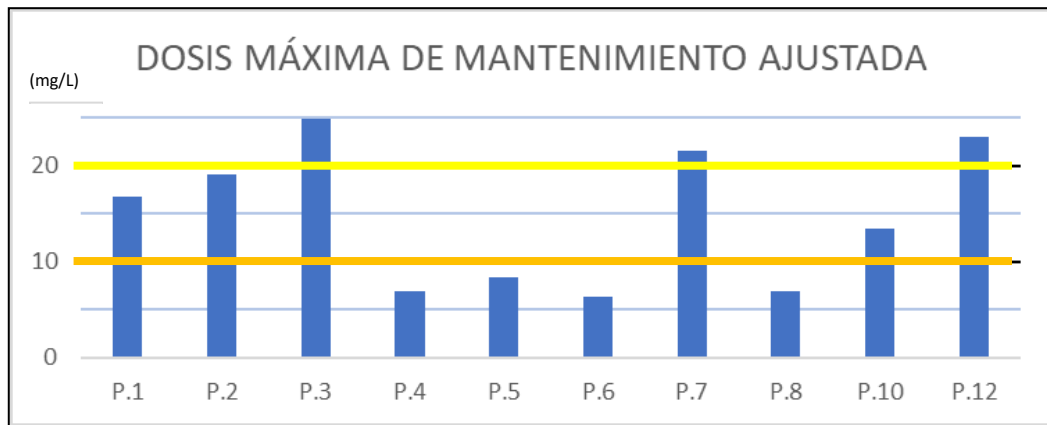


Gráfico 3

- Dosis de ISA estándar recomendada (10 mg/kg/dosis)
- Doble de dosis recomendada (20 mg/kg/dosis)