



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Variabilitat, efectivitat i seguretat del voriconazole en la infecció fúngica invasiva a pediatria

José María Valle T.-Figueras

Tesi doctoral

2020

Director i tutor de tesi:

Dr. Pere Soler i Palacín

Sigues el canvi que vols veure al món.

Mahatma Gandhi (1869-1948)

*A l'Anna i als meus pares, Josep Maria i Cristina
I també a tu, Arnau, que m'has ajudat a fer l'última empena*

Agraïments

Vull expressar el meu agraïment a tots els integrants de la Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, per haver-me fet sentir un més de l'equip i transmetre'm diàriament i de manera entusiasta els seus coneixements i la seva passió per la feina. No vull oblidar l'agraïment a la doctora Concepció Figueras pel temps que vaig poder gaudir dels seus ensenyaments i de la seva experiència abans de la seva jubilació.

Especialment al meu director i tutor de tesi, el doctor Pere Soler, per dedicar-me el seu temps sempre que l'he necessitat, per un acompanyament acadèmic però també personal, tot i la intensa pressió assistencial, docent i investigadora de la Unitat.

Vull agrair també als professionals de la resta de serveis de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, amb els quals he tingut la sort de compartir el dia a dia durant la residència de pediatria, el Màster d'Infectologia i Immunodeficiències de Pediatria i durant la realització d'aquesta tesi. Per haver-me transmès el seu coneixement i facilitar-me la seva ajuda, especialment als Serveis d'Oncohematologia Pediàtrica, Farmàcia i Microbiologia. També a en Jaume Vima, per la seva feina en la determinació de les concentracions plasmàtiques.

El meu sincer agraïment a les companyes del Servei d'Estadística Aplicada de la Universitat Autònoma de Barcelona, l'Anabel Blasco i l'Ana Vázquez, per l'amabilitat i el bon tracte rebut per part seva durant la revisió i anàlisi de les dades d'aquest treball.

Als meus companys de feina de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, per la seva col·laboració quan he necessitat més disponibilitat de temps per a la realització d'aquesta tesi.

A tots els pacients i les seves famílies per col·laborar de manera altruista en la generació de coneixement.

Finalment, a totes les persones que m'han recolzat al llarg del desenvolupament d'aquesta tesi, als meus amics, a la meva família, als meus sogres, als meus pares i especialment a l'Anna, per acompanyar-me i recolzar-me en tot moment com sempre han fet, en una etapa vital que considero molt important. Sense vosaltres això no hagués estat possible. A tu, Arnau, per donar-me l'empenta final que em faltava per acabar aquesta etapa.

Moltes gràcies.

Índex

1. Abreviatures	12
2. Resum	15
3. Introducció	17
3.1. Infecció fúngica	17
3.2. Tipus de fongs.....	17
4. Infecció fúngica invasiva.....	19
4.1. Infecció fúngica invasiva a pediatria	23
4.2. Infecció fúngica invasiva al Servei de pediatria de l’Hospital Universitari Vall d’Hebron de Barcelona.....	25
4.3. Infecció fúngica invasiva per fongs levuriformes	27
4.3.1. Candidiasi invasiva.....	27
4.3.2. Infecció per altres llevats.....	32
4.4. Infecció fúngica invasiva per fongs filamentosos.....	37
4.4.1. Aspergil·losi invasiva.....	37
4.4.2. Infecció per altres fongs filamentosos	44
4.5. Altres infeccions fúngiques invasives.....	47
5. Antifúngics sistèmics	48
5.1. Voriconazole.....	52
5.1.1. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de voriconazole	56
5.1.2. Voriconazole a pediatria. Canvi de dosificació.....	57
6. Justificació del projecte	60

7. Hipòtesis i objectius.....	62
8. Pacients i mètodes	63
8.1. Consideracions ètiques	63
8.1.1. Finançament i declaració de transparència	63
8.2. Pacients	64
8.3. Metodologia	65
8.3.1. Criteris diagnòstics d'infecció fúngica invasiva	65
8.3.2. Determinació de galactomanà sèric.....	67
8.3.3. Definició de l'enfocament terapèutic.....	67
8.3.4. Dosificació inicial de voriconazole.....	68
8.3.5. Monitoratge de concentracions plasmàtiques. Interval terapèutic.....	68
8.3.6. Correcció de dosi	69
8.3.7. Seguretat	69
8.3.8. Interaccions i influències en les concentracions plasmàtiques de voriconazole	71
8.3.9. Efectivitat.....	71
8.3.10. Anàlisi estadística	76
9. Resultats	78
9.1. Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients	78
9.2. Característiques dels episodis d'infecció fúngica invasiva	80
9.3. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de voriconazole	87
9.4. Evolució dels episodis d'infecció fúngica invasiva.....	96

9.5. Relació de les concentracions plasmàtiques de voriconazole i altres variables amb l'efectivitat del tractament.....	98
9.6. Efectes adversos.....	103
9.7. Relació de les concentracions plasmàtiques de voriconazole i altres variables amb la seguretat del tractament.....	106
9.8. Protocols d'actitud diagnòstica i terapèutica en infecció fúngica invasiva a l'HUVH	112
10. Discussió	113
11. Limitacions de l'estudi.....	138
12. Conclusions.....	140
13. Bibliografia.....	141
14. Annex 1: Document d'informació per al pacient	167
15. Annex 2: Consentiment informat per a menor o igual a 12 anys	169
16. Annex 3: Certificat de direcció	170

Índex de taules

Taula 1. Tractament dirigit de llevats infreqüents	35
Taula 2. Dosificació de VCZ en adults, adolescents ≥ 15 anys i adolescents de 12 a 14 anys amb pes ≥ 50 kg	52
Taula 3. Dosificació de VCZ en infants de 2 a 11 anys i adolescents joves (de 12 a 14 anys amb pes < 50 kg)	58
Taula 4. Criteris generals de resposta al tractament antifúngic segons EORTC/MSG consensus group, 2008.....	73
Taula 5. Resposta al tractament antifúngic en pacients amb CI segons EORTC/MSG consensus group, 2008.....	74
Taula 6. Resposta al tractament antifúngic en pacients amb IFI-FF segons EORTC/MSG consensus group, 2008	75
Taula 7. Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients.....	79
Taula 8. Característiques dels episodis d'IFI.....	81
Taula 9. Episodis d'IFI provada o probable amb tractament antifúngic combinat	85
Taula 10. Detall dels episodis d'IFI provada o probable amb tractament de rescat.....	86
Taula 11. Interval de les CP de VCZ segons el període d'extracció	87
Taula 12. Comparativa de dosi segons grup d'edat en els casos amb CP de VCZ terapèutiques	88
Taula 13. Efecte de la dosi sobre el valor de les CP de VCZ en funció de l'edat	89
Taula 14. Anàlisi de les CP de VCZ durant el tractament	91
Taula 15. Relació entre la CRP i les CP de VCZ	92
Taula 16. Relació de l'albumina plasmàtica amb l'interval de CP de VCZ.....	94
Taula 17. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable interval de CP ($\leq 5,5 / > 5,5$ mg/L) ...	95

Taula 18. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable interval de CP (infraterapèutiques/terapèutiques/supraterapèutiques)	95
Taula 19. Evolució dels episodis d'IFI provada o probable segons el tractament primari o de rescat .	97
Taula 20. Evolució dels episodis d'IFI	97
Taula 21. Resposta al tractament en relació a l'interval de CP de VCZ.....	98
Taula 22. Resposta al tractament en relació a altres variables.....	100
Taula 23. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable resposta al tractament (èxit/fracàs)	102
Taula 24. EA registrats.....	103
Taula 25. EA en relació a les CP de VCZ i la via d'administració.....	106
Taula 26. EA hepàtics en relació a altres variables registrades.....	108
Taula 27. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable EA (sí/no) dels diferents paràmetres	110
Taula 28. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable EA (sí/no). Model simplificat.....	111
Taula 29. Variabilitat de les CP de VCZ als últims estudis pediàtrics	117
Taula 30. Efectivitat del tractament amb VCZ als últims estudis pediàtrics	123
Taula 31. EA hepàtics descrits durant el tractament amb VCZ. Estudis amb registre i classificació dels EA segons la taula americana CTCAE	130
Taula 32. EA hepàtics descrits durant el tractament amb VCZ en pacients pediàtrics. Estudis amb registre i classificació dels EA segons altres criteris.....	132
Taula 33. EA no hepàtics durant el tractament amb VCZ en pacients pediàtrics	133

Índex de figures

Figura 1. Patologia de base dels pacients	78
Figura 2. Episodis d'IFI	80
Figura 3. Etiologia de la IFI.....	82
Figura 4. Estudi d'extensió i localització de la IFI	83
Figura 5. Monitoratge de les CP de VCZ.....	87
Figura 6. CP de VCZ la primera setmana VS la resta de període	88
Figura 7. Relació entre la dosi i la CP de VCZ en el grup d'edat ≤ 7 anys.....	89
Figura 8. Correcció de les CP de VCZ	90
Figura 9. Relació entre la CRP i les CP de VCZ	92
Figura 10. Valors d'albúmina plasmàtica objectivats a la nostra cohort	93
Figura 11. Relació de l'albúmina plasmàtica amb l'interval de CP de VCZ.....	93
Figura 12. Avaluació de la resposta al tractament als episodis d'IFI provada i probable	96
Figura 13. Relació entre les CP de VCZ i la resposta al tractament en l'avaluació tardana	99
Figura 14. Relació de la MECH amb la resposta al tractament	101
Figura 15. Relació entre l'ús d'antifúngic combinat i la resposta al tractament.....	101
Figura 16. Relació de les CP de VCZ amb les alteracions hepàtiques.....	107
Figura 17. Relació de les alteracions hepàtiques amb l'albúmina plasmàtica	109

1. Abreviatures

ABL:	Amfotericina B liposomal
AI:	Aspergil·losi invasiva
ALT:	Alanina aminotransferasa
BAL:	Rentada broncoalveolar
BBT:	Bilirubina total
CI:	Candidiasi invasiva
CIM:	Concentració inhibidora mínima/concentracions inhibidores mínimes
CMV:	Citomegalovirus
CP:	Concentració plasmàtica/concentracions plasmàtiques
CRP:	Proteïna C reactiva (per a diferenciar-la de “Reacció en cadena de la polimerasa”)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CVC:	Catèter venós central/catèters venosos centrals
EA:	Efecte advers/efectes adversos
ECMM:	<i>European Confederation of Medical Mycology</i>
EORTC/MSG:	<i>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 Consensus Group</i>
ESCMID:	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FALC:	Fosfatasa alcalina
GGT:	Gammaglutamil-transferasa
GM:	Galactomanà

HC:	Hemocultiu/hemocultius
HUVH:	Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona
ID:	Immunodeficient/immunodeficients
IDC:	Immunodeficiència combinada
IDP:	Immunodeficiència primària/immunodeficiències primàries
IDSA:	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IFI:	Infecció fúngica invasiva/infeccions fúngiques invasives
IFI-FF:	Infecció fúngica invasiva per fong filamentós
IFI-FL:	Infecció fúngica invasiva per fong levuriforme
IV:	Intravenós, intravenosa
LA:	Leucèmia aguda
LCR:	Líquid cefalorraquidi
LLA:	Leucèmia limfoblàstica aguda
LMA:	Leucèmia mieloblàstica aguda
MCP:	Monitoratge de concentracions plasmàtiques
MECH:	Malaltia de l'empelt contra l'hoste
PCR:	Reacció en cadena de la polimerasa
SEIP:	<i>Sociedad Española de Infectología Pediátrica</i>
SMD:	Síndrome mielodisplàsica/síndromes mielodisplàsiques
SNC:	Sistema nerviós central
TC:	Tomografia computada

TOS:	Trasplantament d'òrgan sòlid
TPH:	Trasplantament de progenitors hematopoètics
UCI:	Unitat de cures intensives
UCIN:	Unitat de cures intensives neonatals
UCIP:	Unitat de cures intensives pediàtriques
UPIIP:	Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria
VCZ:	Voriconazole
VIH:	Virus de la immunodeficiència humana
VO:	Via oral

2. Resum

Introducció. Les concentracions plasmàtiques (CP) de voriconazole (VCZ) tenen una elevada variabilitat intra i interindividual. S'ha descrit, especialment en adults, una associació entre els valors de CP i l'eficàcia i seguretat del tractament de la infecció fúngica invasiva (IFI) que justifica la necessitat del monitoratge de CP (MCP) de VCZ. El 2012 es va produir un canvi en la posologia de VCZ en pacients de 2 a 14 anys que gairebé duplicava les dosis anteriors. Existeixen poques dades sobre el MCP a pediatria amb la nova posologia. L'objectiu d'aquest treball és avaluar la variabilitat de les CP del VCZ amb la posologia actual i descriure si existeix una relació entre les CP del fàrmac i la seva efectivitat i seguretat.

Mètodes. Estudi descriptiu prospectiu, observacional i no intervencionista, des de gener de 2014 fins a agost de 2018, a un hospital de referència de tercer nivell com l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona (HUVH), que compta amb l'aprovació del Comitè ètic d'investigació clínica del centre. S'inclouen els pacients pediàtrics de 2 a 12 anys amb IFI en tractament amb VCZ a les dosis actuals, amb MCP setmanal i una pauta protocol·litzada de canvi de dosi en funció del valor de les CP. Es categoritza la IFI com a provada/probable/possible segons els criteris diagnòstics del *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* i s'avalua la resposta al tractament en els episodis d'IFI provada/probable segons els criteris de resposta del mateix grup. S'analitzen els efectes adversos (EA) classificats segons la taula *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* del *U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute*.

Resultats. S'han obtingut 229 determinacions de CP realitzades en 27 pacients amb 28 episodis d'IFI (18 IFI provada o probable) amb una mediana de seguiment de 342 dies (56-1.537). La durada del tractament amb VCZ entre els episodis d'IFI provada o probable ha estat de 83,5 dies (5-896). Amb la nova dosificació i les posteriors modificacions s'ha obtingut un 64,2% de CP dins del rang terapèutic (1-5,5 mg/L). Aquest valor ha estat superior al treball realitzat pel nostre grup el 2012 amb la posologia anterior, en què el percentatge va ser del 43%. Tanmateix, encara s'ha observat una variabilitat considerable, amb un 27,5% de valors infraterapèutics i un 8,3% de valors supraterapèutics. La correcció dels valors de CP fora del rang terapèutic s'ha aconseguit en un 68,3% dels casos després del canvi de dosi. La pauta de modificació proposada al nostre treball podria ser molt efectiva, ja que quan s'han seguit estrictament les recomanacions s'han corregit el 75% dels valors, mentre que quan no s'han complert aquest percentatge ha estat del 53,3% ($p=0,12$). El percentatge de valors infraterapèutics de CP ha estat superior la primera setmana de tractament (43,5%) respecte a la resta

de període (25,9%) amb un p valor marginalment significatiu (0,07). Tot i les noves recomanacions posològiques, la mitjana de dosi estimada per aconseguir unes CP terapèutiques ha estat més elevada que la recomanada, especialment en els pacients de 2 a 7 anys (21 mg/kg/dia), amb una diferència significativa respecte als majors de 7 anys ($p=0,02$). En pacients de 2 a 7 anys s'ha objectivat, a més, una relació lineal entre la dosi administrada i el valor de les CP ($p=0,01$). La hipoalbuminèmia greu (<3 mg/dL) ($p=0,02$) i l'elevació marcada (>4 mg/dL) de la proteïna C reactiva (CRP) s'han associat a un pitjor control de les CP ($p=0,03$), amb menor proporció de CP terapèutiques. L'efectivitat del tractament amb VCZ ha estat del 60% en l'avaluació precoç i del 53,3% en l'avaluació tardana. La supervivència als 6 mesos d'inici del tractament ha estat del 80%, sense casos d'èxitus atribuïts a la IFI. L'adequació de les CP a l'interval terapèutic o supraterapèutic, ha estat l'únic factor que ha demostrat tenir una influència significativa en l'efectivitat del tractament, amb millor resposta en l'avaluació tardana del tractament ($p=0,03$). L'ús d'altres antifúngics de forma combinada amb VCZ no s'ha associat a una millor resposta al tractament. Les alteracions dels enzims hepàtics han estat l'EA més freqüent, objectivades en el 88,9% dels pacients, tot i que la majoria han estat de baix grau. S'ha observat un predomini de l'elevació de la gammaglutamil-transferasa (GGT), que s'ha advertit en la major part dels pacients. D'altra banda, s'ha observat una freqüència menor al 10% d'EA visuals, neurològics, gastrointestinals, cutanis o renals. Tot i així, els EA han estat la causa de la suspensió del tractament en un 19,2% dels episodis d'IFI. En darrer lloc, s'ha observat una relació entre les CP per sobre de 5,5 mg/L i l'elevació de la fosfatasa alcalina ($p=0,02$), així com amb la disfunció renal ($p=0,03$).

Conclusions. En primer lloc, la variabilitat de les CP de VCZ amb les noves recomanacions posològiques s'ha reduït relativament però és encara força elevada, i es veu influïda pel valor de l'albumina i de la CRP, paràmetres relacionats amb la inflamació sistèmica. En segon lloc, la dosi necessària per aconseguir unes CP dins del rang terapèutic en pacients de 2 a 7 anys és clarament superior a la recomanada a la fitxa tècnica. Per altra banda, la pauta de modificació de dosi en funció del valor de les CP proposada al nostre treball sembla ser molt efectiva. En tercer lloc, el tractament amb la nova posologia és efectiu i segur, tot i que les alteracions en els enzims hepàtics són freqüents. Finalment, les CP de VCZ es relacionen tant amb l'efectivitat com amb la seguretat del tractament, tot i que només amb algunes variables. Així doncs, cal continuar realitzant un MCP de VCZ estricte per a millorar l'evolució dels pacients pediàtrics amb IFI. Cal també plantejar-se la necessitat d'augmentar la dosi de VCZ en els pacients més petits, de protocol·litzar el canvi de dosi en funció del valor de les CP i de realitzar un control més estricte de la inflamació sistèmica per tal de millorar l'adequació de les CP. L'ús de tractament antifúngic combinat s'hauria de reservar per a casos especialment greus i limitar-lo a les primeres setmanes de tractament, fins a aconseguir unes CP de VCZ en el rang desitjat.

3. Introducció

3.1. Infecció fúngica

La infecció fúngica és una malaltia infecciosa causada per un fong que té un ampli ventall de manifestacions clíniques, des d'infeccions superficials lleus fins a infeccions profundes potencialment mortals. Aquestes infeccions es poden classificar segons un criteri de profunditat de l'afectació en(1–3):

- **Micosis superficials, cutànies o mucoses:** afecten les capes superficials de la pell, cabell, ungles o mucoses. Bàsicament són causades per fongs filamentosos dermatòfits i també per fongs levuriformes com la *Malassezia* spp. i la *Candida* spp.
- **Micosis subcutànies:** afectació de teixit cel·lular subcutani per un fong ambiental inoculat normalment per una lesió penetrant. Aquests fongs poden ser dimòrfics com *Sporothrix* spp. o filamentosos com *Madurella* spp., *Scedosporium* spp., *Basidiobolus* spp., *Conidiobolus* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., fongs negres (*Fonsecaea* spp., *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium* spp., *Rhinocladiella aquaspersa*, *Botrymyces caespilosus*) entre altres.
- **Micosis profundes o IFI:**
 - Infeccions oportunistes en pacients amb factors de risc, causades típicament per fongs levuriformes, fongs filamentosos (incloent fongs negres) o per *Pneumocystis jirovecii*.
 - Infeccions endèmiques amb una distribució geogràfica característica, causades per fongs dimòrfics en pacients immunocompetents o immunodeficients (ID).

3.2. Tipus de fongs

A continuació es descriuen els diferents tipus de fongs segons una classificació morfològica(1).

- **Fongs levuriformes:** fongs unicel·lulars amb forma arrodonida i de diàmetre entre 4 i 7 µm. Tenen una reproducció principalment asexual per mitosi, tot i que alguns poden alternar amb una fase de reproducció sexual.
 - Entre els fongs levuriformes que poden causar episodis d'IFI es troben principalment *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. i, menys freqüentment, altres llevats com *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Saccharomyces* spp. o *Rhodotorula* spp.(4).
- **Fongs filamentosos:** fongs pluricel·lulars formats per cèl·lules allargades de 4-10 µm de diàmetre i més de 15 µm de llargada, que creixen formant ramificacions anomenades hifes. Tenen una reproducció principalment asexual a través d'espores que difonen a l'ambient, tot i que alguns

també poden alternar amb una fase de reproducció sexual. En funció de la seva morfologia, la de les seves espores i de les estructures que les formen es poden identificar una gran part dels fongs filamentosos. Els fongs filamentosos es poden classificar en:

- **Fongs filamentosos superiors:** amb hifes septades i espores externes.
 - **Hialins:** no productors de melanina.
 - **Dermatòfits:** els fongs dermatòfits tenen dependència de la queratina, no afecten teixit cel·lular subcutani, ni produeixen fungèmia ni IFI. Inclouen els gèneres *Epidermophyton*, *Microsporum* o *Trichophyton*.
 - Altres: fongs hialins que poden produir IFI com *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o *Purpureocillium* spp.
 - **Fongs negres o demaciàcis:** fongs filamentosos superiors productors de melanina. Entre els fongs negres que poden causar episodis d'IFI trobem *Alternaria* spp., *Phialophora* spp., *Bipolaris* spp., *Cladosporium* spp., *Exophiala* spp., *Fonsecaea* spp. o *Curvularia* spp.
- **Fongs filamentosos inferiors:** amb hifes no septades i espores internes. No productors de melanina.
 - **Mucorals (anteriorment anomenats zigomicets):** alguns d'ells poden causar episodis d'IFI com *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp., *Cunninghamella* spp. o *Lichthemia* spp. (abans classificat com *Absidia*).
 - **Entomoftorals:** alguns d'ells poden causar episodis d'IFI com *Basidiobolus* spp. o *Conidiobolus* spp.
- **Fongs dimòrfics:** fongs que trobem a la natura en forma filamentosa però que quan infecten els humans canvien a una forma de llevat. Tenen una distribució geogràfica característica produint infeccions endèmiques en forma d'infecció típicament pulmonar per inhalació d'espores. A part dels fongs dermatòfits (que poden fer micosis superficials però no produeixen IFI), els fongs dimòrfics són els únics considerats patògens primaris, és a dir, que poden produir malaltia en persones prèviament sanes.
 - Entre els fongs dimòrfics que poden causar episodis d'IFI es troben *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides* spp., *Sporothrix* spp. o *Penicillium marneffi*(5).
- ***Pneumocystis jirovecii*:** anteriorment considerat un protozou i anomenat *Pneumocystis carinii*, es tracta d'un fong paràsit extracel·lular unicel·lular que es classifica a part dels 3 grups anteriors per la seva diferència morfològica. Produeix infecció oportunista, sovint en forma de pneumònia en pacient ID per inhalació del fong, tot i que també pot donar formes clíniques extrapulmonars.

4. Infecció fúngica invasiva

La IFI és una malaltia infecciosa greu amb afectació sistèmica i invasió de teixits profunds causada per un fong, que es produeix generalment en pacient ID i/o en situació crítica. El diagnòstic de confirmació requereix unes troballes microbiològiques concretes (demostració d'un fong levuriforme, filamentós o dimòrfic a qualsevol líquid estèril, teixit profund o parènquima associat a dany tissular) en un pacient amb clínica compatible i generalment amb factors de risc d'IFI. S'exclouen d'aquesta definició les micosis cutànies o mucoses sense angioinvasió, l'otomicosi, l'aspergil·loma pulmonar (conglomerat aïllat d'*Aspergillus* spp. amb fibrina, mucositat i restes cel·lulars dins d'una cavitat pulmonar preexistent o una bronquièctasi sense invasió d'estructures adjacents), les formes al·lèrgiques d'aspergil·losi (sinusitis aspergil·lar al·lèrgica, aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica) i les colonitzacions fúngiques sense afectació clínica.

L'increment de pacients ID i de la seva supervivència per la millora dels tractaments mèdics i quirúrgics, l'augment de prescripció de fàrmacs immunosupressors per a malalties autoimmunes o antiinflamatòries, l'ús més estès d'antibiòtics d'ampli espectre, de catèters centrals i d'alimentació parenteral i també la millora i facilitat d'accés a les tècniques diagnòstiques havien fet augmentar la prevalença de les IFI en les últimes dècades(2,6,7). Tanmateix, en els últims anys s'està produint un descens en la incidència d'aquestes patologies, atribuït bàsicament a la millora i l'ús més estès de profilaxi antifúngica en els pacients de més risc(8–14). Entenem per profilaxi el tractament preventiu o conjunt de mesures individuals o col·lectives que preserven un individu o una societat d'una malaltia.

Epidemiològicament, *Candida* spp. en primer lloc i *Aspergillus* spp. en segon lloc són els microorganismes causants d'IFI més freqüents, seguits per *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. i fongs mucorals(6,11,15). Aquestes infeccions es descriuen més detalladament als apartats següents.

A més de l'examen microscòpic directe i el cultiu en medis selectius, les tècniques de diagnòstic mitjançant detecció d'antígens (antigen de criptococ, galactomanà, β -D-glucà) i les tècniques de diagnòstic molecular per reacció en cadena de la polimerasa (PCR) han permès augmentar la capacitat i velocitat diagnòstica del personal de microbiologia(2,16). Malgrat tot, la complexitat d'aquestes infeccions dificulta el seu diagnòstic i tractament precoç.

Existeixen unes definicions diagnòstiques d'IFI, elaborades el 2008 i actualitzades el desembre de 2019 pel grup de consens EORTC/MSG(17,18), que es comentaran més endavant. Cal destacar, però, que aquestes definicions estan dissenyades per a la recerca clínica, diagnòstica i epidemiològica i que, a

pediatria, la sensibilitat i l'especificitat estimada d'aquests criteris és de 0,76 i de 0,86 respectivament(19).

Els episodis d'IFI s'associen a una elevada morbimortalitat en els pacients que la pateixen, tot i que les dades varien molt segons les sèries i segons les formes clíniques. Així, la mortalitat als episodis de candidiasi invasiva (CI) en adults es troba entre un 10 i un 47%(20–22). En el cas dels episodis d'aspergil·losi invasiva (AI) la mortalitat se situa entre un 20 i un 70%(11,23–25) i és especialment elevada en pacients crítics, pacients amb neutropènia profunda i persistent, pacients amb afectació de sistema nerviós central (SNC) o altres formes clíniques com l'endocarditis per *Aspergillus* spp. i menor en pacients amb aspergil·losi exclusivament pulmonar (20-30%) o en pacients receptors de trasplantament d'òrgan sòlid (TOS)(24). S'observa, però, una certa tendència a la disminució d'aquestes xifres en els últims anys(26,27). Per altra banda, els episodis d'IFI també augmenten els dies d'hospitalització dels pacients i les despeses econòmiques associades (12,21,28,29).

Es coneixen alguns factors de risc que augmenten les probabilitats de patir una IFI(6,11): pacients receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH) o de TOS, pacients amb leucèmia aguda (LA), especialment la leucèmia mieloblàstica aguda (LMA) o les síndromes mielodisplàsiques (SMD), la neutropènia mantinguda o la disfunció dels neutròfils (com en la malaltia granulomatosa crònica), la corticoteràpia mantinguda a altes dosis o altres tractaments immunosupressors que afecten la immunitat cel·lular, el tractament amb quimioteràpia, pacients amb infecció avançada pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) sense tractament antiretroviral, pacients intervinguts de cirurgia major gastrointestinal o amb pancreatitis greus, pacients sense integritat de mucoses (com els afectes de mucositis), la malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) o pacients portadors de catèter venós central (CVC), pacients amb malalties inflamatòries cròniques o autoimmunes amb tractaments biològics, la prematuritat o l'edat avançada i qualsevol pacient en situació crítica. A més, existeixen altres factors de risc associats més específicament a les formes de CI o d'AI, que es descriuen als apartats corresponents.

Per tal de disminuir la incidència dels episodis d'IFI, a més de les precaucions estàndard habituals en tots els pacients ingressats i les recomanacions habituals d'higiene de mans del personal sanitari i les visites, cal tenir en compte una sèrie de mesures en aquells pacients de risc d'IFI(23,25):

1. Cal seguir les recomanacions habituals d'aïllament dels pacients que el requereixin segons el seu estat d'immunosupressió o segons el microorganisme causant de la infecció.

2. El pacient receptor de TPH ha de mantenir-se en aïllament protector, reduint l'exposició a fongs filamentosos fins a la recuperació hematològica. Les habitacions haurien de ser d'ús individual, amb pressió positiva i filtres HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) o de flux laminar.
3. S'han d'evitar les plantes o flors a l'habitació del pacient, evitar la proximitat amb ambients d'obres, així com activitats relacionades amb la jardineria i la construcció.
4. Cal fer un ús racional de l'antibioteràpia, especialment la d'ampli espectre.
5. S'han de retirar els dispositius i tractaments innecessaris.
6. Cal realitzar profilaxi farmacològica primària o secundària en aquells pacients que la requereixin.

La profilaxi antifúngica primària està indicada en els pacients considerats d'alt risc de desenvolupament d'IFI. Tot i que la definició d'alt risc no està del tot ben definida, en general es considera que les poblacions amb una incidència d'IFI superior al 10% o les que compleixin els factors de risc esmentats anteriorment haurien de rebre profilaxi(10,13,19,30,31). Està en discussió quin seria el fàrmac d'elecció per a la quimioprofilaxi en els diferents casos, que també dependrà de quin tipus d'IFI voldrem prevenir (fong levuriforme o filamentós) i de les característiques i els antecedents del pacient.

El pronòstic i la supervivència dels pacients amb IFI s'han relacionat amb l'optimització de les mesures profilàctiques, les millores en els procediments diagnòstics microbiològics i radiològics i la disponibilitat de nous antifúngics per la tractament d'aquestes entitats(26,32).

El tractament de la IFI es basa en 3 pilars:

1. L'optimització dels factors predisposants: disminuir el grau d'immunosupressió en la mesura del possible.
2. El control del focus d'infecció en cada situació: retirada de dispositius infectats, sonda vesical o catèter implicat, cirurgia de les lesions, etc.
3. El tractament antifúngic sistèmic precoç. L'inici precoç d'un tractament antifúngic adequat també millora el pronòstic i la supervivència dels pacients amb IFI. No obstant això, un tractament antifúngic innecessari pot comportar riscos i comorbiditats associades.

L'elecció de l'antifúngic dependrà d'una sèrie de consideracions que caldrà valorar en cada cas: edat i situació clínica del pacient, profilaxi antifúngica prèvia, disfuncions orgàniques del pacient, presència de disfunció renal o ús de tècniques de depuració renal, localització de la infecció, sospita etiològica o

microorganisme aïllat, sensibilitat de la soca, característiques generals de l'antifúngic, espectre antimicrobià, toxicitat, interaccions farmacològiques potencials i indicació pediàtrica dels fàrmacs.

Existeixen diferents estratègies de tractament en els casos amb sospita d'IFI o IFI confirmada:

- Tractament empíric: tractament de la infecció en un pacient amb sospita clínica, sense disposar d'una clara evidència microbiològica. És l'estratègia utilitzada clàssicament en la neutropènia febril en pacients de risc.
- Tractament anticipat: tractament que s'inicia basat en troballes de laboratori (biomarcadors) o proves radiològiques que indiquen l'existència d'una possible infecció sense que necessàriament hi hagi evidència clínica de malaltia, amb l'objectiu de prevenir la seva aparició.
- Tractament dirigit: tractament de la infecció un cop establert el diagnòstic etiològic en els diferents graus de certesa.

Maertens et al.(33) al 2005 ja parlaven de que l'estratègia de tractament anticipat basant-se en la determinació de galactomanà (GM) o troballes a la tomografia computada (TC) en pacients de risc podia reduir l'exposició innecessària a tractaments antifúngics sense empitjorar el pronòstic dels pacients. Castagnola et al.(34) també van publicar al 2014 una revisió en pacients pediàtrics amb una conclusió similar. Tot i que s'han publicat altres treballs que discuteixen quina és la millor estratègia(25,35–38) i existeixen altres publicacions que sostenen que el tractament empíric té la mateixa eficàcia i els mateixos costos associats(39), sembla que el tractament anticipat o dirigit són les estratègies més recomanables(40–42).

Atesa la importància i la complexitat en el tractament dels diversos tipus d'IFI, moltes societats nacionals i internacionals han realitzat guies, protocols i documents de consens sobre el diagnòstic i tractament d'aquestes infeccions. La societat americana *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), així com la societat europea *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), la *Fungal Infection Study Group*, la *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM) i la *European Conference on Infections in Leukaemia* han publicat en els últims anys nous documents sobre diagnòstic i tractament de CI, AI, infecció per llevats diferents de *Candida* spp. i infecció per fongs filamentosos diferents d'*Aspergillus* spp.(19,20,22,23,43–47). També la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC) i la *Sociedad Española de Infectología Pediátrica* (SEIP) han publicat documents de consens en aquest àmbit(15,25,48–51). Tots aquests documents estan en constant evolució, amb revisions i actualitzacions relativament freqüents per tal d'incloure les novetats i els avenços en aquesta àrea.

4.1. Infecció fúngica invasiva a pediatria

Com en la població adulta, les IFI són també una causa important de morbiditat i mortalitat a la població pediàtrica. Els factors de risc de desenvolupar una IFI a pediatria són similars als dels adults i han estat comentats a l'apartat anterior(19,52,53). Els pacients amb càncer, aquells que han rebut un TPH al·logènic per qualsevol causa, els pacients amb algun tipus d'immunodeficiència ja sigui primària o secundària i els pacients crítics són especialment vulnerables(54–57).

Els pacients pediàtrics tenen algunes particularitats que els fan diferents als adults pel que fa a l'epidemiologia, les patologies que predisposen, les comorbiditats, les diferents característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques o la necessitat d'adaptar les tècniques diagnòstiques i els tractaments a les indicacions i dosis pediàtriques(8–10,40,58–60). El ventall de publicacions i estudis en aquest àmbit és molt menor en la població pediàtrica i, a més, la mida de la mostra d'aquests estudis és més petita i sovint heterogènia. Aquest fet dificulta la redacció de recomanacions i documents de consens amb un alt grau d'evidència, tant pel que fa a l'aplicació de les tècniques diagnòstiques com per a la prevenció o al tractament d'aquestes patologies. Per aquests motius, les recomanacions generades per als adults no sempre es poden aplicar directament a nounats, infants i adolescents i requereixen algunes adaptacions per a poder ser utilitzades en l'àmbit pediàtric.

D'una forma similar al que passa amb la població adulta, tot i l'augment dels episodis d'IFI en dècades anteriors, en els últims anys s'ha observat una disminució de la incidència d'IFI també a la població pediàtrica(8,29,61). La incidència d'IFI en pacients amb LMA, LA recurrent o receptors de TPH al·logènic se situa al voltant d'un 10%. En el cas de la leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) aquesta incidència és més variable i depèn principalment del tipus de quimioteràpia rebuda i d'altres factors de risc associats. Per altra banda, en pacients amb limfoma no-Hodgkin, receptors de TPH autòleg o de TOS, la incidència d'IFI se situa per sota del 5% en absència d'altres factors de risc. Els episodis d'IFI són esporàdics en els casos de tumor sòlid o malaltia de Hodgkin(19).

La mortalitat relacionada amb la IFI a pediatria es mou en xifres que presenten molta variabilitat segons els estudis publicats: entre el 10 i el 30% majoritàriament, però fins al 80% en algunes sèries, amb valors també diferents segons el microorganisme, l'afectació clínica i la patologia de base, amb un pitjor pronòstic en pacients amb malaltia disseminada, afectació del SNC o neutropènia profunda i persistent(8,19,21,29,34,52,61,62). Quan es revisa la bibliografia existent, s'observa una certa tendència a la disminució d'aquestes xifres també en pediatria en els últims anys(27,34,61). La mortalitat de la CI a pediatria es mou al voltant del 10-20% a la majoria de sèries, i aquesta és més

elevada en pacients neonatals, pacients ingressats a la Unitat de cures intensives (UCI), pacients neutropènics, amb afectació de SNC o amb endocarditis(8,21,49,63–66), mentre que a l'AI les xifres varien entre un 20 i un 60%(8,29,62).

Candida spp. i *Aspergillus* spp., per aquest ordre, són els microorganismes més freqüentment identificats com a causa d'IFI a pediatria, seguits en menor proporció per les infeccions per altres fongs levuriformes o filamentosos. En els últims anys s'ha observat una tendència a l'alça de les infeccions per fongs filamentosos diferents d'*Aspergillus* spp., com *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. i mucorals(8–10,19).

Tot i que en menor mesura que en població adulta, existeixen alguns documents que tracten de prevenció, diagnòstic i tractament de la IFI a la població pediàtrica. Després de la 4a Conferència Europea d'Infeccions en Leucèmia es van publicar a la revista *The Lancet Oncology* al 2014 les guies de diagnòstic, prevenció i tractament d'IFI en pacient pediàtric amb càncer o TPH(19). També la ESCMID al 2012 va publicar una guia exclusivament pediàtrica de diagnòstic i tractament de la CI(66) i la SEIP té disponible un document amb recomanacions de tractament de CI a pediatria i un article sobre IFI emergents(49,51). Així mateix, les últimes guies de la IDSA i la ESCMID de CI i AI dediquen també alguns apartats a la població pediàtrica(20,23,25). Recentment, al maig del 2019, la ESCMID juntament amb la ECMM han elaborat una guia per al diagnòstic i tractament de l'AI a pediatria(40).

4.2. Infecció fúngica invasiva al Servei de pediatria de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona

L'HUVH és un complex hospitalari vinculat a la Universitat Autònoma de Barcelona, integrat a la xarxa d'hospitals de l'Institut Català de la Salut i amb una àrea d'influència que comprèn una població de més de 400.000 habitants. Es tracta d'un hospital de tercer nivell i d'alta complexitat on s'atenen més d'1.200.000 pacients adults i pediàtrics a l'any, on es realitzen més de 32.000 intervencions quirúrgiques anuals i que disposa de 1.048 llits, dels quals més de 180 són per a pacients crítics. Molts d'aquests pacients adults i pediàtrics d'alta complexitat (pacient ID, pacient crític o amb elevada comorbiditat) presenten factors de risc que predisposen a patir una IFI.

L'Hospital infantil engloba l'assistència mèdica i quirúrgica pediàtrica, atén a pacients d'edat menor a 18 anys a planta d'hospitalització i consultes externes i menor de 16 anys a la Unitat d'urgències. Tanmateix, alguns pacients inicialment pediàtrics amb malalties cròniques són atesos fins a edats més avançades al Servei de pediatria.

La part pediàtrica està dotada de totes les subespecialitats pediàtriques i d'un Servei de cirurgia pediàtrica i equipada amb una Unitat d'urgències de pediatria on es realitzen més de 56.000 visites anuals i amb una Unitat de cures intensives pediàtriques (UCIP) de 16 llits. El Servei de neonatologia disposa d'una Unitat de cures intensives neonatals (UCIN) de 25 llits (i 20 llits de cures intermèdies), que dona servei als més de 3.000 naixements anuals i a les derivacions de centres d'arreu de Catalunya.

L'hospital és centre pediàtric de referència en TPH i TOS (cor, pulmó, fetge, ronyó), oncologia, cardiopaties congènites, neonatologia, cirurgia fetal, així com en immunodeficiències primàries (IDP) i altres malalties minoritàries, entre altres.

El Servei d'oncohematologia pediàtrica engloba la vessant oncològica, hematològica i el TPH autòleg i al·logènic (incloent TPH de donant no emparentat i de sang de cordó umbilical) i està equipat amb 7 cambres d'aïllament protector on s'han realitzat més de 1.200 TPH des de l'inici, amb una mitjana de 40 TPH anuals. Aquest és un dels centres de referència en TPH al·logènic infantil a Espanya anomenats CSUR (*Relación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud*) i disposa també de l'acreditació de TPH del programa JACIE atorgat per la *European Society for Blood and Marrow Transplantation*.

La Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria (UPIIP) és una unitat pionera a Espanya on se segueixen 527 pacients amb diagnòstic d'IDP, fet que col·loca l'HUVH en 5è lloc a Europa

en número de pacients en aquest àmbit. Sis d'aquests pacients van rebre un TPH al·logènic durant l'any 2017 amb una supervivència a l'any del 83'3% (5/6). La UPIIP participa en la *European Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA)* i també forma part de la xarxa *International Paediatric Fungal Network (IPFN)*, així com del *Global Emerging Fungal Infection Registry (FungiScope)* i participa en diversos estudis i assajos clínics en IFI.

La mitjana d'ingressos a pediatria, subespecialitats pediàtriques i UCI va ser de 8.792 anual entre 2012 i 2017, amb una mortalitat global en el mateix període de 8,23/1.000 ingressos. La mortalitat mitjana en el mateix període a la UCIP va ser d'un 4,15% (d'entre els quals el 28,2% presentaven de base alguna malaltia oncohematològica o bé eren receptors de TPH) i a la UCIN va ser d'un 11,4%. Entre els pacients receptors de TPH la mortalitat global a dia 100 de la seva realització fou del 4,08% i la mortalitat un any després del TPH fou del 15,04%, principalment entre pacients receptors de TPH al·logènic.

Entre els pacients pediàtrics de l'HUVH, la incidència d'episodis d'IFI provada o probable entre 2012 i 2017, ambdós inclosos, es va situar al voltant dels 3,4/1.000 ingressos, amb 2,7/1.000 ingressos en el cas de CI i altres llevats i 0,7/1.000 ingressos per als episodis d'IFI per fongs filamentosos (IFI-FF). Entre tots els episodis d'IFI provada o probable els mateixos anys, el 78,5% va correspondre a IFI per llevats i el 21,5% a IFI-FF. Si exclouem la població neonatal, el percentatge d'episodis d'IFI-FF provada o probable augmenta fins a un 26,3% del total d'IFI en el període revisat. Entre els pacients pediàtrics que van presentar episodis d'IFI els mateixos anys, la mortalitat global va ser del 27,6%, amb un 22,9% en els llevats i un 48,6% en els fongs filamentosos. Amb tot, la mortalitat atribuïda a la IFI va ser de 9,2% en global, amb un 6,1% en els llevats i un 18,9% en els fongs filamentosos.

Entre els 173 aïllaments de microorganismes fúngics en els episodis d'IFI provada o probable en el període 2012-2017 a pediatria, el 83,8% dels casos corresponen a llevats, principalment *Candida* spp. (80,9%) (en què *C. albicans* és l'espècie més freqüent, seguida de prop per *C. parapsilosis*), però també *Trichosporon asahii* (1,16%), *Malassezia furfur* (0,6%), *Rhodotorula mucilaginosa* (0,6%) i *Yarrowia lipolytica* (0,6%). Trobem fongs filamentosos en el 16,2% dels aïllaments, principalment *Aspergillus* spp. (12,72%): 10/22 *A. fumigatus*, 6/22 *A. flavus*, 1/22 *A. nidulans*, 1/22 *A. terreus*, 1/22 *A. niger*, 1/22 *A. calidoustus*, 2/22 *Aspergillus* d'espècie no identificada. La resta d'aïllaments de fongs filamentosos corresponen a *Scedosporium* spp. (1,16%; 1 *S. prolificans* i 1 *S. apiospermum*), fongs mucorals (1,16%; 1 *Rhizopus arrhizus* i 1 *Rhizomucor pusillus*), *Purpureocillium lilacinum* (0,6%, anteriorment conegut com *Paecilomyces lilacinus*) i *Fusarium solani* (0,6%). A tots aquests aïllaments caldria sumar-los els episodis probables d'IFI-FF detectats per GM sense aïllament microbiològic.

4.3. Infecció fúngica invasiva per fongs levuriformes

4.3.1. Candidiasi invasiva

El gènere *Candida* és el més important dels fongs levuriformes per la seva rellevància a la pràctica clínica. La infecció per *Candida* spp. pot manifestar-se de forma benigna i no invasiva, amb afectació exclusivament cutània o de la mucosa oral i vaginal. No obstant això, també pot provocar formes greus de CI, que és la IFI més freqüent en el pacient ID i en el pacient crític no neutropènic. La CI es defineix com la presència de *Candida* spp. en sang o altres líquids estèrils que produeix malaltia.

El principal mecanisme d'infecció és a través de la proliferació dels microorganismes procedents de la colonització prèvia de la pell o les mucoses després d'una supressió de la flora habitual causada per l'ús d'antimicrobians. Es defineix la colonització com la presència de soques de *Candida* spp. a una mostra no estèril sense produir malaltia. En canvi, mai es considerarà colonització la detecció de *Candida* spp. en sang, líquids o teixits estèrils com el líquid ceforraquidi (LCR), pleural, peritoneal, pericardíac o articular. Un altre mecanisme d'infecció és a través del contacte amb personal sanitari, altres pacients o material infectat. En els nounats, la infecció per *Candida* spp. sovint es produeix per transmissió vertical o per transmissió horitzontal pel personal sanitari o l'entorn hospitalari.

L'ús cada vegada més freqüent de dispositius mèdics invasius, especialment els CVC, ha incrementat el número de fungèmies relacionades amb els catèters i també les candidiasis disseminades(11). Als hospitals americans *Candida* spp. és actualment un dels principals microorganismes causants d'infecció al torrent sanguini associats a l'assistència sanitària(20). A Catalunya, segons les dades de l'informe del 2017 del programa *Vigilància de la infecció nosocomial als hospitals de Catalunya* (VINCat), *Candida* spp. és el 4t microorganisme causant d'infecció relacionada amb catèter vascular, per darrera dels estafilococs plasmocoagulasa negatius, *S. aureus* i *Klebsiella* spp.(67).

Només 5 de les més de 100 espècies descrites concentren més del 90% dels casos d'infeccions invasives produïdes pel gènere *Candida*. Aquestes espècies són *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei* (les 3 primeres acumulen la majoria de casos). Tot i que clàssicament *C. albicans* ha estat l'espècie més freqüentment aïllada, en els últims anys s'ha observat un augment de la resta d'espècies de *Candida* no-*albicans* que, agrupades, són responsables de gran part de les infeccions (al voltant d'un 50%)(8,11,19,20,68). Tot i que *C. albicans* segueix predominant en global a Espanya(69), segons les dades de l'estudi multicèntric FUNGEMYCA(70) realitzat a Espanya el 2009, *C. parapsilosis* va ser l'espècie causant de candidèmia més freqüent en població pediàtrica. Tanmateix, a un estudi multicèntric europeu en població neonatal i pediàtrica publicat el 2020(71) amb 1.395 episodis de

candidèmia, hi va haver un predomini de *C. albicans* (52,5%) respecte *C. parapsilosis* (28%). De la mateixa manera, a l'HUVH, entre 2012 i 2017, *C. albicans* segueix sent l'espècie més freqüent en CI (51,4% dels casos), seguida de *C. parapsilosis* (31,4%), *C. glabrata* (4,2%), *C. tropicalis* (4,2%) i *C. guilliermondii* (3,6%). El percentatge de *C. albicans* comparada amb altres espècies baixa al 47% si exclouem els nounats, entre els quals *C. albicans* representa el 62,5% dels casos. A nounats, *C. albicans* és la tercera causa més comuna de sèpsia neonatal tardana (més de 72 hores de vida). Així mateix, *Candida* spp. se situa entre les 5 principals causes de bacterièmia/fungèmia en pacient pediàtric i neonatal al 2017 a l'HUVH si exclouem els resultats d'hemocultius (HC) considerats contaminats.

Factors de risc de candidiasi invasiva

Resulta d'especial importància identificar els pacients que tenen més risc de candidèmia i CI, tant pel que fa a la indicació de profilaxi, com per a identificar aquells pacients en què està indicat iniciar un tractament empíric precoç. Tot i l'existència d'escala predictives de CI en pacients adults, com el *Candida colonization index* o el *Candida score*(72–74), aquestes escales no estan adaptades ni validades a l'edat pediàtrica i de moment no es disposa de dades suficients per afirmar que aquestes escales modifiquin el pronòstic en pacients pediàtrics.

Hi ha nombrosos factors de risc descrits de CI(19,20,66,75), com ara l'ús de dispositius com el CVC o tractaments com la nutrició parenteral, la transfusió d'hemoderivats, la corticoteràpia prolongada, l'exposició a antibioteràpia d'ampli espectre més de 5 dies o l'ús d'antagonistes H2 (ranitidina) o inhibidors de la bomba de protons. També hi influeixen factors com el fet d'ingressar a UCI més de 7 dies, la realització d'una cirurgia major recent, especialment abdominal, o l'ús de tècniques de depuració renal o de ventilació mecànica invasiva. Per altra banda, algunes condicions del pacient també poden predisposar a patir una CI: la IDP o secundària a fàrmacs; l'afectació per LMA, LLA d'alt risc o LA en recidiva o altres neoplàsies; el pacient receptor de TPH o amb neutropènia (menys de 500 neutròfils/ μ l) durant més de 10 dies; la MECH, especialment gastrointestinal; la colonització per *Candida* spp, especialment la colonització persistent i la colonització multifocal; la patologia gastrointestinal amb disrupció mucosa (p.ex. mucositis); altres patologies mèdiques com la pancreatitis necròtica, la fallida renal, la diabetis mellitus o la hiperglucèmia mantinguda. En el cas dels nounats s'afegeix, a més, la prematuritat (especialment menys de 32 setmanes de gestació), el pes al naixement per sota de 1.500 grams (sobretot <1.000 grams), l'enterocolitis necrosant, l'administració postnatal de corticoteràpia i el retard en l'inici del trofisme intestinal per sobre dels 3 dies.

A part dels factors de risc comuns per a totes les espècies de *Candida* spp., també s'han descrit altres factors específicament relacionats amb certes espècies, com la neutropènia o el TPH amb *C. tropicalis* i *C. krusei*; l'ús previ de fluconazole amb *C. glabrata* o *C. krusei*; o la nutrició parenteral i l'ús de catèter intravascular amb *C. parapsilosis*(11).

Manifestacions clíniques

La CI es pot manifestar en forma de candidèmia (amb presència de *Candida* spp. al torrent sanguini), candidiasi localitzada (amb infecció d'un òrgan amb o sense candidèmia: infecció urinària, del SNC, peritonitis, endoftalmitis, infecció osteoarticular, endocarditis...) o en forma de candidiasi disseminada (candidiasi amb extensió via hematògena i amb afectació de dos o més òrgans sense relació de contigüïtat, que no necessàriament ha de cursar amb candidèmia demostrada). La disseminació de la infecció a altres focus s'ha descrit en un 10-20% dels pacients pediàtrics amb candidèmia i fins a un 30% dels pacients presenten clínica de sèpsia o de xoc sèptic(19,66). La candidiasi disseminada crònica, coneguda també com a candidiasi hepatoesplènica, és una infecció per *Candida* spp. amb afectació predominantment hepàtica, esplènica i ocasionalment d'altres òrgans (pulmó, ronyó, SNC, sinusal, ocular, intestinal) que presenten de forma gairebé exclusiva els pacients oncohematològics.

En els nounats, la forma de presentació clínica acostuma a ser en forma de sèpsia a partir de la tercera setmana de vida i afecta especialment a nounats de molt baix pes. Es presenta amb simptomatologia inespecífica com letargia, intolerància alimentària, hiperbilirubinèmia, apnea, distensió abdominal, bradicàrdia, disminució de la perfusió perifèrica, hiperglucèmia, convulsions, inestabilitat cardiovascular o destret respiratori. Les alteracions analítiques són subtils a l'inici i predomina la trombopènia com a signe característic. Fins a un 15-20% de les CI en nounats prematurs poden presentar afectació del SNC(66). Així, en un nounat amb clínica de sèpsia amb cultius bacterians negatius, CRP elevada i mala resposta als antibiòtics sempre cal pensar en la possibilitat d'una candidèmia. La candidiasi congènita és una manifestació poc freqüent que s'adquireix intrauterinament o durant el part en forma d'infecció ascendent a través del canal del part. Acostuma a ser una infecció localitzada a la pell en forma d'erupció generalitzada maculo-papulosa que pot evolucionar a pústules i vesícules, que té lloc els primers dies de vida, tot i que ocasionalment pot produir una infecció disseminada, sobretot en prematurs(76,77).

Existeixen nombrosos articles, guies i documents de diversos organismes i entitats que exposen els consensos i recomanacions amb els diferents graus d'evidència sobre el diagnòstic i tractament de la candidèmia i la CI(15,19,20,43,49,66,78–80). Durant l'elaboració de la present tesi, s'ha redactat per a

l'HUVH el *Protocol de candidèmia i altres formes de candidiasi invasiva a pediatria*, que està disponible al web de la UPIIP (www.upiip.com, <http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Candidemia%202018%20%281%29.pdf>). Està escrit en base a la revisió de les principals guies i documents de consens nacionals i internacionals, així com altres articles publicats fins a la data de realització. En ell es consensua l'actitud diagnòstica i terapèutica de la CI en els pacients pediàtrics de l'HUVH. A mode de resum, s'exposen a continuació alguns dels elements més rellevants, fent especial èmfasi en el paper del VCZ en el seu tractament.

Diagnòstic de la candidiasi invasiva

El diagnòstic es basa en la identificació de *Candida* spp. amb el cultiu o l'observació directa a mostres estèrils o la detecció d'ADN mitjançant tècniques de PCR i es recolza en la sospita clínica i en altres exploracions complementàries.

La tècnica de detecció d'antigen β -D-glucà és una tècnica amb una utilitat limitada amb un baix grau de recomanació a pediatria per la seva poca especificitat (pot ser positiu en IFI per *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporum* spp., *Saccharomyces* spp. i *Pneumocystis jirovecii*, però també en algunes infeccions bacterianes) i sobretot per la seva manca de validació a pediatria(19). En adults es proposa el seu ús sobretot com a cribratge, pel seu elevat valor predictiu negatiu.

El grup de consens EORTC/MSG va elaborar al 2008 uns criteris diagnòstics d'IFI per a recerca clínica i epidemiològica(17) que inclouen la IFI per fong levuriforme (IFI-FL) i que han estat actualitzats al desembre de 2019(18). Aquest grup considerava inicialment la positivitat de l'antigen β -D-glucà com a criteri microbiològic d'IFI probable de qualsevol tipus (microorganisme levuriforme o filamentós) però a l'actualització de les definicions només s'ha mantingut com a criteri d'IFI-FL. A més, cal destacar que aquestes definicions inicialment no inclouen les tècniques de PCR com a criteri diagnòstic, però finalment van ser incloses a l'última actualització sota algunes condicions, així com la positivitat del test T2Candida en sang basat en nanodiagnòstic per ressonància magnètica en T2 i encara poc està en la pràctica clínica(81).

Tractament de la candidiasi invasiva. Paper del voriconazole

A més de l'optimització dels factors predisposants i el control del focus d'infecció, el tractament inclou l'administració d'un antifúngic sistèmic. L'elecció de l'antifúngic dependrà d'una sèrie de consideracions que caldrà valorar en cada situació. En qualsevol cas, el tractament ha de ser iniciat per via intravenosa (IV). En termes generals, les equinocandines són el fàrmac d'elecció en el tractament

inicial de la candidèmia, tant en pacient no neutropènic com en pacient neutropènic. A pediatria l'amfotericina B liposomal (ABL) podria ser també molt bona elecció especialment en el tractament empíric, tenint en compte l'augment de freqüència de *C. parapsilosis* en pacient pediàtric, ja que aquesta presenta una millor sensibilitat a amfotericina B i fluconazole enfront les equinocandines. L'ABL és també una alternativa eficaç en els casos amb intolerància o resistència als azols o les equinocandines, en pacients pediàtrics i neonatals. L'ABL no és adequada enfront la *C. lusitanae*, ja que aquesta espècie té resistència intrínseca a aquest fàrmac. El fluconazole és una opció acceptable com a tractament d'inici en pacients pediàtrics o neonatals seleccionats: pacient estable, sense exposició prèvia a azols ni sospita d'espècie potencialment resistent a fluconazole com *C. glabrata*, *C. guilliermondii* o *C. krusei* (aquesta última intrínsecament resistent a fluconazole). El fluconazole també és el fàrmac d'elecció per a desescalar el tractament iniciat amb equinocandines o ABL quan el pacient està estable i es documenta una infecció per una soca sensible.

Pel que fa al VCZ, aquest és també efectiu enfront la candidèmia. De fet, per fitxa tècnica té indicació en el tractament de la candidèmia en pacients no neutropènics i en CI causada per espècies potencialment resistents a fluconazole. Per al tractament de *C. glabrata* es pot utilitzar fluconazole a altes dosis o VCZ, sempre que es disposi d'un antifungigrama en el qual es demostrï la sensibilitat a aquests fàrmacs. L'administració oral de VCZ pot ser una bona opció per al tractament seqüencial en alguns aïllaments de *C. krusei*, *C. glabrata* o *C. guilliermondii*(15,20,66). Per altra banda, el VCZ és una bona opció si es desitja incloure o mantenir una bona cobertura enfront de fongs filamentosos(20).

La durada mínima del tractament de la candidèmia aïllada és de 14 dies des del primer HC negatiu. Altres formes de CI poden requerir una durada superior(20,75). En els pacients amb cultius negatius, estudi d'extensió negatiu i sense una clara resposta clínica al tractament empíric s'hauria de considerar suspendre el tractament antifúngic o desescalar a un règim de profilaxi en cas que la patologia de base ho requereixi.

Profilaxi de la candidiasi invasiva. Paper del voriconazole

La profilaxi primària està indicada pels pacients considerats d'alt risc de desenvolupar una CI, ja que aquesta en disminueix els episodis(20,66). En general, es considera d'alt risc aquella població amb una incidència d'IFI superior al 10%. Per aquest motiu, és especialment important conèixer l'epidemiologia de cada centre i tenir en compte els factors de risc de presentar una CI, esmentats a l'inici d'aquesta secció. Existeixen diversos documents que indiquen els casos en què es recomana realitzar aquesta profilaxi(19,20,30,31,66,82–90). Tot i que cal revisar la indicació de profilaxi en cada pacient i en cada

centre, en termes generals aquesta s'aconsella en pacients amb malaltia oncohematològica en situació de molta mielosupressió (quimioteràpia potent, neutropènia persistent, TPH al·logènic amb MECH...), en alguns pacients receptors de TOS (intestí, pàncrees o fetge en casos d'alt risc), en pacients amb immunodeficiència combinada (IDC) greu, en nounats amb pes inferior a 1.000 grams (a les unitats neonatals que tinguin una incidència de CI superior al 10%) o en pacients amb sospita o certesa de perforació de víscera buida, especialment d'intestí prim.

La profilaxi farmacològica de la CI es realitza preferentment amb fluconazole, tot i que també es pot realitzar amb equinocandines (caspofungina o micafungina a pediatria).

El VCZ també pot ser útil en aquest escenari en alguns casos, escollint-lo bàsicament si es considera necessari incloure cobertura per a fong filamentós. Té indicació per fitxa tècnica en la profilaxi primària o secundària d'IFI en pacients receptors de TPH d'alt risc tant pediàtrics com adults. Tanmateix, si passat el dia 180 post-TPH el pacient encara requereix profilaxi, cal valorar detingudament el risc-benefici de la seva administració, ja que no s'han estudiat la seguretat ni l'eficàcia del VCZ en usos més prolongats(91). Micafungina, ABL o posaconazole serien altres opcions possibles en aquest sentit.

Mortalitat de la candidiasi invasiva

Segons les diferents dades publicades, la mortalitat en pacients pediàtrics amb candidèmia se situa al voltant del 10-20%, mentre que en pacients ingressats a les UCIP aquesta pot arribar al 50%(19,66,71). El pronòstic és pitjor en pacients amb candidiasi disseminada, afectació de SNC, endocarditis o neutropènia persistent(8,19,21,49,63–66). A l'HUVH, la mortalitat en pacients amb candidèmia ingressats a la UCIP del 2010 al 2015 va ser del 28%. Segons les dades recollides al mateix període, la incidència de candidèmia en el grup neonatal va ser de 15/1.000 nounats ingressats a UCIN i la mortalitat en els episodis de candidèmia va ser del 19,4% (16,7% de mortalitat atribuïda a la CI). La mortalitat global en pacient neonatal i pediàtric amb CI a l'HUVH de 2012 a 2017 va ser del 23%, mentre que la mortalitat atribuïda a la pròpia CI va ser del 6,3%.

4.3.2. Infecció per altres llevats

Tot i que la fungèmia i les infeccions disseminades per llevats diferents de *Candida* spp. han augmentat en les últimes dècades, aquestes són molt esporàdiques i es concentren bàsicament en pacients ID i a les UCI. *Cryptococcus* spp. és la segona causa d'IFI-FL després de *Candida* spp.

Per altra banda, s'han descrit també fungèmies per altres gèneres de llevats com *Trichosporon*, *Malassezia*, *Saccharomyces*, *Rhodotorula*, *Saprochaete* o *Geotrichum*, amb o sense afectació d'altres

òrgans(4,11,19). A l'HUVH, en 6 anys (de 2012 a 2017, ambdós inclosos) s'han identificat 2 episodis de *Trichosporon asahii*, 1 de *Malassezia furfur*, 1 de *Rhodotorula mucilaginosa* i 1 de *Yarrowia lipolytica*. En aquest mateix període no s'ha registrat cap cas d'infecció per *Cryptococcus* spp. en població pediàtrica.

A excepció de la criptococcosi, per a la resta de llevats infreqüents no s'han desenvolupat marcadors específics d'infecció i el diagnòstic es basa en la detecció d'aquests microorganismes a cultius estèrils en pacient de risc amb signes d'infecció i sense altra causa coneguda. Principalment es diagnostiquen mitjançant HC però també per tècniques de PCR o espectrometria de masses (MALDI-TOF-MS). Per la seva baixa incidència no està indicada la profilaxi primària d'aquestes infeccions, tret d'alguna situació excepcional i algun cas en què l'epidemiologia local ho suggereixi.

Atesa la baixa freqüència d'aquests microorganismes no es disposa de grans estudis comparatius sobre l'eficàcia dels tractaments i, per tant, no existeixen recomanacions amb un grau d'evidència prou elevat. Molts d'aquests llevats tenen resistència intrínseca o variable a diversos antifúngics. En termes generals tots es consideren intrínsecament resistents a les equinocandines, amb l'excepció de *Saccharomyces* spp. i *Kodamaea ohmeri*. Alguns *Magnusiomyces capitatus* són resistents a azols i *Rhodotorula* spp. (associada sobretot a l'ús de CVC) presenta resistència intrínseca a la majoria d'azols i equinocandines. En general, a excepció de la infecció per *Trichosporon* spp., l'ABL és el tractament de primera línia i es podria considerar la combinació amb flucitosina segons antifungigrama en casos més greus o localitzacions en què la penetració tissular dels antifúngics pot ser inferior. Es recomana també la retirada del CVC en cas de tractar-se d'una infecció relacionada amb el catèter(4,75,80).

Els llevats del gènere *Trichosporon* estan àmpliament distribuïts pel medi i poden colonitzar la pell i el tracte gastrointestinal dels humans. Tot i que poden ser simplement colonitzadors, també poden produir micosis superficials i, en alguns casos, micosis invasives en pacient ID en forma de fungèmia (75%), endocarditis, meningitis, peritonitis, afectació hepatoesplènica o corioretinitis(11) i en un 50% poden desenvolupar també afectació cutània metastàtica. *Trichosporon asahii* en un 74% i, menys freqüentment, *T. dermatitis* (12%), *T. mucoides*, *T. inkin*, *T. louberti* i *T. mycotoxinivorans* són les espècies més conegudes causants de malaltia. La mortalitat en algunes sèries publicades pot ser molt elevada, de fins a un 80% dels casos. Poden presentar resistències a fluconazole, ABL, flucitosina i equinocandines(4,15).

Malassezia spp. produeix típicament manifestacions cutànies però també pot produir infecció invasiva en pacient ID i portadors de nutrició parenteral que inclogui administració de lípids. Tot i que VCZ pot

ser una alternativa, el tractament d'elecció és amb ABL o fluconazole, a més de la retirada del CVC i de la nutrició parenteral, si és possible.

Saccharomyces spp. és un colonitzador habitual de la mucosa gastrointestinal, respiratòria i vaginal, però pot produir una IFI semblant a la CI en pacient ID. El VCZ no té indicació en el tractament d'aquesta infecció tot i que s'ha demostrat una bona activitat in vitro i s'ha utilitzat en alguns casos amb bona resposta(92,93). L'ABL (amb o sense flucitosina) és la primera opció de tractament i l'alternativa seria una equinocandina(4).

A continuació s'adjunta una taula extreta de la guia de diagnòstic i tractament de llevats infreqüents, elaborada conjuntament per l'ESCMID i l'ECMM(4). Segons aquesta guia, com s'ha comentat, el VCZ és el tractament d'elecció en el cas d'infecció per *Trichosporon* spp. i és una opció equiparable a l'ABL pel tractament d'infeccions per *Saprochaete capitata* o *Sporobolomyces* spp. Aquest també seria una opció alternativa a l'ABL en el tractament d'infeccions per *Pseudozyma* spp., *Malassezia* spp., *Kodamaea ohmeri* o *Geotrichum candidum*.

Taula 1. Tractament dirigit de llevats infreqüents

Font: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clinical Microbiology and Infection. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI 2014, 20 (Suppl. 3), 76–98.(4)

Microorganisme	Població/manifestacions	Antifúngic (comentari)	Força de recomanació-Qualitat d'evidència ^c
<i>Cryptococcus</i> diferent de <i>C. neoformans</i> i <i>C. gattii</i>	SNC o inf. greu. Inducció	AmB ^a +/- flucitosina ^b	B-III
	SNC o inf. greu. Consolidació	Fluconazole	C-III
	Inf. no greu, no SNC	Fluconazole	C-III
	Inf. no greu, no SNC	AmB ^a	B-III
	Qualsevol cas	Equinocandines (intrínsecament resistents)	D-II
<i>Geotrichum candidum</i>	Qualsevol cas	AmB ^a +/- flucitosina ^b	B-III
		Fluconazole (CIM elevada)	D-III
		Voriconazole	SGR
		Equinocandines (resistent in vitro)	D-II
<i>Kodamaea ohmeri</i>	Qualsevol cas	AmB ^a	B-III
		Fluconazole	C-III
		Equinocandines	C-III
		Voriconazole	SGR
<i>Malassezia</i> spp.	Casos greus	AmB ^a	B-III
	Casos no greus	Fluconazole	B-III
	Qualsevol cas	Voriconazole	C-III
	Qualsevol cas	Equinocandines	D-III
	Qualsevol cas	Flucitosina ^b	D-III
<i>Pseudozyma</i> spp.	Fungèmia	AmB ^a	A-II
		Fluconazole (CIM elevada)	D-II
		Equinocandines (resistent in vitro)	D-II
		Flucitosina ^b (resistent in vitro)	D-II
		Voriconazole	C-III
<i>Rhodotorula</i> spp.	Qualsevol cas	AmB ^a +/- flucitosina ^b	A-II
		Azols	D-II
		Equinocandines	D-II
<i>Saccharomyces</i> spp.	Qualsevol cas	AmB ^a	B-III
		Equinocandines	C-III
		AmB ^a +/- flucitosina ^b	B-III
		Fluconazole (CIM elevada)	D-III
		Suspensió de probiòtics	A-III
<i>Saprochaete capitata</i>	Qualsevol cas	AmB ^a +/- flucitosina ^b	B-III
		Voriconazole	B-III
		Equinocandines (resistent in vitro)	D-II
		Fluconazole	SGR
<i>Sporobolomyces</i> spp.	Qualsevol cas	CSF o interferó- γ combinat amb antifúngics	C-III
		AmB ^a	C-III
		Voriconazole	C-III
		Equinocandines (resistent in vitro)	D-II
<i>Trichosporon</i> spp.	Qualsevol cas	Fluconazole (resistent in vitro)	D-II
		Voriconazole	B-III
		Fluconazole	C-III
		Equinocandines (resistent in vitro)	D-II
	Qualsevol cas	AmB ^a (resistent in vitro)	D-III
		Flucitosina ^b (resistent in vitro)	D-III

AmB, amfotericina B; CIM, concentració inhibidora mínima; CSF, factor estimador de colònies; Inf., infecció; MCP, monitoratge de concentracions plasmàtiques; SGR, sense grau de recomanació; SNC, sistema nerviós central.

^aInclou les diferents formulacions d'amfotericina. Són preferibles les formulacions lipídiques per la menor toxicitat. L'ABL és d'elecció en cas de requerir cobertura de SNC.

^bLa flucitosina és una opció en casos seleccionats en què la gravetat o la necessitat de penetració tissular (p.ex. SNC) faci plantejar-se un tractament combinat. Aquesta només s'hauria d'utilitzar en combinació a causa del risc de selecció de soques resistents i es recomana el MCP pel seu estret rang terapèutic.

Força de recomanació: **A**, fortament recomanat; **B**, moderadament recomanat; **C**, marginalment recomanat; **D**, recomanació en contra. **Qualitat d'evidència:** **I**, almenys un assaig clínic aleatoritzat controlat amb disseny adequat; **II**, almenys un assaig clínic no aleatoritzat, ben dissenyat, o estudis de cohorts o casos-control (preferentment de més d'un centre), o de múltiples sèries de casos o de resultats molt rellevants d'estudis no controlats; **III**, opinions d'expert basades en experiència clínica, estudis descriptius de casos o recomanacions de comitès d'experts.

4.4. Infecció fúngica invasiva per fongs filamentosos

4.4.1. Aspergil·losi invasiva

L'AI és una IFI produïda per espècies d'*Aspergillus*. És la IFI-FF més freqüent i es produeix fonamentalment en pacient ID i/o neutropènic, tot i que també pot ocórrer en pacient crític no neutropènic(6,8,11,29). S'exclouen de la definició d'IFI les micosis cutànies o mucoses sense angioinvasió, l'otomicosi, l'aspergil·loma pulmonar, les formes al·lèrgiques d'aspergil·losi (sinusitis aspergil·lar al·lèrgica, aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica) i les colonitzacions fúngiques sense afectació clínica.

Els *Aspergillus* spp. són fongs filamentosos superiors amb hifes septades i espores externes, no productors de melanina. Se'n coneixen més de 300 espècies, però són poques les que causen infecció invasiva, que és típicament oportunista. *Aspergillus fumigatus* és l'espècie predominant, ja que es detecta en un 90% dels casos. D'altra banda, cada vegada més s'aïllen altres espècies com *A. flavus* (el segon en freqüència), *A. terreus* o *A. nidulans*(8,11,75). Mentre que *A. flavus* té més tendència a l'afectació otorrinolaringològica i sinusal, *A. nidulans* afecta típicament al pacient amb malaltia granulomatosa crònica. La infecció per *A. terreus*, resistent a amfotericina, s'associa a taxes més elevades de mortalitat(11).

L'AI és una causa important de morbimortalitat en pacients amb LA (especialment en LMA o LA recurrent), SMD o receptors de TPH i és la IFI més freqüent en el TPH al·logènic i en el TOS(11,19,48). Tot i que resulta difícil parlar de xifres d'incidència d'AI a pediatria per l'heterogeneïtat de les dades, segons un estudi retrospectiu pediàtric amb una extensa base de dades americana(29), aquesta incidència se situaria al voltant del 0,5% entre els pacients que tenen algun tipus d'immunodeficiència, amb incidències molt superiors en alguns grups de pacients, com aquells receptors de TPH, trasplantats de pulmó, amb LMA o afectes d'una IDP (entre el 20 i el 46% en el cas de la malaltia granulomatosa crònica)(56,94).

A l'HUVH, entre 2012 i 2017 la incidència d'AI va ser de 0,6 episodis per cada 1.000 ingressos, entre els quals predomina *A. fumigatus* (47,6% dels casos amb aïllament microbiològic), seguit d'*A. flavus* (28,6%), però també es van identificar 1 *A. nidulans*, 1 *A. terreus*, 1 *A. niger*, 1 *A. calidoustus* i 1 *Aspergillus* sp. sense identificació de l'espècie.

Factors de risc de l'aspergil·losi invasiva

Com en la CI, resulta d'especial importància identificar els pacients que tenen més risc d'AI, tant pel que fa a la indicació de profilaxi, com per a identificar aquells pacients en els quals està indicat iniciar un tractament empíric. Els principals factors de risc d'AI(11,19,23,25,27,32,40,48,56,62,75,95,96) són, per una banda, factors relacionats amb el propi pacient: l'afectació per LMA, LLA o SMD; pacients receptors de TPH al·logènica, especialment aquells amb MECH greu o malaltia per citomegalovirus (CMV); pacients amb neutropènia prolongada (<500 neutròfils/mm³, durada superior a 14 dies); pacients receptors de TOS, sobretot de pulmó i cor (molt associat al tractament immunosupressor, a complicacions postoperatòries, insuficiència renal, necessitat d'hemodiàlisi o infecció per CMV); pacients amb IDP, com la malaltia granulomatosa crònica (que presenta un dèficit qualitatiu dels neutròfils) o la IDC greu. També hi influeixen tractaments com la quimioteràpia d'inducció o de rescat, el tractament amb anàlegs de les purines o amb teràpies biològiques (alemtuzumab o antiTNFalfa), la corticoteràpia a altes dosis durant més de 2 setmanes (tot i que no està clarament definit el concepte, es considera "dosi elevada" una dosi equivalent o superior a 0,5-1 mg/kg de prednisona) o l'ús d'antibioteràpia d'ampli espectre. Per altra banda, la depleció de cèl·lules T, l'ingrés a la UCI o la colonització per *Aspergillus* spp. afavoreixen l'AI. Finalment, l'exposició als fongs en ambients d'obres pot causar brots d'AI en pacients amb factors de risc(11).

Manifestacions clíniques de l'aspergil·losi invasiva

La infecció invasiva per *Aspergillus* spp. pot tenir múltiples manifestacions clíniques, depenent de l'estat immunitari del pacient, dels factors de risc, del temps d'evolució de la malaltia o de l'existència de complicacions. A conseqüència del monitoratge periòdic d'alguns pacients i de la ràpida disponibilitat d'algunes tècniques diagnòstiques no és infreqüent que, en el moment del debut, el pacient es trobi asimptomàtic o amb manifestacions inespecífiques, com febre sense focus. La forma clínica més habitual de l'AI és l'aspergil·losi pulmonar seguida de l'aspergil·losi rino-sinusal aguda. La primera es presenta amb simptomatologia poc específica com tos, febre o dispnea, de vegades amb dolor toràcic, hemoptisi o pneumotòrax. L'AI rino-sinusal aguda es pot presentar en forma de febre, congestió nasal, dolor rino-sinusal o orbitari, cefalea, ceguesa, epistaxi, tumefacció... secundàries a la invasió de la mucosa amb extensió a estructures veïnes o al SNC (AI rino-cerebral). Parlem d'aspergil·losi disseminada en el cas d'una IFI per *Aspergillus* spp. que s'estén per via hematògena amb afectació de dos o més òrgans sense relació de contigüitat (SNC, ronyó, peritoneu, cor, tracte gastrointestinal, pell, ulls, suprarenals, fetge, melsa, tiroides, os, oïda, ganglis limfàtics, etc.). Aquesta disseminació (sobretot al SNC) ocorre fins a un 30% dels casos aproximadament(19). Per altra banda,

l'aspergil·losi pulmonar necrosant crònica (també anomenada aspergil·losi pulmonar invasiva subaguda)(23,25) és una entitat en la qual un pacient amb o sense patologia pulmonar de base i amb escassa o nul·la immunodepressió presenta simptomatologia pulmonar o sistèmica durant almenys 3 mesos o bé cavitats a les proves d'imatge (amb o sense aspergil·loma) i en el qual es detecta positivitat d'IgG enfront *Aspergillus* spp. o alguna altra dada microbiològica positiva.

Existeixen nombrosos articles, guies i documents de diversos organismes i entitats que exposen els consensos i recomanacions amb els diferents graus d'evidència sobre el diagnòstic i tractament de l'AI(19,23,25,40,43,48,79,80,97-99). Durant l'elaboració de la present tesi, s'ha redactat per a l'HUVH el *Protocol d'infecció fúngica invasiva per fong filamentós a pediatria*, que està disponible al web de la UPIIP (www.upiip.com, <http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocol%20IFFI-definitiu.pdf>). Està escrit en base a la revisió de les principals guies i documents de consens nacionals i internacionals, així com altres articles publicats fins a la data de realització. En ell es consensua l'actitud diagnòstica i terapèutica de l'AI i altres IFI-FF en els pacients pediàtrics de l'HUVH. A mode de resum, s'exposen a continuació alguns dels elements més rellevants fent especial èmfasi en el paper del VCZ.

Diagnòstic de l'aspergil·losi invasiva

Tot i que el diagnòstic definitiu es basa en el cultiu i l'observació directa d'*Aspergillus* spp. a mostres estèrils en un pacient amb signes o símptomes compatibles, el més habitual és que es realitzi combinant la sospita clínica i els resultats de tècniques complementàries (de laboratori i proves d'imatge) realitzades a un pacient susceptible de patir una AI. Així doncs, es recomana l'obtenció de mostres dels líquids estèrils (incloent la sang) i del teixit afecte, sempre que sigui possible. Aquestes mostres s'hauran de processar per tal de fer-ne un estudi per citologia, microscòpia directa, estudi de GM, PCR a *Aspergillus* spp. i cultiu amb antifungigrama(23,25). L'HC té una baixa rendibilitat a la IFI-FF amb algunes excepcions, com en el cas de *Penicillium marneffeii*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o *Aspergillus terreus*, els quals cursen més fàcilment amb una fase hematògena detectable. A diferència d'altres fongs filamentosos, la identificació d'*Aspergillus* spp. a l'HC es considera típicament una contaminació i s'ha de valorar el context clínic del pacient per a considerar-lo rellevant.

L'estudi del GM en sèrum és una tècnica diagnòstica no invasiva de determinació immunoenzimàtica per a la detecció de l'antigen GM d'*Aspergillus* que també es pot realitzar en altres mostres. L'especificitat d'aquesta tècnica pot ser variable degut a alguns falsos positius. Està indicada la seva realització en tots els casos de sospita d'IFI-FF, però la sensibilitat i especificitat en pacient no neutropènic és menor que en el neutropènic. També està indicat com a mètode de cribratge seriat en

pacients amb factors d'alt risc d'IFI-FF, sempre que no rebin profilaxi enfront de fong filamentós, ja que aquesta pot disminuir la sensibilitat de la prova(23,25,100,101). A les noves definicions diagnòstiques del grup EORTC/MSG han posat el punt de tall en ≥ 1 en sèrum, plasma, rentada broncoalveolar (BAL) o LCR per a considerar-lo criteri microbiològic d'AI probable i no l'han inclòs com a criteri diagnòstic d'altres IFI-FF(18).

El β -D-glucà no és una tècnica específica per al diagnòstic d'*Aspergillus* spp., la seva utilitat és limitada i rau sobretot en el seu valor predictiu negatiu, per a descartar el diagnòstic d'AI(23,25,98). De fet, aquest ja no es considera criteri microbiològic d'IFI probable per fong filamentós a les noves definicions diagnòstiques del grup EORTC/MSG(18). Aquesta tècnica no està validada a pediatria i el grau de recomanació és molt baix, o en alguns casos, fins i tot en contra del seu ús(19,40,102).

La PCR a *Aspergillus* spp. és una tècnica que cada cop està guanyant més pes, ja que permet escurçar el temps de detecció i augmentar la sensibilitat de l'estudi diagnòstic. A les guies europees del 2017 té indicació com a tècnica complementària en sang, BAL, LCR i biòpsies(25). A més, la PCR a *Aspergillus* spp. s'ha inclòs recentment com a criteri microbiològic d'IFI provada o probable sota algunes condicions a l'actualització de 2019 de les definicions diagnòstiques d'IFI del grup EORTC/MSG(18). La PCR panfúngica és una altra tècnica complementària sensible depenent del tipus de fong i material biològic que s'estudii. Tot i que la tècnica no està estandarditzada, que el seu rendiment pot disminuir segons la mostra i que pot tenir falsos positius per contaminants ambientals o cutanis, a les guies europees del 2017 té indicació a mostres de biòpsies de teixit en les quals s'observen hifes a la microscòpia directa(25).

Per altra banda, en l'estudi diagnòstic i d'extensió de la sospita d'AI es recomana la realització també de proves d'imatge(23,25,98): TC pulmonar d'alta definició en tots els casos; TC o ressonància magnètica cranial i TC de sins paranasals en cas de simptomatologia suggestiva o si la situació del pacient no permet avaluar la clínica neurològica o el dolor; ecografia, ressonància magnètica o TC abdominal segons la simptomatologia i exploració física del pacient.

Tractament de l'aspergil·losi invasiva

Com en la CI, a més de l'optimització dels factors predisposants i el control del focus d'infecció, el tractament de l'AI inclou l'administració de tractament antifúngic sistèmic. L'elecció d'aquest dependrà d'una sèrie de consideracions que caldrà valorar en cada situació.

En el tractament anticipat i en el tractament dirigit, el VCZ per via IV amb MCP és el tractament d'elecció de l'AI, amb més evidència que l'amfotericina B o la caspofungina(23–25,27,40,48,103). Aquestes últimes serien d'elecció en el tractament empíric de la IFI-FF(19,23,25,40,48), però un cop establert el diagnòstic d'AI en els diferents graus de certesa, caldria canviar el tractament empíric inicial per VCZ, si és possible. En menors de 2 anys, en els quals el VCZ no té indicació per fitxa tècnica(91), es recomana la utilització d'ABL, inclosa la població neonatal.

L'isavuconazole és un nou triazol d'ampli espectre que ha estat recentment aprovat en adults per al tractament de l'aspergil·losi(104). S'està començant a utilitzar en adults com a tractament alternatiu al VCZ quan aquest no és ben tolerat, quan existeix insuficiència renal o, fins i tot, com a tractament primari amb una eficàcia similar(23,25,43). Així com amb el VCZ, cal considerar el MCP d'isavuconazole durant el tractament, tot i que aquest aspecte està encara en discussió. El seu ús no està aprovat a pediatria i actualment les dosis en aquesta població no estan ben definides.

Si un pacient amb sospita o diagnòstic confirmat d'AI estava rebent profilaxi amb un azol amb activitat contra fongs filamentosos (itraconazole, posaconazole o VCZ) es considerarà d'entrada una IFI de bretxa, entesa com una infecció fúngica que es desenvolupa en un pacient que estava rebent profilaxi o tractament antifúngic adequat per a aquella infecció. En aquest cas, el tractament inicial hauria de ser amb ABL fins a disposar de l'espècie i l'antifungigrama(25,40,105). En aquests casos caldria intensificar els esforços per a aconseguir el diagnòstic etiològic mitjançant les tècniques disponibles. Pot resultar útil realitzar una determinació de les CP del fàrmac utilitzat en profilaxi abans de retirar-lo, per esbrinar si aquestes eren infraterapèutiques, la qual cosa podria explicar el perquè de la IFI de bretxa. L'ABL és l'antifúngic d'elecció en cas d'obtenir-se aïllaments amb soques resistents a VCZ i com a alternativa es podria utilitzar: VCZ amb anidulafungina o caspofungina; ABL amb equinocandina; posaconazole amb caspofungina; o bé caspofungina o micafungina en monoteràpia(106). En ambients amb més d'un 10% de resistència documentada a VCZ (xifra que no se supera al nostre medi) es recomana canviar el tractament primari de l'AI per ABL o bé VCZ combinat amb alguna equinocandina(23,25,106).

En cas d'obtenir un aïllament per *A. calidoustus* caldrà realitzar tractament amb ABL, ja que aquesta espècie és resistent a azols. A més, *A. tubingensis* (*A. niger* complex) i *A. lentulus* (*A. fumigatus* complex) poden tenir concentracions inhibidores mínimes (CIM) més elevades a VCZ. Tot i que aquest fet no s'ha relacionat amb un impacte en la resposta clínica, en aquests casos i en situacions en què la CIM a VCZ sigui de 2 mg/L caldria considerar la biteràpia amb VCZ i equinocandines o ABL en monoteràpia. *A. terreus* és resistent a ABL i, en cas de no poder-se tractar amb VCZ, les alternatives

serien isavuconazole, posaconazole, itraconazole o caspofungina. De la mateixa manera, *A. alliaceus* (*A. flavus* complex) i *A. nidulans* també poden ser resistents a amfotericina B(25).

En casos refractaris al tractament es recomana, en primer lloc, canviar de família d'antifúngics: escollint VCZ si el pacient no rebia triazols o ABL si estava en tractament amb triazols; en segon lloc, disminuir la immunosupressió al màxim possible; en darrer lloc, realitzar cirurgia de les lesions si és factible. En el cas d'AI refractària en un pacient amb malaltia granulomatosa crònica, en què *A. nidulans* (sovint resistent a ABL) és una espècie freqüent(40), posaconazole seria una alternativa raonable al VCZ abans de canviar de família d'antifúngics.

En general, no es recomana l'ús de tractament antifúngic combinat amb més d'un antifúngic com a tractament estàndard de l'AI(23,25,40,43,75). Aquest es pot considerar com a tractament de rescat en casos de debut greu, en casos refractaris o si existeix una sospita d'espècie resistent a VCZ. En adults, la combinació que es considera més adequada, tot i que sense haver demostrat clars beneficis respecte a la monoteràpia amb VCZ en el tractament primari, és VCZ amb caspofungina o anidulafungina (aquesta última manca d'indicació pediàtrica)(25,43,107–109). També s'ha plantejat la combinació d'ABL amb caspofungina com a alternativa a VCZ(110) o de VCZ amb ABL com a tractament de rescat(111). A pediatria hi ha encara menys evidència que el tractament antifúngic combinat tingui millors resultats. Algunes combinacions utilitzades a pediatria són VCZ amb ABL, VCZ amb caspofungina o ABL amb caspofungina/micafungina.

En alguns casos, la cirurgia de les lesions és necessària per a un correcte control del focus d'infecció. Aquesta està indicada per a la resecció de lesions properes a grans vasos, pericardi, lesions causants d'hemoptisi, invasió de la paret toràcica, drenatge d'un empiema, lesions accessibles al SNC, endocarditis, drenatge de sinusitis o osteomielitis. També està indicada per al desbridament d'algunes lesions cutànies o de teixits tous, en el cas d'un nòdul pulmonar únic o de lesions residuals abans de l'inici de quimioteràpia o d'un TPH(23,25).

Es recomana l'administració de factor estimulant de creixement de colònies de granulòcits en cas de neutropènia, especialment en casos refractaris, tot i que la força de la recomanació és dèbil. De la mateixa manera, es pot valorar l'administració d'interferó- γ en pacients ID no neutropènics, especialment a la malaltia granulomatosa crònica i en casos refractaris o la transfusió de granulòcits en pacients neutropènics refractaris(23,25,97).

Durant el tractament de l'AI cal fer un seguiment clínic, analític, radiològic i microbiològic. Com s'ha comentat, es recomana el MCP de VCZ, així com de les altres medicacions concomitants que ho

requereixin, com els fàrmacs amb potencials interaccions (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus...)(23,25,48,112,113). El monitoratge de l'antigen GM setmanal en sèrum aporta informació complementària per a valorar la resposta al tractament. Tot i això, la seva normalització no és suficient per a suspendre el tractament(23,25,114,115). Una avaluació radiològica mitjançant la TC a partir de la segona setmana de tractament permet estimar la resposta o el fracàs del tractament(23). El grup de consens EORTC/MSG va determinar uns criteris d'avaluació de resposta al tractament(116) que estan descrits a l'apartat 8.3.9. *Efectivitat* (pàg. 73) que inclouen l'avaluació radiològica almenys a les 6 i a les 12 setmanes d'inici del tractament.

La durada del tractament no està ben definida i aquesta dependrà bàsicament de la resposta clínica i de la recuperació immunològica(25). A mode orientatiu, a l'AI pulmonar hauria de ser com a mínim de 6-12 setmanes(23,75). Un cop comprovada l'estabilitat clínica del pacient es podria realitzar un canvi de tractament seqüencial a una teràpia amb VCZ per via oral (VO) com a tractament de manteniment o supressor de la infecció. Caldria mantenir aquest tractament supressor mentre duri la immunosupressió, fins que les lesions es resolguin i fins que s'hagi recuperat de la MECH en cas que n'hi hagi. També es podria suspendre el tractament en cas de no existir sospita d'AI després d'haver realitzat l'estudi diagnòstic o en cas de disposar d'un diagnòstic alternatiu que justifiqui la clínica i les troballes del pacient(25). Per altra banda, en aquells pacients amb aspergil·losi correctament tractada i ja sense tractament en què es produeixi una situació de risc d'IFI-FF caldria iniciar una profilaxi secundària. Aquesta hauria de ser amb un antifúngic amb activitat comprovada enfront l'AI anterior(23,25) i s'hauria de mantenir mentre duri la situació de risc.

Profilaxi de l'aspergil·losi invasiva

La profilaxi farmacològica primària amb antifúngics actius contra fongs filamentosos aplicada en els pacients amb més risc està permetent disminuir la incidència d'aquestes IFI, que havia augmentat en les últimes dècades per l'increment del nombre de pacients amb factors de risc i la seva supervivència(8–13,32). Existeixen diversos documents que esmenten els casos en què es recomana realitzar aquesta profilaxi(19,30,31,40,86–88,90,99,117,118). En termes generals, qualsevol grup de població amb una incidència d'AI superior al 10% hauria de considerar-se d'alt risc i hauria de rebre profilaxi primària. Tot i que cal revisar la indicació de profilaxi en cada pacient i en cada centre segons la seva epidemiologia, es recomana en pacient oncohematològic amb LMA, SMD o recurrència de LA (especialment durant la fase de quimioteràpia d'inducció a la remissió); LLA en tractament quimioteràpic d'alt risc o amb altres factors de risc afegits com tractament amb corticoteràpia o neutropènia profunda; pacient receptor de TPH al·logènic (durant la fase de neutropènia fins a

l'empelt, especialment en presència de MECH que requereixi augment de la immunosupressió) o aplàsia congènita o adquirida greu. També està indicada els primers 3-6 mesos del trasplantament pulmonar i en els pacients amb algunes IDP com la malaltia granulomatosa crònica, la IDC greu o la deficiència de STAT3 amb patologia pulmonar.

No hi ha un clar consens sobre quin fàrmac utilitzar per a profilaxi a pediatria. Una de les indicacions presents a la fitxa tècnica del VCZ és la profilaxi d'IFI en pacients receptors de TPH d'alt risc, tant adults com pediàtrics, i aquest és una bona opció. Altres opcions vàlides són posaconazole, itraconazole i ABL. La caspofungina i la micafungina també s'han inclòs en alguns documents, tot i que el grau d'evidència a pediatria és menor, es consideren inferiors als azols per a aquesta profilaxi i la indicació és fora de fitxa tècnica(19,31,40,97,119,120). El posaconazole sembla ser una de les millors opcions per als pacients d'alt risc, tenint en compte el seu espectre d'acció, la seva eficàcia i la seva tolerància(19,23,25,30,31,83,84,121–125). Cal destacar, però, que encara no disposa d'indicació pediàtrica. L'ABL s'utilitza, sense indicació a la fitxa tècnica, en cas d'intolerància a azols o bé quan aquests no es poden administrar a causa d'interaccions farmacològiques o EA.

Mortalitat de l'aspergil·losi invasiva

La mortalitat de l'AI pot ser molt elevada, tot i que les dades varien entre el 20 i el 90% segons les sèries i les poblacions estudiades, i arriben a un 80% en pacients receptors de TPH al·logènica(8,11,19,27). En pacients pediàtrics, les xifres varien entre un 20 i un 60%(8,29,40,62). Afortunadament, les millores en les tècniques diagnòstiques, el control dels factors de risc i el tractament precoç amb antifúngics eficaços estan millorant el pronòstic d'aquests pacients en els últims anys(27,34). La mortalitat global en pacient pediàtric amb AI provada o probable a l'HUVH de 2012 a 2017 va ser del 48,5%, tot i que si s'observen només els últims dos anys, aquesta va ser del 20%. D'altra banda, la mortalitat atribuïda a la pròpia AI entre 2012 i 2017 va ser del 18,2%.

4.4.2. Infecció per altres fongs filamentosos

La IFI-FF causada per fongs diferents a *Aspergillus* spp. té una presentació similar a l'AI i s'ha d'incloure dins del diagnòstic diferencial. La seva incidència és variable però sembla que hi ha una tendència a l'augment d'aquestes infeccions en alguns centres, possiblement per la millora de la supervivència dels pacients ID. El pronòstic d'aquestes infeccions és dolent i s'associa a una mortalitat encara més elevada que l'AI(19,99,126). A l'HUVH, entre 2012 i 2017 es van identificar 2 episodis d'IFI per *Scedosporium* spp. (1 *S. prolificans* i 1 *S. apiospermum*), 2 fongs mucorals (1 *Rhizopus arrhizus* i 1 *Rhizomucor pusillus*),

1 *Purpureocillium lilacinum* (anteriorment conegut com *Paecilomyces lilacinus*) i 1 *Fusarium solani*. Entre aquests 6 episodis la mortalitat va ser del 50%.

La infecció per *Fusarium* spp. (principalment *F. solani*, però també *F. oxysporum* o *F. Verticillioides*) és una infecció amb soques sovint resistents a diversos antifúngics(48,126). Es pot presentar en forma de fungèmia, afectació orgànica (principalment pneumònia i sinusitis però també SNC, endoftalmitis o altres) o infecció disseminada. Típicament pot presentar també afectació cutània. El VCZ és el tractament d'elecció, però amfotericina B a altes dosis pot ser una alternativa a aquest. En casos refractaris es podria utilitzar posaconazole o bé tractament combinat amb ABL i VCZ o altres combinacions. Es recomana mantenir el tractament com a mínim durant 12 setmanes i fins a aconseguir una resposta completa i la recuperació del dèficit immunològic del pacient(19,80,99,126). També està indicada la cirurgia de les lesions i el desbridament dels teixits infectats, així com la retirada dels catèters infectats o colonitzats.

La infecció per *Scedosporium* spp. és també resistent a diversos antifúngics. Les espècies més freqüents són *S. apiospermum*, *S. boydii*, *S. aurianticum* i *S. prolificans*. Aquest últim és particularment virulent, sovint resistent a tots els antifúngics, i recentment s'ha canviat la seva nomenclatura a *Lomentospora aurantiacum*(99,126). Es pot presentar en forma de fungèmia, infeccions focals o infeccions amb disseminació a SNC, sinusal o pulmonar i també en forma d'endocarditis. El tractament antifúngic no està del tot clar. A més de la cirurgia de les lesions, el VCZ és el tractament d'elecció, amb posaconazole com a alternativa. Si existeix contraindicació a azols, es recomana ABL a altes dosis. En casos de multiresistència (*S. prolificans*) o com a tractament de rescat es recomana tractament combinat associant terbinafina o bé altres combinacions com VCZ amb ABL(19,48,80,99,126). També s'ha proposat el tractament immunomodulador amb interferó- γ , les transfusions de granulòcits o l'administració de factor de creixement dels granulòcits(126). Es recomana mantenir el tractament fins a aconseguir una resposta completa i la recuperació immunològica del pacient.

La **faeohifomicosi** és la infecció per fongs demaciàcis, també anomenats fongs negres. Entre els fongs demaciàcis trobem els gèneres *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Cladosporium*, *Acrophialophora*, *Cladiophialophora*, *Exophiala* (també anomenada *Wangiella*), *Fonsecaea*, *Phialophora* o *Alternaria*(47). Els grups europeus ESCMID i ECMM van publicar al 2014 una guia de consens en què detallen les característiques de les espècies més rellevants i el seu abordatge(47). Les manifestacions clíniques són en forma de fungèmia amb afectació pulmonar o malaltia disseminada a SNC (generalment per inoculació traumàtica), sinusitis o altres localitzacions. D'altra banda, poden produir també afectació subcutània(47). El VCZ també és el tractament d'elecció d'aquesta infecció.

Com a alternatives es poden utilitzar itraconazole, posaconazole o ABL a altes dosis i també s'ha plantejat l'opció de tractament combinat amb VCZ i ABL o altres combinacions. En el tractament de rescat es pot considerar associar terbinafina(47,80,99). Com en els casos anteriors, es recomana mantenir el tractament fins a aconseguir una resposta completa i la recuperació del dèficit immunològic del pacient(47). Està indicada la cirurgia dels teixits infectats(47).

Per altra banda, la **mucormicosi** (anteriorment coneguda com a zigomicosi) és una infecció per fongs mucorals com *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Lichtheimia spp.* (abans classificat com *Absidia spp.*), *Cunninghamella spp.*, *Rhizopus spp.*, *Basidiobolus spp.*, o *Conidiobolus spp.*, entre altres. El seu diagnòstic és especialment important per la característica resistència al VCZ i perquè es tracta de la IFI-FF més freqüent després de l'AI, amb un predomini de *Rhizopus*, *Lichtheimia* i *Mucor spp.*, per aquest ordre(8,48,127–129). Típicament ocorre en pacients en tractament o profilaxi amb VCZ i en pacients diabètics(43). Es pot manifestar en forma d'afectació orgànica (típicament sinusal, però també pulmonar, SNC, gastrointestinal, cutània amb angioinvasió) o disseminada. El tractament d'elecció és l'ABL a dosis altes, combinada amb la cirurgia de les lesions. El posaconazole seria també una opció en el tractament de rescat (i en el tractament seqüencial), així com l'associació de caspofungina amb ABL o bé de posaconazole amb ABL(19,43,48,79,80,99). Recentment s'ha aprovat l'isavuconazole com a alternativa en aquelles mucormicosis en les quals el tractament amb ABL no és adequat(104). Com en els casos anteriors, es recomana mantenir el tractament fins a aconseguir una resposta completa i la recuperació del dèficit immunològic del pacient.

4.5. Altres infeccions fúngiques invasives

Els **fongs dimòrfics** com *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides* spp., *Sporothrix* spp. o *Penicillium marneffi*, entre d'altres, poden causar episodis d'IFI(5,17,80,130,131). Són fongs que es troben a la natura en forma filamentosa però quan infecten els humans canvien a una forma de llevat. Tenen una distribució geogràfica característica i produeixen infeccions endèmiques en forma d'infecció típicament pulmonar per inhalació d'espores. *Sporothrix schenckii* és l'únic fong dimòrfic de distribució més universal i no tothom el considera un fong endèmic, però els països on es concentren més casos són Mèxic, Brasil, Índia i Austràlia. La major part dels casos es transmeten per inoculació directa i es presenten en forma de lesions localitzades a la pell (algunes ulceroses) i teixit subcutani que segueixen un trajecte limfàtic i presenten escassa o nul·la afectació sistèmica. Molt rarament pot produir afectació pulmonar o disseminada en casos d'adquisició per via inhalatòria(5,80,132). En la histoplasmosi, el VCZ seria una alternativa de tractament en casos lleus o moderats, tot i que el tractament d'elecció és amb itraconazole en casos lleus o moderats i ABL en casos greus(5,17,80,133).

No s'inclouen més detalls d'aquestes infeccions, així com tampoc de la pneumònia per *Pneumocystis jirovecii*, perquè el VCZ no té un paper rellevant en el seu tractament i perquè les IFI per fongs dimòrfics no es produeixen al nostre medi.

5. Antifúngics sistèmics

L'elecció de l'antifúngic dependrà d'una sèrie de consideracions que caldrà valorar en cada cas. Així doncs, cal conèixer les principals característiques farmacocinètiques i farmacodinàmiques dels antifúngics, el seu espectre d'acció, les seves indicacions (també la indicació en població pediàtrica), la posologia i dosificació en cas de disfunció renal o hepàtica, els principals efectes secundaris, les interaccions potencials o altres singularitats del fàrmac en qüestió. Cal també conèixer les indicacions i la freqüència de MCP dels antifúngics(112,134,135), tenint en compte que cada cop es dona més importància a la necessitat de la determinació de CP d'alguns fàrmacs per a optimitzar el tractament de les patologies, amb l'objectiu de disminuir-ne la toxicitat i millorar l'eficàcia dels tractaments.

Les indicacions i la dosificació a pediatria no es poden extrapolar directament dels estudis en adults, ja que els infants tenen un volum de distribució més elevat, una eliminació del fàrmac sovint més ràpida i diferents perfils de toxicitat(136). A més, aquestes variables canvien amb l'edat. El fluconazole, per exemple, requereix dosis més elevades a pediatria per aconseguir la bioequivalència amb els adults. De la mateixa manera, el VCZ requereix més dosi en els pacients pediàtrics més petits respecte als adolescents i adults. L'itraconazole o l'amfotericina B tenen una farmacocinètica similar en infants i en adults. Si s'utilitza la dosificació ajustada per superfície corporal, la caspofungina i l'anidulafungina també tenen una cinètica més similar a la dels adults, tant en nounats com en pacient pediàtric no neonatal. La micafungina, en canvi, té una eliminació superior en infants petits, sobretot en nounats, i requereix dosis superiors per a aconseguir una bioequivalència amb els adults.

Hi ha tres grans famílies de fàrmacs antifúngics d'administració sistèmica aprovats per a l'ús en humans:

1. **Poliens:** l'amfotericina B desoxicolat, representant més antic dels poliens, va ser el primer antifúngic que es va desenvolupar, a la dècada de 1950. Les formulacions lipídiques d'amfotericina B introduïdes als anys 1990, amb millor perfil d'EA, van permetre rellevar l'amfotericina B desoxicolat(137). L'**ABL** és el fàrmac més important d'aquest grup. Interactua amb l'ergosterol de la membrana cel·lular del fong i genera una disfunció de la seva permeabilitat, fet que provoca la mort cel·lular. Es tracta d'un antifúngic d'ampli espectre que inclou llevats (*Candida* spp., excepte *C. lusitaniae*; *Cryptococcus* spp.), fongs dimòrfics i fongs filamentosos (fongs mucorals; alguns *Fusarium* spp.; *Aspergillus* spp., excepte *A. terreus* i excepte alguns *A. flavus*). No és activa enfront *S. prolificans*. L'ABL està indicada en el tractament dirigit d'algunes IFI greus i també en el tractament empíric d'IFI en pacient

neutropènic greu(138). Canviant d'àmbit, també té indicació en el tractament de la leishmaniosi visceral. En el terreny de la pediatria, està autoritzada la seva administració a totes les edats, des de l'etapa neonatal. També és l'antifúngic d'elecció en la IFI durant l'embaràs.

2. **Equinocandines:** són el grup d'antifúngics més nou (dels anys 2000), format per la **casprofungina**(119), la **micafungina**(120) i l'**anidulafungina**(139). Actuen inhibint la síntesi del β -D-glucà de la paret cel·lular fúngica. Presenten una activitat important contra el gènere *Candida*, incloent algunes espècies que poden presentar resistència a azols com la *C. glabrata*, amb l'excepció d'algunes *C. parapsilosis* i *C. guilliermondii*, resistents a candines. A més, tenen també una certa activitat (fungistàtica) enfront el gènere *Aspergillus*, tot i que inferior a l'ABL i els nous triazols. No tenen activitat enfront altres fongs filamentosos, ni tampoc enfront criptococ ni fongs dimòrfics. Un dels avantatges de les equinocandines és el seu bon perfil d'EA i les escasses interaccions farmacològiques(137). Totes estan indicades per al tractament de la CI, en la qual són de primera elecció. La micafungina, a més, té indicació en el tractament de la candidiasi esofàgica i en la profilaxi d'infecció per *Candida* spp. en pacients receptors de TPH al·logènica o neutropènics de durada superior a 10 dies. La casprofungina, està indicada també en el tractament de l'AI en pacients refractaris o intolerants a amfotericina B i/o itraconazole, així com en el tractament empíric d'IFI (per *Candida* spp. i *Aspergillus* spp.) en la neutropènia febril. A Espanya, l'anidulafungina no està aprovada per a menors de 18 anys, mentre que la casprofungina ho està a partir dels 12 mesos i la micafungina està aprovada també per a població neonatal.
3. **Azols:** El grup dels azols es compon d'imidazols (clotrimazol, ketoconazol, miconazol, etc.) i de triazols. Aquests últims són els únics que s'utilitzen per a administració sistèmica i actuen inhibint la síntesi de l'ergosterol de la paret cel·lular dels fongs. La primera generació de triazols va arribar al principi dels anys 1990, amb el fluconazole i l'itraconazole. A la dècada del 2000 va arribar la segona generació de triazols (VCZ i posaconazole), que tenen un espectre d'acció molt ampli, que comprèn llevats, fongs filamentosos, incloent el gènere *Aspergillus* (tot i que en els últims anys s'ha observat un augment de les resistències d'*A. fumigatus*), alguns fongs considerats emergents i fongs dimòrfics(137). Al 2015 es va desenvolupar l'isavuconazole, un nou triazol d'ampli espectre amb un perfil d'activitat similar als triazols de segona generació però amb millors propietats farmacològiques. El **fluconazole** té una molt bona activitat contra el gènere *Cryptococcus* i *Candida* (excepte *C. krusei* i algunes *C. glabrata* i *C. guilliermondii*), té una certa activitat enfront fongs dimòrfics, tot i que menor que els altres triazols, i no és actiu enfront fongs filamentosos. Està indicat en el tractament de CI, meningitis

criptocòccica, coccidioidomicosi, candidiasi de mucoses i la candidúria. També té indicació en la profilaxi de recaigudes de meningitis criptocòccica en pacients d'alt risc, recaigudes de candidiasi de mucoses en pacients amb sida o infeccions per *Candida* spp. en pacients amb neutropènia prolongada. Es pot administrar des de l'edat neonatal, i, a pediatria, les seves indicacions són el tractament de la CI i de mucoses, la meningitis criptocòccica i la profilaxi d'infecció per *Candida* spp. en pacients ID, així com a tractament de manteniment en la meningitis criptocòccica(140). L'**itraconazole** té una molt bona activitat contra el gènere *Cryptococcus* i *Candida* (excepte algunes *C. krusei* i *C. glabrata*) i també contra fongs dimòrfics i *Aspergillus* spp. Està indicat en el tractament de candidiasi de mucoses i algunes micosis superficials, així com en infeccions per fongs dimòrfics i com a tractament de segona línia en CI, AI i criptococcosi. Segons fitxa tècnica no té indicació en profilaxi, tot i que s'ha utilitzat durant llarg temps amb aquest objectiu. Tampoc tindria indicació en pediatria segons fitxa tècnica(141,142). El **posaconazole** és actiu enfront la majoria d'espècies de cànida, incloent algunes de les resistents a fluconazole, a més de criptococ i fongs dimòrfics. A diferència de fluconazole, i millorant l'espectre de l'itraconazole, el posaconazole ofereix un ampli espectre afegint una bona cobertura enfront fongs filamentosos com *Aspergillus* spp. (incloent *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus*), fongs mucorals, *Fusarium* spp. i *Scedosporium* spp. Està indicat com a segona línia en el tractament de l'AI, fusariosi, cromoblastomicosi i coccidioidomicosi, així com de primera línia en candidiasi orofaríngia en pacients greus o ID. També està indicat en la profilaxi d'IFI (per llevats i fongs filamentosos) en pacients que reben quimioteràpia, neutropènia perllongada i pacients receptors de TPH en tractament immunosupressor per a MECH. No té indicació a pediatria segons la fitxa tècnica, tot i que el seu ús és relativament habitual en aquesta població(143). L'**isavuconazole** ofereix un ampli espectre d'acció, que inclou la majoria d'espècies de *Candida* spp. (incloent *C. glabrata* i *C. krusei*), *Cryptococcus* spp., fongs dimòrfics, *Aspergillus* spp., fongs mucorals, *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp. Ha demostrat la seva no-inferioritat respecte al VCZ per a la IFI-FF(144) i una eficàcia similar a l'amfotericina B enfront la mucormicosi(145), motiu pel qual ha estat aprovat en adults per al tractament de l'aspergil·losi i com a tractament alternatiu de la mucormicosi(104). La seva farmacocinètica sembla ser més previsible que el VCZ, amb molt bona biodisponibilitat oral, menor variabilitat de CP i més ben tolerat que el VCZ(144,146,147). Tanmateix, el seu ús no està aprovat a pediatria i actualment la posologia en aquesta població no està definida. En aquesta línia, la UPIIP de l'HUVH està participant a un estudi en fase 2 titulat "A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of

Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects” amb l’objectiu d’avaluar la seguretat, la tolerabilitat i l’eficàcia d’aquest fàrmac en població pediàtrica. La informació detallada sobre el **VCZ** es proporciona a l’apartat següent.

4. Per altra banda, la flucitosina i la terbinafina són altres antifúngics menys utilitzats però amb algunes particularitats que cal conèixer. La **flucitosina** és un anàleg de la pirimidina i va ser el segon antifúngic que es va desenvolupar, a la dècada de 1970. La ràpida aparició de resistències en el tractament en monoteràpia, així com els seus efectes secundaris, han fet que el seu ús hagi quedat molt limitat. Actua inhibint la síntesi proteica i la biosíntesi de l’ADN fúngic. És activa enfront llevats, però no enfront fongs filamentosos ni dimòrfics. Té indicació en algunes infeccions greus de SNC, sèpsies o infeccions urinàries per cànida i en meningitis per criptococ, en combinació amb ABL. En rares ocasions es pot utilitzar en combinació amb altres antifúngics per al tractament d’AI resistent a triazols. En aquests casos es recomana el MCP setmanal per a reduir el risc de toxicitat(25). No té indicació pediàtrica i el seu ús en aquest cas seria fora de fitxa tècnica(148). La **terbinafina** és un compost químic orgànic sintètic de tipus al·lilamina amb un ampli espectre antifúngic, aprovat als anys 1990. Interfereix en la biosíntesi d’esterols, la qual cosa produeix un dèficit d’ergosterol i acumulació de metabòlits, que condueixen a la mort cel·lular. És activa enfront a fongs dermatòfits, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Cryptococcus neoformans*, fongs dimòrfics, algunes faeohifomicosis, cromoblastomicosi, hialohifomicosi, micetoma i *P. Jirovecii*. Tanmateix el seu ús es limita a infeccions superficials, ja que només està disponible per via tòpica o oral, i amb aquesta última el fàrmac es distribueix principalment a la pell, ungles i cabells. Està indicada en el tractament d’infeccions de la pell per fongs dermatòfits sensibles (*Tinea corporis*, *Tinea cruris* i *Tinea pedis*) quan es considera que el tractament sistèmic és adequat, així com en el tractament de la onicomicosi per fongs dermatòfits sensibles. No té indicació pediàtrica i el seu ús en aquest cas seria fora de fitxa tècnica(149).

5.1. Voriconazole

El VCZ és un triazol d'ampli espectre de segona generació desenvolupat l'any 2002, que ofereix cobertura enfront llevats, fongs filamentosos i fongs dimòrfics. Com la resta de triazols, actua inhibint la síntesi de l'ergosterol, amb la qual cosa es destrueix la paret cel·lular per acumulació del precursor d'ergosterol i la reducció d'aquesta molècula.

Té un espectre d'activitat fungistàtica contra el gènere *Candida* similar al fluconazole i l'itraconazole, però afegeix activitat contra algunes *C. glabrata* o *C. krusei* resistents a fluconazole. També és actiu contra criptococ i alguns fongs dimòrfics. Té un bon espectre contra fongs filamentosos, és fungicida i actiu contra la majoria d'*Aspergillus* spp., incloent *A. terreus* resistent a amfotericina B, *Fusarium* spp. i *Scedosporium* spp. A més, ofereix una bona cobertura in vitro sobre fongs negres (*Alternaria* spp., *Phialophora* spp., *Bipolaris* spp., *Cladosporium* spp., *Exophiala* spp., *Fonsecaea* spp. o *Curvularia* spp., etc). Tanmateix, no ofereix una bona activitat contra fongs mucorals com *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp. o *Lichthemia* spp. (abans classificat com *Absidia*).

Es pot administrar per VO (en forma de comprimits o en solució) o per via IV. La biodisponibilitat oral és bona, propera al 90% (tot i que menor a pediatria, d'un 50-66%)(150–152), tant per a la forma en comprimits com per a la solució oral, i l'absorció no es veu tan influïda per l'acidesa gàstrica com en altres triazols. Tot i això, es recomana l'inici de tractament per via IV. Per tal d'aconseguir una CP en estat estacionari a les 24 hores del tractament, es recomana administrar dues dosis una mica més elevades durant les primeres 24 hores (dosi d'atac o de càrrega) per arribar més ràpidament a tenir la CP dins l'interval terapèutic, seguides d'una dosi lleugerament més baixa, que seria la dosi de manteniment(91,153). Aquestes dosis són diferents en la població pediàtrica (vegeu més avall: 5.1.2. *Voriconazole a pediatria. Canvi de dosificació*). El canvi de tractament a VO es pot realitzar quan es consideri clínicament indicat, sense requerir canvi de dosificació.

Taula 2. Dosificació de VCZ en adults, adolescents ≥15 anys i adolescents de 12 a 14 anys amb pes ≥50 kg

	Via intravenosa	Via oral	
		Pes ≥40 kg	Pes <40 kg*
Dosi de càrrega (primeres 24 h)	6 mg/kg cada 12 h	400 mg cada 12 h	200 mg cada 12 h
Dosi de manteniment (després de les primeres 24 h)	4 mg/kg cada 12 h	200 mg cada 12 h	100 mg cada 12 h

*Aquesta distinció de 40 kg és només per a pacients amb una edat de 15 anys o superior. En cas d'adolescents de 12 a 14 anys amb un pes inferior a 50 kg caldrà utilitzar les dosis pediàtriques.

El VCZ té una bona distribució a òrgans i teixits, incloent el SNC (major que l'itraconazole i el posaconazole), pulmó, compartiment ocular (major que l'itraconazole i el posaconazole) i via biliar, però té una activitat pobra en orina, per on circula sobretot en forma inactiva. Per aquest motiu el VCZ és un bon fàrmac per a tractar IFI amb afectació de SNC o ocular però no de tracte urinari. El transport lligat a proteïnes plasmàtiques és d'un 58%, menor a la majoria d'azols(136,154). El seu metabolisme és hepàtic, via citocrom P450, principalment mitjançant l'enzim CYP2C19, però també CYP2C9 i en menor mesura CYP3A4 i FMO (flavin-containing monooxygenase 1 i 3)(153,155). Amb l'excepció dels infants petits que tenen una cinètica d'eliminació més lineal del fàrmac, en els adolescents i adults aquesta eliminació no és lineal, probablement a causa de la saturació dels mecanismes de metabolisme del fàrmac(150,153,156–163). La seva excreció és bàsicament renal (80%) i, en menor mesura, fecal.

El VCZ és alhora substrat i inhibidor dels enzims del citocrom P450, la qual cosa implica més interaccions farmacològiques que antifúngics d'altres grups(91,137,153). Per això convé revisar les medicacions que rep un pacient abans d'iniciar VCZ i després de suspendre'l. Se citen a continuació les principals interaccions:

1. Està contraindicada l'administració de VCZ amb fàrmacs que poden augmentar l'interval QT com terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina.
2. També està contraindicada l'administració amb rifampicina, carbamazepina, fenobarbital i ritonavir a dosis altes, perquè aquests poden disminuir les CP de VCZ de forma significativa.
3. No s'ha d'administrar VCZ de forma concomitant amb sirolimus o everolimus (podrien augmentar molt les CP d'aquests) ni tampoc amb alcaloides ergotamínics (ergotamina, dihidroergotamina) perquè l'augment de les CP d'aquests pot provocar ergotisme (vasoconstricció arterial amb necrosi tissular i altres manifestacions).
4. Tampoc s'ha d'administrar amb hypericum perforatum (planta coneguda com a herba de Sant Joan i utilitzada en la medicina natural amb diversos usos).
5. Caldria evitar l'administració de VCZ amb rifabutina i, en cas de ser estrictament necessari, s'hauria d'augmentar la dosi de VCZ.
6. En cas d'administració concomitant amb efavirenz és necessari reduir la dosi d'aquest i augmentar la dosi de VCZ, ja que el VCZ augmenta la CP d'efavirenz i l'efavirenz disminueix la CP de VCZ.
7. En cas d'administració conjunta de VCZ amb fenitoïna cal augmentar la dosi de VCZ.
8. S'ha de considerar reduir la dosi d'opiacis d'acció curta (alfentanil, fentanil) o prolongada (oxicodona) i també de les benzodiazepines (midazolam, triazolam, alprazolam) que es metabolitzen a través del CYP3A4.

9. L'administració concomitant amb fluconazole podria augmentar les CP de VCZ.
10. El VCZ també pot augmentar les CP dels anticoagulants del tipus warfarina o acenocumarol.
11. En cas d'administració de VCZ en pacients que reben ciclosporina o tacrolimus cal reduir la dosi d'aquests immunosupressors i monitorar les seves CP per a evitar nefrotoxicitat associada a aquests.
12. El VCZ també pot elevar les CP de les estatinés, les sulfonilurees, els alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), els antiinflamatoris no esteroideus, dels anticonceptius orals i de l'omeprazole. Els dos últims, també augmenten les CP de VCZ, tot i que no es requereix cap ajustament de dosi d'entrada.
13. La corticoteràpia pot induir un augment del metabolisme i eliminació del VCZ, de manera que disminuirien les seves CP(164–167).

La relació entre la dosi administrada de VCZ i les seves CP no està del tot clara(168). Les CP de VCZ poden variar àmpliament en un mateix pacient i entre diferents pacients, per motius que es comentaran més endavant. Per altra banda, l'interval terapèutic del VCZ és relativament estret i existeix una relació entre els valors de les CP i l'eficàcia i seguretat del tractament. Aquest motius justifiquen la necessitat del MCP (vegeu apartat següent: *5.1.1. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de voriconazole*).

Com en la resta de triazols, els EA més comuns del VCZ són erupció cutània, manifestacions gastrointestinals, febre, cefalea, edema perifèric (més freqüent que amb altres azols) i toxicitat hepàtica (aquesta última amb una freqüència superior en el VCZ, fins a un 31% dels casos, respecte la resta de triazols que és del 10-20%, tot i que reversible amb la suspensió del tractament)(137). Per aquest motiu no es recomana en pacients amb insuficiència hepàtica greu. També pot produir diselectrolitèmies (hipopotassèmia, hiponatrèmia), toxicitat renal, reaccions relacionades amb la infusió (eritrodèrmia, nàusees), citopènies, dispnea, arrítmia i allargament del QT (per això abans de l'administració de VCZ cal corregir la hipopotassèmia, la hipomagnèssèmia i la hipocalcèmia, si n'hi ha). Per la seva banda, el VCZ té alguns EA que no comparteix amb els altres triazols, com són la fototoxicitat (en forma d'erupció cutània, taques, queratosi actínica o lesions ampul·loses), alteracions visuals (bastant freqüents, principalment en forma de fotòpsies, visió borrosa o cromatòpsia entre altres, que solen ser transitòries i reversibles, però també casos de neuritis òptica o papil·ledema més prolongats) i manifestacions neurològiques reversibles (centrals, perifèriques i al·lucinacions). S'han descrit també casos de malignitat de lesions cutànies (carcinoma de cèl·lules escamoses) principalment en el transcurs de tractaments prolongats sovint associats a altres immunosupressors(91,169–173). En pacients trasplantats s'han descrit casos de periostitis no infecciosa. L'excipient anomenat

ciclodextrina present a la formulació IV es pot acumular en pacients amb insuficiència renal moderada o greu (aclariment de creatinina <50 ml/min). Per això, malgrat que la toxicitat de la ciclodextrina no està del tot demostrada en humans, la formulació IV no es recomana en pacients amb disfunció renal important sempre que es pugui administrar la formulació oral o hi hagi altres opcions terapèutiques. Tot i que les CP de VCZ es poden elevar en pacients amb disfunció hepàtica, no està ben definit el valor per a discriminar els pacients amb més risc de toxicitat hepàtica(23,91). De totes maneres, en pacients amb cirrosi hepàtica lleu o moderada (Child Pugh A i B) es recomana reduir a la meitat la dosi de manteniment de VCZ. No està suficientment estudiat en pacients amb cirrosi hepàtica crònica greu (Child Pugh C) i, per tant, no hi ha cap recomanació en fitxa tècnica al respecte, tret de la necessitat de valorar detingudament l'equilibri risc-benefici potencial. No es recomana la utilització de VCZ durant l'embaràs, ja que s'ha demostrat toxicitat durant la gestació en animals. Es considera que alguns d'aquests EA, especialment els neurològics, hepàtics i visuals, s'associen a unes CP i a unes dosis més elevades, tot i que aquest és un aspecte que genera força discussió(112,137,160,164,174–180).

Les indicacions del VCZ per fitxa tècnica són les següents(91):

1. Tractament de l'AI.
2. Tractament de la candidèmia en pacients no neutropènics.
3. Tractament d'infeccions invasives greus per *Candida* spp. (incloent *C. krusei*) resistent a fluconazole.
4. Tractament d'infeccions fúngiques greus per *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.
5. Profilaxi d'IFI en pacient receptor de TPH al·logènic d'alt risc.

El seu ús està ja molt establert tant en adults com a pediatria. La major part de les guies internacionals, entre elles les principals guies europees i americanes, recomanen l'ús del VCZ com a fàrmac de primera elecció en el tractament de l'AI(23,25,40), ja que aquest s'ha mostrat superior a l'ABL(103). Així mateix, el consideren el tractament de primera elecció en altres IFI considerades emergents, com la fusariosi o la scedosporiosi(126,181). El VCZ també és una opció de tractament de la CI(20,182), especialment en infeccions per *C. krusei* o *C. glabrata* resistent a fluconazole, intolerància a fluconazole o voluntat de mantenir cobertura enfront fongs filamentosos durant el tractament de la CI i en infeccions per altres llevats menys freqüents com *Trichosporon* spp(4). A més, el VCZ es considera un bon antifúngic per al tractament de rescat d'IFI que no s'havien tractat inicialment amb triazols(181), així com en la criptococcosi refractària(75). Tot i que fora de fitxa tècnica, el VCZ es considera una bona opció per al tractament de les IFI per fongs negres, especialment si hi ha afectació de SNC(47). Per altra banda, s'ha recomanat el seu ús per a la profilaxi primària o secundària d'infeccions per fongs levuriformes i

especialment filamentosos(23,66). Finalment, es considera una alternativa al tractament empíric de la neutropènia febril, tot i que amb una força de recomanació menor que la caspofungina o l'ABL(23,25). Cal destacar que a la fitxa tècnica indiquen que no s'ha estudiat detalladament la seguretat i l'eficàcia de tractaments prolongats (més de 180 dies) amb VCZ i, per tant, en aquests casos s'ha de valorar amb cura la relació risc-benefici de mantenir el tractament.

5.1.1. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de voriconazole

Entenem com a CP a la quantitat de fàrmac contingut en una unitat volum de plasma. Les CP de VCZ són difícilment predictibles, ja que es veuen influïdes per diverses variables, algunes de les quals no són del tot conegudes. Així, les CP poden variar significativament entre diferents pacients amb una mateixa posologia i també en diferents moments del tractament d'un mateix pacient(153,168,183–185). Alguns dels factors que hi influeixen són, per una banda, la diferent biodisponibilitat i absorció entre les diverses presentacions de VCZ, la dieta, l'administració d'antiàcids o inhibidors de la bomba de protons, la diferent cinètica d'eliminació del fàrmac entre pacients de menor edat, adolescents o adults, la influència de la disfunció hepàtica o el paper de les interaccions medicamentoses en pacients d'elevada complexitat que reben múltiples medicaments. Per altra banda, els pacients poden tenir (de forma relativament freqüent) polimorfismes genètics dels enzims del citocrom P450, sobretot en la principal via de metabolisme del VCZ (CYP2C19) que els faria metabolitzar més lentament o més ràpidament el VCZ i altres fàrmacs(153,154,186–188). S'han descrit prevalences força elevades de metabolitzadors lents de VCZ en la població d'origen asiàtic (al voltant d'un 20%), mentre que en la població caucàsica aquest percentatge seria força menor, al voltant d'un 1-6%(189,190). Les poblacions d'Àfrica subsahariana, l'afroamericana i l'àrab semblen tenir una prevalença de metabolitzadors lents similar als caucàsics(191). Tot i que la prevalença de metabolitzadors ràpids sembla ser més alta en població caucàsica que en població asiàtica(192,193), la de metabolitzadors ultra-ràpids és en general baixa (menor de 5%), i no difereix tant segons l'ètnia dels pacients(135). No obstant això, fins ara no s'ha demostrat que sigui necessari estudiar el genotip de tots els pacients per tal d'ajustar la dosi en funció d'aquest(191).

Aquesta variabilitat, junt amb el marge terapèutic relativament estret del VCZ (que comporta un risc de disminuir l'eficàcia o d'augmentar la toxicitat del tractament en alguns casos), recolza la necessitat d'un MCP del fàrmac per tal d'augmentar l'efectivitat i la seguretat del tractament en la pràctica clínica(23,40,97,113,134,135,160,178,179,189,191,194–198). Aquest MCP està especialment indicat en pacients amb mala resposta al tractament, amb sospita d'EA o en pacients pediàtrics. De la mateixa manera, es recomana el MCP de VCZ en pacients que reben suport amb oxigenació amb membrana

extracorpòria (coneguda com a ECMO), ja que en aquests casos les CP poden esdevenir molt baixes o indetectables(154).

Tot i que no hi ha una recomanació estàndard per fitxa tècnica sobre el moment òptim per a la mesura d'aquestes CP, diversos documents de consens i altres publicacions coincideixen en iniciar el MCP vall entre el 2n i el 5è dia de tractament i continuar amb determinacions regulars, especialment si canvien les condicions del pacient(25,40,112,134,146,191,198). Tampoc s'esmenta a la fitxa tècnica la pauta d'ajustament de dosi en funció de les CP; en canvi, sí que se'n fa una recomanació en alguns dels textos citats, com ara el document *Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring* publicat a la reunió *European Conference on Infections in Leukaemia* al setembre de 2015, avalat per la *European Society for Blood and Marrow Transplantation*(112). Aquest document recomana augmentar la dosi diària fins a un 50% si les CP són molt baixes (<0,5 mg/L), reduir-la en un 50% si les CP són superiors a 6 mg/L i no administrar la següent dosi si existeixen EA o bé si les CP són superiors a 10 mg/L. La cromatografia líquida d'alta resolució és un dels mètodes més validats per al MCP(199,200).

L'eficàcia del tractament amb VCZ es relaciona amb unes CP mínimes d'entre 0,5 i 2 mg/ml, mentre que les CP més elevades (sobretot aquelles superiors a 4-6 mg/ml) s'han associat, en alguns estudis, a l'aparició d'EA, especialment neurològics i visuals, però també hepàtics i cutanis(112,137,160,175–180). Tot i que existeixen alguns dubtes sobre quins són els punts de tall que permeten definir millor l'interval terapèutic més adequat per a establir l'eficàcia i la seguretat de la profilaxi i del tractament amb VCZ, el límit inferior de 1 mg/l i superior de 5,5 mg/L són els més àmpliament acceptats, independentment de la localització de la infecció(23,25,40,134,135,146,180). De tota manera, es tendeix a buscar unes CP més properes al límit superior en pacients de més gravetat, com ara en una infecció multifocal, disseminada, amb afectació del SNC o bé en microorganismes amb CIM elevada(25,40,112).

5.1.2. Voriconazole a pediatria. Canvi de dosificació

L'ús del VCZ a pediatria està aprovat en nens a partir dels 2 anys d'edat. Per sota d'aquesta edat el seu ús no està recomanat i, en tot cas, seria fora de fitxa tècnica. Els infants petits tenen una capacitat d'eliminar el VCZ superior a la dels adults i, per aquest motiu, el VCZ requereix una dosi més elevada en els pacients pediàtrics de 2 a 11 anys respecte als adolescents grans i als adults per tal d'assolir unes CP similars(150,153,156–163). En els adolescents joves de 12 a 14 anys amb un pes inferior a 50 kg es considera que el metabolisme del VCZ és més similar al dels infants petits, de manera que s'utilitzen les mateixes dosis que en aquests.

Aquestes particularitats es van veure reflectides l'any 2012, quan els fabricants van reportar un canvi de dosificació en població pediàtrica i van establir una posologia que augmentava significativament les dosis de VCZ en el grup d'edat de menors de 15 anys. Aquest canvi es basa principalment en una anàlisi farmacocinètica poblacional realitzada en 112 pacients ID de 2 a 11 anys i en 26 adolescents ID de 12 a 17 anys(91,159).

Taula 3. Dosificació de VCZ en infants de 2 a 11 anys i adolescents joves (de 12 a 14 anys amb pes <50 kg)

	Via intravenosa	Via oral
Dosi de càrrega (primeres 24 h)	9 mg/kg cada 12 h	No es recomana
Dosi de manteniment (després de les primeres 24 h)	8 mg/kg cada 12 h	9 mg/kg cada 12 h (dosi màxima de 350 mg cada 12 h)

La dosi de càrrega no és necessària en el tractament oral en el cas d'infants de 2 a 12 anys o de 12 a 14 anys amb pes inferior a 50 kg, però sí que ho és en l'administració IV(91). Les recomanacions posològiques orals per a nens es basen en assajos clínics amb VCZ administrat en suspensió oral. Com que no s'ha estudiat la bioequivalència entre suspensió oral i comprimits a pediatria i l'absorció dels comprimits podria ser diferent, es recomana administrar la suspensió oral en nens menors de 12 anys.

Segons la fitxa tècnica, pel que fa a l'ajustament de dosi en nens i adolescents joves de 12 a 14 anys amb pes inferior a 50 kg, caldria augmentar la dosi en passos d'1 mg/kg (o de 50 mg si inicialment es va utilitzar la dosi oral màxima) si la resposta al tractament no és adequada. D'altra banda, si el pacient no tolera el tractament, caldria reduir la dosi de la mateixa manera. Com ja s'ha comentat, a la fitxa tècnica del VCZ no s'esmenta la pauta d'ajustament de dosi en funció de les CP, recomanada a algunes guies, documents de consens i articles comentats a l'apartat anterior. Alguns d'aquests, de fet, fan èmfasi en recomanar el MCP de VCZ en pacients pediàtrics per l'eliminació superior del VCZ i el consegüent potencial d'infradosificació (amb el risc de manca de resposta al tractament que podria comportar la mort del pacient), una variabilitat en les CP més elevada que en adults i per una freqüència superior d'alguns EA en població pediàtrica(19,98,158,183,201). A pediatria també està descrita la relació entre les CP elevades i els EA neurològics(160), visuals(191), hepàtics(191,202) i cutanis(160), però existeix menor evidència d'aquestes associacions i hi ha força estudis en què no s'ha pogut objectivar aquesta relació(150,158,161,162,184,203–206).

Tot i que en general el perfil de seguretat del VCZ a pediatria és similar al de la població adulta, existeixen algunes particularitats. S'ha observat una major tendència a l'augment dels enzims hepàtics

a pediatria en comparació amb els adults, tot i que no està clara la relació d'aquest augment amb una dosi o unes CP superiors(91,158). Per altra banda, també s'ha descrit que la freqüència de reaccions de fototoxicitat és major, per la qual cosa es recomana que tots els pacients evitin l'exposició directa a la llum solar durant el tractament i que utilitzin mesures físiques com roba protectora i pantalles solars. Cal insistir en aquestes mesures, realitzar un seguiment dermatològic i, fins i tot, considerar la suspensió del tractament, especialment en pacients amb tractaments prolongats de més de 180 dies o en cas d'haver presentat algun antecedent de reacció de fototoxicitat, ja que s'han notificat casos de carcinoma de cèl·lules escamoses de la pell en població pediàtrica(91).

6. Justificació del projecte

Al 2012, el grup d'investigació amb el qual col·laboro, liderat anteriorment per la Dra. Figueras Nadal i actualment pel Dr. Soler i Palacín, va publicar a la revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* un treball en què s'avaluava el MCP de VCZ en pacients ID pediàtrics menors de 18 anys(160). En aquell treball s'estudiava la relació de les CP amb la dosi administrada, així com la relació d'aquestes CP amb l'eficàcia i la seguretat del tractament. En aquell estudi, en què s'utilitzava el règim de dosificació anterior al canvi de posologia del VCZ de 2012 en pacients pediàtrics, s'observava una gran variabilitat en les CP entre pacients i una diferència clara entre la dosi necessària per aconseguir unes CP dins de l'interval considerat adequat en pacients de menor edat respecte als de major edat. Tot i que es va observar una relació estadísticament significativa entre les CP considerades correctes i la resposta al tractament en fase precoç (6 setmanes), no es va poder demostrar la mateixa associació en l'avaluació tardana de la resposta al tractament ni amb la mortalitat global. Per altra banda, es va observar una relació entre les CP elevades amb l'aparició d'EA neurològics i cutanis.

Tal com s'ha comentat a l'apartat 5.1. *Voriconazole* i als seus subapartats, les CP de VCZ poden variar àmpliament entre diferents pacients i en diferents moments del tractament d'un mateix pacient. Per altra banda, existeix una associació entre els valors de les CP i l'eficàcia i la seguretat del tractament amb VCZ que justifica la necessitat de MCP de VCZ. Finalment, el 2012 es va produir un canvi substancial en la posologia del VCZ per a pacients de 2 a 11 anys i de 12 a 14 anys amb pes inferior a 50 kg segons la fitxa tècnica que gairebé duplicava les dosis que havien de rebre els pacients d'aquests grup d'edat.

Tot i que si es revisa la literatura existeixen nombroses publicacions sobre la relació de les CP de VCZ amb l'eficàcia i la seguretat del tractament(160,162,177,179,183,196,201,206–209), la majoria de treballs publicats se centren en la població adulta. Per altra banda, aquells que estudien la població pediàtrica no sempre diferencien entre grups d'edat, molts són en població asiàtica i no caucàsica, no tenen en compte el règim de dosificació actual o bé no especifiquen les característiques del MCP de VCZ(158,184,189,201,205–207,210). Malgrat que l'ús del VCZ a pediatria està molt establert des de fa anys, la revisió publicada l'any 2011 a *The Cochrane Library* que comparava l'eficàcia i toxicitat de diferents antifúngics a episodis d'IFI possibles, probables i provades a pediatria(211) no permetia establir diferències entre ells (a excepció de la superioritat de l'ABL per sobre de l'amfotericina convencional, en relació a la nefrotoxicitat), la qual cosa s'atribuïa principalment a la manca d'estudis

de qualitat en aquesta població. Al març de 2016, es va publicar a la revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, una revisió sistemàtica i meta-anàlisi que va acabar incloent 21 estudis sobre el MCP de VCZ, els valors òptims de CP i la seva relació amb l'eficàcia i seguretat(196). Tot i que no és específica de pacients pediàtrics, en aquest article s'evidencia la gran heterogeneïtat d'estudis al voltant de la mateixa temàtica.

Totes les raons aquí exposades van motivar la realització del treball que es presenta més detalladament als següents apartats. Es tracta d'un estudi prospectiu que avalua la variabilitat de les CP, l'efectivitat i la seguretat del tractament de la IFI amb VCZ en la pràctica clínica habitual en pacients pediàtrics de 2 a 12 anys amb la nova recomanació posològica i que presenta unes característiques que aporten un valor afegit a les seves troballes: pacients exclusivament pediàtrics; estratificació segons criteris diagnòstics del grup de consens EORTC/MSG; basat en el règim de dosificació actualitzat; amb un protocol de MCP ben establert; amb recomanacions ben definides de canvi de dosi en cas de CP fora de l'interval terapèutic desitjat; que compleixi amb les definicions d'avaluació precoç i tardana de resposta al tractament del grup EORTC/MSG; amb un registre de comedicació antifúngica; amb registre dels efectes secundaris potencials i amb registre de la medicació amb potencials interaccions. Molt probablement els resultats d'aquest estudi aportaran informació rellevant i més detallada que la que existeix actualment amb els estudis publicats fins a la data d'elaboració d'aquest projecte pel que fa a l'efectivitat i la seguretat del tractament amb el règim de dosificació actual, així com a la variabilitat de les CP de VCZ i a la relació entre les CP del fàrmac i la seva efectivitat i seguretat en aquest grup d'edat.

7. Hipòtesis i objectius

Hipòtesis:

1. Les CP del VCZ mostren una elevada variabilitat amb les noves recomanacions posològiques.
2. Les CP del VCZ es relacionen amb l'efectivitat i amb la seguretat del tractament a pediatria amb les noves recomanacions posològiques.
3. VCZ és efectiu per al tractament de la IFI a pediatria amb les noves recomanacions posològiques.
4. VCZ és segur en el tractament de la IFI a pediatria amb les noves recomanacions posològiques.

Objectiu principal:

1. Avaluar la variabilitat de les CP del VCZ en el tractament de la IFI en la pràctica clínica diària a l'HUVH segons les recomanacions actuals i descriure, si s'escau, l'existència d'una relació potencial entre les CP del fàrmac i la seva efectivitat i seguretat.

Objectius secundaris:

2. Descriure l'efectivitat del VCZ en la pràctica clínica diària a l'HUVH en el tractament de la IFI en pacients pediàtrics de 2 a 12 anys tractats amb aquest fàrmac segons les noves recomanacions posològiques.
3. Descriure la seguretat del VCZ en la pràctica clínica diària a l'HUVH en el tractament de la IFI en pacients pediàtrics de 2 a 12 anys tractats amb aquest fàrmac segons les noves recomanacions posològiques.

8. Pacients i mètodes

Estudi descriptiu prospectiu, observacional i no intervencionista que es desenvolupa des de gener de 2014 fins a agost de 2018 a l'HUVH.

8.1. Consideracions ètiques

Aquest estudi ha estat presentat i aprovat amb data del 31/10/2013 pel Comitè ètic d'investigació clínica de l'HUVH, amb codi: EPA (AMI) 69/2013 (3874). S'entrega un document d'informació per al pacient i familiars (vegeu *Annex 1*) i s'obté el consentiment informat dels representants legals dels pacients inclosos (vegeu *Annex 2*). Tots els procediments realitzats en aquest estudi amb éssers humans estan en conformitat amb les normes ètiques del comitè d'investigació clínica institucional i amb la declaració de Hèlsinki de 1964 i les seves modificacions posteriors(212).

8.1.1. Finançament i declaració de transparència

Aquest treball ha comptat amb el recolzament econòmic de l'empresa Pfizer S.L., que no ha tingut accés a les dades ni als resultats de l'estudi fins a la seva finalització.

Els resultats preliminars d'aquest treball van ser exposats en forma de comunicació oral a la *Jornada de Joves Investigadores del VIII Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica* celebrat a València el març del 2016.

Està previst l'enviament dels resultats d'aquest estudi per a la seva publicació a una revista internacional d'infectologia indexada i amb factor d'impacte, així com la seva divulgació al pròxim congrés de la *European Society of Paediatric Infectious Diseases*.

8.2. Pacients

Inclusió de forma consecutiva dels pacients pediàtrics que compleixin tots els criteris d'inclusió.

Criteris d'inclusió:

- Pacient d'edat entre 2 i 12 anys (ambdós inclosos) amb pes inferior a 50 kg.
- Atenció mèdica a l'HUVH a partir de l'1 de gener de 2014 fins al 31 d'agost de 2018.
- Diagnòstic d'IFI provada, probable o possible segons els criteris diagnòstics del grup de consens EORTC/MSG (vegeu apartat 8.3.1. *Criteris diagnòstics d'infecció fúngica invasiva*).
- Tractament amb VCZ amb una dosificació segons les dosis recomanades actualment per a infants d'aquesta edat (vegeu apartat 8.3.4. *Dosificació inicial de voriconazole*).
- Autorització de la participació en l'estudi per part dels responsables legals del pacient mitjançant la signatura del consentiment informat (vegeu Annex 2).

Criteris d'exclusió:

- Pacient amb infecció fúngica no invasiva: micosis cutànies o mucoses sense angioinvasió, otomicosi, aspergil·loma pulmonar, formes al·lèrgiques d'aspergil·losi (sinusitis aspergil·lar al·lèrgica, aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica) i colonitzacions fúngiques sense afectació clínica.
- Pacient amb IFI en tractament antifúngic que no inclou VCZ.
- Pacient amb micosi endèmica: histoplasmosi, blastomicosi, coccidioomicosi, paracoccidioomicosi, esporotricosi o infecció per *Penicillium marneffe*.
- Rebuig a la participació en l'estudi per part dels responsables legals del pacient.

8.3. Metodologia

Es recullen dades epidemiològiques, clíniques i microbiològiques que inclouen: malaltia de base, categorització diagnòstica d'IFI (provada, probable o possible), estratègia de tractament (empíric o anticipat; primari, de rescat o supressor), dosi de tractament inicial i conseqüents modificacions, CP, durada de tractament, medicació antifúngica associada, comedició amb potencials interaccions, resposta al tractament, registre de potencials efectes secundaris en l'àmbit hepàtic, renal, neurològic, gastrointestinal, oftalmològic i cutani. El seguiment dels pacients es realitza des de l'inici del tractament amb VCZ fins als 6 mesos posteriors a la inclusió de l'últim pacient o bé fins que es produeix el trasllat i seguiment del pacient a un altre centre (després de realitzar l'avaluació de resposta a tractament a l'HUVH).

8.3.1. Criteris diagnòstics d'infecció fúngica invasiva

Els episodis d'IFI es categoritzen com a "IFI provada", "IFI probable" o "IFI possible", d'acord amb les definicions diagnòstiques descrites pel grup de consens EORTC/MSG elaborades al 2008 per a recerca clínica, diagnòstica i epidemiològica(17). Com s'ha comentat, al desembre de 2019 es va publicar una actualització d'aquests criteris(18), posterior a la recollida de dades del nostre treball. Per això, la categorització dels episodis d'IFI i l'anàlisi de dades s'ha realitzat utilitzant els criteris de 2008. Aquesta categorització s'ha revisat posteriorment aplicant les definicions actualitzades.

A continuació es descriuen les definicions de 2008 utilitzades, sense incloure els criteris diagnòstics de criptococcosi, micosis endèmiques importades ni la infecció per *Pneumocystis jirovecii*, ja que no són rellevants per al nostre estudi.

IFI provada

- Demostració d'elements fúngics (filamentosos o levuriformes) mitjançant observació per microscòpia directa, citologia o histopatologia a mostres estèrils obtingudes per aspiració amb agulla o biòpsia. En el cas de la IFI-FF requereix també evidència de dany al teixit afecte.
- Creixement de fong filamentós o fong negre a un cultiu obtingut per procediment estèril d'una localització on existeix evidència clínica o radiològica de procés infecciós. S'exclouen mostres líquides de BAL, cavitat de sins paranasals i mostres d'orina.
- Creixement d'un fong filamentós a l'HC en context de situació compatible amb procés infecciós (excepte en el cas d'*Aspergillus* spp., que habitualment representa una contaminació).

- Creixement de *Candida* spp. o un altre fong levuriforme a sang o a un altre cultiu obtingut per procediment estèril d'una localització on existeix evidència clínica o radiològica de procés infecciós.

IFI probable

Ha de complir els següents criteris (almenys un de cada grup):

- Criteris del pacient:
 - Neutropènia <500 neutròfils/mm³ durant >10 dies, temporalment relacionada amb l'inici de la IFI.
 - Receptor de TPH al·logènic.
 - Teràpia amb corticoides (mínim equivalent a 0,3 mg/kg/dia de prednisona durant >21 dies).
 - Tractaments deplectors de cèl·lules T en els últims 90 dies: ciclosporina, antagonistes del TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept), altres anticossos antimonoclonals (alemtuzumab) o anàlegs de nucleòsids.
 - IDP greu: malaltia granulomatosa crònica, IDC greu.
- Criteris clínics:
 - Infecció del tracte respiratori inferior, excloent diagnòstics alternatius: lesions compatibles a la TC pulmonar.
 - Traqueobronquitis: úlcera, nòdul, pseudomembranes, plaques o escaries observades a la broncoscòpia.
 - Infecció sinusal: sinusitis objectivada a prova d'imatge amb signes o símptomes de dolor localitzat, úlcera nasal amb escara negra o extensió amb afectació òssia.
 - Lesions focals o augment de senyal meníngi a proves d'imatge de SNC.
 - Per candidiasi disseminada: petits abscessos hepàtics o esplènics en forma d'ull de bou o afectació ocular (exsudats a la retina).
- Criteris microbiològics:
 - Proves directes (citologia, microscòpia directa, cultiu) de material no estèril amb observació o creixement de fong filamentós: esput, BAL, raspat o aspirat bronquial, aspirat de sins paranasals mitjançant punció.

- Proves indirectes:
 - Aspergil·losi: detecció de GM en sèrum, plasma, BAL o LCR.
 - IFI-FF diferent de mucormicosi/zigomicosi o criptococcosi: detecció de β -D-glucà en sèrum.

IFI possible: almenys 1 criteri del pacient i 1 criteri clínic, sense complir-se els criteris microbiològics descrits.

8.3.2. Determinació de galactomanà sèric

Es realitzen determinacions seriades de GM en sèrum 2 cops per setmana a aquells pacients considerats d'alt risc d'IFI-FF. S'utilitza el Platelia™ *Aspergillus* Ag (Bio-Rad Laboratories S.A., amb seu a Hèrcules, Califòrnia, Estats Units. Distribució local des d'Alcobendas, Madrid, Espanya), una tècnica de determinació immunoenzimàtica en sandvitx en microplaques per a la detecció de l'antigen GM d'*Aspergillus* en sèrum i en BAL humà. El punt de tall considerat positiu al nostre estudi és de $\geq 0,7$ en una sola mostra o de $\geq 0,5$ a dues mostres consecutives de sèrum i de ≥ 1 en BAL. Pel que fa a altres mostres biològiques, no hi ha un punt de tall clarament establert. Per al GM en LCR, s'aplica un punt de tall de $> 0,5$, encara que en els casos d'aspergil·losi del SNC s'obtenen habitualment valors considerablement superiors. Malgrat s'utilitza en alguns centres i es recomana a les últimes guies, la determinació de GM a biòpsies no està estandarditzada ni existeixen punts de tall ben definits. Com que a l'HUVH es disposa de PCR per a detecció d'*Aspergillus* spp. en aquest tipus de mostres, no es realitza de forma rutinària la determinació de GM en biòpsies a favor de la PCR.

8.3.3. Definició de l'enfocament terapèutic

A continuació es defineixen les principals estratègies de tractament utilitzades a l'estudi i escollides pel metge responsable del pacient amb assessorament de l'equip d'infectologia pediàtrica.

Estratègia de tractament segons el moment d'inici de tractament de la IFI:

- **Tractament empíric:** tractament de la infecció en pacient amb sospita clínica, sense evidència microbiològica identificada.
- **Tractament anticipat:** tractament de la infecció establerta sense evidència clínica de malaltia, guiat per troballes de laboratori o radiològiques.
- **Tractament dirigit:** tractament de la infecció un cop establert el diagnòstic etiològic en els diferents graus de certesa.

- **Tractament de manteniment o supressor:** tractament de la infecció un cop superada la fase aguda i comprovada l'estabilitat clínica després del tractament inicial, que es manté habitualment fins que la condició d'immunosupressió desapareix, amb l'objectiu de prevenir la recidiva.

Ús del VCZ en funció de les pautes de tractament d'IFI utilitzades en el moment d'inici del fàrmac:

- **Tractament primari:** tractament inicial de la infecció, sense que el pacient hagi rebut tractament previ per a fong filamentós en l'episodi actual.
- **Tractament de rescat:** tractament de la infecció en pacients que no responen o bé no toleren el tractament antifúngic inicial.

8.3.4. Dosificació inicial de voriconazole

La dosi inicial de VCZ i la via d'administració s'estableixen en base a les directrius actuals i les recomanacions del fabricant per a aquest grup d'edat(91).

Infants (de 2 a 11 anys) i adolescents joves (de 12 a 14 anys amb pes <50 kg):

	Via intravenosa	Via oral
Dosi de càrrega (primeres 24 h)	9 mg/kg cada 12 h	No es recomana
Dosi de manteniment (després de les primeres 24 h)	8 mg/kg cada 12 h	9 mg/kg cada 12 h (dosi màxima inicial de 350 mg cada 12 h)

Es recomana iniciar el tractament per via IV i només s'hauria de considerar el règim oral després d'una millora clínica significativa. Les recomanacions posològiques per VO en nens estan basades en assajos clínics en què es va administrar Vfend® en forma de pols per suspensió oral. La bioequivalència entre comprimits i suspensió no s'ha investigat. Per tant, segons fitxa tècnica, en nens de 2 a 11 anys d'edat es recomana utilitzar la suspensió oral. En tots els casos es registra la via d'administració de VCZ.

8.3.5. Monitoratge de concentracions plasmàtiques. Interval terapèutic

Es determinen les concentracions vall del fàrmac (30 minuts abans d'administrar la dosi del matí) mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució amb detector de fluorescència(199,200). Es realitza un tractament preanalític a cada mostra, previ a la cromatografia, que consisteix en precipitació i desproteïnitació del sèrum o plasma. El sobrenedant s'injecta al cromatògraf i el resultat obtingut

correspon al VCZ total present a la mostra. El preu d'aquesta determinació segons els catàleg de proves de l'Institut Català de la Salut és de 30 euros per cada determinació.

El límit inferior de quantificació de CP, definit com la concentració mínima de VCZ que pot ser quantificada en una mostra plasmàtica amb una precisió del voltant del 20%, és de 0,2 mg/L. Les determinacions per sota d'aquest valor es registren com a 0 mg/L.

Les CP es monitoren amb una mostra de sèrum entre el segon i el setè dia de tractament (idealment el cinquè dia) i, posteriorment, un cop per setmana a partir de la segona setmana.

Interval terapèutic: en aquest estudi es consideren adequades unes CP de VCZ entre 1 i 5,5 mg/L (ambdós valors inclosos), independentment de la localització de la infecció.

8.3.6. Correcció de dosi

Els ajustaments de la dosificació es basen en la resposta clínica, la tolerància al tractament i les CP del fàrmac. Quan les CP de VCZ no es troben a l'interval terapèutic desitjat, es realitza per part de la UPIIP una recomanació d'ajustament de la dosi administrada segons les següents pautes:

- CP pre-dosi inferior a 1 mg/L: augment del 50% de la dosi diària.
 - En cas d'augment de dosi en 2 o més ocasions consecutives sense aconseguir les CP desitjades: augment del 50% de la dosi diària, ajustant la freqüència d'administració de cada 12 hores a cada 8 hores.
- CP pre-dosi per sobre de 5,5 mg/L: interrupció de l'administració del VCZ durant 24 hores, seguit d'una disminució del 50% de la dosi diària.
 - En cas d'aparició d'EA atribuïts al VCZ considerats molt rellevants per part del clínic responsable: interrupció de l'administració del VCZ fins que la CP torni a estar dins de l'interval terapèutic desitjat o bé fins que l'EA es consideri controlat. En aquests casos es recomana una nova determinació de CP entre el tercer i el cinquè dia de l'aparició de l'EA. Posteriorment, reinici del VCZ amb una disminució del 50% de la dosi diària.

8.3.7. Seguretat

El tipus i la gravetat dels EA potencialment relacionats amb el VCZ són monitorats durant tot l'estudi. Els EA que es registren activament en aquest estudi són hepàtics, gastrointestinals, renals, visuals, neurològics i cutanis. L'anàlisi de les dades es realitza seguint la classificació de gravetat d'EA de la

taula CTCAE v5.0 (November 27, 2017) del U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute(213).

S'efectua una exploració física completa i una anàlisi que avalua la funció renal i hepàtica a l'inici de tractament i després amb una freqüència, com a mínim, setmanal. Aquesta anàlisi setmanal inclou el valor d'alanina aminotransferasa (ALT), GGT, fosfatasa alcalina (FALC), bilirubina total (BBT), creatinina i albúmina. Els valors de normalitat considerats en cadascun dels paràmetres són els següents: ALT <41 UI/L; GGT <61 UI/L; FALC <301 UI/L; BBT <1,1 mg/dL; Creatinina < 0,8 mg/dL; Albúmina ≥3,5 mg/dL.

Es registra l'anàlisi immediatament anterior a l'inici del tractament amb VCZ (l'anomenem anàlisi basal) per a objectivar les alteracions presents abans de l'inici del tractament. Es registra també si existeix administració de ciclosporina o tacrolimus de forma concomitant al VCZ i aquests casos s'exclouen de l'anàlisi de toxicitat renal per la seva potencial nefrotoxicitat i les interaccions amb VCZ.

Es classifiquen com a possiblement relacionades amb el VCZ aquelles alteracions que no estan presents a l'anàlisi basal, o, en cas d'existir alteracions a l'anàlisi basal, es consideren possiblement relacionades amb el VCZ aquelles que fan augmentar el seu valor durant el tractament seguint els criteris definits a la taula americana esmentada anteriorment. Es consideren "toxicitat no valorable" aquells casos en què no es disposa del valor de la CP, i "toxicitat no atribuïble al VCZ" els casos en què no es compleixen els criteris de toxicitat definits a la taula.

Els EA neurològics, gastrointestinals, visuals i cutanis s'avaluen amb l'exploració física i l'anamnesi durant el període de tractament i a les visites de seguiment. En pacients menors de 5 anys o bé considerats incapaços de referir canvis en l'agudesa visual o en la percepció dels colors, s'examina la capacitat de fixació de la mirada. En cas de sospita o dubtes sobre algun EA visual se sol·licita una avaluació per part de la unitat d'oftalmologia pediàtrica per a detallar les troballes i realitzar-ne seguiment.

En cas d'aparició d'EA atribuïts al VCZ considerats molt rellevants per part del clínic responsable es recomana la interrupció de l'administració del VCZ fins que l'EA es consideri controlat. En aquests casos es recomana una nova determinació de CP al 3r-5è dia de l'aparició de l'EA. Posteriorment, es pot reiniciar el VCZ amb una disminució del 50% de la última dosi diària.

Per altra banda, es registren com a variables d'interès el valor de les CP de VCZ i la via d'administració del VCZ, amb l'objectiu d'estudiar si poden influir en l'aparició d'EA. Amb el mateix propòsit es

registren altres variables secundàries com l'administració concomitant d'omeprazole o de tractament antifúngic combinat, la presència d'hipoalbuminèmia o l'edat del pacient.

8.3.8. Interaccions i influències en les concentracions plasmàtiques de voriconazole

Es registra la comedicació que podria alterar de forma significativa les CP de VCZ segons fitxa tècnica(91): carbamazepina, fenobarbital, efavirenz, rifabutina, rifampicina, ritonavir, herba de Sant Joan, fluconazole i fenitoïna. Aquests casos no s'inclouran a l'anàlisi estadística quan s'estudiï la relació entre dosi diària de VCZ i CP.

Tot i que no es considera necessari ajustar la dosi de VCZ en pacients en tractament amb omeprazole, aquest pot augmentar les CP de VCZ(91,214). Per aquest motiu, es registra també l'administració d'omeprazole i s'avalua si existeix alguna diferència en les CP de VCZ en els pacients que el reben.

S'anota també si existeix administració de ciclosporina o tacrolimus de forma concomitant al VCZ, ja que aquest últim pot augmentar de forma significativa les CP d'aquests immunosupressors, produint toxicitat renal. En conseqüència, aquests casos s'exclouen de l'anàlisi de toxicitat renal.

Per altra banda, es registra també el valor de la CRP com a signe indirecte d'inflamació sistèmica, amb l'objectiu d'estudiar si aquesta inflamació pot tenir influència en les CP de VCZ. Aquesta s'ha separat en 2 categories, utilitzant el mateix punt de tall del treball de Wanroy et al.(215), que és la publicació al respecte amb una mida mostral més elevada: es considera nul·la o lleu elevació un valor de CRP menor o igual a 4 mg/dL (≤ 40 mg/L) i elevació considerable si és superior a 4 mg/dL.

Finalment, es registra el valor de l'albumina plasmàtica per a examinar si aquesta pot tenir influència en el valor de les CP i/o en l'aparició d'EA. Es considera normal un valor d'albumina $\geq 3,5$ mg/dL.

8.3.9. Efectivitat

Per a l'anàlisi d'efectivitat del tractament s'inclouen només aquells episodis d'IFI catalogats com a provats o probables, seguint les recomanacions del document de criteris de resposta definits pel grup de consens EORTC/MSG al 2008(116). Aquesta anàlisi s'efectua només en aquells casos en què el tractament amb VCZ s'ha iniciat com a tractament empíric, anticipat o dirigit, ja sigui com a tractament primari o de rescat. S'exclouen d'aquesta anàlisi els casos en què el tractament amb VCZ s'ha iniciat com a tractament supressor o com a profilaxi secundària.

Es realitza una avaluació clínica, microbiològica i/o per tècniques d'imatge d'aquesta resposta en 2 moments, segons el tipus de fong i segons les recomanacions del document de criteris de resposta definits pel grup EORTC/MSG(116):

- Avaluació precoç: a les 4 setmanes d'inici del tractament en cas d'IFI-FL o bé a les 6 setmanes en cas d'IFI-FF.
- Avaluació tardana: a les 12 setmanes d'inici del tractament en totes les IFI.

En la CI, l'avaluació es basa en criteris microbiològics, així com clínics i radiològics. L'avaluació microbiològica consisteix en realitzar un HC qualitatiu extret de sang perifèrica cada 48 hores fins a la desaparició de la febre i fins que es disposi d'un o més HC seriats negatius, amb l'objectiu d'establir el moment d'aclariment de la candidèmia. Durant el seguiment també es realitzen cultius de mostres accessibles en funció de la localització de la candidiasi en la mesura del possible, com LCR en cas de meningitis o cultiu de líquid sinovial en cas d'artritis. L'avaluació per tècniques d'imatge en la CI consisteix en realitzar un estudi d'extensió mitjançant ecografia abdominal i ecocardiografia transtoràcica.

En el cas d'IFI-FF, l'avaluació es fonamenta en l'evolució radiològica (a més de la clínica i microbiològica), que es tradueix al nostre estudi en la realització d'una TC pulmonar en tots els casos, afegint una TC de sins o de SNC segons l'afectació inicial i l'evolució clínica.

Es categoritza la resposta al tractament com a "resposta completa", "resposta parcial", "malaltia estable", "progressió de la malaltia" o "mort", segons les definicions de resposta al tractament aprovades pel grup EORTC/MSG(116), que s'adjunten en forma de 3 taules al final d'aquest mateix apartat. S'analitza la resposta en forma d'èxit o fracàs del tractament en funció d'aquestes definicions en el moment de l'avaluació precoç i tardana. Es consideren "èxit de tractament" aquells casos en què la resposta és completa o parcial i "fracàs del tractament" la resta de casos (malaltia estable, progressió de la malaltia o mort, independentment de la causa de la mort).

S'analitza també la supervivència a les 12 setmanes de l'inici del tractament amb VCZ. D'altra banda, es registra la supervivència global i l'evolució d'aquests pacients als 6 mesos, tenint en compte que les característiques i les comorbiditats que presentin poden suposar un biaix en la interpretació dels resultats.

Durant el període de tractament es registra la medicació antifúngica (dosi, inici, final) que coexisteix amb el VCZ, per tal de poder fer una anàlisi d'efectivitat separant els pacients que reben monoteràpia amb VCZ d'aquells que reben tractament combinat amb més d'un antifúngic.

Finalment, es registra la realització de cirurgia com a tractament de la IFI, amb l'objectiu de comparar l'efectivitat del tractament estrictament mèdic amb el tractament mèdic i quirúrgic.

Taula 4. Criteris generals de resposta al tractament antifúngic segons EORTC/MSG consensus group, 2008

Font: 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.

Resposta	Criteris
Èxit de tractament	
Resposta completa	Supervivència durant el període d'observació predeterminat, resolució de tots els signes i símptomes atribuïbles a la malaltia i de les alteracions radiològiques i evidència microbiològica d'erradicació de la malaltia
Resposta parcial	Supervivència durant el període d'observació predeterminat, millora dels signes i símptomes atribuïbles a la malaltia i de les alteracions radiològiques i negativització de cultius o reducció de la càrrega de fongs, valorat amb un marcador de laboratori quantitatiu i validat
Fracàs de tractament	
Resposta estable ^a	Supervivència durant el període d'observació predeterminat amb escassa o nul·la millora de la simptomatologia atribuïble a la malaltia, sense evidència de progressió, en base a criteris clínics, radiològics i micològics
Progressió de la IFI	Evidència de progressió de la malaltia fúngica en base a criteris clínics, radiològics i micològics
Mort	Mort durant el període d'observació predeterminat, independentment de la causa de mort

^aEn algunes IFI (p.ex. IFI per fong filamentós), l'estabilització de la pròpia IFI durant els períodes d'immunosupressió greu proporciona evidència de l'eficàcia del tractament i pot ser un objectiu terapèutic raonable a curt termini fins que es produeixi una recuperació immune.

Taula 5. Resposta al tractament antifúngic en pacients amb CI segons EORTC/MSG consensus group, 2008

Font: 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.

Resposta	Criteris
Èxit de tractament	
Resposta completa	Supervivència i resolució de tots els signes i símptomes atribuïbles a la malaltia; més:
	Negativització dels HC en el cas de la candidèmia; més:
	Negativització dels cultius de llocs infectats si són accessibles (p.ex. LCR)
	Si els cultius addicionals no són factibles (p.ex. en CI amb afectació d'òrgans viscerals), la supervivència i la resolució de tots els símptomes i signes atribuïbles a la malaltia i la resolució radiològica es poden equiparar a una resposta completa
Resposta parcial	Supervivència i millora dels signes i símptomes atribuïbles a la malaltia ^a ; més:
	Negativització dels HC en el cas de la candidèmia; més:
	Negativització d'altres cultius de llocs infectats si són accessibles (p.ex. LCR)
	Si els cultius addicionals no són factibles, la supervivència i la resolució dels símptomes i signes atribuïbles a la malaltia i la millora o estabilització radiològica es poden equiparar a una resposta parcial ^b
Fracàs de tractament	
Resposta estable	Supervivència amb escassa o nul·la millora dels signes i símptomes atribuïbles a la malaltia; més:
	HC o cultius d'altres mostres estèrils persistentment positius per a <i>Candida</i> spp.; o bé:
	Si els cultius addicionals no són factibles, l'estabilitat radiològica es pot equiparar a una resposta estable ^b
Progressió de la CI	HC o cultius d'altres mostres estèrils persistentment positius per a <i>Candida</i> spp. amb un empitjorament dels signes i símptomes de la malaltia (p.ex. xoc sèptic, progressió de la candidiasi cutània hematògena...); o bé:
	Deteriorament clínic amb aparició de nous focus de CI o amb empitjorament radiològic de les lesions preexistents
Mort	Mort durant el període d'observació predeterminat, independentment de la causa de mort

Nota: El període mínim d'observació és de 4 setmanes des de l'inici del tractament. La raó d'aquest període mínim d'avaluació és poder detectar recidives. La recaiguda, generalment, requereix un resultat positiu d'un HC o cultiu d'altres mostres estèrils i no només la recurrència dels signes o símptomes (p.ex. febre) que generalment són inespecífics. En casos concrets amb implicació d'òrgans viscerals (p.ex.: endocarditis, meningitis, retinitis o candidiasi disseminada crònica), es recomana un període d'observació d'almenys 12 setmanes des de l'inici del tractament.

^aLa febre sense focus és la manifestació més comuna de la candidèmia. Tanmateix, ja que la febre pot ser deguda a múltiples causes no relacionades amb la candidèmia, se suggereix que es concedeixi més importància a la negativització dels HC que a la resolució de la febre en l'avaluació de la resposta al tractament. Per tant, l'escenari de febre persistent o recurrent, amb negativització d'HC, s'hauria d'avaluar almenys com una resposta parcial i, per tant, equiparable a una resposta exitosa.

^bA la candidiasi visceral (p.ex. candidiasi hepatoesplènica) amb HC inicialment negatius, la febre persistent pot ser l'únic signe clínic atribuïble de la candidiasi i les anomalies radiològiques poden persistir durant períodes prolongats. En aquestes situacions, la resolució de febre i l'estabilitat radiològica es poden equiparar a una resposta parcial. Altres tècniques de laboratori, com ara la PCR i el β -D-glucà, no han estat validades adequadament com a marcadors de resposta al tractament per a la CI.

Taula 6. Resposta al tractament antifúngic en pacients amb IFI-FF segons EORTC/MSG consensus group, 2008

Font: 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.

Resposta	Criteris
Èxit de tractament	
Resposta completa	Supervivència i resolució de tots els signes i símptomes atribuïbles a la malaltia; més:
	Resolució radiològica de les lesions; l'observació de cicatrius o de canvis post-quirúrgics es pot equiparar a una resposta radiològica completa; més:
	Negativització dels cultius de llocs infectats si són accessibles (p.ex. paladar, sins cranials o lesions cutànies)
Resposta parcial	Supervivència i millora dels signes i símptomes atribuïbles a la malaltia ^a ; més:
	Reducció d'almenys un 25% del diàmetre de les lesions radiològiques; més:
	Negativització dels cultius de mostres de teixits infectats si són accessibles (p.ex. paladar, sins cranials o lesions cutànies)
	En els casos d'estabilitat radiològica (reducció d'un 0%–25% del diàmetre de les lesions), la resolució de tots els signes i símptomes de la malaltia es pot equiparar a una resposta parcial
	En els casos d'estabilitat radiològica, la biòpsia d'un teixit infectat (p.ex. biòpsia pulmonar) sense observació d'hifes i amb cultiu negatiu es pot equiparar a una resposta parcial
Fracàs de tractament	
Resposta estable	Supervivència amb escassa o nul·la millora dels signes i símptomes atribuïbles a la malaltia; més:
	Estabilitat radiològica (reducció d'un 0%–25% del diàmetre de les lesions); o bé:
	Persistència d'observació d'hifes o creixement en cultiu del fong filamentós en mostres de teixits infectats
Progressió de la IFI-FF	Empitjorament de signes o símptomes de la malaltia; més:
	Nous focus d'IFI o empitjorament radiològic de les lesions preexistents; o bé:
	Persistència d'aïllament del fong filamentós en mostres de teixits infectats
Mort	Mort durant el període d'observació predeterminat, independentment de la causa de mort

Nota: El període mínim d'observació és de 6 setmanes en estudis en què es valora un tractament antifúngic primari, però caldria incloure l'anàlisi dels resultats també a la setmana 12 o més tard en una avaluació secundària. Per a estudis en què es valora un tractament antifúngic de rescat, es podria realitzar l'avaluació primària passades 12 setmanes des de l'inici del tractament.

^aL'evidència clara de resposta radiològica (reducció d'almenys un 25% en el diàmetre de les lesions sense aparició de nous focus d'infecció) hauria de tenir més pes que no pas els signes i símptomes de malaltia subjectius, inespecífics o difícils de quantificar. Per tant, en el cas de la pneumònia fúngica, se suggereix que la millora radiològica amb persistència de febre o tos s'hauria de considerar com a resposta parcial. Atès que la millora radiològica s'observa més tard que la millora clínica, especialment si s'utilitza un període d'avaluació a curt termini, se suggereix que l'estabilització radiològica amb resolució de tots els símptomes i signes atribuïbles a la malaltia també s'equipari a una resposta parcial.

8.3.10. Anàlisi estadística

Per a l'anàlisi descriptiva s'utilitzen els següents estadístics descriptius: variables quantitatives (mitjana, mediana, desviació estàndard, mínim i màxim) i variables qualitatives (taules de freqüències absolutes i relatives o taules de contingència).

Per la inferència estadística en l'anàlisi de les dades demogràfiques, clíniques, així com de les CP de VCZ i dels EA es realitzen les proves que es descriuen a continuació.

Per a analitzar la relació entre dues variables qualitatives, es realitza la prova Chi-quadrat o la prova de raó de versemblança, segons el cas.

Per a analitzar la relació entre una variable quantitativa i qualitativa, es realitza la prova de normalitat de Shapiro Wilk.

- En cas que la variable quantitativa segueixi una distribució Normal en cadascun dels grups, es realitza la prova t-test o ANOVA (segons si la variable qualitativa té 2 o més categories) de comparació de mitjanes.
- En cas que la variable quantitativa no segueixi una distribució Normal en cadascun dels grups, es realitza la prova de Wilcoxon o de Kruskal Wallis (segons si la variable qualitativa té 2 o més categories) de comparació de medianes.

Per a analitzar la relació lineal entre dues variables quantitatives, es calcula el coeficient de correlació de Pearson. A partir d'un valor superior a 0,6 (o -0,6, en cas de relació negativa) es considera que comença a haver-hi una relació lineal entre les dues variables. Es completa l'anàlisi amb un gràfic de dispersió entre les dues variables.

Per a la comparació de mitjanes de dosi separant els pacients per edats, es realitza un model de mesures repetides, en què la variable resposta és la dosi i la variable explicativa és l'edat categoritzada en dos grups. En cas de trobar diferències, es reporten les mitjanes estimades i l'estimació de la diferència, amb el corresponent interval de confiança.

Per a analitzar l'efecte de la dosi sobre el valor de les CP, estratificant per grups d'edats, es realitza un model de mesures repetides, en què la variable resposta és el valor de CP i la variable explicativa és la dosi. Això es fa en els dos grups d'edat. En cas de trobar que la relació és estadísticament significativa es reporta la magnitud de l'efecte amb el corresponent error estàndard.

Es realitza una anàlisi multivariant mitjançant una modelització de les variables resposta al tractament a les 4-6 setmanes i 12 setmanes (èxit o fracàs), EA en les diferents categories registrades (presència o absència de l'EA) i interval de CP ($\leq 5,5$ / $> 5,5$), en funció de diferents variables d'interès que es considera que podrien afectar a les variables resposta. En els tres casos la variable resposta és binària o dicotòmica i, per tant, es realitza un model de regressió logística. Es realitza també una modelització de la variable interval de CP en 3 categories (infraterapèutiques, terapèutiques i supraterapèutiques) mitjançant un model multinomial. En tots els casos es parteix d'un model inicial amb totes les variables d'interès i se simplifica mitjançant el mètode *backward* de selecció de variables, fins a arribar a un model simplificat.

Per totes les proves es fixa el nivell de significació al 5%, tot i que també es reporten les proves significatives al 10%.

L'anàlisi estadística s'efectua utilitzant el software: SAS v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

9. Resultats

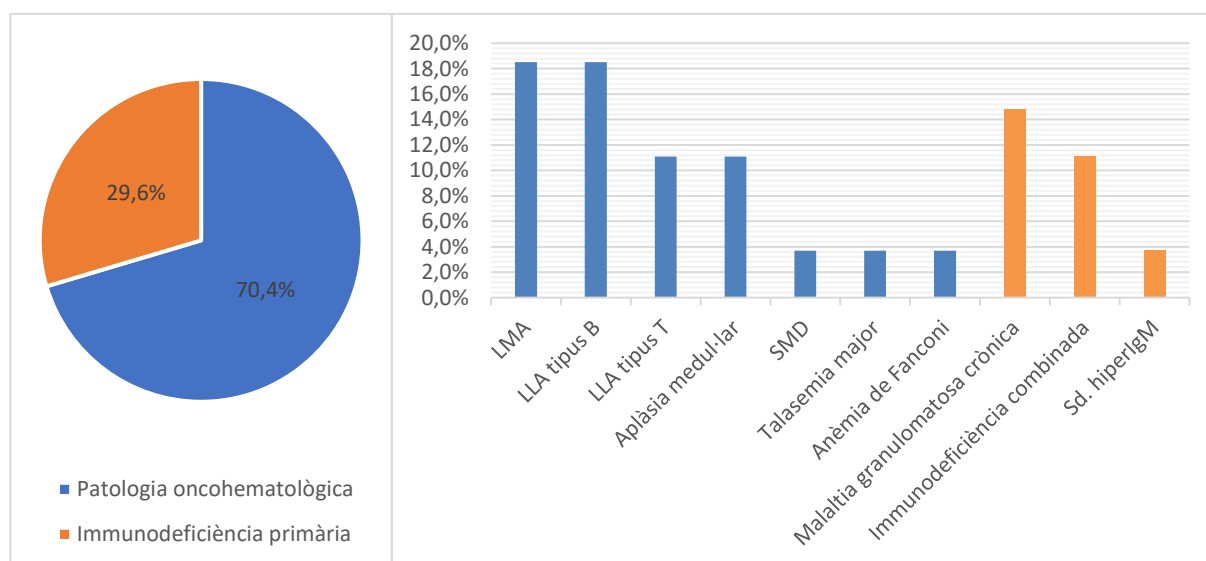
9.1. Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients

Entre l'1 de gener de 2014 i el 31 d'agost de 2018 s'han inclòs, de manera consecutiva, tots els pacients que complien els criteris d'inclusió. A la Taula 7 (pàg. 79) es pot veure un resum de les principals característiques dels pacients; a la primera columna s'inclou la informació del total dels pacients i a la segona columna la informació dels pacients que van tenir episodis d'IFI categoritzats com a IFI provada o probable.

Es tracta de 27 pacients (15 nens, 12 nenes), d'edats compreses entre els 2 i 12 anys, amb una mediana d'edat de 9 anys i amb una mediana de pes de 25 kg (entre 9,3 i 45 kg). L'ètnia predominant és la caucàsica (16 pacients, 59%), seguit de 4 pacients asiàtics, 3 magribins, 3 sud-americans i 1 subsaharià.

Respecte a la patologia de base dels pacients, el grup de malalties oncohematològiques és el més prevalent (19 pacients, 70,4% dels casos) i la resta de pacients patien una IDP (8 pacients, 29,6% dels casos). Les patologies es van distribuir de la següent manera: 5 LMA, 5 LLA de tipus B, 3 LLA de tipus T, 3 aplàsia medul·lar, 1 SMD, 1 talassèmia major, 1 anèmia de Fanconi, 4 malaltia granulomatosa crònica, 3 IDC (1 síndrome Rothmund Thomson, 1 IDC greu lligada a cromosoma X (IL2-RG) i 1 no filiada genèticament) i 1 síndrome d'hiperIgM.

Figura 1. Patologia de base dels pacients



LLA, leucèmia limfoblàstica aguda; LMA, leucèmia mieloblàstica aguda; Sd, síndrome; SMD, síndrome mielodisplàstica.

Dotze pacients (44,4%) presentaven una neutropènia greu (<500 neutròfils/mm³) en el moment de l'inici del tractament amb VCZ. Divuit pacients (66,6%) havien rebut un TPH abans d'iniciar el tractament amb VCZ: 12 al·logènica de donant no emparentat, 6 al·logènica de donant emparentat. D'aquests 18 pacients, 10 havien desenvolupat algun grau de MECH en el moment de l'inici del tractament i 8 van presentar virèmia per CMV durant l'episodi d'IFI.

La distribució d'aquestes dades és força similar si analitzem el subgrup de 18 pacients que han tingut episodis d'IFI catalogades com a provada o probable (vegeu taula següent).

Taula 7. Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients

Pacients		Global (Pacients amb episodis d'IFI provada, probable i possible ⁵)	Pacients amb episodis d'IFI provada i probable
Número de pacients		27 ⁶	18 ⁷
Edat, mediana (mínim-màxim)		9 anys (3-12)	8 anys (3-12)
Pes, mediana (mínim-màxim)		25 kg (9,3-45)	25,5 kg (9,3-43,6)
Sexe	Home	15 (55,6%)	10 (55,6%)
	Dona	12 (44,4%)	8 (44,4%)
Ètnia	Caucàsica	16 (59,3%)	11 (61,1%)
	Asiàtica	4 (14,8%)	3 (16,7%)
	Magribí	3 (11,1%)	2 (11,1%)
	Sud-americana	3 (11,1%)	1 (5,6%)
	Subsahariana	1 (3,7%)	1 (5,6%)
Patologia de base	IDP ¹	8 (29,6%)	6 (33,3%)
	LLA-B	5 (18,5%)	2 (11,1%)
	LMA	5 (18,5%)	5 (27,8%)
	LLA-T	3 (11,1%)	2 (11,1%)
	SMD	1 (3,7%)	1 (5,6%)
	Altres ²	5 (18,5%)	2 (11,1%)
TPH abans d'iniciar VCZ	Sí ³	18 (66,7%)	11 (61,1%)
	No	9 (33,3%)	7 (38,9%)
MECH a l'inici del VCZ	Sí	10 (55,6%)	5 (45,5%)
	No ⁴	8 (44,4%)	6 (54,5%)
Virèmia CMV durant l'episodi	Sí	8 (44,4%)	5 (45,5%)
	No ⁴	10 (55,6%)	6 (54,5%)
Neutropènia a l'inici del VCZ	Sí	12 (44,4%)	7 (38,9%)
	No	15 (55,6%)	11 (61,1%)

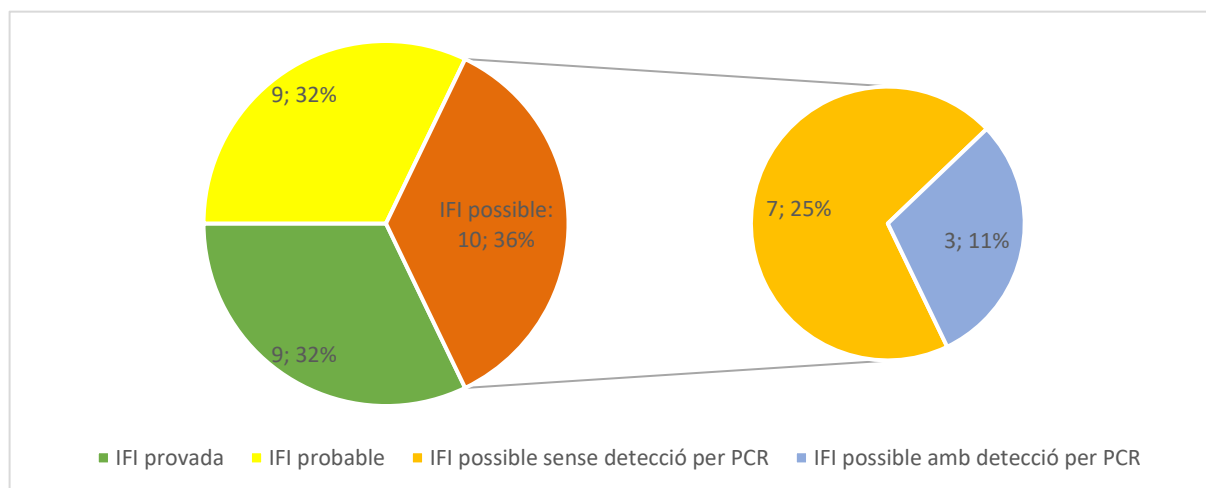
CMV, citomegalovirus; IDP, immunodeficiència primària; IFI, infecció fúngica invasiva; LLA-B, leucèmia limfoblàstica aguda tipus B; LLA-T, leucèmia limfoblàstica aguda tipus T; LMA, leucèmia mieloblàstica aguda; MECH, malaltia de l'empelt contra l'hoste; SMD, síndrome mielodisplàstica; TPH, trasplantament de progenitors hematopoètics; VCZ, voriconazole.

¹4 malaltia granulomatosa crònica, 3 IDC, 1 síndrome hiperIgM; ²3 aplàsia medul·lar, 1 talassèmia major, 1 anèmia de Fanconi; ³12 TPH al·logènica de donant no emparentat, 6 TPH al·logènica de donant emparentat; ⁴S'exclouen els pacients que no van rebre TPH; ⁵Classificació del diagnòstic d'IFI seguint els criteris del grup EORTC/MSG de 2008; ⁶9 pacients amb episodis d'IFI provada, 9 IFI probable i 9 IFI possible; ⁷9 IFI provada, 9 IFI probable.

9.2. Característiques dels episodis d'infecció fúngica invasiva

S'han registrat 28 episodis d'IFI, categoritzats de la següent manera: 9 episodis d'IFI provada, 9 d'IFI probable i 10 d'IFI possible. Un pacient va tenir 2 episodis d'IFI, categoritzats ambdós com a IFI possible. Els episodis d'IFI possible s'exclouen de l'anàlisi d'efectivitat del tractament, tal com s'ha explicat a l'apartat "Pacients i mètodes". Tot i que hi ha 3 episodis d'IFI possible en què es va detectar el microorganisme presumptament responsable per tècniques de PCR, aquests episodis no compleixen els criteris diagnòstics d'IFI provada ni probable del nou consens del grup EORTC/MSG(18) i, per tant, no s'inclouen a l'anàlisi d'efectivitat del tractament.

Figura 2. Episodis d'IFI



IFI, infecció fúngica invasiva; PCR, reacció en cadena de la polimerasa.

A la pàgina següent es pot veure una taula que resumeix les principals característiques dels episodis.

Taula 8. Característiques dels episodis d'IFI

Episodis d'IFI		Global (IFI provada, probable i possible)	IFI provada o probable
Número d'episodis		28 ⁷	18 ¹⁰
Tipus de microorganisme	Filamentós	<i>Aspergillus</i> spp. ¹	15 (53,6%)
		<i>Cladosporium cladosporioides</i>	1 (3,6%)
		<i>Fusarium solani falciforme</i>	1 (3,6%)
Levuriforme	<i>Candida</i> spp. ²	3 (10,7%)	2 (11,1%)
	<i>Trichosporon asahii</i>	1 (3,6%)	1 (5,6%)
No identificat		7 (25%)	-
Localització de la infecció	Disseminada ³		8 (28,6%)
	Pulmonar		18 (64,3%)
	Sinusal		4 (14,3%)
	SNC		3 (10,7%)
	Cutània		3 (10,7%)
	Fungèmia		2 (7,1%)
	Esplènica		2 (7,1%)
	Renal		2 (7,1%)
	Endocarditis		2 (7,1%)
	Altres localitzacions (òssia, cutani-mucosa amb angioinvasió, ocular, hepàtica, retrofaringe, trombosi venosa, parts toves laterocervicals)		1 (3,6%) ⁸
Indeterminada		3 (10,7%)	-
Durada del tractament, mediana (mínim-màxim)		57,5 dies (5-896)	83,5 dies (5-896)
Tipus de tractament	Primari		16 (57,1%)
	De rescat		8 (28,6%)
	Supressor		4 (14,3%)
Estratègia de tractament	Empíric		10 (35,7%)
	Anticipat		7 (25%)
	Dirigit		7 (25%)
	Supressor		4 (14,3%)
Motiu de suspensió del tractament ⁴	Canvi a altre tractament supressor ⁵		13 (50%) ⁵
	Èxitus		6 (23,1%)
	Efectes adversos		5 (19,2%) ⁹
	Decisió facultativa		1 (3,9%)
	CP infraterapèutiques mantingudes		1 (3,9%)
Tractament antifúngic combinat en algun moment de l'episodi ⁶		20 (71,4%)	12 (66,7%)
Durada de tractament antifúngic combinat, mediana (mínim-màxim)		12,5 dies (7-129)	24,5 dies (9-129)
Cirurgia		10 (35,7%)	10 (55,6%)

CP, concentracions plasmàtiques; IFI, infecció fúngica invasiva; SNC, sistema nerviós central.

¹3 *A. fumigatus*, 2 *A. flavus*, 1 *A. nidulans*, 4 *Aspergillus* sp., 5 *Aspergillus* probable per sospita clínica i positivitat de galactomanà; ²1 *C. albicans*, 1 *C. krusei*, 1 *C. lusitaniae*; ³Episodis amb més d'un òrgan afectat, amb la següent agrupació: pulmonar+sinusal, pulmonar+fetge+melsa, pulmonar+SNC+endocarditis+ocular+cutània, pulmonar+SNC+renal, endocarditis+melsa+pàncrees+cutània, pulmonar+SNC+sinusal, pulmonar+renal, pulmonar+retrofaringe+parts toves laterocervicals+trombosi venosa+cutània; ⁴Sobre 26 episodis, ja que 2 casos continuaven en tractament amb VCZ en l'últim seguiment; ⁵10 posaconazole, 2 ABL, 1 fluconazole; ⁶16 VCZ amb ABL, 4 VCZ amb ABL i candines (2 caspofungina, 1 micafungina, 1 anidulafungina); ⁷1 pacient va tenir 2 episodis d'IFI possible; ⁸Cadascuna d'elles; ⁹3 episodis per toxicitat hepàtica, 1 episodi per toxicitat cutània durant el tractament de manteniment, 1 episodi per intolerància gastrointestinal en el seu canvi a VO; ¹⁰9 IFI provada, 9 IFI probable.

Pel que fa a l'etiologia (vegeu Figura 3, a continuació), la major part dels episodis (17, 60,7%) van ser causats per fongs filamentosos, principalment *Aspergillus* spp. (53,6%; 3 *A. fumigatus*, 2 *A. flavus*, 1 *A. nidulans*, 4 *Aspergillus* sp. i 5 *Aspergillus* probable per sospita clínica i positivitat de l'antigen GM), però també es va detectar 1 *Cladosporium cladosporioides* i 1 *Fusarium solani falciforme*. Hi va haver 4 episodis causats per un fong levuriforme (14,3%, 1 *C. albicans*, 1 *C. krusei*, 1 *C. lusitaniae* i 1 *Trichosporon asahii*). Finalment, en 7 episodis (25%) no es va identificar el tipus de microorganisme responsable. Si es tenen en compte només els episodis d'IFI provada o probable, el percentatge de fong filamentós puja al 83,3% dels casos, amb un clar predomini d'*Aspergillus* spp. (72,2% dels casos).

Figura 3. Etiologia de la IFI

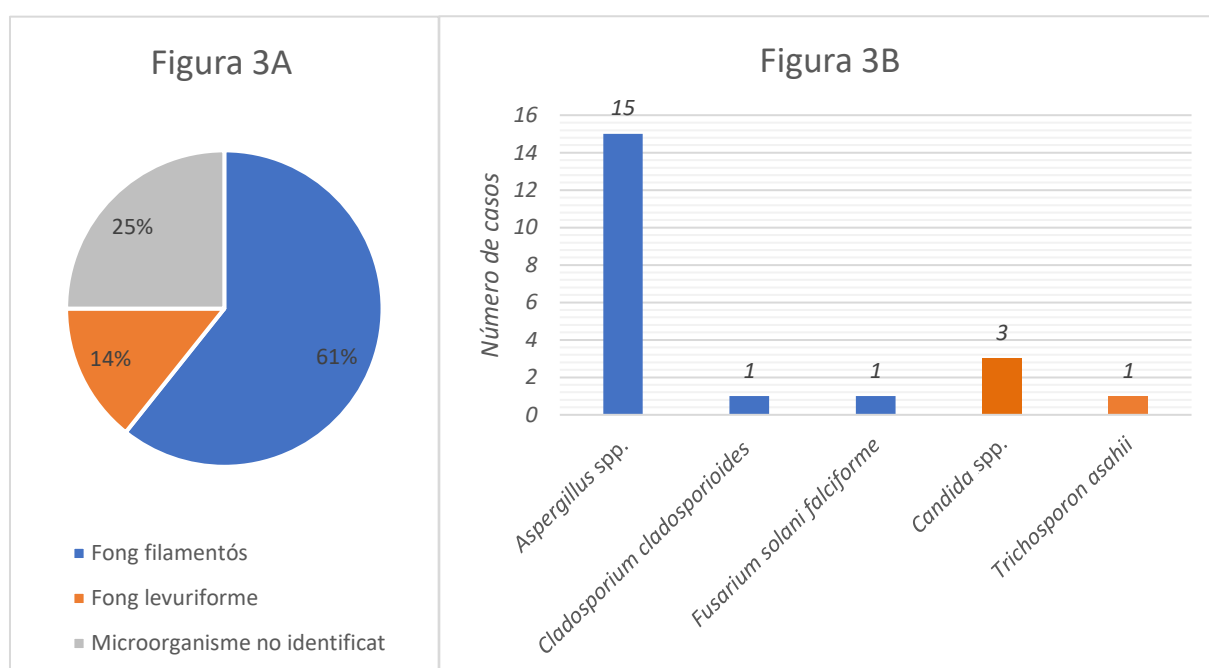


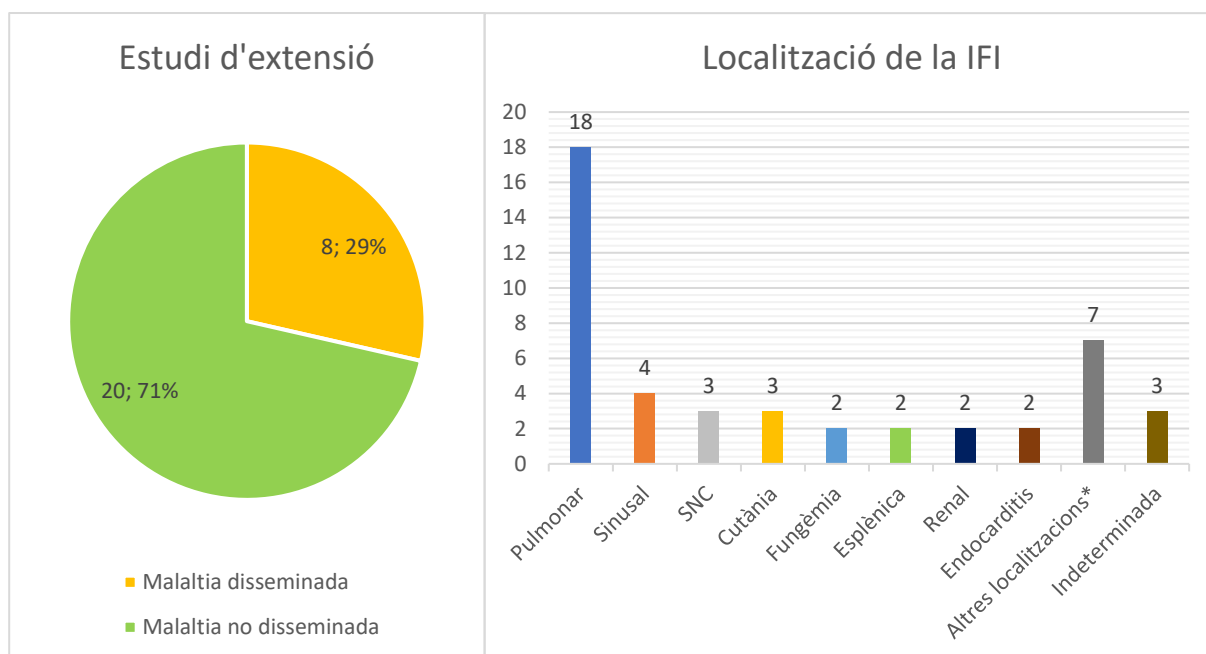
Figura 3A. Etiologia de la infecció incloent tots els episodis. **Figura 3B.** Etiologia de la infecció en els episodis amb microorganisme documentat.

Tenint en compte que hi va haver 8 episodis d'IFI amb afectació a més d'un òrgan (28,6% dels casos), la localització d'infecció més freqüent va ser el pulmó (18 episodis, 64,3%), seguit dels sins cranials (4 episodis, 14,3%), la pell (4 episodis, 14,3%, incloent un episodi amb afectació cutani-mucosa amb angioinvasió) i el SNC (3 episodis, 10,7%). La resta d'afectacions van ser: esplènica (2 episodis, 7,1%), endocarditis (2 episodis, 7,1%), fungèmia (2 episodis, 7,1%), renal (2 episodis, 7,1%), òssia (1 episodi, 3,6%), ocular (1 episodi, 3,6%), hepàtica (1 episodi, 3,6%), retrofaringe (1 episodi, 3,6%), trombosi venosa (1 episodi, 3,6%) i parts toves laterocervicals (1 episodi, 3,6%). En 3 episodis d'IFI possible no es va arribar a determinar la localització de la infecció (vegeu Figura 4, més endavant).

L'afectació dels 8 episodis d'infecció disseminada va ser la següent:

- Episodi 3: pulmonar i sinusal.
- Episodi 4: pulmonar, hepàtica i esplènica.
- Episodi 6: pulmonar, SNC, endocarditis, ocular i cutània.
- Episodi 7: pulmonar, SNC i renal.
- Episodi 14: endocarditis, esplènica, pancreàtica i cutània.
- Episodi 20: pulmonar, sinusal i SNC.
- Episodi 25: pulmonar i renal.
- Episodi 26: pulmonar, retrofaringe, parts toves laterocervicals, trombosi venosa i cutània.

Figura 4. Estudi d'extensió i localització de la IFI



IFI, infecció fúngica invasiva; SNC, sistema nerviós central.

*Altres localitzacions: òssia (1), ocular (1), hepàtica (1), retrofaringe (1), trombosi venosa (1), parts toves laterocervicals (1), cutani-mucosa amb angioinvasió (1).

Tractament amb voriconazole

El VCZ es va utilitzar com a tractament primari en 16 episodis (57,1%) i de rescat en 8 (28,6%). En 4 episodis (14,3%) aquesta diferenciació no és aplicable, ja que es va utilitzar VCZ com a tractament supressor. Aquests últims s'exclouen de l'anàlisi de resposta del tractament, així com els episodis d'IFI possible, tal com s'ha explicat a l'apartat "Pacients i mètodes". A la Taula 10 (pàg. 86), es mostra el detall dels episodis d'IFI provada i probable en què es va realitzar tractament de rescat.

Pel que fa a l'estratègia de tractament més utilitzada en global, predomina el tractament empíric (35,7%, 10 casos), seguit del tractament anticipat (25%, 7 casos) o dirigit (25%, 7 casos) i, en darrer lloc, el tractament supressor (14,3%, 4 casos). Si, en canvi, només es tenen en compte els episodis d'IFI provada i probable, l'estratègia més utilitzada és el tractament dirigit (33,3%, 6 casos) i el tractament anticipat (27,8%, 5 casos), seguit del tractament empíric (22,2%, 4 casos) i el supressor (16,7%, 3 casos).

La durada mediana del tractament en els episodis d'IFI provada o probable va ser de 83,5 dies (5-896) i en el global dels episodis va ser de 57,5 dies (5-896). Dos pacients continuaven en tractament amb VCZ en l'últim seguiment de l'estudi. En els 26 restants, es va suspendre el tractament per diversos motius que es detallen a continuació, per ordre de freqüència:

- Canvi per un altre tractament de manteniment: 13 episodis, 50% dels casos. En 10 episodis es va canviar per posaconazole, en 2 per ABL i en 1 per fluconazole.
- Èxitus: 6 episodis, 23,1% dels casos.
- EA: 5 episodis, 19,2% dels casos. En 3 episodis va ser per toxicitat hepàtica (2 dels quals amb CP supratrapèutiques), 1 episodi per toxicitat cutània durant el tractament de manteniment (amb CP infratrapèutiques) i 1 per intolerància gastrointestinal en el seu canvi a VO (amb CP infratrapèutiques).
- Decisió facultativa (baixa sospita d'IFI, diagnòstic posterior de micobacteriosi disseminada i incompatibilitat amb rifampicina): 1 episodi, 3,9% dels casos.
- CP infratrapèutiques mantingudes: 1 episodi, 3,9% dels casos.

L'ús d'algun altre antifúngic juntament amb VCZ en algun moment del tractament es va dur a terme en un 71,4% dels casos, i la durada mediana de la combinació va ser de 12,5 dies (7-129). La combinació més utilitzada va ser VCZ amb ABL (57,1% dels casos) i en un 14,3% dels casos es va arribar a utilitzar durant alguns dies triple teràpia amb VCZ, ABL i candines (2 casos amb caspofungina, 1 anidulafungina i 1 micafungina). Si ens centrem en les IFI provada o probable, l'ús d'algun altre antifúngic amb VCZ es

va produir en un 66,7% dels episodis (12 casos), amb una durada mediana de 24,5 dies (9-129) (vegeu taula següent).

Taula 9. Episodis d'IFI provada o probable amb tractament antifúngic combinat

Episodi ¹	Diagnòstic	VCZ (dies)	Fàrmac AFC (dies)	Relació temporal AFC amb VCZ	Dia de la 1a CP ≥ 1 mg/L	Comentaris
5	IFI provada <i>C. cladosporioides</i>	81	ABL (80)	Tot el tractament	1	Confirmació diagnòstica el dia 71 del tractament
6	IFI provada <i>A. fumigatus</i>	896	ABL (129) Caspofungina (20) ²	Principi del tractament	7	IFI disseminada greu amb endocarditis i afectació pulmonar, de SNC, cutània i ocular
8	IFI probable <i>T. asahii</i>	239	ABL (29)	Principi del tractament	5	Tractament de rescat
9	IFI probable <i>Aspergillus</i> sp.	323	ABL (12) Caspofungina (106) ³	Principi del tractament	148 ⁴	Primers 129 dies de tractament a un altre centre (inclou tot el tractament AFC) sense MCP de VCZ Primera CP realitzada el dia 140 (infraterapèutica) El dia 148 s'obté CP terapèutica després de l'augment de dosi
11	IFI probable <i>Aspergillus</i> sp.	30	ABL (13)	Principi del tractament	8	-
12	IFI probable <i>Aspergillus</i> sp.	51	ABL (26)	Final del tractament	4, 34 ⁵	AFC afegit després de diverses CP infraterapèutiques repetides
14	IFI provada <i>C. krusei</i>	90	ABL (9)	Principi del tractament	7	Tractament de rescat. Candidiasi disseminada greu amb endocarditis i afectació esplènica, pancreàtica i cutània
18	IFI probable <i>Aspergillus</i> sp.	80	ABL (10)	Principi del tractament	9	-
25	IFI provada <i>Aspergillus</i> sp.	135	ABL (29)	Principi del tractament	22	Tractament de rescat. IFI disseminada greu amb afectació pulmonar i renal Primers 25 dies de tractament a un altre centre (inclou tot el tractament AFC) amb MCP de VCZ setmanal realitzat al laboratori de l'HUVH
26	IFI provada <i>A. flavus</i>	125	ABL (15)	Principi del tractament	9	-
27	IFI provada <i>F. solani falciforme</i>	60	ABL (59) Anidulafungina (54) ⁶	Tot el tractament	3	Tractament de rescat

AFC, antifúngic combinat; ABL, amfotericina B liposomal; CP, concentracions plasmàtiques; HUVH, Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona; IFI, infecció fúngica invasiva; MCP, monitoratge de concentracions plasmàtiques; SNC, sistema nerviós central; VCZ, voriconazole.

¹S'exclouen els episodis en què VCZ es va utilitzar com a tractament supressor; ²Triple teràpia durant els primers 20 dies; ³ABL seguida de caspofungina; ⁴Primers 129 dies de tractament a un altre centre, sense MCP de VCZ; ⁵3 CP infraterapèutiques entre el dia 4 i el 34 de tractament, i també el dia 41; ⁶Triple teràpia durant 54 dies.

Taula 10. Detall dels episodis d'IFI provada o probable amb tractament de rescat

Episodi	Microorganisme	Antifungigrama	Tractament antifúngic previ a VCZ	AFC amb VCZ	Cirurgia de les lesions	Avaluació precoç de la resposta al tractament	Avaluació tardana de la resposta al tractament
1	<i>C. lusitaniae</i>	ABL (1 mcg/ml) ¹ , fluconazole (0,25 mcg/ml) ¹ , VCZ (0,008 mcg/ml) ¹ , caspofungina (0,5 mcg/ml) ¹	ABL + fluconazole	No	No	Resposta parcial	Èxitus no relacionat amb IFI
8	<i>T. asahii</i>	ABL R, fluconazole R, VCZ (1 mcg/ml) ¹ , posaconazole (2 mcg/ml) ¹ , caspofungina R, anidulafungina R, micafungina R	ABL	Sí, ABL	No	Malaltia estable	Malaltia estable
14	<i>C. krusei</i>	ABL S, Fluconazole R, VCZ S, posaconazole R, caspofungina S, anidulafungina S, micafungina S	ABL + anidulafungina	Sí, ABL	Sí ³	Malaltia estable	Resposta completa
25	<i>Aspergillus sp.</i>	ND	ABL ²	Sí, ABL	Sí ⁴	Malaltia estable	Progressió de la malaltia ⁶
27	<i>F. solani falciforme</i>	ABL R, VCZ R, Isavuconazole R, itraconazole R, posaconazole R, caspofungina R, anidulafungina R, micafungina R	ABL + posaconazole	Sí, ABL i anidulafungina	Sí ⁵	Resposta parcial	Resposta parcial ⁷

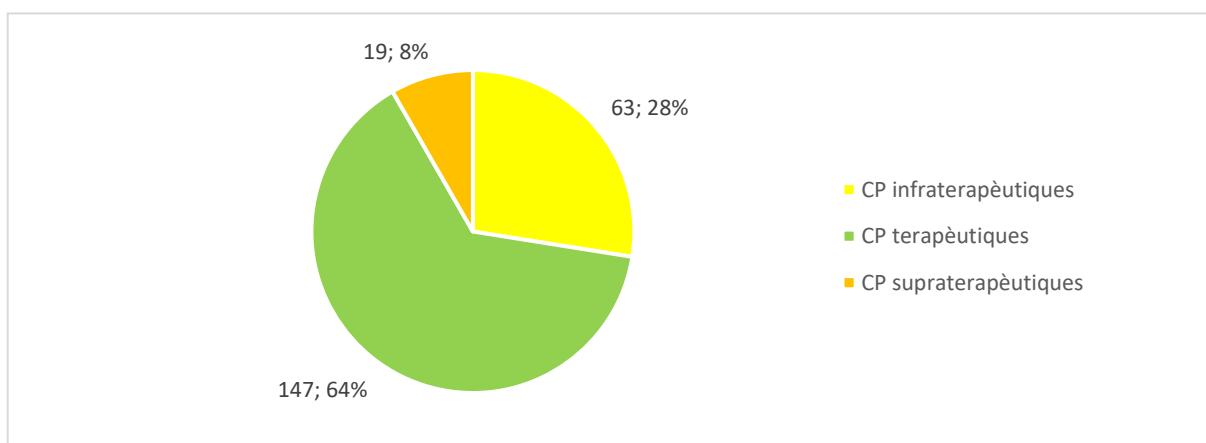
ABL, amfotericina B liposomal; AFC, tractament antifúngic combinat; ND, no disponible; R, resistent; S, sensible; VCZ, voriconazole.

¹No hi ha punt de tall per a aquest fàrmac en aquest microorganisme segons els estàndards de *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) o *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST); ²Inici de tractament a un altre centre; ³Resecció valvular; ⁴Exèresi de nòduls pulmonars; ⁵Excisió de lesió maxil·lar; ^{6,7}Resposta completa als 6 mesos (en el cas de les IFI-FF amb tractament de rescat els criteris EORTC/MSG consideren la possibilitat d'endarrerir la primera avaluació a les 12 setmanes, i per aquest motiu s'afegeix la informació de l'evolució als 6 mesos).

9.3. Monitoratge de concentracions plasmàtiques de voriconazole

S'han realitzat 229 determinacions de CP. Entre aquestes, 147 (64,2%) es trobaven en un rang terapèutic considerat normal (1-5,5 mg/L), 63 (27,5%) estaven al rang infraterapèutic (<1 mg/L) i 19 (8,3%) en el rang supraterapèutic (>5,5 mg/L). Els percentatges varien lleugerament si s'analitza només la primera determinació de CP de cada episodi: 55,6% de CP en rang terapèutic amb 37% de CP infraterapèutiques i 7,4% de CP supraterapèutiques.

Figura 5. Monitoratge de les CP de VCZ



CP, concentracions plasmàtiques.

El percentatge de CP infraterapèutiques va ser superior al principi del tractament respecte a la resta del període de tractament, especialment quan es comparen les CP extretes durant la primera setmana de tractament (43,5% dels valors infraterapèutics) respecte a les determinacions extretes més enllà del setè dia de tractament (25,9% dels valors infraterapèutics) (vegeu Taula 11 i Figura 6, a continuació). Aquesta diferència s'ha considerat marginalment significativa, ja que el valor p és de 0,07. Aquest valor es troba al límit de la significació estadística i marca una tendència que caldria confirmar amb un estudi amb una mostra més gran de pacients.

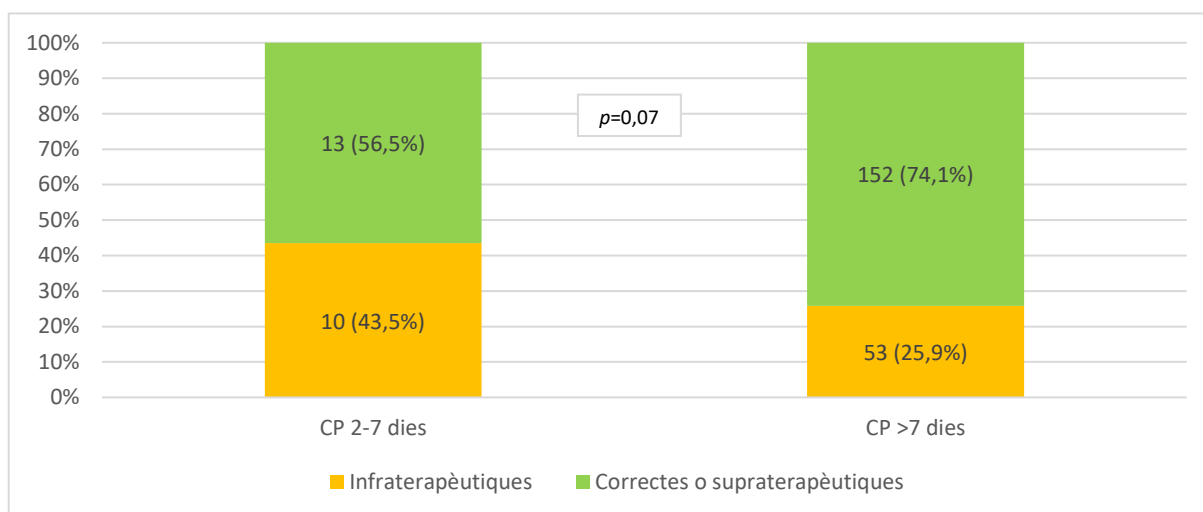
Taula 11. Interval de les CP de VCZ segons el període d'extracció

Interval de CP	1a setmana VS resta de període		p	2 setmanes VS resta de període		p
	2-7 dies	>7 dies		2-14 dies	>14 dies	
<1 mg/L	10 (43,5%)	53 (25,9%)	0,07	14 (34,1%)	49 (26,2%)	NS
≥1 mg/L	13 (56,5%)	152 (74,1%)		27 (65,9%)	138 (73,8%)	
Total ¹	23	205		41	187	

Anàlisi estadístic mitjançant la prova Chi-quadrat.

CP, concentracions plasmàtiques; NS, no significatiu.

¹S'exclou un valor de CP extret el primer dia de tractament per la precocitat de l'extracció.

Figura 6. CP de VCZ la primera setmana VS la resta de període

CP, concentracions plasmàtiques.

La dosi mitjana utilitzada durant el tractament amb VCZ va ser de 18,2 mg/kg/dia (interval entre 3,7 i 52 mg/kg/dia), tenint en compte que es van realitzar canvis de dosificació de VCZ en funció dels valors de les CP i dels EA, tal com s'explica a l'apartat "Pacients i mètodes". En el cas de l'administració per VO la dosi mitjana va ser de 18,9 mg/kg/dia i en el cas de l'administració per via IV va ser de 17,7 mg/kg/dia.

Quan les CP eren terapèutiques, la mitjana de dosi administrada va ser diferent segons el grup d'edat, especialment si se separen els pacients ≤ 7 anys respecte els >7 anys. Aquest va ser el punt en el qual es va observar una diferència més significativa entre els dos grups. Així doncs, si es comparen les dosis mitjanes d'aquests grups d'edat mitjançant un model lineal mixt, **en els casos amb CP terapèutiques la mitjana estimada de dosi per pacients ≤ 7 anys és més elevada (21,01 mg/kg/dia) respecte el grup de >7 anys (16,55 mg/kg/dia), amb una diferència estadísticament significativa de 4,5 mg/kg/dia entre els dos grups (IC95%=[0,582-8,455]; $p=0,02$).** A la Taula 12 es mostren les mitjanes estimades per cada grup d'edat i la corresponent diferència.

Taula 12. Comparativa de dosi segons grup d'edat en els casos amb CP de VCZ terapèutiques

CP terapèutiques		Dosi (mg/kg/dia)				
		Mitjana estimada (error estàndard)	IC95%	Diferència de mitjanes estimada (error estàndard)	IC95%	<i>p</i>
Edat	≤ 7 anys	21,0649 (1,3468)	18,3995-23,7304	4,5183 (1,9889)	0,5819-8,4547	0,02
	> 7 anys	16,5467 (1,4636)	13,6501-19,4433			

Anàlisi estadístic mitjançant model de mesures repetides.

CP, concentracions plasmàtiques; IC, interval de confiança.

A nivell global, no s'ha observat una relació lineal entre la dosi administrada i el valor de les CP, amb un coeficient de correlació de Pearson de 0,02. Per altra banda, **quan s'analitza l'efecte de la dosi de VCZ sobre el valor de les CP separant per grups d'edat, s'observa que en els pacients amb edat ≤ 7 anys hi ha una relació significativa entre les dues variables ($p=0,01$)**. Aquest va ser el punt en el qual es va observar una diferència més significativa entre els grups d'edat. L'estimació de l'efecte és de 0,08, la qual cosa indica que, augmentant una unitat de dosi, augmenta el valor de CP en 0,08 unitats. Això permet afirmar que **hi ha una relació lineal entre la dosi i el valor de les CP en els pacients amb edat ≤ 7 anys** (vegeu taula següent).

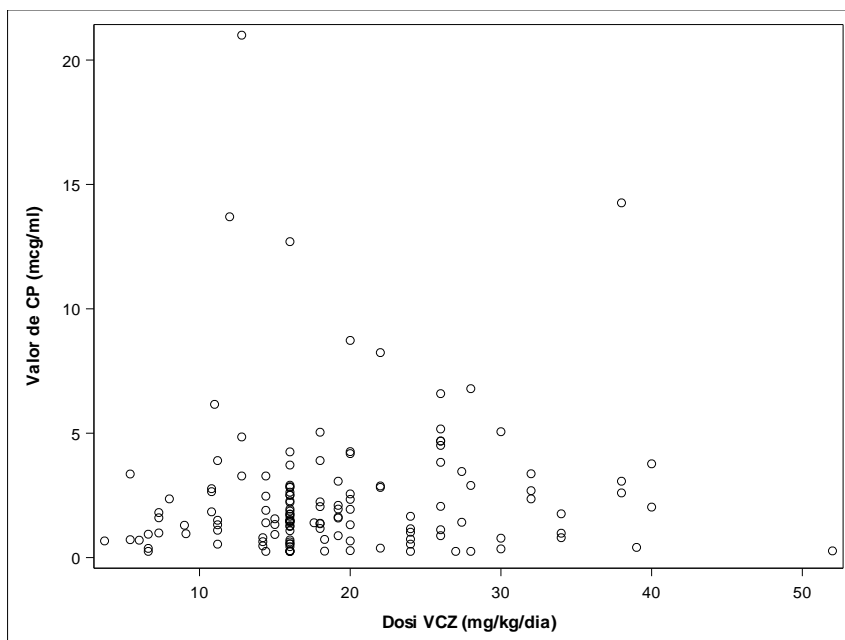
Taula 13. Efecte de la dosi sobre el valor de les CP de VCZ en funció de l'edat

Efecte de dosi sobre el valor de CP		Valor F			Valor p
Grup d'edat	≤ 7 anys	6,22			0,01
	> 7 anys	0,76			NS
Grup d'edat	≤ 7 anys	Efecte estimat	Error estàndard	Valor t	0,01
		0,08146	0,03265	2,49	

Anàlisi estadístic mitjançant model de mesures repetides.

CP, concentracions plasmàtiques; NS, no significatiu.

Figura 7. Relació entre la dosi i la CP de VCZ en el grup d'edat ≤ 7 anys



Nota: per fer aquest gràfic, els valors de CP $< 0,25$ mcg/ml s'han fixat en 0,24, per a que es puguin representar.

Correcció de les concentracions plasmàtiques de voriconazole

Entre les 82 determinacions que es trobaven fora del rang terapèutic desitjat, es va decidir suspendre el tractament en 14 ocasions (17,1%) i canviar la dosificació en 56 casos (68,3%). En 2 d'aquests canvis no es va poder valorar la resposta perquè es va suspendre el tractament abans del següent control de CP. Els canvis de dosi van corregir la CP fins a valors terapèutics en un 63% dels casos (34 de 54 canvis valorables). Entre els canvis de dosificació, la nova dosi es va ajustar estrictament al protocol en un 46,4% dels casos, mentre que en el 53,6% restant, no es va fer per decisió del facultatiu responsable del pacient. Quan s'analitza l'efectivitat en la correcció de les CP de VCZ en funció del compliment del protocol, la correcció es va aconseguir en un 75% dels casos en què es va complir estrictament el protocol (18 de 24 canvis valorables), mentre que en els casos en què no es va seguir, la correcció de dosi es va aconseguir en un 53,3% (16 de 30 canvis), amb una diferència que no és estadísticament significativa ($p=0,12$).

Figura 8. Correcció de les CP de VCZ

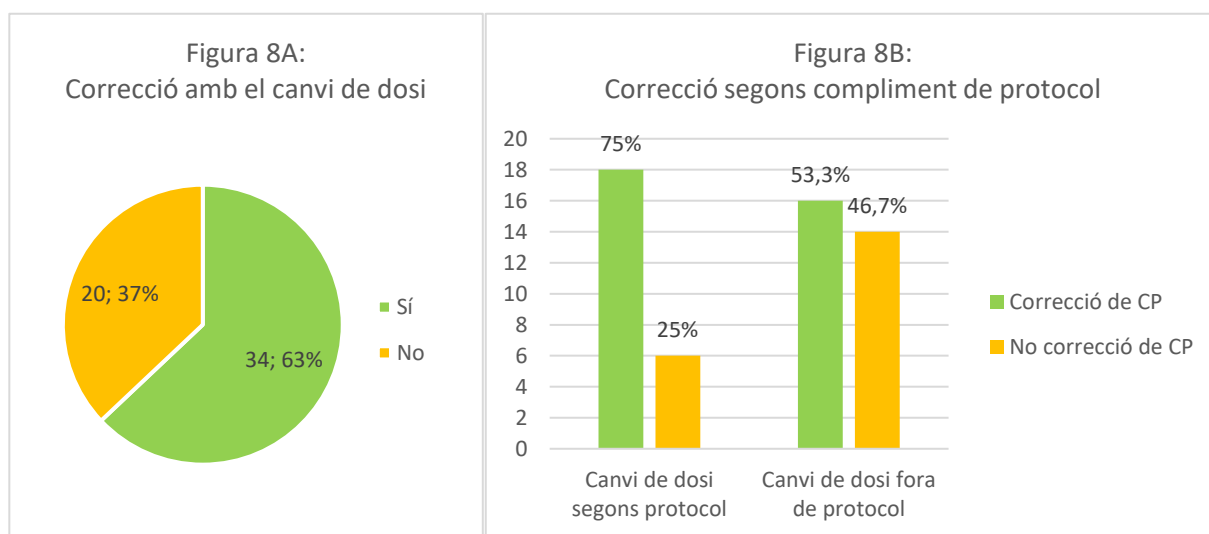


Figura 8A. Correcció de les CP de VCZ després del canvi de dosi. **Figura 8B.** Correcció de les CP de VCZ segons compliment del protocol.

CP, concentracions plasmàtiques; VCZ, voriconazole.

En 12 de les 82 determinacions (14,6%) que es trobaven fora del rang terapèutic desitjat no es va realitzar cap canvi de dosificació de VCZ, ja sigui per la presència d'EA (3 ocasions), per problemes amb la tardança en obtenir el resultat de laboratori (1) o bé per decisió del facultatiu responsable del pacient (8 ocasions, en 4 de les quals les CP es trobaven entre 0,9 i 1, molt propers als límits del rang definit com a terapèutic). Per altra banda, en 19 casos es va decidir canviar la dosi de VCZ tot i tenir unes CP en rang terapèutic, ja sigui per la presència d'EA (11 ocasions) o per decisió del facultatiu

responsable del pacient (8 ocasions, 6 de les quals amb valors de CP entre 1 i 1,5 mg/L o entre 5,2 i 5,5 mg/L, molt properes als límits del rang definit com a terapèutic).

A continuació es mostra una taula que resumeix la relació entre l'interval de les CP i diverses variables considerades d'interès.

Taula 14. Anàlisi de les CP de VCZ durant el tractament

		Concentracions plasmàtiques (mg/L)				p
		Global	<1	1-5,5	>5,5	
Determinacions de CP		229	63 (27,5%)	147 (64,2%)	19 (8,3%)	-
Dosi mitjana (mínim-màxim) ¹		18,2 mg/kg/dia (3,7-52)	18,4 mg/kg/dia (3,7-52)	18,2 mg/kg/dia (5,4-40)	18,1 mg/kg/dia (4,5-38)	NS
Via d'administració	IV	141 (61,6%)	41 (29,1%)	87 (61,7%)	13 (9,2%)	NS
	VO	88 (38,4%)	22 (25%)	60 (68,2%)	6 (6,8%)	
Omeprazole	No	31 (13,5%)	7 (22,6%)	20 (64,5%)	4 (12,9%)	NS
	Sí	198 (86,5%)	56 (28,3%)	127 (64,1%)	15 (7,6%)	
CRP ²	≤4 mg/dL	133 (63,6%)	31 (23,3%)	92 (69,2%)	10 (7,5%)	0,09³
	>4 mg/dL	76 (36,4%)	26 (34,2%)	41 (54%)	9 (11,8%)	
Albúmina plasmàtica	Normal	119 (52%)	28 (23,5%)	83 (69,8%)	8 (6,7%)	0,02
	3-3,4 mg/dL	69 (30,1%)	21 (30,4%)	45 (65,2%)	3 (4,4%)	
	<3 mg/dL	41 (17,9%)	14 (34,2%)	19 (46,3%)	8 (19,5%)	
	Normal	119 (52%)	28 (23,5%)	83 (69,8%)	8 (6,7%)	NS
Baixa	110 (48%)	35 (31,8%)	64 (58,2%)	11 (10%)		
Edat, mediana (mínim-màxim)		7 (3-12)	7 (3-12)	7 (3-12)	8 (6-12)	NS

Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat, excepte a l'anàlisi d'edat en què s'ha realitzat la prova no paramètrica de Kruskal Wallis.

CP, concentracions plasmàtiques; CRP, proteïna C reactiva; IV, intravenosa; NS, no significatiu; VO, via oral.

¹Mitjana de la dosi administrada tenint en compte els canvis en la dosificació inicial en funció dels valors de CP; ²En 20 casos no es va obtenir resultat de CRP; ³Quan s'agrupen les CP en "terapèutiques" VS "no terapèutiques" el valor p és de 0,03.

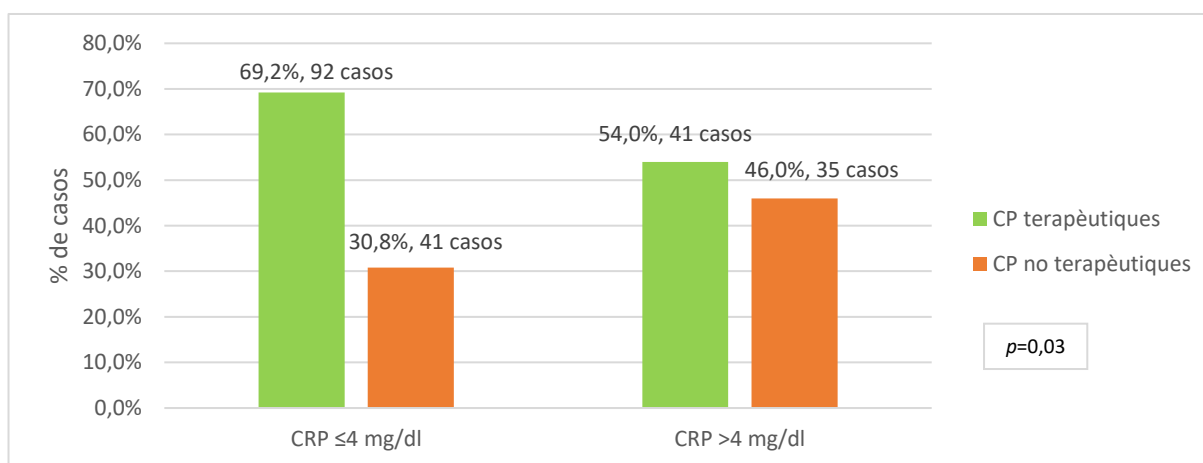
De les 229 determinacions de CP, en el 61,6% dels casos el VCZ s'administrava per via IV i la resta (38,4%) per VO. No s'han trobat diferències estadísticament significatives en l'interval de les CP (infraterapèutic, normal o supraterapèutic) en funció de la via d'administració.

Pel que fa al registre de comedicació que podria afectar a les CP de VCZ, omeprazole és l'únic fàrmac que es va administrar de forma concomitant en la majoria de determinacions de CP. En el 86,5% dels casos (198 de 229 determinacions) s'estava administrant aquest fàrmac de forma simultània al VCZ. No s'han trobat diferències estadísticament significatives en les CP de VCZ en funció de l'administració d'omeprazole.

Tampoc s'han observat diferències estadísticament significatives entre l'edat dels pacients i l'adequació a l'interval de les CP.

Respecte al registre de la CRP, aquesta va presentar nul·la o lleu elevació en el 63,6% dels casos i elevació considerable (>4 mg/dL) en el 36,4% restant. En 20 ocasions no es va obtenir resultat del valor de CRP. S'ha observat una **relació estadísticament significativa entre la nul·la o lleu elevació de la CRP i el millor control de les CP ($p=0,03$)**. Així, quan la CRP era ≤ 4 mg/dL, un 69,2% dels valors de CP van ser terapèutics i un 30,8% no terapèutics, mentre que quan la CRP era >4 mg/dL el percentatge de CP terapèutiques baixava a 54% i el de no terapèutiques pujava a 46% (vegeu figura i taula a continuació). Per altra banda, no s'ha observat una relació lineal entre el valor absolut de la CRP i el valor de les CP, amb un coeficient de correlació de Pearson entre aquestes dues variables de 0,2.

Figura 9. Relació entre la CRP i les CP de VCZ



CRP, proteïna C reactiva; CP, concentracions plasmàtiques.

Taula 15. Relació entre la CRP i les CP de VCZ

		Concentracions plasmàtiques (mg/L)			p
		Global	No terapèutiques (<1, >5,5)	Terapèutiques (1-5,5)	
Determinacions de CP		229 ¹	82 (35,8%)	147 (64,2%)	-
CRP	≤ 4 mg/dL	133 (63,6%)	41 (30,8%)	92 (69,2%)	0,03
	>4 mg/dL	76 (46,4%)	35 (46%)	41 (54%)	

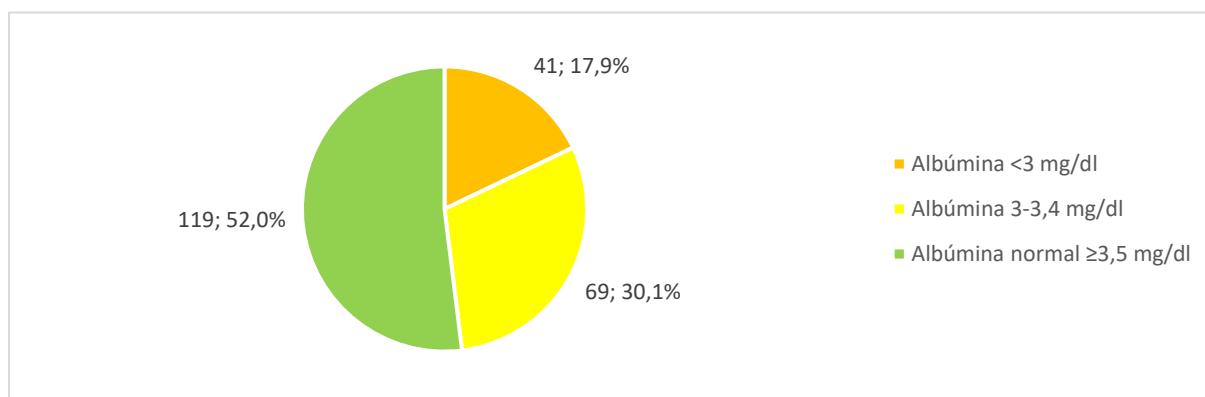
Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat.

CP, concentracions plasmàtiques; CRP, proteïna C reactiva.

¹En 20 casos no es va obtenir resultat de CRP.

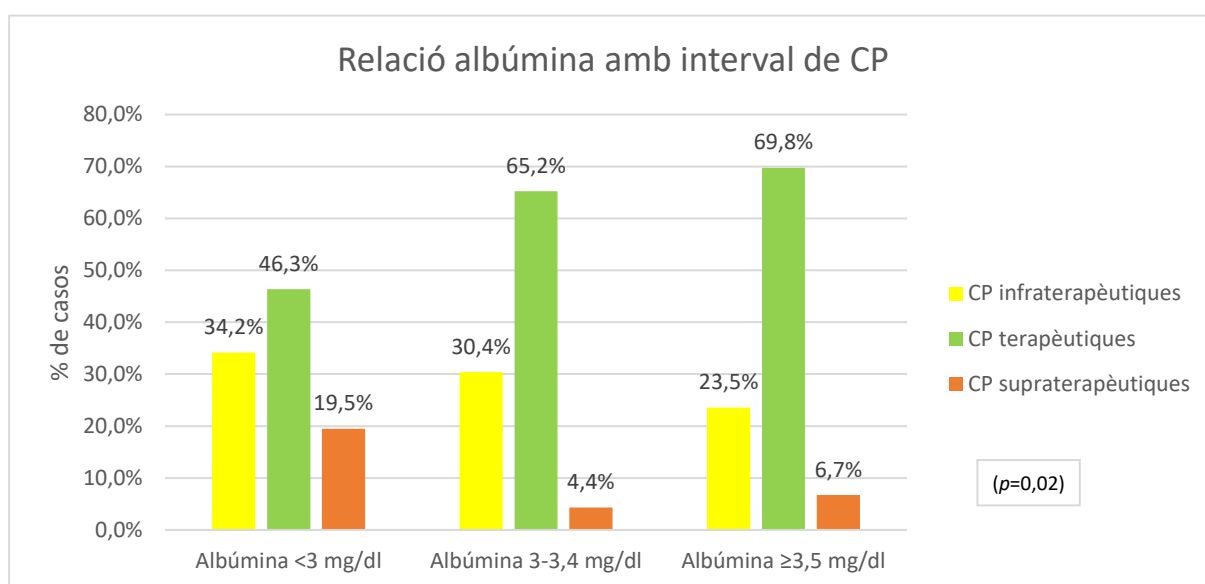
En relació a l'albumina plasmàtica, fins a un 48% dels controls realitzats presentaven algun grau d'hipoalbuminèmia, amb un valor d'entre 3 i 3,4 mg/dL en el 30,1% (69 casos) i menor de 3 mg/dL en el 17,9% (41 casos). En el 52% restant (119 casos) l'albumina era considerada normal, amb valors d'almenys 3,5 mg/dL.

Figura 10. Valors d'albumina plasmàtica objectivats a la nostra cohort



S'ha observat una **relació estadísticament significativa entre l'albumina plasmàtica normal i el millor control de les CP de VCZ, amb un pitjor control i una variabilitat més àmplia especialment en els casos amb hipoalbuminèmia greu (<3 mg/dL) ($p=0,02$)**. Quan l'albumina era normal, un 69,8% dels valors de CP van ser normals, un 23,5% van ser infraterapèutics i un 6,7% van ser supratherapèutics, mentre que quan existia hipoalbuminèmia greu el percentatge de valors de CP normals baixava fins al 46,3% amb un 34,2% de CP infraterapèutics i un 19,5% de CP supratherapèutics.

Figura 11. Relació de l'albumina plasmàtica amb l'interval de CP de VCZ



CP, concentracions plasmàtiques.

Taula 16. Relació de l'albumina plasmàtica amb l'interval de CP de VCZ

		Concentracions plasmàtiques (mg/L)			p
		Global	No terapèutiques (<1 o >5,5)	Terapèutiques (1-5,5)	
Determinacions de CP		229	82 (35,8%)	147 (64,2%)	-
Albumina plasmàtica	Normal	119 (52%)	36 (30,3%)	83 (69,8%)	0,03
	3-3,4 mg/dL	69 (30,1%)	24 (34,8%)	45 (65,2%)	
	<3 mg/dL	41 (17,9%)	22 (53,7%)	19 (46,3%)	
	Normal	119 (52%)	36 (30,3%)	83 (69,8%)	0,068
Baixa	110 (48%)	46 (41,8%)	64 (58,2%)		

Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat.

CP, concentracions plasmàtiques.

Anàlisi multivariant. Modelització de la variable interval de concentracions plasmàtiques en funció de diverses variables d'interès

En l'anàlisi multivariant realitzada mitjançant el model de regressió logística de la variable interval de CP ($\leq 5,5 / > 5,5$ mg/L), incloent totes les variables explicatives d'interès, cap de les variables explicatives ha resultat ser estadísticament significativa. Quan s'intenta simplificar el model tampoc surt cap variable significativa.

Taula 17. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable interval de CP ($\leq 5,5 / > 5,5$ mg/L)

Variabls explicatives	Valor F	Valor p
Via d'administració (IV/VO)	1,02	NS
Albúmina (Normal/Baixa)	0,00	NS
CRP ($\leq 4 / > 4$ mg/dL)	0,75	NS
Tractament antifúngic combinat (No/Sí)	0,06	NS
Omeprazole (No/Sí)	0,40	NS
Edat	0,30	NS

Anàlisi mitjançant model de regressió logística.

CRP, proteïna C reactiva; IV, intravenosa; NS, no significatiu; VO, via oral.

Finalment, es realitza l'anàlisi multivariant mitjançant un model multinomial de la variable interval de CP en 3 categories (infraterapèutiques/terapèutiques/supraterapèutiques). En aquest cas es modelitza la probabilitat de CP terapèutiques respecte la resta (vegeu Taula 18). Cap de les variables explicatives ha estat estadísticament significativa, tampoc quan s'intenta simplificar el model.

Taula 18. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable interval de CP (infraterapèutiques/terapèutiques/supraterapèutiques)

Variabls explicatives	Valor F	Valor p
Via d'administració (IV/VO)	0,24	NS
Albúmina (Normal/Baixa)	1,44	NS
CRP ($\leq 4 / > 4$ mg/dL)	1,88	NS
Tractament antifúngic combinat (No/Sí)	0,00	NS
Omeprazole (No/Sí)	0,14	NS
Edat	0,23	NS

Anàlisi mitjançant model de regressió multinomial.

CRP, proteïna C reactiva; IV, intravenosa; NS, no significatiu; VO, via oral.

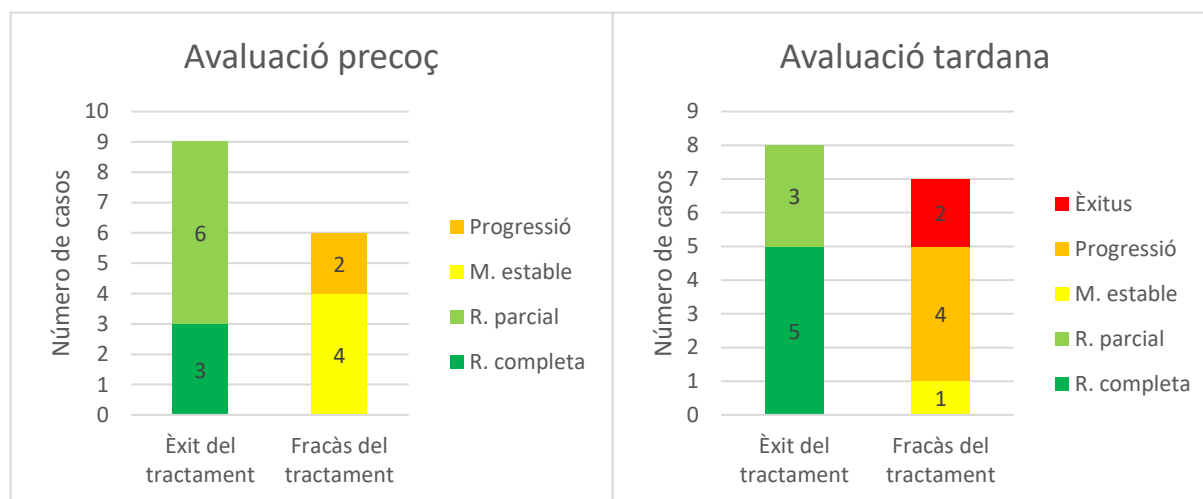
9.4. Evolució dels episodis d'infecció fúngica invasiva

Tal com s'ha explicat a l'apartat "Pacients i mètodes", per estudiar la resposta al tractament s'exclouen els episodis d'IFI possible i aquells en els quals el VCZ es va utilitzar com a tractament supressor, de manera que queden 15 episodis d'IFI provada o probable per a realitzar aquesta anàlisi.

En l'avaluació precoç de la resposta al tractament dels episodis d'IFI provada o probable, un 60% dels casos van ser catalogats com a èxit de tractament (3 episodis amb resposta completa i 6 amb resposta parcial) i un 40% dels casos com a fracàs del tractament (4 episodis amb malaltia estable i 2 amb progressió de la IFI). Si considerem com a èxit l'estabilitat de la malaltia en els casos d'IFI-FF amb immunosupressió greu, l'èxit en l'avaluació precoç de la resposta al tractament puja al 73,3%.

En l'avaluació tardana de la resposta al tractament dels mateixos episodis, el percentatge d'èxit va ser del 53,3%, amb un 33,3% que van tenir una resposta completa i un 20% una resposta parcial. El percentatge de fracàs del tractament va ser del 46,7% (1 episodi de malaltia estable, 4 de progressió de la malaltia i 2 d'èxits no atribuïts a la IFI). Un dels pacients amb fracàs del tractament (6,7% del total) no es va poder avaluar a les 12 setmanes pel mal estat clínic i l'avaluació tardana es va realitzar als 6 mesos. Aquest pacient presentava signes de progressió de la IFI i s'ha inclòs a l'anàlisi de dades.

Figura 12. Avaluació de la resposta al tractament als episodis d'IFI provada i probable



IFI, infecció fúngica invasiva; R., resposta; M., malaltia.

L'evolució dels episodis d'IFI provada o probable en què VCZ es va utilitzar com a tractament primari va ser millor que en els casos en què es va utilitzar com a tractament de rescat (vegeu taula següent i Taula 10, pàg. 86, per al detall de l'evolució en el tractament de rescat).

Taula 19. Evolució dels episodis d'IFI provada o probable segons el tractament primari o de rescat

Tractament amb VCZ	Èxit del tractament en l'avaluació precoç ^{1,2}	Èxit del tractament en l'avaluació tardana ^{1,3}
Tractament primari (10 episodis)	70%	60%
Tractament de rescat (5 episodis)	40%	40% ⁴

VCZ, voriconazole.

¹Es considera èxit de tractament aquells casos en què la resposta és completa o parcial seguint els criteris del grup EORTC/MSG de 2008; ²A les 4 setmanes en IFI-FL, a les 6 setmanes en IFI-FF; ³A les 12 setmanes; ⁴Si endarrerim als 6 mesos l'avaluació tardana de la resposta en els episodis d'IFI-FF en tractament de rescat l'èxit és del 60%.

La supervivència als 6 mesos va ser del 80% entre els episodis d'IFI provada i probable. Els 3 èxits van ser per progressió de la malaltia de base dels pacients i cap d'aquests directament atribuïble a la IFI.

La mediana de seguiment entre els episodis d'IFI provada i probable va ser de 342 dies (56-1.537) i la mediana de seguiment de tots els episodis va ser de 342 dies (9-1.537).

A la taula següent es mostra el detall de la resposta en l'avaluació precoç, tardana i la supervivència en els episodis d'IFI valorats.

Taula 20. Evolució dels episodis d'IFI

Resposta al tractament		IFI provada i probable (N=15) ⁵		Global (N=28)	
Avaluació precoç ¹	Èxit ³	9 (60%) ⁶	Resposta completa	3 (20%)	
			Resposta parcial	6 (40%)	
	Fracàs ⁴	6 (40%)	Malaltia estable	4 (26,7%)	
			Progressió d'IFI	2 (13,3%)	
		Èxitus	-	No aplicable ⁹	
Avaluació tardana ²	Èxit ³	8 (53,3%) ⁷	Resposta completa		5 (33,3%)
			Resposta parcial		3 (20%)
	Fracàs ⁴	7 (46,7%)	Malaltia estable		1 (6,7%)
			Progressió d'IFI		4 (26,7%)
		Èxitus	2 (13,3%)		
Supervivència als 6 mesos		12 (80%)		21 (75%)	
Èxitus atribuït a la IFI/èxitus per totes les causes als 6 mesos		0/3 ⁸		0/7 ¹⁰	
Seguiment, mediana (mínim-màxim)		342 dies (56-1.537)		342 dies (9-1.537)	

IFI, infecció fúngica invasiva.

¹A les 4 setmanes en IFI-FL, a les 6 setmanes en IFI-FF; ²12 setmanes; ³Es considera èxit de tractament aquells casos en què la resposta és completa o parcial seguint els criteris del grup EORTC/MSG de 2008; ⁴Es considera fracàs de tractament aquells casos en què la resposta és en forma de malaltia estable, progressió de la malaltia o èxitus (independentment de la causa de la mort) seguint els criteris del grup EORTC/MSG de 2008; ⁵No s'inclouen en aquestes anàlisis 3 casos en què VCZ es va utilitzar com a tractament supressor; ⁶73,3% si es considera èxit l'estabilitat de la malaltia en IFI-FF amb immunosupressió greu; ⁷60% d'èxit si endarrerim als 6 mesos l'avaluació tardana de la resposta en els episodis d'IFI-FF en tractament de rescat; ⁸3 èxitus per progressió de malaltia de base; ⁹No s'avalua en episodis d'IFI possible; ¹⁰5 èxitus per progressió de malaltia de base, 1 èxitus per toxoplasmosi disseminada (pacient amb 2 episodis previs d'IFI).

9.5. Relació de les concentracions plasmàtiques de voriconazole i altres variables amb l'efectivitat del tractament

Respecte a la influència de les CP de VCZ en la resposta al tractament, s'ha observat una **relació estadísticament significativa entre l'interval de CP i l'èxit del tractament en l'avaluació tardana a les 12 setmanes. En aquells casos amb CP terapèutiques i supraterapèutiques hi ha hagut més èxit de tractament, mentre que en aquells casos amb CP infraterapèutiques hi ha hagut més fracàs de tractament ($p=0,03$)**. Si agrupem les CP terapèutiques amb les supraterapèutiques i les comparem amb les infraterapèutiques la diferència perd significació estadística ($p=0,098$). Aquestes diferències no s'han observat en l'avaluació precoç de la resposta al tractament.

Taula 21. Resposta al tractament en relació a l'interval de CP de VCZ

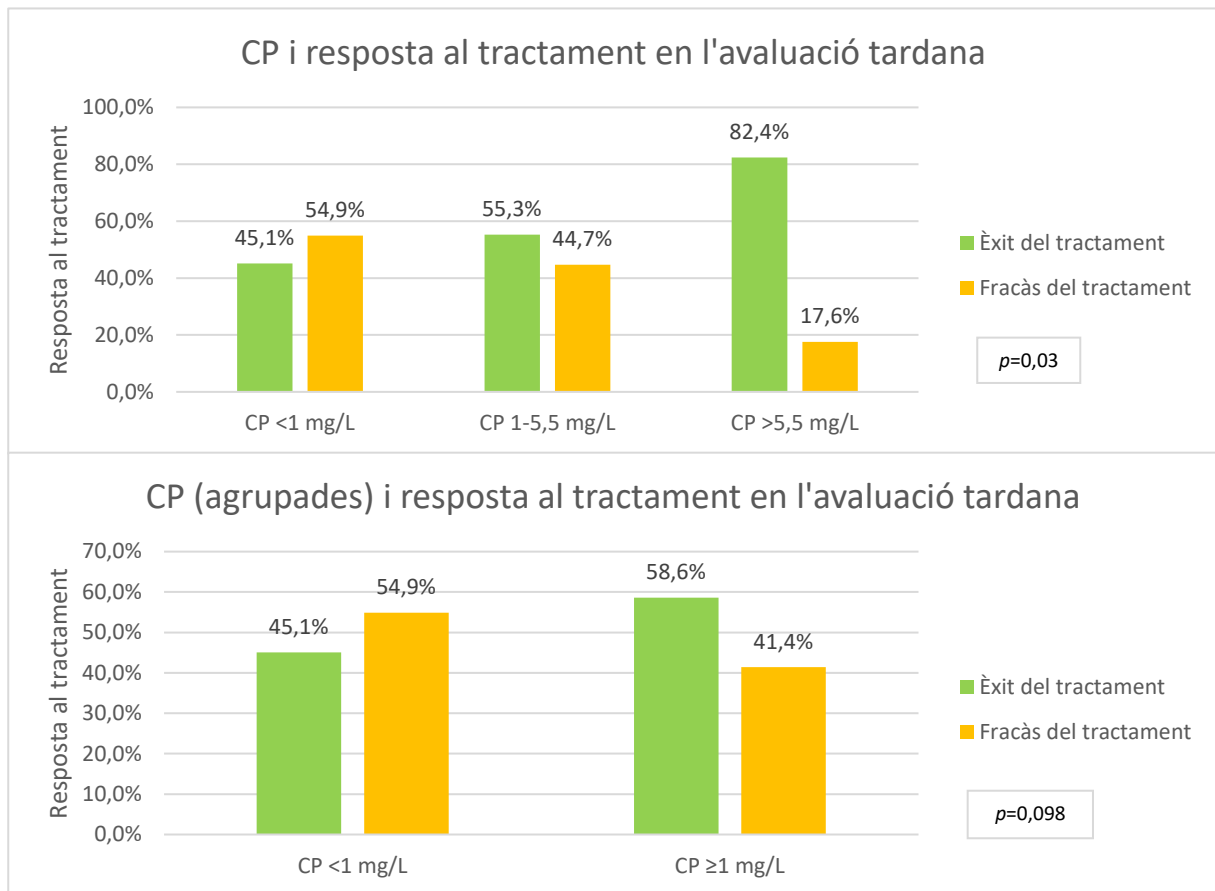
Resposta al tractament ¹		Avaluació precoç		<i>p</i>	Avaluació tardana		<i>p</i>
		Èxit	Fracàs		Èxit	Fracàs	
Concentracions plasmàtiques N=191 ²	<1 mg/L	19 (37,3%)	32 (62,8%)	NS	23 (45,1%)	28 (54,9%)	0,03
	1-5,5 mg/L	40 (32,5%)	83 (67,5%)		68 (55,3%)	55 (44,7%)	
	>5,5 mg/L	6 (35,3%)	11 (64,7%)		14 (82,4%)	3 (17,6%)	
	<1 mg/L	19 (37,3%)	32 (62,8%)	NS	23 (45,1%)	28 (54,9%)	0,098
≥1 mg/L	46 (32,9%)	94 (67,1%)	82 (58,6%)		58 (41,4%)		

Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat.

NS, no significatiu.

¹Avaluada en els episodis d'IFI provada i probable, exclouent 3 episodis en què el VCZ es va utilitzar com a tractament supressor; ²191 determinacions de CP entre els 15 episodis valorables.

Figura 13. Relació entre les CP de VCZ i la resposta al tractament en l'avaluació tardana



CP, concentracions plasmàtiques.

Resposta al tractament en relació a altres variables registrades

A la taula següent es resumeix la relació entre la resposta al tractament i les diverses variables secundàries registrades.

Taula 22. Resposta al tractament en relació a altres variables

Resposta al tractament ¹		Avaluació precoç		p	Avaluació tardana		p
		Èxit	Fracàs		Èxit	Fracàs	
Tipus de microorganisme	Filamentós	8 (66,7%)	4 (33,3%)	NS	7 (58,3%)	5 (41,7%)	NS
	Levuriforme	1 (33,3%)	2 (66,7%)		1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Neutropènia a l'inici del VCZ	No	5 (50%)	5 (50%)	NS	6 (60%)	4 (40%)	NS
	Sí	4 (80%)	1 (20%)		2 (40%)	3 (60%)	
TPH abans d'iniciar VCZ	No	4 (66,7%)	2 (33,3%)	NS	2 (33,3%)	4 (66,7%)	NS
	Sí	5 (55,6%)	4 (44,4%)		6 (66,7%)	3 (33,3%)	
MECH a l'inici del VCZ ²	No	5 (83,3%)	1 (16,7%)	<0,01	5 (83,3%)	1 (16,7%)	NS
	Sí	-	3 (100%)		1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Virèmia CMV durant l'episodi ²	No	3 (50%)	3 (50%)	NS	4 (66,7%)	2 (33,3%)	NS
	Sí	2 (66,7%)	1 (33,3%)		2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Malaltia disseminada	No	8 (72,7%)	3 (27,3%)	NS	5 (45,5%)	6 (54,5%)	NS
	Sí	1 (25%)	3 (75%)		3 (75%)	1 (25%)	
Cirurgia	No	4 (66,7%)	2 (33,3%)	NS	3 (50%)	3 (50%)	NS
	Sí	5 (55,6%)	4 (44,4%)		5 (55,6%)	4 (44,4%)	
Tractament antifúngic combinat ³	No	4 (100%)	-	0,03	3 (75%)	1 (25%)	NS
	Sí	5 (45,5%)	6 (54,5%)		5 (45,5%)	6 (54,5%)	
Edat, mediana (mínim-màxim)		9 (5-11)	8 (3-12)	NS	9 (5-12)	7 (3-12)	NS

Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat, excepte a l'anàlisi d'edat en què s'ha realitzat la prova no paramètrica de Kruskal Wallis.

CMV, citomegalovirus; MECH, malaltia de l'empelt contra l'hoste; NS, no significatiu; TPH, trasplantament de progenitors hematopoètics; VCZ, voriconazole.

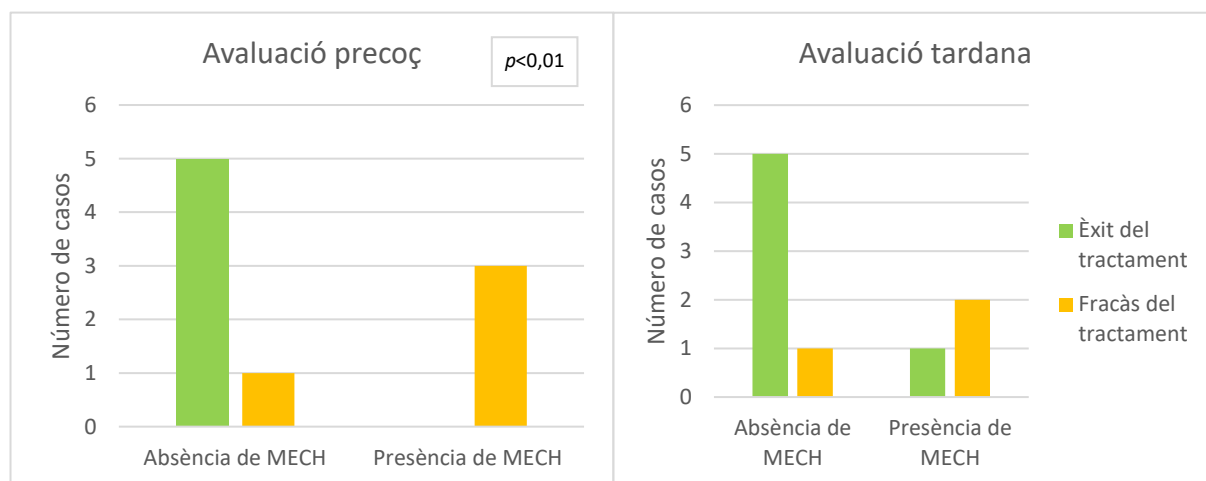
¹Avaluada en els episodis d'IFI provada i probable, excloent 3 episodis en què el VCZ es va utilitzar com a tractament supressor; ²S'inclouen només els pacients que van rebre TPH abans de l'inici del VCZ; ³Voriconazol amb ABL en algun moment del tractament o bé VCZ amb ABL i candines.

En els pacients receptors de TPH, **el fet de presentar MECH s'ha relacionat amb major fracàs del tractament en l'avaluació precoç ($p < 0,01$)**. Tots els pacients que presentaven MECH a l'inici del VCZ van presentar un fracàs del tractament en aquesta avaluació (vegeu Figura 14, més endavant). Malgrat que en l'avaluació tardana sembla existir la mateixa tendència, aquesta diferència no és estadísticament significativa. El tractament va fallar en 2 dels 3 pacients que van presentar MECH (66,7%), mentre que entre els pacients que no presentaven MECH, només va fallar en 1 dels 6 pacients (16,7%).

Per altra banda, s'ha observat una **associació estadísticament significativa entre els pacients que havien rebut tractament antifúngic combinat i el fracàs del tractament en l'avaluació precoç ($p=0,03$)**. Tot i que en l'avaluació tardana sembla existir la mateixa tendència, aquesta diferència no és estadísticament significativa en aquest cas (vegeu Figura 15, més avall).

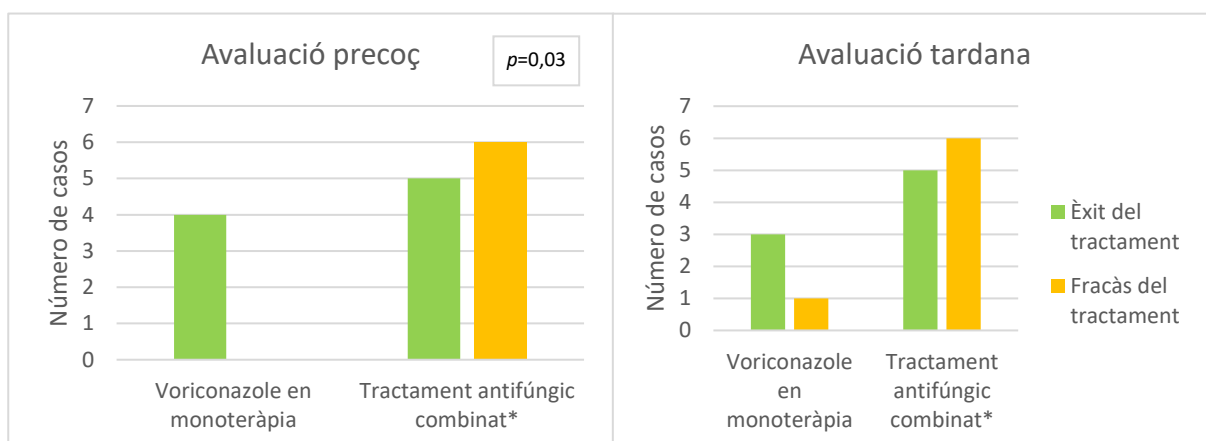
No s'han observat diferències estadísticament significatives en la resta de variables registrades: tipus de microorganisme implicat (filamentós o levuriforme), presència o absència de neutropènia a l'inici del tractament, TPH abans d'iniciar el tractament, virèmia per CMV, disseminació de la infecció, cirurgia o edat dels pacients.

Figura 14. Relació de la MECH amb la resposta al tractament



MECH, malaltia de l'empelt contra l'hoste.

Figura 15. Relació entre l'ús d'antifúngic combinat i la resposta al tractament



*Inclou qualsevol de les combinacions utilitzades.

Anàlisi multivariant. Modelització de la variable resposta al tractament en funció de diverses variables d'interès

A continuació es mostra el resultat de l'anàlisi multivariant realitzada mitjançant el model de regressió logística de la variable resposta al tractament en l'avaluació precoç i en l'avaluació tardana (èxit/fracàs), incloent les variables explicatives considerades d'interès. S'exclouen de l'anàlisi les variables MECH i virèmia CMV per l'escàs número de casos d'aquestes. En aquesta anàlisi, cap de les variables explicatives ha resultat ser estadísticament significativa. Quan s'intenta simplificar el model tampoc surt cap variable estadísticament significativa.

Taula 23. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable resposta al tractament (èxit/fracàs)

Variable d'interès	Resposta en avaluació precoç		Resposta en avaluació tardana	
	Valor F	p	Valor F	p
Concentracions plasmàtiques ($\leq 5 / > 5$ mg/L)	0,00	NS	0,14	NS
Via d'administració (VO/IV)	0,04	NS	0,10	NS
Tractament antifúngic combinat (No/Sí)	0,00	NS	0,01	NS
Cirurgia (No/Sí)	0,27	NS	0,00	NS
Neutropènia (No/Sí)	1,14	NS	0,4	NS
Malaltia disseminada (No/Sí)	-1	-1	0,42	NS
Edat	0,25	NS	0,1	NS

Anàlisi mitjançant model de regressió logística.

IV, intravenosa; MECH, malaltia de l'empelt contra l'hoste; NS, no significatiu; VO, via oral.

¹S'exclou d'aquesta anàlisi la variable "malaltia disseminada" perquè només hi ha un cas amb malaltia disseminada i èxit del tractament en l'avaluació precoç.

9.6. Efectes adversos

A continuació s'adjunta una taula descriptiva dels EA registrats (classificats tal com s'explica a l'apartat "Pacients i mètodes"), així com la seva gravetat i el número de pacients afectats.

Taula 24. EA registrats

Efectes adversos ¹		Determinacions	Controls valorables	Pacients amb toxicitat			
Alteracions hepàtiques	BBT	No	188 (86,6%)	N=217	Grau ≥1 8/27 (29,6%)	Grau ≥2 6/27 (22,2%)	Grau ≥3 2/27 (7,4%)
		Grau 1	14 (6,5%)				
		Grau 2	11 (5,1%)				
		Grau 3	4 (1,8%)				
		Grau 4	-				
	ALT	No	164 (71,9%)	N=228	Grau ≥1 13/27 (48,2%)	Grau ≥2 7/27 (25,9%)	Grau ≥3 1/27 (3,7%)
		Grau 1	46 (20,2%)				
		Grau 2	17 (7,5%)				
		Grau 3	1 (0,4%)				
		Grau 4	-				
	FALC	No	142 (74,7%)	N=190	Grau ≥1 9/27 (33,3%)	Grau ≥2 5/27 (18,5%)	Grau ≥3 1/27 (3,7%)
		Grau 1	35 (18,4%)				
		Grau 2	11 (5,8%)				
		Grau 3	2 (1,1%)				
		Grau 4	-				
	GGT	No	51 (26,6%)	N=192	Grau ≥1 22/27 (81,5%)	Grau ≥2 15/27 (55,6%)	Grau ≥3 11/27 (40,7%)
		Grau 1	50 (26%)				
		Grau 2	19 (9,9%)				
		Grau 3	36 (18,8%)				
		Grau 4	36 (18,8%)				
Algun tipus de toxicitat hepàtica (BBT, ALT, FALC o GGT) ²	No	63 (27,6%)	N=228	Grau ≥1 24/27 (88,9%)	Grau ≥2 16/27 (59,3%)	Grau ≥3 11/27 (40,7%)	
	Grau 1	64 (28,1%)					
	Grau 2	29 (12,7%)					
	Grau 3	36 (15,8%)					
	Grau 4	36 (15,8%)					
Visuals	No	227 (99,1%)	N=229		1/27 (3,7%)		
	Sí (grau 1)	2 (0,9%) ³					
Neurològics/psiquiàtrics	No	227 (99,1%)	N=229		2/27 (7,4%)		
	Sí (grau 1)	2 (0,9%) ⁴					
Gastrointestinals	No	226 (98,7%)	N=229		2/27 (7,4%)		
	Grau 1	1 (0,4%) ⁵					
	Grau 2	2 (0,9%) ⁶					
Cutanis	No	225 (98,3%)	N=229		2/27 (7,4%)		
	Sí (grau 2)	4 (1,7%) ⁷					
Renals	No	171 (99,4%)	N=172		1/27 (3,7%)		
	Sí (grau 2)	1 (0,6%)					

∅, excloent; ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; FALC, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa.

¹Classificació de la gravetat d'efectes adversos segons la taula CTCAE v5.0 del US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute; ²S'ha determinat el grau en funció del paràmetre hepàtic amb major grau de toxicitat; ³Visió borrosa, quemosi; ⁴Delirium amb al·lucinacions visuals; ⁵Vòmits; ⁶Vòmits, dolor abdominal; ⁷Fototoxicitat; ⁸Es proporciona aquesta dada per a facilitar la comparabilitat amb alguns dels estudis publicats.

Efectes adversos hepàtics

Juntament a les 229 anàlisis amb valors de CP es van registrar els següents paràmetres hepàtics: ALT, BBT, FALC i GGT. En una ocasió no es va avaluar cap paràmetre hepàtic i en alguns casos no es va obtenir el perfil complet, ja sigui per problemes amb la mostra, problemes amb el laboratori o per manca de compliment del protocol d'estudi per part del professional responsable (vegeu el número de controls valorables de cada paràmetre a la taula anterior).

A nivell global, fins a un 72,4% de les determinacions i un 88,9% dels pacients van presentar alteracions hepàtiques potencialment relacionades amb el VCZ, si es té en compte qualsevol dels 4 paràmetres hepàtics avaluats. Un 59,3% dels pacients van presentar alteracions de grau 2 o superior, mentre que en un 40,7% dels pacients aquesta toxicitat va ser de grau 3 o 4. Si exclouem la GGT d'aquesta anàlisi, els percentatges disminueixen al 63% dels pacients amb alteracions de qualsevol grau, 37% de grau 2 o superior i 11,1% de grau 3 o 4 (es proporciona aquesta dada per a facilitar la comparabilitat amb alguns estudis publicats, que no inclouen la GGT en l'anàlisi d'EA hepàtics).

El percentatge de casos amb EA va ser diferent segons el paràmetre estudiat (vegeu taula anterior per a més detall). Aquest percentatge va ser inferior pel que fa a la BBT (29,6% dels pacients, amb un 7,4% d'elevació de grau 3 o 4), l'ALT (48,2% dels pacients, amb un 3,7% d'elevació de grau 3 o 4) i la FALC (33,3% dels pacients, amb un 3,7% d'elevació de grau 3 o 4). Per altra banda, el percentatge d'alteracions de la GGT va ser més elevat: 81,5% dels pacients, amb un 40,7% d'elevació de grau 3 o 4. Com s'ha comentat abans, es proporcionen aquestes dades desglossades per a facilitar la comparabilitat amb alguns estudis publicats, que exclouen el grau 1 (o els graus 1 i 2) quan parlen de toxicitat hepàtica.

Efectes adversos no hepàtics

- **EA visuals:** es van presentar en 2 ocasions, ambdós en el mateix pacient (0,87% dels controls, 3,7% dels pacients). En una ocasió va ser en forma de visió borrosa i en una altra en forma de quemosi conjuntival (ambdues de grau 1). En els dos casos el pacient presentava unes CP normals i el VCZ s'administrava per via IV. El pacient estava rebent tractament antifúngic combinat amb ABL i omeprazole en els dos casos; en una ocasió presentava albúmina normal i en l'altra hipoalbuminèmia lleu.
- **EA neurològics o psiquiàtrics:** es van registrar 2 casos en 2 pacients diferents (0,87% dels controls, 7,4% dels pacients), ambdós en forma de delirium amb al·lucinacions visuals de grau 1. Els dos

casos presentaven unes CP per sota de 5,5 mg/L, el VCZ s'administrava per via IV, existia administració concomitant d'omeprazole i presentaven hipoalbuminèmia.

- **EA gastrointestinals:** es van presentar en 3 ocasions, en 2 pacients diferents (1,31% dels controls, 7,4% dels pacients). En els 3 casos el VCZ s'administrava per VO. En el primer pacient va ser en forma de mala tolerància oral, dispèpsia, dolor abdominal i nàusees (grau 2, segons l'escala utilitzada), coincidint amb unes CP supraterapèutiques, per la qual cosa va requerir el canvi de via d'administració del VCZ a via IV a menor dosi. El segon pacient va presentar vòmits en dues ocasions, amb CP infraterapèutiques de VCZ just després del canvi en la via d'administració del VCZ a VO. Inicialment no va requerir mesures terapèutiques (grau 1) i posteriorment els vòmits i les CP infraterapèutiques van motivar la suspensió del tractament (grau 2).
- **EA dermatològics:** es van objectivar 4 casos en 2 pacients diferents (1,75% dels controls, 7,4% dels pacients) en forma de fotosensibilitat de grau 2. En tots els casos les CP eren normals o infraterapèutiques, i en 3 de les ocasions el VCZ s'administrava per via IV.
- **EA renals:** entre les 229 anàlisis amb valors de CP se'n van excloure 53 per administració concomitant de ciclosporina, com s'indica a l'apartat "Pacients i mètodes". Per altra banda, en 4 casos no es va obtenir cap resultat del valor de creatinina, ja sigui per problemes amb la mostra, problemes amb el laboratori o bé per manca de compliment del protocol d'estudi per part del professional responsable. D'entre els 172 registres valorables es va objectivar toxicitat renal en només una ocasió (0,58% dels controls, 3,7% dels pacients), amb una elevació de creatinina de grau 2 (1,26 mg/dL). En aquest pacient, el filtrat glomerular estimat segons la fórmula de Schwartz modificada al 2009 va baixar fins a 37 ml/min/1,73m² (valor normal: ≥ 90 mL/min/1,73m²). El pacient estava rebent VCZ i ABL per via IV, tenia unes CP supraterapèutiques, rebia de forma concomitant omeprazole i tenia una albúmina menor de 3 mg/dL. El valor de creatinina es va normalitzar en el següent control després de baixar la dosi de VCZ, tot i que les CP continuaven sent supraterapèutiques.

Suspensió del tractament amb voriconazole per toxicitat

El tractament amb VCZ es va suspendre definitivament en 26 episodis. La toxicitat atribuïda al VCZ va ser la causa d'aquesta suspensió en 5 d'aquests episodis (19,2%): 3 casos per toxicitat hepàtica (2 d'ells tenien, a més, CP supraterapèutiques), un episodi per toxicitat cutània durant el tractament de manteniment i en l'últim per intolerància gastrointestinal en el canvi de la via d'administració a VO. En 3 casos es va canviar el tractament per posaconazole i en 2 casos es va canviar per ABL.

9.7. Relació de les concentracions plasmàtiques de voriconazole i altres variables amb la seguretat del tractament

Pel que fa a la relació de les CP de VCZ o la via d'administració amb l'aparició d'EA, a la taula següent es pot observar un resum de les principals troballes. Cal tenir en compte que el nombre d'EA no hepàtics és tan reduït que la fiabilitat de l'anàlisi estadística en aquests paràmetres és més limitada. Tot i així, s'aporten els resultats obtinguts, tenint en compte aquest inconvenient.

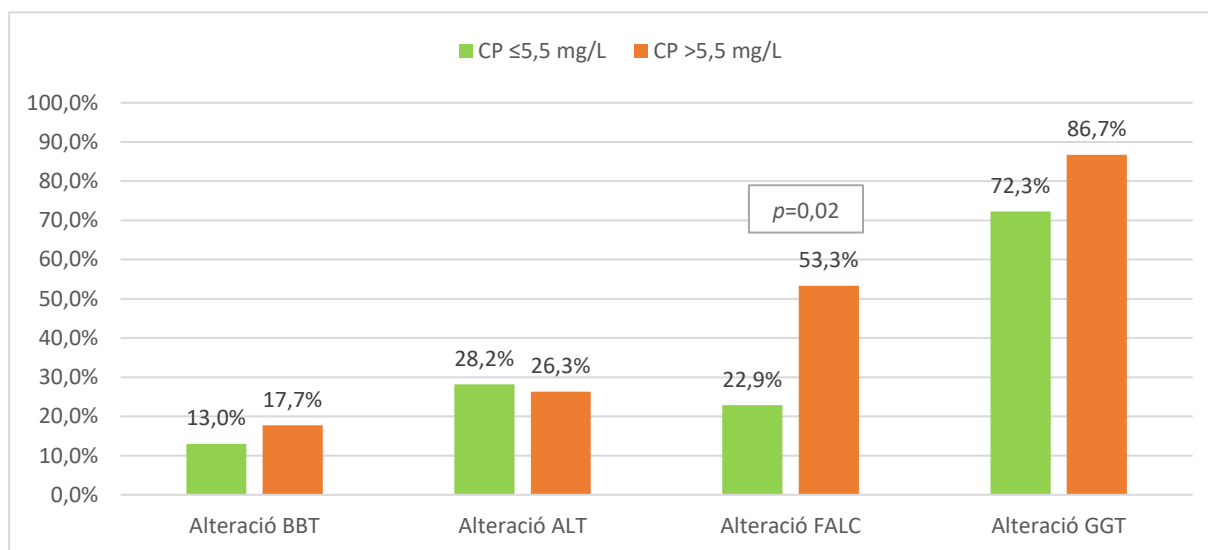
Taula 25. EA en relació a les CP de VCZ i la via d'administració

Efecte advers	Toxicitat	Concentracions plasmàtiques		p	Via d'administració		p	
		≤5,5 mg/L	>5,5 mg/L		IV	VO		
Hepàtics	BBT	No	174 (87%)	14 (82,4%)	NS	118 (88,7%)	70 (83,3%)	NS
		Sí	26 (13%)	3 (17,6%)		15 (11,3%)	14 (16,7%)	
	ALT	No	150 (71,8%)	14 (73,7%)	NS	108 (77,1%)	56 (63,6%)	0,02
		Sí	59 (28,2%)	5 (26,3%)		32 (22,9%)	32 (36,4%)	
	FALC	No	135 (77,1%)	7 (46,7%)	0,02	86 (60,6%)	34 (70,8%)	NS
		Sí	40 (22,9%)	8 (53,3%)		56 (39,4%)	14 (29,2%)	
	GGT	No	49 (27,7%)	2 (13,3%)	NS	28 (23,5%)	23 (31,5%)	NS
		Sí	128 (72,3%)	13 (86,7%)		91 (76,5%)	50 (68,5%)	
Visual	No	208 (99%)	19 (100%)	NS	139 (98,6%)	88 (100%)	NS	
	Sí	2 (1%)	-		2 (1,4%)	-		
Neurològic o psiquiàtric	No	208 (99%)	19 (100%)	NS	139 (98,6%)	88 (100%)	NS	
	Sí	2 (1%)	-		2 (1,4%)	-		
Gastrointestinal	No	208 (99%)	18 (94,7%)	NS	141 (100%)	85 (96,6%)	0,02*	
	Sí	2 (1%)	1 (5,3%)		-	3 (3,4%)		
Cutani	No	206 (98,1%)	19 (100%)	NS	138 (97,9%)	87 (98,9%)	NS	
	Sí	4 (1,9%)	-		3 (2,1%)	1 (1,1%)		
Renal	No	156 (100%)	15 (93,7%)	0,03*	105 (99,1%)	66 (100%)	NS	
	Sí	-	1 (6,3%)		1 (0,9%)	-		

Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat; *Fiabilitat limitada degut al nombre molt reduït d'efectes adversos en aquest paràmetre.

ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; FALC, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa; IV, intravenosa; NS, no significatiu; VO, via oral.

Com es pot veure, s'ha observat una **associació estadísticament significativa entre les CP supraterapèutiques de VCZ i l'elevació del valor de FALC ($p=0,02$)** (vegeu Figura 16, a continuació). Tot i que en la BBT i GGT també s'observa aquesta tendència, aquestes diferències no han resultat significatives. Per altra banda, s'ha observat una **associació estadísticament significativa entre les CP supraterapèutiques i la toxicitat renal ($p=0,03$)**, tot i que ja s'ha comentat que l'escàs nombre d'efectes secundaris en aquest paràmetre fa disminuir la fiabilitat de l'anàlisi estadística. No s'han observat diferències estadísticament significatives entre les CP i l'aparició d'altres EA.

Figura 16. Relació de les CP de VCZ amb les alteracions hepàtiques

ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; CP, concentracions plasmàtiques; FALC, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa.

Pel que fa a la influència de la via d'administració, s'ha observat una **associació estadísticament significativa entre l'administració de VCZ per VO i l'elevació del valor d'ALT ($p=0,03$)**, però no en la resta de paràmetres hepàtics. També s'ha observat una **associació significativa de la VO amb els EA gastrointestinals ($p=0,02$)**, tot i que ja s'ha comentat que la fiabilitat d'aquesta última anàlisi és limitada per l'escàs nombre de casos.

Relació d'altres variables amb la seguretat del tractament

A continuació s'adjunta una taula que resumeix la relació entre les altres variables secundàries registrades (l'administració concomitant d'omeprazole o de tractament antifúngic combinat, presència d'hipoalbuminèmia o edat mediana) i l'aparició d'EA. Aquesta anàlisi només s'ha realitzat pels EA hepàtics, ja que el nombre d'EA no hepàtics és molt reduït i s'ha considerat que la fiabilitat de l'anàlisi és baixa.

Taula 26. EA hepàtics en relació a altres variables registrades

EA	Tox.	Omeprazole		p	Antifúngic combinat ¹		p	Albúmina (mg/dL)		p	Edat, mediana (mínim-màxim)	p
		No	Sí		No	Sí		<3,5	≥3,5			
BBT	No	23 (95,8%)	165 (85,5%)	NS	132 (87,4%)	56 (84,8%)	NS	87 (79,1%)	101 (94,4%)	<0,01	7 anys (3-12)	<0,01
	Sí	1 (4,2%)	28 (14,5%)		19 (12,6%)	10 (15,2%)		23 (20,9%)	6 (5,6%)		10 anys (3-12)	
ALT	No	27 (87,1%)	137 (69,5%)	0,04	58 (78,4%)	106 (68,8%)	NS	79 (71,8%)	85 (72%)	NS	6,5 anys (3-12)	<0,01
	Sí	4 (12,9%)	60 (30,5%)		16 (21,6%)	48 (31,2%)		31 (28,2%)	33 (28%)		9 anys (5-12)	
FALC	No	22 (91,7%)	120 (72,3%)	0,04	99 (75,6%)	43 (72,9%)	NS	65 (72,2%)	77 (77%)	NS	7 anys (3-12)	NS
	Sí	2 (8,3%)	46 (27,7%)		32 (24,4%)	16 (27,1%)		25 (27,8%)	23 (23%)		7 anys (5-12)	
GGT	No	10 (40%)	41 (24,5%)	NS	37 (27,6%)	14 (24,1%)	NS	19 (21,3%)	32 (31,1%)	NS	6 anys (3-12)	NS
	Sí	15 (60%)	126 (75,5%)		97 (72,4%)	44 (75,9%)		70 (78,7%)	71 (68,9%)		7 anys (3-12)	

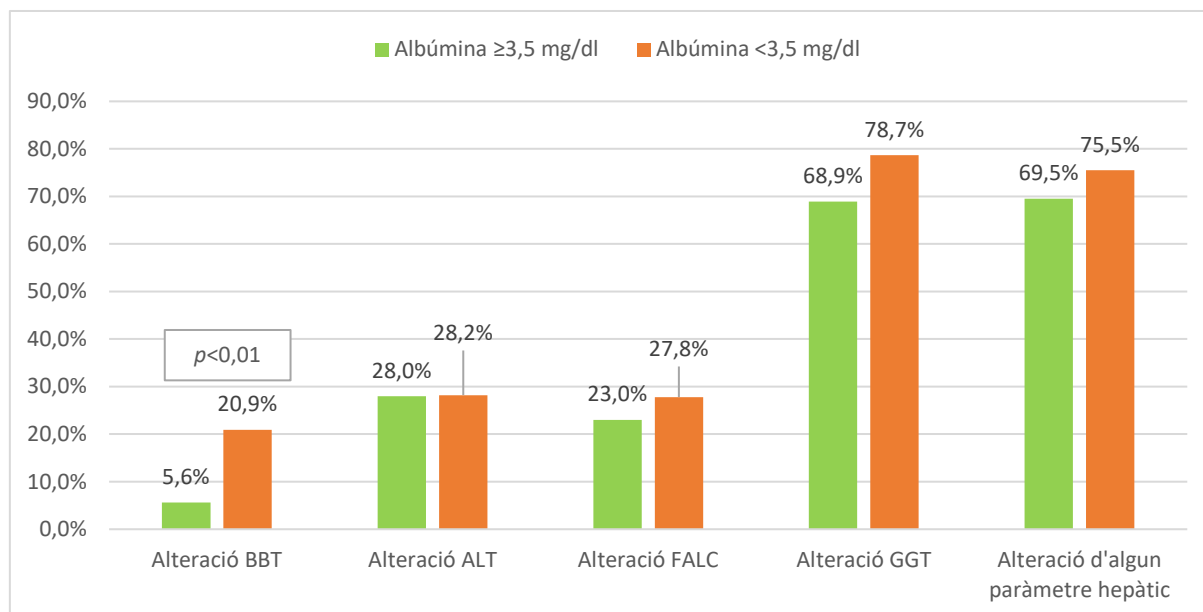
Inferència estadística mitjançant la prova Chi-quadrat, excepte a l'anàlisi d'edat en què s'ha realitzat la prova no paramètrica de Kruskal Wallis.

ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; FALC, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa; NS, no significatiu; Tox., toxicitat.

¹VCZ amb ABL o bé VCZ amb ABL i candines.

L'ús d'omeprazole s'ha associat amb l'augment dels valors d'ALT i FALC ($p=0,04$), però no de BBT i GGT. També s'ha observat una relació estadísticament significativa entre la hipoalbuminèmia i l'augment del valor de BBT ($p<0,01$), amb la mateixa tendència en la resta de paràmetres però sense diferències estadísticament significatives (vegeu Figura 17, a continuació). Pel que fa a l'edat, s'ha vist que la mediana d'edat en pacients amb alteracions de la BBT i l'ALT ha estat superior a la dels pacients que no presentaven alteracions, amb una diferència estadísticament significativa ($p<0,01$). Tot i que la presència d'alteracions en tots els paràmetres hepàtics va ser superior en els casos amb tractament antifúngic combinat respecte a la monoteràpia amb VCZ, la diferència no ha estat estadísticament significativa.

Figura 17. Relació de les alteracions hepàtiques amb l'albumina plasmàtica



ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; FALC, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa.

Anàlisi multivariant. Modelització de la variable efecte advers en funció de diverses variables d'interès

A continuació es descriu l'anàlisi multivariant realitzada mitjançant el model de regressió logística de la variable EA (sí/no) dels diferents paràmetres registrats, incloent les variables explicatives considerades d'interès. No s'ha realitzat l'anàlisi multivariant pels EA no hepàtics, degut al nombre reduït de casos en els quals s'ha descrit algun EA.

En aquesta anàlisi, algunes de les variables explicatives considerades han demostrat tenir un efecte significatiu sobre els paràmetres hepàtics (vegeu Taula 27 i Taula 28, a continuació). Per tal de facilitar la interpretació i acotar els resultats, s'ha realitzat un model simplificat de la modelització que inclou només les variables explicatives amb més significació estadística de la modelització inicial (vegeu Taula 28).

Taula 27. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable EA (sí/no) dels diferents paràmetres

Variable d'interès	BBT		ALT		FALC		GGT	
	Valor F	p	Valor F	p	Valor F	p	Valor F	p
Concentracions plasmàtiques (≤5/>5 mg/L)	0,14	NS	0,21	NS	1,36	NS	1,48	NS
Via d'administració (VO/IV)	3,09	0,08	4,14	0,04	0,77	NS	0,77	NS
Albúmina (Normal/Baixa)	3,69	0,056	0,76	NS	0,11	NS	0,81	NS
Tractament antifúngic combinat (Sí/No)	4,28	0,04	4,81	0,03	1,74	NS	0,44	NS
Omeprazole (No/Sí)	0,91	NS	0,21	NS	0,29	NS	2,23	NS
Edat	0,96	NS	2,22	NS	0,14	NS	1,59	NS

Anàlisi mitjançant model de regressió logística.

ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; FALC, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa; IV, intravenosa; NS, no significatiu; VO, via oral.

Taula 28. Anàlisi multivariant, modelització. Anàlisi de la variable EA (sí/no). Model simplificat

Variable d'interès	Variables explicatives	Odds ratio (IC95%)	Valor F	Valor p
BBT	Via d'administració (VO/IV)	3,519 (0,874-14,171)	3,18	NS
	Albúmina (Normal/Baixa)	3,633 (1,159-11,383)	4,96	0,03
	Tractament antifúngic combinat (Sí/No)	3,609 (0,873-14,912)	3,18	NS
ALT	Via d'administració (VO/IV)	3,162 (1,198-8,345)	4,09	0,04
	Tractament antifúngic combinat (Sí/No)	3,305 (1,067-10,240)	3,75	0,054

Anàlisi mitjançant model de regressió logística.

ALT, alanina aminotransferasa; BBT, bilirubina total; IC, interval de confiança; IV, intravenosa; NS, no significatiu; VO, via oral.

En primer lloc cal destacar que, en aquesta anàlisi, el fet de tenir CP de VCZ supraterapèutiques no ha demostrat tenir una influència estadísticament significativa en l'aparició d'EA. **La hipoalbuminèmia ha estat l'única variable explicativa estadísticament significativa pel que fa a l'alteració de la BBT ($p=0,03$).** L'estimació de l'odds ratio indica que l'odds de patir una elevació de la BBT és aproximadament 3,6 vegades més elevat en els que tenen hipoalbuminèmia respecte els que tenen albúmina normal. **Pel que fa a l'alteració de l'ALT, l'única variable explicativa estadísticament significativa ha estat la via d'administració ($p=0,04$),** si bé és cert que la variable tractament antifúngic combinat s'apropa molt a la significació estadística, ja que té un valor p de 0,0542. L'estimació de l'odds ratio indica que l'odds de patir una elevació de l'ALT és aproximadament 3,1 vegades més elevat en els que reben VCZ per VO respecte els que el reben per via IV, i seria de 3,3 vegades més elevat en els que reben tractament antifúngic combinat respecte els que no el prenen. En el cas de la FALC i de la GGT, cap de les variables explicatives estudiades ha mostrat diferències significatives.

9.8. Protocols d'actitud diagnòstica i terapèutica en infecció fúngica invasiva a l'HUVH

Durant el transcurs d'aquest estudi es realitza una revisió exhaustiva de l'actitud diagnòstica i terapèutica de la IFI a pediatria, mitjançant la lectura crítica de les últimes guies i documents de consens nacional i internacional publicats, així com d'aquells articles que es considerin rellevants.

Es realitzen 2 protocols:

1. *Candidèmia i altres formes de candidiasi invasiva a pediatria*, última versió de setembre de 2018. Disponible a <http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Candidemia%202018%20%281%29.pdf>
2. *Infecció fúngica invasiva per fong filamentós a pediatria*, última versió de febrer de 2019. Disponible a <http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocol%20IFFI-definitiu.pdf>

Es redacta una proposta inicial, tenint en compte les característiques dels pacients de l'HUVH i els recursos de què disposa l'hospital. Aquesta proposta es consensua amb els diferents serveis implicats, incloent les seves aportacions. La versió final es valida per part de la UPIIP, per així poder-los utilitzar en les situacions previstes a l'HUVH. Es publica la versió final al web de la UPIIP (www.upiip.com) de forma oberta i gratuïta.

10. Discussió

El nostre treball aporta dades noves i actualitzades a preguntes importants sobre la utilització de VCZ en el tractament de la IFI en una població pediàtrica insuficientment estudiada. D'entre la literatura revisada, aquest és el primer estudi prospectiu en població pediàtrica i predominantment caucàsica que, tenint en compte les recomanacions posològiques actuals, valora la variabilitat, l'efectivitat i la seguretat del tractament amb VCZ, amb un monitoratge periòdic de les CP i una pauta protocol·litzada de canvi de dosi en funció del seu valor.

Al nostre estudi s'ha objectivat, en primer lloc, una variabilitat de les CP força elevada tot i la nova posologia, amb un 27,5% de CP infraterapèutiques i un 8,3% de CP supraterapèutiques. L'adequació de les CP a l'interval terapèutic va ser inferior durant la primera setmana de tractament que la resta de període, tot i que la diferència no ha estat estadísticament significativa. Altrament, la pauta de modificació de dosi en funció del valor de les CP proposada al nostre treball ha aconseguit adequar el valor de les CP incorrectes en un 75% dels casos. Alhora, la hipoalbuminèmia greu i l'elevació de la CRP per sobre de 4 mg/dL s'han associat a un pitjor control de les CP. En segon lloc, la dosi mitjana necessària per a aconseguir unes CP dins del rang terapèutic ha estat més alta en pacients de 2 a 7 anys (21 mg/kg/dia), i clarament superior a les recomanacions de la fitxa tècnica actual. En aquest grup de pacients s'ha demostrat una relació lineal entre la dosi administrada i el valor de les CP. En tercer lloc, l'efectivitat del VCZ en els episodis d'IFI provada i probable ha estat del 60% d'èxit en l'avaluació precoç i del 53,3% en l'avaluació tardana, i les CP terapèutiques o supraterapèutiques s'han associat a una efectivitat del tractament més elevada en l'avaluació tardana. En quart lloc, les alteracions hepàtiques (principalment l'augment de la GGT) han estat un EA freqüent, amb predomini de les alteracions lleus. La freqüència d'EA no hepàtics (visuals, neurològics, gastrointestinals, cutanis o renals) ha estat menor al 10%. Les CP supraterapèutiques de VCZ s'han associat a un augment dels EA hepàtics (concretament de la FALC) i renals, i la seva optimització podria disminuir la suspensió del tractament motivada per l'aparició d'EA. En conclusió, l'augment de dosi de 2012 i la pauta de modificació de dosi utilitzada al nostre estudi ha aconseguit millorar l'adequació de les CP al rang terapèutic, tot mantenint una efectivitat elevada i sense perjudici en el perfil de seguretat. Tenint en compte les nostres troballes, considerem necessari continuar realitzant un MCP estricte per a millorar l'evolució dels episodis d'IFI en pacients pediàtrics. Alhora, cal plantejar-se la necessitat d'un nou augment de dosi per als infants de 2 a 7 anys i de protocol·litzar el canvi de dosi en funció del valor de les CP. En darrer lloc, cal fer més esforços per a controlar la hipoalbuminèmia i la inflamació sistèmica per tal de millorar l'adequació de les CP a l'interval terapèutic.

Fins al moment de la redacció d'aquesta tesi s'han publicat molts estudis sobre eficàcia i seguretat del VCZ en el tractament de la IFI i sobre la relació amb les seves CP. Tanmateix, la publicació de treballs exclusivament pediàtrics és menys abundant que en població adulta i és difícil trobar algun estudi en població caucàsica que tingui en compte el canvi en la posologia del VCZ en pacients de 2 a 12 anys de 2012. Existeix un article de Martin et al.(202) publicat a la revista *The Pediatric Infectious Disease Journal* al 2017 en el qual s'analitza la seguretat i l'eficàcia del VCZ en la pràctica clínica en població pediàtrica, així com la relació entre la dosi administrada i les CP (aquesta última analitzada mitjançant un model farmacocinètic). Aquest és un dels pocs treballs publicats fins a la data en què refereixen utilitzar la dosi actualitzada del VCZ per a infants de 2 a 12 anys i, tot i ser un estudi multicèntric, la mostra que inclou és força reduïda, amb 25 pacients de 2 a 12 anys. Tanmateix, costa d'entendre que s'utilitzi la dosi actualitzada del 2012 quan les dades corresponen a pacients des del 2009 fins al 2013. A més, el 58,1% dels pacients amb AI són d'ètnia asiàtica. L'article reporta les dades de dos estudis prospectius multicèntrics d'un ampli rang d'edat (de 2 a 17 anys). El primer estudi inclou 31 pacients amb AI (14 casos d'AI provada o probable) i el segon estudi inclou 22 pacients amb CI o candidiasi esofàgica (17 casos d'IFI amb confirmació microbiològica). Del global de 53 pacients, només 25 tenen edats d'entre 2 i 12 anys. Per altra banda, Hu et al.(216) va publicar a la revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* al 2018 un estudi en el qual s'avalua de forma retrospectiva el MCP de VCZ amb la dosi actual i les posteriors modificacions de dosi. Aquest treball està realitzat en 42 pacients de 2 a 14 anys d'ètnia asiàtica, no disposa d'una pauta de canvi de dosi predefinida i no se centra en l'eficàcia ni la seguretat del tractament. Finalment, hi ha 3 estudis farmacocinètics de Walsh et al.(150), Friberg et al.(159) i Mori et al.(203), que revisen la farmacocinètica i la seguretat del VCZ a diferents dosis i que, entre altres dosis, inclouen 8 mg/kg/12h en pacients de 2 a 12 anys. El primer inclou l'avaluació d'aquesta dosi durant 3 dies en 18 pacients en profilaxi amb VCZ i el tercer avalua aquesta dosi en 21 pacients en profilaxi. Per altra banda, l'article de Friberg et al. descriu el perfil del VCZ basant-se en un model farmacocinètic poblacional simulat extraient la informació dels estudis publicats.

El nostre estudi inclou les dades de 27 pacients amb 28 episodis d'IFI i 229 determinacions de CP, una mostra gens menyspreable si recordem que es tracta d'un estudi unicèntric prospectiu amb un estret rang d'edat que limitava la capacitat de reclutament. A més, cal remarcar la rellevància del predomini caucàsic en els nostres pacients (59,3%), amb una minoria de pacients d'ètnia asiàtica (14,8%), tenint en compte que la freqüència d'alguns polimorfismes genètics que poden condicionar el metabolisme del VCZ pot ser diferent segons l'ètnia del pacient, especialment en el cas dels pacients asiàtics. Fins a un 28,6% dels episodis registrats tenien una infecció disseminada, un percentatge similar al que es descriu en publicacions centrades en AI(19), microorganisme predominant al nostre estudi. El SNC es

va veure afectat en 3 dels 28 episodis (10,7%, o 12,5% si ens centrem en els episodis causats per fong filamentós), un percentatge molt similar a l'estudi anterior del nostre grup (10%) i lleument inferior al que es descriu habitualment en AI, que és del 15% aproximadament, tot i que en alguns estudis arriba al 30-40%(40,205,217,218). La durada mediana de tractament amb VCZ va ser de 57,5 dies (5-896), i entre els episodis en què s'avalua l'efectivitat del tractament (IFI provada o probable) aquesta va ser de 80,5 dies (5-896), que correspon a 11 setmanes i mitja. Aquesta durada és superior a la majoria d'estudis publicats en població pediàtrica en els últims anys, que oscil·len entre els 40 i els 72 dies(160,184,189,201,202,206), amb l'excepció de l'estudi de Tucker et al.(207) amb 11 pacients pediàtrics i 105 dies de tractament i el de Lempers et al.(219) amb 21 pacients i 118 dies de tractament. Les nostres dades complementen la publicació del nostre grup(160) a la revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* el 2012, en què s'avaluava el MCP de VCZ en pacients pediàtrics amb dades anteriors al canvi de dosificació. En aquell estudi es van realitzar 196 determinacions de CP de VCZ en 30 pacients ID menors de 18 anys, que incloïen 19 episodis d'IFI provada o probable, amb una durada mediana del tractament de 6 setmanes (42 dies). En conjunt, el nostre grup ha aportat dades específicament pediàtriques d'un total de 57 pacients amb 425 determinacions de CP de VCZ.

Variabilitat de les concentracions plasmàtiques de voriconazole en la pràctica clínica diària amb les noves recomanacions posològiques

En termes generals, cada cop està menys qüestionada la utilitat i la necessitat del MCP de VCZ, especialment en pacients amb mala resposta a tractament, amb EA o en pacients pediàtrics. Tot i això, encara hi ha diversos aspectes en discussió: des de quin és el punt de tall òptim per a definir les CP com a eficaces i segures, quina hauria de ser la pauta de canvi de dosificació quan les CP no es troben al rang adequat o les interaccions d'alguns tractaments d'ús freqüent (inhibidors de la bomba de protons, corticoteràpia), fins a la influència dels polimorfismes genètics en el metabolisme del VCZ i, indirectament, en l'eficàcia i seguretat del tractament. Un dels principals motius pels quals es recomana el MCP és l'elevada variabilitat de les CP, tant entre diferents pacients com en un mateix pacient. És freqüent que, tot i ajustar-se a la posologia indicada, les CP no es trobin a uns valors considerats òptims. Aquesta variabilitat té lloc tant en població adulta(179,220-222) com pediàtrica(185,191,201,203,205,206,216,223) i és especialment important en pacients amb comorbiditats(179,180).

Tot i el canvi de posologia, en què s'augmentava considerablement la dosi per a pacients de 2 a 11 anys, només un 64,2% de les determinacions de CP de VCZ del nostre estudi es trobaven dins del rang terapèutic, amb un 27,5% dels casos amb CP infraterapèutiques i l'altre 8,3% amb CP

supraterapèutiques. A més, si ens fixem en la primera CP de cada episodi, el percentatge de CP terapèutiques va ser del 55,6%, de forma similar als estudis de Kang et al.(189) i de Lempers et al.(219), en els quals els percentatges de CP terapèutiques a l'inici són menors que en el global. Tanmateix, el nostre percentatge de CP terapèutiques és força elevat si el comparem amb les dades reportades a la literatura(160,185,201,205,206,219,223,224), i superior al percentatge obtingut a l'estudi previ del nostre grup realitzat amb la posologia anterior, en què es van obtenir un 43% de CP en rang terapèutic i un 50% de CP infraterapèutiques. Aquest fet fa pensar que l'augment de dosi de 2012 i la pauta de canvi de dosi proposada haurien aconseguit millorar l'adequació de les CP al rang terapèutic.

A la pàgina següent es resumeixen les característiques dels estudis publicats a partir de 2012 considerats més rellevants pel que fa al MCP i variabilitat de les CP de VCZ a pediatria.

Taula 29. Variabilitat de les CP de VCZ als últims estudis pediàtrics

Autor(ref) - any	Pacients /CP	Edat (anys)	Posologia inicial ¹	% CP <1 mg/L	% CP 1-5,5 mg/L	% CP >5,5 mg/L	Comentaris ¹
Soler et al.(160) - 2012 ²	30/196	<18	<u>FT<2012</u>	50%	43%	7%	- Població de predomini caucàsic - Dosi mediana per a CP correctes en <5 anys: 38 mg/kg/dia - Relació dosi-CP, especialment en <5 anys
Pieper et al.(184) - 2012	74/251	<18	<u>FT<2012</u>	57,7%	34,2% ³	8%	- Població de predomini caucàsic - No relació dosi-CP
Bartelink et al.(185) - 2013	61/380	<20	<u>FT<2012</u>	61% ⁴	34% ^{3,4}	5% ⁴	- Ètnia ND (estudi realitzat a Holanda) - Dosi mediana per a CP correctes en <2 anys: 31,5 mg/kg/dia - 80% de correcció de CP en ajustar la dosi (no especifiquen pauta)
Choi et al.(201) - 2013	27/193	<19	<u>FT<2012</u>	31,6%	63,7% ⁵	4,7%	- Població asiàtica - Dosi mitjana per a CP correctes en ≤6 anys: 17,8 mg/kg/dia VO - Relació dosi-CP només per VO en ≤6 anys - Ajustament de dosi no predefinit
Kang et al.(189) - 2015	31/271	<19	<u>FT<2012</u>	29,9%	1a CP 36,6% ⁴ 49,4%	20,7%	- Població asiàtica - 61 pacients dels quals només en 31 es realitza MCP
Silva et al.(204) - 2016	26/112	2-18	<u>VAR</u> ⁶	46%	47%	7%	- Retrospectiu, ètnia no definida (estudi realitzat a Xile) - Relació entre la via IV i CP correctes
Boast et al.(206) - 2016	55/256 ⁷	<18	<u>VAR</u>	44,2%	44,2% ³	11,7%	- Ètnia ND (estudi realitzat a Austràlia) - Dosi mitjana per a CP correctes en <6 anys: 17,6 mg/kg/dia - Dosi no predefinida, varia al llarg de l'estudi - Ajustament de dosi no predefinit
Kato et al.(224) - 2016	20/111	<18	<u>FT<2012</u>	55% ⁴	ND	ND	- Població asiàtica - Dosi mediana per a CP correctes en ≤5 anys: 13,1 mg/kg/dia IV i 30,1 mg/kg/dia VO - Relació entre VO i edat més jove amb CP infraterapèutiques
Liu et al.(223) - 2017	107/128	<12	<u>6-14 mg/kg/dia</u>	48,6% ⁴	47,7% ⁴	3,7% ⁴	- Població asiàtica - Relació dosi-CP només en <2 anys - Omeprazole augmenta CP - Relació hipalbuminèmia amb CP elevades
Martin et al.(202) - 2017	53/ND	2-17	FT2012	ND ⁸	ND ⁸	ND ⁸	- 45,3% de població asiàtica (58,1% dels pacients amb Al asiàtics) - Refereixen ús de VCZ amb la posologia de FT>2012 però inclouen pacients des de 2009 a 2013
Hu et al.(216) - 2018	42/138	2-14	FT2012	37,5% ⁴	50% ⁴	14,3% ⁴	- Població asiàtica - Dosi mitjana per a CP correctes 15,4 mg/kg/dia IV i 11,2 mg/kg/dia VO - Dosi mitjana VO per a CP correctes en <6 anys: 22 mg/kg/dia - 67% de correcció de CP en ajustar la dosi (no consta pauta predefinida) - No relació dosi-CP - L'administració IV i l'administració d'IBP eleven les CP
Lempers et al.(219) - 2019	21/485	<19	<u>FT<2012 i 2012⁹</u>	24,1%	1a CP 52,4% ⁴ 58,2% ⁵	17,7%	- Població de predomini caucàsic - Dosi mediana per a CP 1-4 mg/L en 2-12 anys: 24,5 mg/L IV i 25,9 mg/L VO - Correcció del 61% de CP infraterapèutiques i del 51% de CP supraterapèutiques en ajustar la dosi (no consta pauta predefinida) - No relació dosi-CP
Valle et al. - 2020 ¹⁰	27/229	2-12	FT2012	1a CP 37% ⁴ Global 27,5%	1a CP 55,6% ⁴ Global 64,2%	1a CP 7,4% ⁴ Global 8,3%	- Població de predomini caucàsic - Dosi mitjana per a CP correctes en ≤7 anys: 21 mg/kg/dia - 75% de correcció de CP en ajustar la dosi segons pauta protocol·litzada - Relació dosi-CP només en ≤7 anys - Relació entre l'elevació de la CRP i la hipalbuminèmia greu amb una pitjor adequació de CP

Al, aspergil·losi invasiva; CP, concentracions plasmàtiques; CRP, proteïna C reactiva; FT, fitxa tècnica; IBP, inhibidors de la bomba de protons; IV, intravenosa; MCP, monitoratge de concentracions plasmàtiques; ND, informació no disponible; Ref, referència; VAR, variable; VCZ, voriconazole; VO, via oral.

¹Se subratllen els punts que limiten la comparabilitat amb el treball de la present tesi doctoral; ²Treball anterior del nostre grup; ³Rang terapèutic considerat 1-5 mg/L; ⁴El percentatge es basa només en les CP inicials; ⁵Rang terapèutic considerat 1-6 mg/L; ⁶14 mg/kg/dia IV i 200 mg/12-24h VO; ⁷120 determinacions mesurades en el moment vall; ⁸Anàlisi mitjançant estimacions amb un model farmacocinètic, no aporten informació dels valors reals en la pràctica clínica; ⁹Canvia la posologia al llarg de l'estudi, entre 2007 i 2014; ¹⁰Treball de la present tesi doctoral.

Cal recordar que, a diferència del nostre treball, cap dels estudis pediàtrics revisats refereixen haver utilitzat el règim de dosificació actualitzat el 2012, a excepció de 3 estudis farmacocinètics(150,159,203) i els articles de Martin et al.(202) i de Hu et al.(216) comentats als apartats anteriors i realitzats en població principalment asiàtica. Si ens fixem en aquests dos últims articles, al de Martin et al. no es reporten les dades d'adequació a l'interval terapèutic en la pràctica real i al de Hu et al. el percentatge de CP en rang terapèutic a l'inici de tractament era del 50%, amb un 35,7% de CP infraterapèutiques i un 14,3% de CP supraterapèutiques, força similar a les nostres xifres.

Les recomanacions de canvi de dosi al nostre treball s'havien protocol·litzat clarament, però els metges responsables del pacient eren els encarregats de prendre cada decisió i de prescriure els canvis de dosi. Així doncs, d'entre les determinacions que es trobaven fora del rang terapèutic, es van realitzar canvis en la dosificació en el 68,3% dels casos. Amb aquests canvis es va aconseguir corregir el valor de la CP en un 63% dels casos. Quan els canvis es van ajustar al protocol (46,4% dels casos), la correcció de dosi es va aconseguir en un 75%, mentre que quan no es van seguir estrictament les recomanacions, la correcció de dosi es va aconseguir en un 53,5%. Tot i que es tracta de xifres força diferents, aquesta diferència no ha estat estadísticament significativa ($p=0,12$). A l'estudi de Hu et al.(216) reporten un percentatge de correcció de les CP del 67% dels casos després les modificacions, sense disposar d'una pauta predefinida per al canvi de dosi. Així doncs, la pauta de modificació de dosi en funció dels valors de les CP proposada al nostre estudi té un percentatge d'èxit força elevat, i podria ser útil incloure una pauta similar a la fitxa tècnica del VCZ.

Globalment, la dosi mitjana administrada durant el tractament amb VCZ al nostre estudi és molt similar a les recomanacions de la fitxa tècnica. Tanmateix, s'ha observat que, en els casos en què s'havien aconseguit unes CP terapèutiques, la mitjana estimada de dosi en infants de fins a 7 anys és més elevada (21,01 mg/kg/dia) que en majors de 7 anys (16,55 mg/kg/dia), amb una diferència estadísticament significativa. En la mateixa línia, ja a l'estudi anterior del nostre grup(160) la dosi mediana per a aconseguir unes CP terapèutiques va ser més elevada en els pacients més petits, de 38 mg/kg/dia en menors de 5 anys. Altres estudis han obtingut conclusions similars al respecte(185,201,206,216,219) tot i que amb rangs d'edat i dosis lleugerament diferents (vegeu detall a la taula anterior). És interessant fixar-se en que aquestes dosis són considerablement més altes que

la posologia actual indicada a la fitxa tècnica i, per tant, potser caldria plantejar-se una nova revisió a l'alça de la pauta de dosificació en els pacients més petits.

El VCZ té una cinètica d'eliminació no lineal en adults, però aquesta eliminació sembla ser més lineal en infants petits, especialment quan s'utilitzen dosis baixes(150,153,156–163), tal com s'observava a l'estudi previ del nostre grup(160), en què la relació va ser especialment significativa en infants menors de 5 anys. En la mateixa línia, a l'estudi actual s'ha observat una relació lineal entre la dosi administrada i el valor de les CP només en el grup de pacients amb edat ≤ 7 anys. Altres estudis no han pogut demostrar una relació entre la dosi administrada i el valor de les CP de VCZ(179,180,205,216,225,226).

Entre altres factors que poden influir en el valor de les CP es troba la via d'administració. Tot i que la biodisponibilitat oral és bona, aquesta és menor en pediatria(150–152) i el canvi en la via d'administració del VCZ de via IV a VO pot comportar un descens en les CP(179,216). A més, s'ha observat una disminució de les CP en pacients en tractament amb VCZ per VO durant llarg temps, fet que s'ha atribuït a una possible manca de compliment, a un mecanisme d'autoinducció del metabolisme o a la millora de la funció hepàtica que provocaria un augment de l'eliminació del fàrmac(179,227). Al nostre treball, però, no s'han trobat diferències en l'adequació de les CP pel que fa a via d'administració VO o IV, en consonància amb els resultats de l'estudi anterior del nostre grup.

És sabut que l'omeprazole, així com altres inhibidors de la bomba de protons, pot elevar les CP de VCZ (i viceversa) ja que és un inhibidor competitiu de la via del CYP2C19 i tots dos comparteixen vies del metabolisme del fàrmac. Tanmateix, tot i que alguns estudis han demostrat aquesta relació, la seva rellevància en la pràctica clínica és discutida(164,165,180,214,216,223,228). La seva influència sembla ser relativa i l'administració d'omeprazole no justifica la necessitat de modificar la dosi de VCZ segons fitxa tècnica, tot i que es recomana la disminució de la dosi d'omeprazole si el pacient rep tractament a dosis altes d'aquest(91). D'altra banda, en algun article es parla, fins i tot, de l'administració d'omeprazole per tal d'optimitzar unes CP infraterapèutiques persistents de VCZ(229). L'administració concomitant d'inhibidors de la bomba de protons és força freqüent en aquest tipus de pacients amb elevada comorbiditat i amb tractaments que sovint inclouen quimioteràpia o corticoteràpia(162,165,216,223,230). Al nostre estudi, aquesta administració es va produir en un 86,5% dels casos. Tot i haver-se observat una relació entre l'administració d'omeprazole i l'elevació dels enzims hepàtics (ALT i FALC), aquest no s'ha relacionat amb l'augment del percentatge de CP supratherapèutiques de VCZ.

S'ha descrit que la inflamació sistèmica podria jugar un paper en la variabilitat de les CP de VCZ, amb un augment del valor de les CP causat, probablement, per la disminució del metabolisme del fàrmac(166,215,231–237). Al nostre estudi es va realitzar un registre de la inflamació sistèmica mesurat a través del valor de la CRP. Per a separar l'elevació lleu de la moderada/greu es va utilitzar el mateix punt de tall del treball de Wanroy et al.(215), que disposa de la mida mostral més elevada entre els estudis revisats sobre aquesta temàtica. Aquesta CRP es va trobar considerablement elevada (>4 mg/dL) en el 36,4% dels casos. Tot i que no s'ha demostrat una relació lineal entre el valor de la CRP i el de les CP, sí que s'ha observat una relació significativa entre l'absència o escassa inflamació i un millor control de les CP. Tenint en compte l'escassa literatura al respecte en edat pediàtrica(237), aquesta dada és molt rellevant, ja que conèixer i assumir aquesta relació pot tenir implicacions importants en el tractament dels pacients. Per tal d'optimitzar les CP, ens hauríem de plantejar la necessitat de realitzar una cerca activa i un tractament precoç i agressiu d'altres causes d'inflamació que poden acompanyar la pròpia IFI, com ara la MECH, les coinfeccions bacterianes o fenòmens d'inflamació i/o d'autoimmunitat.

Fa anys que es coneix la relació entre la resposta inflamatòria sistèmica i la hipoalbuminèmia, ja que una inflamació important i mantinguda pot fer augmentar el catabolisme (de l'organisme i de la pròpia albúmina), empitjorar l'estat nutricional dels pacients i augmentar la filtració capil·lar d'albúmina a l'espai intersticial(238–241). De fet, entre altres funcions, l'albúmina té propietats antioxidants i anti-inflamatòries(242,243). Així, la hipoalbuminèmia podria comportar-se com a marcador indirecte de la inflamació sistèmica. La hipoalbuminèmia en pacients hospitalitzats és freqüent, especialment si el seu estat és greu. En adults, a un estudi amb més de 15.000 pacients hospitalitzats per malaltia aguda als Estats Units(244), es va observar en el 21% dels casos una xifra d'albúmina inferior a 3,4 mg/dL. A un altre estudi realitzat en 6.045 pacients ingressats a la UCI(245) es van detectar valors d'albúmina $\leq 2,5$ mg/dL en el 40,5% de casos. Recentment, McLean et al.(246) han descrit una prevalença d'hipoalbuminèmia del 45,8% en 659 pacients pediàtrics amb càncer abans de rebre quimioteràpia. Al nostre estudi, es va detectar algun grau d'hipoalbuminèmia en el 48% de les determinacions i aquesta era menor de 3 mg/dL (considerada greu) en el 17,9%. Anteriorment s'ha descrit en adults la relació entre la hipoalbuminèmia i unes CP elevades de VCZ(166,223). De la mateixa manera que s'ha objectivat una relació entre l'alteració de la CRP i unes CP fora de l'interval terapèutic, les nostres dades han revelat també una relació entre el valor de l'albúmina i les CP de VCZ, de manera que els casos amb hipoalbuminèmia greu s'han associat a un pitjor control de les CP, amb més variabilitat i un descens de les CP terapèutiques del 70 al 46%. Aquesta és una dada rellevant i molt poc explorada a pediatria, i podria ser molt útil per a optimitzar les CP del VCZ. És probable que la hipoalbuminèmia

provoqui una disminució de la fracció de VCZ lligada a proteïnes plasmàtiques(247), que és d'un 58% habitualment(136,154), i un augment de la fracció lliure de VCZ, la qual cosa podria contribuir a una variabilitat més elevada de les seves CP. De fet, Vanstraelen et al.(247) refereixen al seu estudi que la hipoalbuminèmia $\leq 2,5$ mg/dL es relaciona amb unes concentracions de VCZ lliure més elevades i consideren que aquest fet podria comportar un augment dels EA, fins i tot amb unes CP de VCZ total correctes. Segons la nostra troballa, si es posés més èmfasi en el control de la hipoalbuminèmia i en la millora de la nutrició dels pacients (amb batuts hiperproteics, nutrició parenteral precoç o, fins i tot, valorant l'administració d'albumina IV en els casos més greus) possiblement podria disminuir la variabilitat de les CP amb un augment de les CP terapèutiques i una millora de l'efectivitat i seguretat del tractament amb VCZ.

Efectivitat del voriconazole en la pràctica clínica diària amb les noves recomanacions posològiques

Tot i que la majoria d'estudis utilitzen els criteris diagnòstics d'IFI del grup EORTC/MSG(17), molt pocs utilitzen els criteris d'avaluació de resposta al tractament del mateix grup(116). Els estudis sovint difereixen en el moment d'avaluació de la resposta, alguns inclouen en la valoració els episodis d'IFI possible o fins i tot la profilaxi i altres barregen les dades del tractament dirigit amb l'empíric en l'avaluació de l'efectivitat. Això fa que les comparacions siguin poc objectives i fiables, ja que les dades de què es disposa no són homogènies i, així, és molt difícil donar una xifra exacta de l'eficàcia del tractament a pediatria (vegeu Taula 30, més endavant).

L'efectivitat del tractament al nostre estudi es va avaluar només en els episodis d'IFI provada o probable i seguint els criteris del document d'avaluació de la resposta al tractament del grup EORTC/MSG de 2008(116). Aquesta ha estat del 60% d'èxit en l'avaluació precoç i del 53,3% d'èxit en l'avaluació tardana. Al document del grup EORTC/MSG es descriu que en algunes circumstàncies (p.ex. IFI-FF en períodes d'immunosupressió greu) l'estabilitat de la malaltia es podria considerar una evidència d'èxit del tractament i un bon objectiu terapèutic a curt termini fins que es produeixi la recuperació immunològica. Si utilitzéssim aquest criteri, l'efectivitat del tractament seria del 73,3% en l'avaluació precoç, mentre que el percentatge no canviaria en l'avaluació tardana. D'altra banda, l'èxit en l'avaluació tardana pujaria al 60% si s'endarrerís als 6 mesos l'avaluació de la resposta als episodis d'IFI-FF amb tractament de rescat. A la publicació de 2012 del nostre grup(160) en què es va valorar l'evolució de 15 pacients pediàtrics de l'HUVH amb IFI provada o probable, l'efectivitat va ser del 60% i del 54% d'èxit a les 4-6 setmanes i a les 12 setmanes respectivament, basant-se en els mateixos criteris de resposta. Tot i que els percentatges d'èxit són molt similars als del nostre treball actual, a

l'estudi de 2012 es van excloure de l'avaluació 4 episodis que van ser èxits no atribuïts a la IFI que s'havien produït en les primeres 3 setmanes de tractament. Així, l'efectivitat de l'estudi actual és superior a l'anterior quan s'apliquen estrictament els criteris de resposta al tractament, que consideren fracàs del tractament els casos d'èxits no relacionats amb la IFI. És possible que la posologia actual del VCZ, juntament amb la pauta de correcció de dosi en funció de les seves CP, hagi contribuït a millorar l'efectivitat del tractament amb un augment del percentatge de CP en rang terapèutic. D'altra banda, la supervivència als 6 mesos d'inici del tractament va ser del 80% dels casos, amb 3 èxits per progressió de la malaltia de base del pacient, cap d'ells atribuït a la IFI. Així doncs, la mortalitat en episodis d'IFI provada o probable al nostre estudi actual ha estat inferior respecte a l'estudi de 2012, en què va ser del 42% dels casos, amb un 21% de mortalitat atribuïda a la IFI. L'any 2006, Zaoutis et al.(29) referien una mortalitat del 21% en infants amb malaltia oncohematològica i AI i del 44% en infants receptors de TPH i AI en una revisió retrospectiva de 666 pacients pediàtrics amb AI als Estats Units.

A la pàgina següent s'adjunta una taula que resumeix les dades d'efectivitat dels últims estudis pediàtrics considerats més rellevants.

Taula 30. Efectivitat del tractament amb VCZ als últims estudis pediàtrics

Autor(ref) - any	Pacients/IFI provada o probable ¹	Posologia inicial ²	Efectivitat (avaluació precoç/tardana) ³	Ø (Ø atribuïda a IFI)	Relació amb CP	Comentaris ²
Neely et al.(158) - 2010	46/19	FT<2012	ND	28% (ND)	Sí	- Retrospectiu, ètnia ND (estudi realitzat als EUA) - Efectivitat NO valorada per criteris del grup EORTC/MSG - Més mortalitat en els pacients que tenien una o més CP <1 mg/L
Soler et al.(160) - 2012 ⁴	30/19	FT<2012	60%/54%	42% (21%)	Sí	- Prospectiu, població de predomini caucàsic - 78,9% AFC en episodis d'IFI provada o probable - Es van excloure de l'anàlisi 4 èxits no atribuïts a la IFI que es van produir en les primeres 3 setmanes de tractament - Relació CP ≥1 mg/L amb èxit de tractament en l'avaluació precoç
Pieper et al.(184) - 2012	74/13	FT<2012	23,1%	7,7% ⁵ (7,7%)	No	- Retrospectiu, població de predomini caucàsic - 30% AFC en episodis d'IFI - Ús de VCZ principalment en profilaxi - Refereixen seguir criteris de resposta del grup EORTC/MSG però inclouen en l'avaluació les IFI possibles i no consta en quin moment es valora
Choi et al.(201) - 2013	27/20	FT<2012	55%/45%	44% (ND)	Sí	- Retrospectiu, població asiàtica - Relació CP <1 mg/L amb fracàs de tractament en l'avaluació precoç
Kang et al.(189) - 2015	61/35	FT<2012	7,1-30% /14,3-45% ⁶	ND	Sí	- Retrospectiu, població asiàtica - Es van excloure de l'anàlisi els èxits no atribuïts a la IFI - Més fracàs de tractament en el grup de pacients en què no es realitza MCP - Relació CP <1 mg/L amb fracàs de tractament en l'avaluació precoç i tardana
Tucker et al. (207) - 2015	11/11	FT<2012	63,6%	36,4% (27,3%)	No	- Retrospectiu, ètnia ND (estudi realitzat als EUA) - 9% AFC en episodis d'IFI provada o probable - Efectivitat NO valorada per criteris del grup EORTC/MSG sinó per disminució de signes i símptomes d'IFI al final del tractament
Boast et al.(206) - 2016	55/25	VAR	ND/61,9% ⁷	ND	No	- Retrospectiu, ètnia ND (estudi realitzat a Austràlia) - 17,7% AFC en episodis d'IFI, inclou pacients amb VCZ en profilaxi, IFI possible i tractament empíric - Efectivitat NO valorada per criteris del grup EORTC/MSG - S'inclou en l'avaluació de l'efectivitat el tractament empíric, els episodis d'IFI possible i el VCZ en profilaxi - S'exclouen de l'avaluació els èxits no atribuïts a la IFI - Dosi no predefinida, varia al llarg de l'estudi
Liu et al.(223) - 2017	107/57	VAR	ND ⁸	ND	No	- Retrospectiu, població asiàtica - Proporció d'AFC elevada però ND ("many patients") - Efectivitat NO valorada per criteris del grup EORTC/MSG - Dosi entre 6 i 14 mg/kg/dia
Martin et al.(202) - 2017	53/31	FT2012	64,3%-76,5% ⁹ Pacients de 2-12 anys: 40%-88,9% ¹⁰	14,3%-16,1% (ND) ¹¹	No	- Prospectiu, 45,3% de població asiàtica (58,1% dels pacients amb AI asiàtics) - Refereixen ús de VCZ amb la posologia de FT>2012 però inclouen pacients des de 2009 a 2013 - Efectivitat NO valorada per criteris del grup EORTC/MSG
Hu et al.(216) - 2018	42/15	FT2012	ND ¹²	ND	ND	- Retrospectiu, població asiàtica - Efectivitat NO valorada per criteris del grup EORTC/MSG
Valle et al. - 2020 ¹³	27/18	FT2012	60%/53,3% ¹⁴	20% (0%)	Sí	- Prospectiu, població de predomini caucàsic - 66,7% AFC en episodis d'IFI provada o probable - Relació CP ≥1 mg/L amb èxit de tractament en l'avaluació tardana

Ø, mortalitat; AFC, tractament antifúngic combinat; AI, aspergil·losi invasiva; CP, concentracions plasmàtiques; EORTC/MSG, 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; EUA, Estats Units d'Amèrica; FT, fixa tècnica; IFI, infecció fúngica invasiva; MCP, monitoratge de concentracions plasmàtiques; ND, informació no disponible; NS, no significatiu; Ref, referència; VAR, variable; VCZ, voriconazole.

¹Episodis d'IFI provada o probable segons els criteris diagnòstics del grup EORTC/MSG 2008; ²Se subratllen els punts que limiten la comparabilitat amb el treball de la present tesi doctoral; ³Resposta completa o parcial a les 4-6 setmanes i a les 12 setmanes en episodis d'IFI provada o probable segons els criteris de resposta al tractament del grup EORTC/MSG; ⁴Treball anterior del nostre grup; ⁵Entre els pacients

amb IFI provada o probable; ⁶Efectivitat menor en el grup sense MCP (primer valor) respecte al grup amb MCP (segon valor), tant en l'avaluació precoç com en la tardana; ⁷Efectivitat entre els episodis d'IFI provada o probable al final del tractament; ⁸Refereixen efectivitat del 82,2% però aquesta xifra inclou l'ús de VCZ en el tractament empíric, en IFI possible i en profilaxi; ⁹Efectivitat entre els episodis d'IFI provada o probable al final del tractament: 64,3% en AI i 76,5% en CI i esofàgica; ¹⁰Efectivitat entre els episodis d'IFI provada o probable al final del tractament en pacients de 2 a 12 anys: 40% en AI i 88,9% en CI i esofàgica; ¹¹Mortalitat del 14,3% entre els episodis d'AI provada o probable i del 16,1% entre tots els episodis d'AI; ¹²Refereixen efectivitat al final del tractament del 83,3% però aquesta xifra inclou l'ús de VCZ en el tractament empíric i en profilaxi; ¹³Treball de la present tesi doctoral; ¹⁴Efectivitat del 73,3% en l'avaluació precoç si es considera èxit la malaltia estable en IFI-FF durant immunosupressió greu i del 60% en l'avaluació tardana si es considera la resposta als 6 mesos en els episodis d'IFI-FF amb tractament de rescat.

Com es pot veure a la taula anterior, alguns treballs pediàtrics com el de Pieper et al.(184) o el de Kang et al.(189), han reportat una efectivitat del tractament força baixa, d'entre el 23 i el 45% en episodis d'IFI provada o probable en què es va realitzar MCP. Altres, com els de Tucker et al.(207), Boast et al.(206) o Martin et al.(202), parlen d'efectivitats d'entre el 61 i el 76%, tot i que cap d'aquests utilitza els criteris de resposta al tractament del grup EORTC/MSG. Cal saber, a més, que a l'article de Boast et al. es van excloure de l'avaluació els èxits no atribuïts a la IFI i, si ens fixem en l'efectivitat descrita en la població de 2 a 12 anys a l'article de Martin et al.(202), aquesta és del 40% al grup d'AI i del 88,9% al grup de CI i esofàgica. Entre els estudis en població pediàtrica d'origen asiàtic que utilitzen els criteris EORTC/MSG, Choi et al.(201) refereixen una efectivitat del tractament en IFI provada o probable del 55% en l'avaluació precoç i del 45% en l'avaluació tardana, amb una mortalitat global del 44% i Kang et al.(189) refereixen un 30% i un 45% d'efectivitat en les avaluacions (amb una efectivitat molt menor al grup de pacients sense MCP, que és del 7% i del 14,3%). Als estudis de Liu et al.(223) i al de Hu et al.(216), ambdós en població asiàtica, refereixen efectivitats molt elevades, del 82,2% i del 83,3% respectivament. Tanmateix, l'avaluació dels episodis no és del tot fiable, ja cap dels dos estudis utilitzen els criteris EORTC/MSG i, a més, barregen el tractament empíric en episodis d'IFI possible amb el tractament dirigit i la profilaxi en la seva valoració.

Recentment, Lehrnbecher et al.(61) han publicat al 2019 els resultats d'un estudi prospectiu pediàtric en 2 centres alemanys en què registren 19 episodis d'IFI provada o probable. Tot i que la comparació amb el nostre treball és poc acurada, ja que no especifiquen quins tractaments utilitzen, descriuen una eficàcia del 80%, amb una resposta parcial o completa en 15 dels 19 episodis. Tanmateix, si el lector revisa els casos amb detall, es pot observar que es produeix l'èxit per causes no relacionades amb la IFI en 5 d'aquests 15 episodis, la qual cosa es consideraria un fracàs del tractament segons els criteris de resposta del grup EORTC/MSG. Per tant, aplicant aquests criteris correctament, s'hauria de considerar que el tractament té èxit en 10 dels 19 episodis, que correspon al 52,6% dels casos. Pel que fa a mortalitat, descriuen una mortalitat global en pacients amb IFI del 42,1% (15,8% atribuïda a la IFI), que puja al 62,5% en pacients receptors de TPH (37,5% atribuïda a la IFI).

Efectivitat del tractament antifúngic combinat en la pràctica clínica diària

La major part de les guies i documents de consens nacional i internacional no recomanen, d'entrada, l'ús de tractament antifúngic combinat en el tractament dels episodis d'IFI, a excepció d'alguns casos concrets de presentació més greu o com a tractament de rescat. En adults, encara que no és la primera opció de tractament i que no ha demostrat clars beneficis enfront la monoteràpia amb VCZ, la combinació més acceptada en AI és VCZ amb equinocandines, especialment caspofungina o anidulafungina(25,43,107–109). Hi ha altres combinacions acceptades per a diferents IFI en casos seleccionats(43,44,46). A pediatria hi ha encara menys evidència que el tractament antifúngic combinat millori els resultats clínics, així com tampoc no existeix un clar consens sobre quina és la millor combinació i es tendeix a assimilar les pautes dels adults en la mesura del possible(19,40). Tot i això, no és infreqüent l'ús de de tractament antifúngic combinat en la pràctica clínica diària.

Cal destacar que, al nostre estudi, les CP infraterapèutiques van ser més freqüents durant la primera setmana (43,5%) que a la resta del període de tractament (25,9%), amb una diferència marginalment significativa ($p=0,07$) que marca una tendència que considerem molt rellevant. Aquesta tendència també s'ha descrit en altres estudis pediàtrics(189,219). Si s'obtingués una mostra més àmplia i es pogués demostrar aquesta diferència amb més significació estadística, caldria considerar amb deteniment la necessitat de realitzar una biteràpia antifúngica inicial fins a confirmar que les CP de VCZ es troben en el rang desitjat.

No és fàcil trobar informació detallada sobre l'ús de tractament antifúngic combinat amb VCZ en els últims estudis pediàtrics publicats. Alguns articles ni tan sols l'esmenten o bé ho fan sense donar xifres concretes(61,189,201,223). L'article de Martin et al.(202) exclou directament aquells episodis en què s'administra tractament antifúngic combinat. Altres, parlen de percentatges o de número d'episodis en què s'ha utilitzat tractament antifúngic combinat, sense especificar la durada d'aquest, sense avaluar la seva eficàcia o bé incloent les dades d'episodis d'IFI possible i/o el tractament empíric de neutropènia febril(160,184,205–207). Aquests percentatges varien des del 9% dels episodis d'IFI provada o probable a l'estudi de Tucker et al.(207) al 78,9% a l'estudi previ del nostre grup(160). Al nostre estudi actual el nombre d'episodis en què es va utilitzar tractament antifúngic combinat amb VCZ en algun moment és força elevat: en el 66,7% dels episodis d'IFI provada o probable, amb una durada mediana de 24,5 dies. VCZ amb ABL va ser la combinació més freqüent, sempre utilitzada en les fases inicials del tractament (excepte un cas en què es va afegir ABL després d'obtenir diverses CP infraterapèutiques). Aquesta combinació era escollida pel metge responsable del pacient, sovint a l'espera d'aconseguir unes CP de VCZ terapèutiques i probablement amb l'objectiu d'ampliar la

cobertura antifúngica mentre no se n'establia l'etiologia exacta. És cert que el fet d'haver utilitzat tractament antifúngic combinat en algun moment del tractament podria interferir en l'avaluació de l'efectivitat del tractament amb VCZ. Cal destacar, però, que quan comparem la durada del tractament antifúngic combinat amb la durada total del tractament amb VCZ (83,5 dies), la primera és molt inferior, i correspon a menys d'un terç de la durada total. Per altra banda, si pensem que l'ús de tractament antifúngic combinat ha interferit en l'avaluació del tractament amb VCZ, esperaríem que el fet d'afegir ABL al tractament hauria de millorar l'efectivitat en comparació amb VCZ en monoteràpia, però les nostres dades indiquen el contrari. De fet, l'ús de més d'un tractament antifúngic es va associar a una pitjor resposta al tractament en l'avaluació precoç. Tal com es comenta a la guia americana d'AI de 2016(23), així com alguns estudis refereixen un efecte sinèrgic en la teràpia combinada, altres estudis suggereixen que es podria produir un efecte antagònic amb l'ús del tractament antifúngic combinat en l'AI, especialment entre amfotericina i alguns azols(248,249), però aquest efecte no sembla haver-se demostrat posteriorment(250,251). Això, juntament amb la possibilitat d'afegir EA, interaccions, augment de resistències i del cost del tractament, genera dubtes a l'hora de recomanar, d'entrada, els tractaments antifúngics combinats com a tractament primari de l'AI.

Cesaro et al.(252) van publicar al 2007 una revisió retrospectiva sobre l'efectivitat i seguretat de les combinacions de caspofungina amb VCZ o amb ABL en 40 pacients pediàtrics amb patologia hematològica i AI provada o probable. La durada mediana del tractament combinat va ser de 29 dies i les combinacions utilitzades van ser caspofungina i ABL (50% dels casos), caspofungina amb VCZ (25% dels casos) i les dues combinacions de forma seqüencial (25% dels casos), sense comparar amb la monoteràpia amb VCZ. Descriuen una eficàcia del tractament del 52,5% i una supervivència del 70% als 100 dies, sense diferències entre les dues combinacions. Conclouen que el tractament antifúngic combinat amb caspofungina és segur i efectiu, comparant els seus resultats amb la literatura. L'estudi en població pediàtrica de Qui et al.(253), acceptat recentment a la revista *Transplant Infectious Disease*, compara les combinacions caspofungina amb VCZ, caspofungina amb ABL i VCZ amb ABL. Tot i que es tracta d'una revisió retrospectiva d'un sol centre, en població xinesa i sense comparació amb la monoteràpia amb VCZ, conclouen que l'opció més eficaç i segura entre les tres combinacions és la que inclou caspofungina i VCZ.

Revisant les nostres dades i altres dades disponibles, considerem que l'ús de tractament antifúngic combinat en episodis d'IFI provada o probable no hauria de ser la pràctica habitual a pediatria i s'hauria de reservar per a casos especialment greus, limitant el seu ús a les primeres setmanes de tractament, un cop es confirma que s'han aconseguit unes CP de VCZ en el rang desitjat, o bé per a casos refractaris

a la primera línia de tractament. VCZ amb caspofungina podria ser la combinació més adequada en el tractament anticipat o dirigit a pediatria en casos seleccionats. VCZ amb ABL podria ser una bona opció en el tractament empíric o a l'inici d'un tractament anticipat o dirigit fins a confirmar unes CP de VCZ en el rang desitjat, especialment si se sospita o es coneix afectació de SNC, ja que les candidines no travessen correctament la barrera hematoencefàlica (l'afectació de SNC al nostre estudi es va presentar en el 10,7% dels episodis). Calen, però, estudis rigorosos en població pediàtrica en els quals s'inclouï una comparativa entre diverses combinacions i la monoteràpia amb VCZ.

Relació de les concentracions plasmàtiques de voriconazole i altres variables amb l'efectivitat del tractament a pediatria

Denning et al.(178), al 2002, van ser uns dels primers en relacionar les CP de VCZ amb l'eficàcia i la toxicitat del tractament en adults. Des de llavors, s'han publicat alguns treballs amb conclusions similars, tot i que amb un llindar de CP discutit. Tot i l'heterogeneïtat de dades dels diferents estudis (o potser a causa d'aquesta heterogeneïtat) s'han publicat algunes revisions (algunes d'elles amb metanàlisi) que engloben la informació extreta de diversos treballs en relació al MCP de VCZ(113,183,195,196,209,254,255). Totes aquestes revisions comparteixen les conclusions globals en què s'afirma que existeix una relació entre les CP i l'eficàcia del tractament. Això no obstant, la majoria dels estudis analitzats són en població adulta de diferents ètnies i no tots coincideixen en quin és el punt de tall a partir del qual millora l'eficàcia del tractament. Així, tot i que 1 mg/L sembla ser el valor amb més consens per a determinar el punt sota el qual l'eficàcia del tractament disminueix, les conclusions de les diverses revisions van de 0,5 a 2 mg/L.

A pediatria hi ha menys evidència científica al respecte i és molt més difícil trobar estudis en població pediàtrica que relacionin les CP infraterapèutiques amb el fracàs del tractament(158,160,189,201). Entre aquests estudis es troba el treball anterior del nostre grup, en què es va observar una relació significativa entre les CP infraterapèutiques i el fracàs del tractament en l'avaluació precoç, però no en l'avaluació tardana. Altres estudis han intentat avaluar aquestes associacions sense èxit, fet que es podria explicar, en part, per les mostres reduïdes dels estudis pediàtrics (vegeu Taula 30, pàg. 123). Així doncs, considerem molt rellevant destacar que, al nostre estudi, l'únic factor que té una influència significativa en l'avaluació tardana de la resposta al tractament (a les 12 setmanes) és l'adequació de les CP a l'interval terapèutic, amb millor resposta quan les CP es troben en l'interval considerat terapèutic o supraterapèutic. El nostre és, segons ens consta, el primer estudi prospectiu amb la posologia actualitzada de VCZ i realitzat en població pediàtrica de predomini caucàsic en què s'ha demostrat una relació entre l'adequació de l'interval de CP i l'èxit del tractament en la pràctica clínica.

Pel que fa a l'anàlisi d'altres variables que podrien influir en l'efectivitat del tractament, els nostres resultats mostren que la presència de MECH es relaciona significativament amb una pitjor resposta en l'avaluació precoç. No obstant això, aquesta influència perd significació estadística en l'avaluació tardana. A un estudi amb 405 pacients receptors de TPH amb AI provada o probable, Upton et al.(27) descriuen la MECH de grau 3-4 com a factor que augmenta el risc de mort en aquests pacients, de forma similar al que descriuen Mikulska et al. al seu estudi(256) amb 306 pacients. Tanmateix, altres estudis, com la revisió de Zaoutis et al.(29) amb 666 pacients pediàtrics amb AI, no relacionen la presència de MECH amb un augment de la mortalitat dels episodis d'IFI. Curiosament, al nostre estudi s'ha observat una associació estadísticament significativa entre els pacients que havien rebut tractament combinat amb més d'un antifúngic i el fracàs del tractament en l'avaluació precoç de la resposta al tractament. Tot i que en l'avaluació tardana també sembla haver-hi una major tendència al fracàs del tractament en aquests pacients, la diferència no és estadísticament significativa. Aquesta associació podria estar esbiaixada, ja que la decisió d'utilitzar tractament antifúngic combinat la pren el professional responsable del pacient, sovint en els casos més complicats o de pitjor evolució. Per tant, cal precaució a l'hora de donar especial rellevància a aquesta dada (vegeu apartat anterior, on aquest punt s'ha comentat amb més detall). Per altra banda, alguns estudis han relacionat factors com la neutropènia, la malaltia disseminada, el diagnòstic tardà de la IFI, la insuficiència renal o la virèmia per CMV amb una pitjor evolució dels episodis d'IFI i/o més mortalitat (24,27,95,256–258). Al nostre estudi, en canvi, cap dels altres factors registrats no va tenir una influència significativa en la resposta al tractament de la IFI.

Seguretat del voriconazole en la pràctica clínica diària amb les noves recomanacions posològiques

A la fitxa tècnica del VCZ(91) es descriu una llarga llista d'EA, alguns dels quals es poden produir amb elevada freqüència ($\geq 1/10$ casos): alteracions visuals, erupció cutània, manifestacions gastrointestinals, febre, cefalea, edema perifèric, alteració de les proves de funció hepàtica i dificultat respiratòria. Per sort, refereixen que la gravetat d'aquestes reaccions és generalment lleu o moderada. També descriuen que el perfil de seguretat del VCZ a població pediàtrica és similar al dels adults, però que s'ha observat una major tendència a l'alteració dels enzims hepàtics entre els pacients pediàtrics. Quan es revisen amb detall els articles publicats en relació a la seguretat del tractament amb VCZ, s'observa que els resultats són força heterogenis i de vegades difícilment comparables entre ells. El motiu, sovint, és la manca d'estandardització en el registre dels EA, les diferències a l'hora de reportar les dades o bé a l'hora d'atribuir les alteracions al tractament amb VCZ. Als estudis en població pediàtrica s'afegeix també el handicap de l'existència d'una gran heterogeneïtat en la dosificació

utilitzada als estudis per a diferents poblacions i edats, així com la dificultat d'aconseguir treballs amb mostres que permetin extreure conclusions estadísticament significatives.

Al nostre estudi, les alteracions dels enzims de funció hepàtica van ser l'EA registrat amb més freqüència. Cal tenir en compte que al nostre treball es considera EA l'alteració d'algun dels paràmetres de laboratori, sense necessitat que el pacient tingui cap clínica associada, i que s'han avaluat fins a 4 paràmetres hepàtics (ALT, FALC, BBT i GGT). A més, els pacients inclosos eren generalment polimedicats (alguns d'ells amb quimioteràpia) o presentaven comorbiditats importants (com ara un TPH) i, per tant, la disfunció hepàtica secundària a altres medicacions, infeccions o MECH és relativament comuna. Així, en la major part dels pacients (88,9%) es va registrar alguna alteració hepàtica durant el tractament. De forma similar al que s'observa en altres estudis pediàtrics(150,203,204,206), l'alteració més freqüent va ser l'elevació de la GGT, que es va produir en un 81,5% dels pacients. Es tracta d'un enzim present principalment als hepatòcits i a l'epiteli biliar, l'elevació del qual és força sensible per a la detecció de problemes hepatobiliars però poc específica. La seva elevació de forma conjunta amb la FALC és suggestiva de colèstasi, però l'alteració aïllada és un signe força inespecífic. Les alteracions en altres paràmetres hepàtics (ALT, BBT o FALC) van ser molt menys freqüents. Si s'exclouen els valors de toxicitat més lleus, tal com es fa a la fitxa tècnica i a gran part dels estudis publicats amb criteris ben descrits(175,177,179,189,204,225,230,259–262), els percentatges disminueixen significativament. Alhora, quan eliminem les dades de la GGT per tal de poder facilitar la comparació amb altres estudis que no la inclouen, els percentatges són molt menors: en aquest cas, un 37% de pacients van patir toxicitat hepàtica de grau 2 o superior i només en un 11,1% la toxicitat va ser de grau 3 o superior. Analitzant cada paràmetre per separat, la freqüència d'EA de grau 3 o 4 va ser força baixa: un 3,7% dels pacients en l'ALT i la FALC i un 7,4% dels pacients en la BBT, mentre que en el cas de la GGT va ser del 40,7% dels pacients. A la pròpia fitxa tècnica del VCZ indiquen que la freqüència d'alteracions de les proves de funció hepàtica és $\geq 1/10$ casos, però que la freqüència d'episodis d'insuficiència hepàtica és de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ casos. Expliquen que al programa clínic del VCZ, la incidència d'augment de transaminases va ser del 18% en adults i del 25,8% en pacients pediàtrics. En aquest programa van considerar com a punt de tall l'elevació de les transaminases > 3 vegades per sobre del límit superior de la normalitat, que correspondria al grau 2 o superior d'alteració en ALT a la taula americana d'EA utilitzada al nostre estudi(213). Així doncs, si utilitzem el mateix punt de tall, el percentatge de casos amb elevació de l'ALT al nostre estudi (25,9%) és gairebé idèntic al de la fitxa tècnica (25,8%).

A la literatura, com s'ha comentat anteriorment, les dades són força heterogènies (vegeu informació detallada a la Taula 31, Taula 32 i Taula 33, més endavant). En adults, els estudis que utilitzen la taula

americana de registre d'EA(164,225,260,261,263–265), reporten unes dades força comparables a les del nostre estudi. Altres estudis reporten uns percentatges menors d'EA hepàtics, tot i que alguns d'aquests no descriuen quins paràmetres han avaluat, amb quin criteri han classificat els EA o bé els classifiquen amb uns criteris diferents a la nostra taula de referència i, per tant, no considerem comparables les dades(174,176,178,180,230,259). A pediatria, quan es revisen les mateixes dades en els últims estudis publicats, resulta encara més difícil fer una generalització. Tanmateix, si ens centrem en els que utilitzen la mateixa classificació d'EA que el nostre estudi(184,189,204,206,216,266), els resultats no difereixen gaire amb les nostres dades. Així doncs, el canvi de posologia del 2012 no sembla haver tingut una repercussió negativa en la seguretat del tractament. Malauradament, els resultats dels únics estudis pediàtrics que refereixen utilitzar la posologia actualitzada de VCZ són poc comparables amb el nostre. L'estudi de Hu et al.(216) reporta un percentatge d'EA hepàtics del 7,5%, molt menor al nostre, però no especifica quins paràmetres hepàtics registra, ni quin grau d'EA de la taula americana té en compte. A l'estudi de Martin et al.(202) descriuen un 22,6% d'alteracions en ALT, AST i BBT, però utilitzen una classificació diferent a la nostra, la *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, amb uns punts de tall diferents. Els resultats de l'estudi anterior del nostre grup(160) tampoc són comparables, ja que en aquell estudi es va utilitzar una classificació diferent a la del treball actual, la *Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*(267), i l'única alteració hepàtica que es va reportar va ser l'alteració de GGT amb un punt de tall diferent. A la taula següent es pot veure un resum de les dades dels estudis en població adulta i pediàtrica que utilitzen la classificació americana d'EA CTCAE.

Taula 31. EA hepàtics descrits durant el tractament amb VCZ. Estudis amb registre i classificació dels EA segons la taula americana CTCAE

Autor(ref) - any	Pacients	EA avaluat ¹	Criteri de registre	% de pacients amb EA	Relació amb CP	Comentaris ¹
Okuda et al.(265) - 2008	23	AST, ALT	CTCAE ≥1	39,1%	Sí	- Retrospectiu; població asiàtica; adults - Relació CP >4,5 mg/L i EA hepàtics
Ueda et al.(225) - 2009	34	AST, ALT, BBT, GGT	CTCAE ≥2	ND	Sí	- Retrospectiu; població asiàtica; adults - Relació CP >6 mg/L i EA hepàtics
Miyakis et al.(263) - 2010	25	ND ²	CTCAE ≥2	44%	Sí	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Austràlia); adults - Relació CP més elevades i EA greus (hepàtics, cutanis i NRL)
Dolton et al.(164) - 2012	201	AST, ALT, FALC, BBT, GGT	CTCAE ≥1	87%	No	- Retrospectiu multicèntric; ètnia ND (estudi realitzat a Austràlia); adults - Relació CP i EA NRL però no hepàtics
			CTCAE ≥2	60%		
			CTCAE ≥3	41%		
Suzuki et al.(260) - 2013	39	AST, ALT, FALC, GGT	CTCAE ≥2	28,2%	Sí	- Retrospectiu; població asiàtica; adults - Relació CP >4 mg/L i EA hepàtics

Autor(ref) - any	Pacients	EA avaluat ¹	Criteri de registre	% de pacients amb EA	Relació amb CP	Comentaris ¹		
Wang et al.(261) - 2014	144	AST, ALT, FALC, BBT	CTCAE ≥ 3	12,5%	Sí	- Retrospectiu; població asiàtica; adults - Relació CP >4 mg/L i EA hepàtics		
Matsumoto et al.(264) - 2016	29	AST, ALT, FALC, BBT, GGT	CTCAE ≥ 1	34,5%	Sí	- Prospectiu; població asiàtica; adults - Relació CP >4 mg/L i EA hepàtics		
Estudis en població pediàtrica								
Pieper et al.(184) - 2012	74	AST, ALT, BBT, FALC	CTCAE ≥ 1	AST	52,3%	No	- Retrospectiu; població de predomini caucàsic; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 30% AFC en episodis d'IFI - Ús de VCZ principalment en profilaxi - Relació entre la dosi i elevació de: ALT, AST i FALC	
				ALT	59%			
				BBT	27,9%			
				FALC	20,3%			
Kang et al.(189) - 2015	61	AST, ALT	CTCAE ≥ 2	32,8%	No	- Retrospectiu; població asiàtica; dosi inferior a FT de 2012 - Menys suspensió de VCZ per EA en grup amb MCP (26%) respecte al grup sense MCP (92%)		
Silva et al.(204) - 2016	26	AST, ALT, FALC, BBT, GGT	CTCAE ≥ 3	30,8%	AST	15,4%	No	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Xile); <u>dosi inferior a FT de 2012</u>
					ALT	15,4%		
					GGT	23,1%		
					FALC	23,1%		
Boast et al.(206) - 2016	55	ALT, FALC, GGT	CTCAE ≥ 1	12,5% ³	ALT	61% ⁴	No	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Austràlia); <u>dosi no predefinida</u> , varia al llarg de l'estudi - 17,7% AFC en episodis d'IFI, inclou pacients amb VCZ en profilaxi, IFI possible i tractament empíric
					FALC	21,4% ⁴		
					GGT	85,7% ⁴		
Pana et al.(266) - 2018	249	AST, ALT, FALC, BBT	CTCAE ≥ 1	50%	ND	- Retrospectiu multicèntric; ètnia ND (estudi a Grècia); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - VCZ en profilaxi		
Hu et al.(216) - 2018	42	ND ⁵	CTCAE Grau ND ⁶	7,5% ⁷	ND	- Retrospectiu; població asiàtica - Dosi de VCZ segons FT actual		
Valle et al. - 2020 ⁸	27	ALT, BBT, FALC, GGT	CTCAE ≥ 1	88,9%	Ø GGT ⁹	Sí	- Prospectiu; població de predomini caucàsic - Dosi de VCZ segons FT actual - 66,7% AFC en episodis d'IFI provada o probable - Relació CP >5,5 mg/L i FALC	
			CTCAE ≥ 2	59,3%	63%			
			CTCAE ≥ 3	40,7%	37%			

Ø, exclou; AFC, tractament antifúngic combinat; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartat aminotransferasa; BBT, bilirubina total; CP, concentracions plasmàtiques; CTCAE, escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DAIDS, *Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*; EA, efecte advers; EUA, Estats Units d'Amèrica; FALC, fosfatasa alcalina; FT, fitxa tècnica; GGT, gammaglutamil-transferasa; IFI, infecció fúngica invasiva; MCP, monitoratge de concentracions plasmàtiques; ND, informació no disponible; NRL, neurològics; Ref, referència; VCZ, voriconazole.

¹Se subratllen els punts que limiten la comparabilitat amb el treball de la present tesi doctoral; ²Parlen de "liver function tests" sense especificar quins paràmetres registren; ³Atribuïts a VCZ a criteri del clínic responsable o de l'investigador; ⁴Percentatge d'alteracions analítiques en cadascun dels paràmetres valorats; ⁵Parlen de "liver enzyme increase"; ⁶No especificuen quin grau avaluen; ⁷Aquest percentatge no és comparable amb la resta perquè no s'especifica quins paràmetres inclou ni quin grau d'alteració s'avalua; ⁸Treball de la present tesi doctoral; ⁹Aquesta segona columna mostra les dades exclouent la GGT, per a facilitar la comparabilitat amb altres estudis.

Altres estudis pediàtrics reporten percentatges inferiors d'EA hepàtics, entre un 14 i un 27%, però no descriuen amb claredat de quina manera classifiquen la gravetat dels EA o la manera d'atribuir o no aquests EA al tractament amb VCZ(150,161,162,203,205,207) i, per tant, els resultats no són comparables. A continuació es pot veure un resum dels EA hepàtics observats als estudis pediàtrics que utilitzen uns criteris de registre i classificació d'EA diferents al nostre.

Taula 32. EA hepàtics descrits durant el tractament amb VCZ en pacients pediàtrics. Estudis amb registre i classificació dels EA segons altres criteris

Autor(ref) - any	Pacients	EA avaluat ¹	Criteri de registre ¹	% de pacients amb EA	Relació amb CP	Comentaris ¹
Walsh et al.(150) - 2010	48	AST, ALT, BBT, GGT	ND	14,6% ²	No	- Estudi farmacocinètic amb <u>diferents dosis de VCZ</u> , que inclou la dosi actualitzada de 2012; població de predomini caucàsic - Ús de VCZ principalment en profilaxi - L'alteració hepàtica més freqüent va ser l'elevació de la GGT, (no donen la xifra)
Michael et al.(162) - 2010	12 ³	AST, ALT, FALC, BBT, GGT	Propi ⁴	75%	No	- Estudi farmacocinètic; ètnia ND (estudi realitzat a Alemanya); dosi inferior a FT de 2012
Driscoll et al.(161) - 2011	40 ⁵	AST, ALT, BBT, GGT	ND	17,5% ⁶	No	- Estudi farmacocinètic; ètnia ND (estudi realitzat als EUA); dosi inferior a FT de 2012
Brüggeman et al.(205) - 2011	18	ND	ND	16,7% ⁷	No	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Holanda); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 16,7% AFC en episodis d'IFI, inclou pacients amb IFI possible, neutropènia febril i tractament empíric
Soler et al.(160) - 2012 ⁸	30	GGT	DAIDS ⁹	20%	No ¹⁰	- Prospectiu; població de predomini caucàsic; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 78,9% AFC en episodis d'IFI provada o probable - Relació CP >5,5 mg/L amb EA NRL i cutanis
Mori et al.(203) - 2015	21	AST, ALT, GGT	ND	14,3% ²	No	- Estudi farmacocinètic amb <u>diferents dosis de VCZ</u> , que inclou la dosi actualitzada de 2012; <u>població asiàtica</u> - <u>VCZ en profilaxi</u>
Tucker et al. (207) - 2015	11	AST, ALT	Propi ¹²	18,2%	ND	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a EUA); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 9% AFC en episodis d'IFI provada o probable
Liu et al.(223) - 2017	107	ND	ND	1,9% ⁷	No	- Retrospectiu; <u>població asiàtica</u> ; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - Proporción d'AFC elevada però ND ("many patients")
Martin et al.(202) - 2017	53	AST, ALT, BBT, GGT	MedDRA	22,6% / 22,7% ¹³	Sí	- 2 treballs prospectius, en AI i CI; <u>45,3% de població asiàtica (58,1% dels pacients amb AI asiàtics)</u> - Refereixen dosi de VCZ segons FT actual però inclouen pacients des de 2009 a 2013. - Relació CP >6 mg/L i EA hepàtics només a l'anàlisi multivariant

AFC, tractament antifúngic combinat; AI, aspergil·losi invasiva; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartat aminotransferasa; BBT, bilirubina total; CI, candidiasi invasiva; CP, concentracions plasmàtiques; DAIDS, *Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*; EA, efecte advers; EUA, Estats Units d'Amèrica; FALC, fosfatasa alcalina; FT, fitxa tècnica; GGT, gammaglutamil-transferasa; IFI, infecció fúngica invasiva; MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; ND, informació no disponible; NRL, neurològics; Ref, referència; VCZ, voriconazole.

¹Se subratllen els punts que limiten la comparabilitat amb el treball de la present tesi doctoral; ²EA atribuïts al VCZ, però no especifiquen quin criteri utilitzen; ³12 pacients pediàtrics i 12 adults; ⁴≥2,5 vegades el valor de normalitat d'AST, ALT, FALC i GGT o ≥1,5 vegades el valor de normalitat de la BBT; ⁵40 pacients pediàtrics i 35 adults; ⁶No especifiquen com ho valoren; ⁷No especifiquen quins paràmetres registren ni com els valoren; ⁸Treball anterior del nostre grup; ⁹Aquesta taula no inclou la GGT i, per tant, es va utilitzar un punt de tall definit pels investigadors: l'augment ≥10 vegades sobre el valor de normalitat; ¹⁰Sí relació amb altres EA no hepàtics; ¹¹Percentatge d'alteracions analítiques en cadascun dels paràmetres valorats; ¹²Defineixen EA com aquell esdeveniment que s'inicia durant el tractament o que causa la interrupció del tractament; ¹³Toxicitat atribuïda al VCZ a criteri de l'investigador: 22,6% a l'estudi d'AI i 22,7% a l'estudi de CI i esofàgica.

Per altra banda, al nostre estudi es van observar efectes secundaris gastrointestinals, cutanis, visuals, neurològics, psiquiàtrics i renals amb una freqüència molt menor (<3% dels registres i <10% dels pacients) que el nombre d'alteracions dels enzims hepàtics. Tots aquests EA han estat descrits també en altres estudis pediàtrics amb una freqüència variable però generalment baixa. A continuació

s'adjunta una taula que resumeix els EA no hepàtics als estudis pediàtrics revisats i considerats més rellevants.

Taula 33. EA no hepàtics durant el tractament amb VCZ en pacients pediàtrics

Autor(ref) - any	N	EA NRL o psiq.	EA visual	EA GI	EA renal	EA cutani	Relació CP-EA	Comentaris ¹
Walsh et al.(150) - 2010	48	-	4,2%	-	-	4,2%	No	- Estudi farmacocinètic amb <u>diferents dosis de VCZ</u> , que inclou la dosi actualitzada de 2012; població de predomini caucàsic - Ús de VCZ principalment en profilaxi
Michael et al.(162) - 2010	12 ²	16,7%	16,7%	75% ³	-	-	No	- Estudi farmacocinètic; ètnia ND (estudi realitzat a Alemanya); <u>dosi inferior a FT de 2012</u>
Driscoll et al.(161) - 2011	40 ⁴	-	30%	-	2,5% ⁵	-	No	- Estudi farmacocinètic; ètnia ND (estudi realitzat als EUA); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 10% suspensió del VCZ per EA
Brüggeman et al.(205) - 2011	18	-	-	-	5,6%	22,2%	No	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Holanda); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 16,7% AFC en episodis d'IFI, inclou pacients amb IFI possible, neutropènia febril i tractament empíric
Soler et al.(160) - 2012 ⁶	30 (26,7%)	10%	-	3,3%	-	6,7%	Sí	- Prospectiu; població de predomini caucàsic; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 78,9% AFC en episodis d'IFI provada o probable - Relació CP >5,5 mg/L amb EA NRL i cutanis
Pieper et al.(184) - 2012	74	5,9%	-	-	-	10,9%	No	- Retrospectiu; població de predomini caucàsic; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - Ús de VCZ principalment en profilaxi - 30% AFC en episodis d'IFI - 9,9% suspensió del VCZ per EA
Kang et al.(189) - 2015	61	8,2%	11,5%	3,3%	1,6%	-	No	- Retrospectiu; població asiàtica; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 8,2% arrítmia - Menys suspensió del VCZ per EA en grup amb MCP (26%) respecte al grup sense MCP (92%)
Tucker et al.(207) - 2015	11	-	-	-	-	-	ND	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a EUA); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 9% AFC en episodis d'IFI provada o probable - 9,1% prolongació del QT - 18,2% suspensió del VCZ per EA
Mori et al.(203) - 2015	21	-	42,9% ⁷	-	-	19%	No	- Estudi farmacocinètic amb <u>diferents dosis de VCZ</u> , que inclou la dosi actualitzada de 2012; <u>població asiàtica</u> - VCZ en profilaxi - 9,5% suspensió del VCZ per EA
Silva et al.(204) - 2016	26	-	3,8%	-	-	-	No	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Xile); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - 3,8% miàlgia
Boast et al.(206) - 2016	55	-	3,6%	-	-	30,9%	No	- Retrospectiu; ètnia ND (estudi realitzat a Austràlia); <u>dosi no predefinida</u> , varia al llarg de l'estudi - 17,7% AFC en episodis d'IFI, inclou pacients amb VCZ en profilaxi, IFI possible i tractament empíric
Liu et al.(223) - 2017	107	-	-	-	-	2,8%	No	- Retrospectiu; <u>població asiàtica</u> ; <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - Proporció d'AFC elevada però ND ("many patients")
Martin et al.(202) - 2017	53	3,2% ⁸	16,1%/27,3% ⁹	-	3,2% ⁸	12,9%/9,1% ¹⁰	Sí	- 2 treballs prospectius, en AI i CI; <u>45,3% de població asiàtica (58,1% dels pacients amb AI asiàtics)</u> - <u>Refereixen dosi de VCZ segons FT actual</u> però inclouen pacients des de 2009 a 2013 - 3,2% de suspensió del VCZ per EA en AI - Relació CP >6 mg/L i EA hepàtics a l'anàlisi multivariant
Hu et al.(216) - 2018	42	4,8%	-	-	-	-	ND	- Retrospectiu; <u>població asiàtica</u> - <u>Dosi de VCZ segons FT actual</u> - 4,8% de suspensió del VCZ per EA

Autor(ref) - any	N	EA NRL o psiq.	EA visual	EA GI	EA renal	EA cutani	Relació CP-EA	Comentaris ¹
Pana et al.(266) - 2018	249	5,7% ¹¹	14,3%	5,7% ¹¹	-	4,2%	ND	- Retrospectiu multicèntric; ètnia ND (estudi a Grècia); <u>dosi inferior a FT de 2012</u> - VCZ en profilaxi - 24,3% hipopotassèmia
Valle et al. - 2020 ¹²	27	7,4%	3,7%	7,4%	3,7%	7,4%	Sí	- Prospectiu; població de predomini caucàsic - Dosi de VCZ segons FT actual - 66,7% AFC en episodis d'IFI provada o probable - 19,2% suspensió del VCZ per EA - Relació CP >5,5 mg/L amb EA hepàtic i renal

AFC, tractament antifúngic combinat; AI, aspergil·losi invasiva; CI, candidiasi invasiva; CP, concentracions plasmàtiques; EA, efecte advers; EUA, Estats Units d'Amèrica; FT, fitxa tècnica; GI, gastrointestinal; IFI, infecció fúngica invasiva; MCP, monitoratge de concentracions plasmàtiques; N, número de pacients; ND, informació no disponible; NRL, neurològic; Psiq., psiquiàtric; Ref, referència; VCZ, voriconazole.

¹Se subratllen els punts que limiten la comparabilitat amb l'estudi de la present tesi doctoral; ²12 pacients pediàtrics i 12 adults; ³Vòmits en 9 de 12 pacients, diarrea o nàusees en 4 de 12 pacients; ⁴40 pacients pediàtrics i 35 adults; ⁵Pacient en tractament amb ciclosporina concomitant i unes CP elevades d'aquesta; ⁶Treball anterior del nostre grup; ⁷Fotofòbia; ⁸A l'estudi d'AI; ⁹16,1% a l'estudi d'AI i 27,3% a l'estudi de CI i esofàgica; ¹⁰12,9% a l'estudi d'AI i 9,1% a l'estudi de CI i esofàgica; ¹¹El % barreja cefalea i mareig amb nàusees i molèsties i GI; ¹²Treball de la present tesi doctoral.

La freqüència d'efectes secundaris neurològics o psiquiàtrics al nostre estudi (7,4%) és similar a la reportada a la fitxa tècnica ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ casos)(91) i a l'estudi anterior del nostre grup (10%). Aquest percentatge també es correspon amb les dades publicades tant en població adulta(113,164,174,180,230,259,261,263) com pediàtrica(160,162,184,189,202,216,266), que oscil·len entre l'1% i el 19%. Tot i l'elevada freqüència de cefalea segons la fitxa tècnica ($\geq 1/10$ casos), no consta cap cas registrat al nostre estudi.

Pel que respecta als efectes secundaris visuals, el nostre percentatge (3,7%) és inferior al descrit a la fitxa tècnica ($\geq 10\%$)(91) i similar o lleugerament inferior a la majoria dels estudis publicats en població adulta(174,178,230,259,263) que van del 2% al 17,9%. Als estudis pediàtrics aquest percentatge se situa majoritàriament al voltant del 10-20%(162,189,202,266), tot i que amb un rang una mica més ampli, entre el 3,6% i el 42,9%(150,161,203,204,206).

Pocs estudis parlen concretament del número de pacients amb EA gastrointestinals del VCZ, tot i que aquests haurien de ser freqüents segons la fitxa tècnica, en $\geq 1/10$ casos(91). A l'estudi anterior del nostre grup(160) i a altres estudis com els de Kang et al.(189) o Pana et al.(266) es reporten entre un 3,35% i un 5,7% de casos, tot i que en aquest últim es barregen al registre les nàusees amb el mareig i la cefalea. Per altra banda, a l'estudi de Michael et al.(162) refereixen que fins a 9 de 12 pacients pediàtrics i 7 de 12 adults van presentar vòmits durant el tractament. En el nostre cas, aquests van ocórrer en el 7,4% dels pacients. Malgrat la baixa freqüència d'aquest EA al nostre treball, va ser motiu suficient per a provocar la suspensió del tractament en un dels episodis i, per tant, el seu impacte no és gens menyspreable.

Pel que fa als EA renals, al nostre estudi es va detectar un cas d'augment de creatinina que es va relacionar amb VCZ, fet que correspon al 3,7% dels pacients. El pacient rebia VCZ per via IV juntament amb ABL, tenia unes CP supraterapèutiques i no rebia ciclosporina ni altres fàrmacs considerats potencialment nefrotòxics. Aquest tipus de toxicitat es produeix en $\geq 1/100$ a $< 1/10$ casos segons la fitxa tècnica(91) i, en general, per sota del 10%, tant en adults com a pediatria(161,202,205,230,259). Al nostre estudi aquest és l'únic EA no hepàtic que s'ha relacionat estadísticament amb unes CP supraterapèutiques. Tanmateix, cal precaució en avaluar la fiabilitat estadística d'aquesta associació degut a la baixa freqüència d'afectació renal al nostre estudi (vegeu apartat següent).

Al nostre estudi es van produir EA dermatològics en el 7,4% dels pacients, tots en forma de fototoxicitat, percentatge similar al que es va descriure a l'estudi anterior del nostre grup (6,7%). Aquesta toxicitat va motivar la suspensió del tractament en un episodi. El nostre percentatge va ser superior a la freqüència reportada en fitxa tècnica ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ casos) on especifiquen que aquestes reaccions són més freqüents en població pediàtrica. Així, la nostra xifra és similar o inferior a altres estudis pediàtrics que descriuen entre un 5,9% i un 20% de pacients amb fototoxicitat(160,171,184,205,206) i fins a un 20-30% de toxicitat cutània en general(203,205,206). Els percentatges d'aquests efectes secundaris en adults són en general inferiors al 10-11%(174,178,230,259,263). A la literatura estan descrites lesions canceroses o precanceroses(169-173), principalment relacionades amb tractaments prolongats. Tot i tenir una mediana de seguiment de gairebé un any (342 dies), no se'n va detectar cap al nostre estudi, tampoc en el pacient que va rebre VCZ durant més de dos anys.

Al nostre estudi la toxicitat atribuïble al VCZ va motivar la suspensió definitiva del tractament en gairebé una cinquena part dels casos (19,2%), per toxicitat hepàtica (11,5%), fototoxicitat (3,8%) o intolerància gastrointestinal (3,8%). Les nostres dades són similars als estudis pediàtrics que descriuen aquesta informació, on s'observa que el percentatge de suspensió del VCZ a causa dels EA se situa al voltant del 10-20%(161,184,185,189,202,203,207).

Relació de les concentracions plasmàtiques de voriconazole i altres variables amb la seguretat del tractament a pediatria

Les diverses revisions publicades sobre el MCP de VCZ(113,183,195,196,209,254,255) coincideixen en afirmar que existeix una relació entre les CP i la toxicitat del tractament. Tot i així, ja s'ha comentat que els estudis en què es basen són principalment d'adults de diferents ètnies. A més, no totes coincideixen en el punt de tall o en quins són els EA que es relacionen amb unes CP més elevades. Pel

que fa al punt de tall, aquest se situaria al voltant de 5,5 mg/L però aniria de 3 a 10 mg/L segons la situació i segons la revisió. Al 2012, Hamada et al.(195) publicaven una revisió amb metanàlisi que incloïa 12 estudis seleccionats de la base de dades de *Pubmed*, que agrupava un total de 502 pacients. En aquesta revisió conclouïen que hi ha una associació de les CP per sobre de 4 mg/L amb la toxicitat hepàtica i neurològica. El 2016, Jin et al.(196) feien també una revisió amb metanàlisi de les dades de 21 estudis i 1.158 pacients en total, on conclouïen que els EA hepàtics es relacionen amb unes CP superiors a 3 mg/L (principalment en població asiàtica) i els neurològics es relacionen amb unes CP superiors a 4 mg/L en població asiàtica i superiors a 5,5 mg/L en població no asiàtica. Aquests dos últims treballs remarquen que entre els estudis revisats hi ha molta variabilitat pel que fa a les descripcions dels EA, especialment en els hepàtics, així com en l'avaluació de les CP. Per acabar, tot i que a la revisió de 2014 de Dolton et al.(254) de 28 estudis de *Pubmed* no es pronuncien pel que fa als punts de tall d'eficàcia i seguretat, sí que refereixen una relació entre CP i EA neurològics, visuals i hepàtics. La resta de revisions no donen una conclusió clara pel que fa a quins són els EA concrets que es relacionen amb unes CP elevades i caldria, doncs, entrar a l'anàlisi individual dels estudis seleccionats. Per altra banda, a la pròpia fitxa tècnica del VCZ(91) descriuen que les alteracions visuals i les hepàtiques produïdes pel VCZ es poden associar característicament a unes CP i a unes dosis més elevades, i en alguns estudis s'afegeix, a més, l'associació amb els EA neurològics(164,174,179,180,268). A pediatria, amb menys evidència que en els adults, les CP elevades s'han associat a EA hepàtics(202), neurològics(160), visuals(191) i cutanis(160). En un altre sentit, a l'estudi de Kang et al.(189) comparen el tractament amb VCZ en un grup de pacients pediàtrics en el qual es realitza MCP enfront a un altre grup en el qual no es realitza MCP. A l'estudi observen que en el 26% dels pacients del primer grup es va suspendre el tractament a causa dels EA, mentre que en el grup en què no s'havia fet MCP aquest percentatge pujava fins al 92%.

Així com a l'estudi anterior del nostre grup les CP supraterapèutiques es van associar a EA neurològics i cutanis però no hepàtics, al nostre estudi actual s'ha objectivat una associació entre les CP supraterapèutiques i les alteracions hepàtiques (en forma d'elevació de la FALC). Això reforça l'escassa evidència disponible sobre la relació entre les CP de VCZ i la toxicitat hepàtica a pediatria. De fet, segons ens consta, només a l'estudi de Martin et al.(202) s'havia pogut demostrar aquesta associació. Amb les nostres dades actuals, es podria plantejar la possibilitat d'utilitzar l'elevació de la FALC com a indicador per a controlar precoçment les CP de VCZ si aquestes no s'han extret recentment, com a marcador indirecte de CP supraterapèutiques, o bé com a marcador de CP correctes si el valor de FALC és normal. Tanmateix, aquesta estratègia no seria molt acurada a causa de l'elevat percentatge de falsos positius i falsos negatius que s'obtindrien segons les nostres dades.

El nombre d'EA gastrointestinals, cutanis, visuals, neurològics, psiquiàtrics i renals objectivats al nostre estudi va ser molt baix, la qual cosa pot condicionar la fiabilitat de les anàlisis estadístiques realitzades. Així i tot, s'ha observat una associació entre les CP supraterapèutiques i la toxicitat renal. Tot i que el valor d'aquesta troballa és relatiu per l'escàs número de casos i per l'administració conjunta amb ABL, la disfunció renal es va resoldre en disminuir la dosi de VCZ. Aquesta associació havia estat reportada anteriorment per Chu et al.(259) a un estudi retrospectiu amb 108 pacients adults, però aquest és, segons ens consta, el primer cop que es descriu aquesta associació en població pediàtrica. En el cas dels EA visuals, tot i no haver-se observat una relació amb unes CP elevades al nostre estudi, la dosi amb què es van produir aquests efectes va ser de 26 mg/kg/dia, força superior a la dosi mitjana registrada en aquest treball i superior a la dosi inicial recomanada a la fitxa tècnica.

Pel que fa a la relació dels EA hepàtics amb altres variables registrades s'ha observat una associació entre la hipoalbuminèmia i l'augment del valor de la BBT. Aquesta associació s'entén quan es revisa la fisiologia i el metabolisme de la bilirubina. La bilirubina no conjugada (o indirecta) produïda durant la degradació del grup hemo dels eritròcits requereix la unió a l'albumina per a ser transportada al fetge. Allà és conjugada (bilirubina directa) i excretada amb la bilis a l'intestí prim, on es transformarà en urobilinogen, després en estercobilina i s'eliminarà principalment amb la femta(269–271). Així, en situacions d'hipoalbuminèmia, es veu disminuïda la capacitat de transport de la bilirubina al fetge i, per tant, també en disminueix la capacitat d'eliminació, cosa que explica l'augment de la BBT. En segon lloc, s'ha observat també que hi ha més alteracions en el valor de la BBT i de l'ALT en pacients de menor edat, la qual cosa concorda amb la major incidència d'elevació d'enzims hepàtics en població infantil respecte a la població adulta, reportada a la pròpia fitxa tècnica. Per altra banda, al nostre estudi s'ha observat una relació entre l'administració d'omeprazole i l'elevació de l'ALT i de la FALC. Tot i que l'omeprazole pot elevar les CP de VCZ (i viceversa), fet que podria explicar l'associació amb l'augment de paràmetres hepàtics, en el nostre cas l'omeprazole no es va associar a unes CP supraterapèutiques de VCZ. Com s'ha comentat amb més detall als subapartats anteriors, la rellevància de l'administració d'omeprazole a la pràctica clínica es considera escassa i no justifica la necessitat de modificar la dosi de VCZ segons la fitxa tècnica(91). Per acabar, es pot pensar que el tractament de la IFI combinant més d'un antifúngic pot comportar un augment dels EA, però aquesta associació encara no està suficientment estudiada ni clarament demostrada(107,108,250,253,272,273). Al nostre estudi la principal combinació utilitzada va ser VCZ amb ABL i, tot i que el percentatge d'alteracions hepàtiques va ser superior en tots els paràmetres quan els pacients portaven tractament antifúngic combinat, aquestes diferències no han estat estadísticament significatives, a excepció d'una relació amb l'elevació de l'ALT al límit de la significació estadística ($p=0,054$) en l'anàlisi multivariant.

11. Limitacions de l'estudi

Aquest estudi té diverses limitacions. Algunes d'elles eren relativament previsible o inherents al tipus de pacient i a les seves patologies i comorbiditats. Conèixer-les per endavant ens ha permès centrar esforços en superar-les o compensar-les, la qual cosa pot transformar algunes d'aquestes limitacions en punts forts del propi estudi.

En primer lloc, la mida petita de la mostra condiona problemes per a obtenir suficient potència estadística. Tot i la durada relativament llarga de l'estudi (4 anys i mig) i el seu desenvolupament a un centre pediàtric especialitzat i de referència en TPH, la disminució de la incidència d'IFI gràcies a les mesures preventives, l'estret rang d'edat dels pacients inclosos i el fet que només s'inclouïa l'ús de VCZ en tractament i no en profilaxi ha limitat la inclusió de pacients.

Per altra banda, aquests pacients solen presentar una elevada comorbiditat associada a les seves patologies de base i al propi TPH, la qual cosa comporta l'administració concomitant de múltiples tractaments i el desenvolupament d'alteracions a diversos òrgans (per toxicitat associada als tractaments o per afectació directa de les seves patologies de base i complicacions). Aquest fet dificulta la interpretació de la seguretat i de l'efectivitat del tractament. Per aquest motiu, s'han registrat les alteracions analítiques basals abans de l'inici del tractament, així com les medicacions concomitants administrades que s'han considerat rellevants, s'han avaluat els EA segons una classificació contrastada com és la taula americana CTCAE i s'ha analitzat l'efectivitat del tractament en base a les propostes del grup EORTC/MSG, sense tenir en compte la causa de la mortalitat, tal com s'explica a l'apartat "Pacients i mètodes".

En tercer lloc, l'administració de tractament antifúngic combinat en alguns dels episodis dificulta la interpretació de les dades pel que fa a l'efectivitat. No obstant això, la durada mediana de tractament antifúngic combinat correspon a menys d'un terç de la durada total del tractament i, per tant, la seva influència és relativa. A més, hem tingut en compte aquest factor a l'hora d'analitzar l'efectivitat del tractament.

Una altra limitació seria la manca de dades al nostre treball sobre el paper darrerament descrit de la corticoteràpia sobre les CP de VCZ, que pot induir un augment del metabolisme i eliminació del fàrmac.

En darrer lloc, existeixen diferents polimorfismes genètics del citocrom P450 en la principal via de metabolisme del VCZ (CYP2C19) que farien metabolitzar més lentament o més ràpidament el VCZ i que poden augmentar la variabilitat en les CP d'aquest. Tot i que en població d'origen asiàtic s'ha descrit

fins a un 20% de metabolitzadors lents de VCZ, en població caucàsica, afroamericana, àrab i de l'Àfrica subsahariana aquest percentatge se situa al voltant d'un 1-6%. D'altra banda, la prevalença de metabolitzadors ultra-ràpids és baixa (<5%), i no difereix tant segons l'ètnia dels pacients. Tot i que diversos estudis han suggerit que caldria ajustar la dosi de VCZ en funció del genotip dels pacients, especialment en població asiàtica, fins ara no s'ha demostrat que sigui necessari, no hi ha pautes validades de modificació de dosi en funció del genotip i no és una pràctica recomanada a les principals guies o documents de consens ni a la fitxa tècnica del VCZ. Alhora, aquesta tècnica generalment no està disponible de rutina i suposaria un augment dels costos del tractament. Així doncs, en aquest treball no es va considerar prioritari estudiar el genotip dels pacients inclosos.

Tot i aquestes limitacions, aquest estudi permet descriure la variabilitat de les CP de VCZ, l'efectivitat i la seguretat del tractament a la pràctica clínica diària d'un hospital de referència a l'estat espanyol en una població d'edat infantil poc estudiada. Així, a diferència de la majoria de treballs publicats, aquest estudi aporta dades objectives amb la posologia actualitzada de VCZ, amb uns criteris estrictes i ben definits pel que fa al diagnòstic, l'avaluació de la resposta i la toxicitat del tractament. Això permet facilitar la comparació amb la informació disponible en la literatura, millorant la qualitat i el volum de les dades en la població pediàtrica.

12. Conclusions

1. La nova posologia de VCZ de 2012 sembla haver disminuït la variabilitat de les CP del fàrmac, tot i que aquesta encara és elevada.
2. La pauta de canvi de dosi de VCZ en funció del valor de les seves CP proposada al nostre estudi ha estat efectiva i ha millorat l'adequació de les CP al rang terapèutic. Així doncs, caldria valorar la possibilitat d'incloure a la fitxa tècnica del VCZ una pauta similar a la proposada quan aquestes es troben fora del rang desitjat.
3. La dosi de VCZ necessària per aconseguir unes CP terapèutiques en infants de 2 a 7 anys ha estat més elevada respecte als infants de 8 a 12 anys, i superior a la que s'especifica a la fitxa tècnica. Alhora, s'ha objectivat una relació lineal entre la dosi administrada de VCZ i el valor de les CP en pacients de 2 a 7 anys. Per tant, caldria plantejar la realització d'una nova revisió a l'alça a la fitxa tècnica de la pauta de dosificació de VCZ en els pacients més petits.
4. Les CP del VCZ s'han relacionat amb l'efectivitat del tractament a pediatria, amb millor resposta en l'avaluació a les 12 setmanes amb CP per sobre d'1 mg/L.
5. Les CP del VCZ s'han relacionat amb la seguretat del tractament a pediatria, ja que s'ha observat una relació entre els CP per sobre de 5,5 mg/L i l'elevació de la FALC.
6. El VCZ és efectiu i segur per al tractament de la IFI a pediatria quan s'utilitzen les noves recomanacions posològiques i es realitza un MCP estricte. Tot i així, els EA han estat la causa de la suspensió del tractament en un 19,2% dels episodis d'IFI. Les alteracions dels enzims hepàtics han estat freqüents, amb un clar predomini de l'elevació de la GGT, però amb una clara majoria d'alteracions de baix grau. Per altra banda, els EA no hepàtics han estat infreqüents durant el tractament amb VCZ.
7. La hipoalbuminèmia greu i l'elevació de la CRP per sobre de 4 mg/dL s'han associat a un pitjor control de les CP, amb més variabilitat i menor proporció de CP terapèutiques. Així doncs, un control més estricte de la inflamació sistèmica probablement permetria disminuir la variabilitat de les CP de VCZ i millorar l'adequació de les CP al rang terapèutic.
8. Atès que durant la primera setmana de tractament les CP de VCZ tenen més tendència a ser infraterapèutiques que a la resta del període de tractament i que el tractament antifúngic combinat no ha aportat beneficis en l'evolució dels pacients, l'ús de tractament antifúngic combinat s'hauria de reservar per a casos especialment greus i limitar-lo a les primeres setmanes de tractament, fins a aconseguir unes CP en el rang desitjat.

13. Bibliografia

1. Prats Pastor G. Microbiología y parasitología médicas [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2012 [citad 27 juliol 2018]. Disponible a: <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4404/Microbiologia-y-Parasitologia-Medicas.html>
2. Gadea I, Estrella G, Mazuelos M, García JP, Pontón J, Luis J, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica: Diagnóstico microbiológico de las micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos [Internet]. 2006 [citad 27 juliol 2018]. Disponible a: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia21.pdf>
3. Molina De Diego A. Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las dermatofitosis. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2011;29(SUPPL. 3):33-9. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70025-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70025-8)
4. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect [Internet]. abril 2014;20 Suppl 3(S3):76-98. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12360>
5. Rezusta A, Gil J, Rubio M. Micosis Importadas [Internet]. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 2013 [citad 27 juliol 2018]. Disponible a: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/Micoimpor.pdf>
6. Oren I, Paul M. Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 1 juny 2014 [citad 19 juliol 2018];20 Suppl 6:1-4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867479>
7. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis [Internet]. 2002;34(7):909-17. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/339202>
8. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. J Pediatric Infect Dis Soc [Internet]. 1 setembre 2017 [citad 10 juliol 2018];6(suppl_1):S3-11. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927200>
9. Lehrnbecher T, Groll AH. Invasive fungal infections in the pediatric population. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. març 2011;9(3):275-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417864>
10. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. Clin Microbiol Infect [Internet]. 1 setembre 2010 [citad 6 agost 2018];16(9):1321-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840541>
11. Pemán J, Salavert M. Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2013;31(5):328-41. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.02.002>

12. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Heal Pharm.* 2009;66(19):1711-7.
13. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2016;30(4):1023-52. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.008>
14. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citat 10 octubre 2018];10(3):e0120452. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378850/pdf/pone.0120452.pdf>
15. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):345-61.
16. Cantón Lacasa E, García Rodríguez J, Guinea Ortega JV, Martín Mazuelos E, Pemán García J. Procedimientos en Microbiología Clínica: Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora [Internet]. 2012 [citat 27 juliol 2018]. Disponible a: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia45.pdf>
17. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. 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) C. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 juny 2008 [citat 3 gener 2016];46(12):1813-21. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. 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* [Internet]. 5 desembre 2019 [citat 16 desembre 2019]; Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz1008/5645434>
19. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-HH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* [Internet]. juliol 2014 [citat 8 febrer 2016];15(8):e327-40. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988936>
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 16 desembre 2015 [citat 23 desembre 2015];62(4):e1-50. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679628>

21. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005;41(9):1232-9. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/496922>
22. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(SUPPL.7):53-67.
23. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 agost 2016 [citat 1 juliol 2016];63(4):e1-60. Disponible a: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/ciw326>
24. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 juny 2010 [citat 4 octubre 2018];50(12):1559-67. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/50/12/1559/303931>
25. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. maig 2018 [citat 7 juny 2018];24 Suppl 1:e1-38. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544767>
26. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, Wu CO, Young NS, Walsh TJ. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 març 2011 [citat 2 agost 2018];52(6):726-35. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367725>
27. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 15 febrer 2007 [citat 3 juny 2016];44(4):531-40. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17243056>
28. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 21 juny 2005 [citat 31 juliol 2018];26(6):540-7. Disponible a: https://www.cambridge.org/core/product/identifider/S0899823X00198411/type/journal_article
29. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* [Internet]. 1 abril 2006 [citat 8 agost 2018];117(4):e711-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533892>
30. Science M, Robinson PD, MacDonald T, Rassekh SR, Dupuis LL, Sung L. Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 1 març 2014 [citat 6 agost 2018];61(3):393-400. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.24847>

31. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014 [Internet]. Vol. 44, Internal Medicine Journal. Wiley/Blackwell (10.1111); 2014 [citat 30 juliol 2018]. p. 1283-97. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12595>
32. Stanzani M, Lewis RE, Fiacchini M, Ricci P, Tumietto F, Viale P, et al. A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies. PLoS One [Internet]. gener 2013 [citat 3 juny 2016];8(9):e75531. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3784450&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and Computed Tomography-Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. Clin Infect Dis [Internet]. 2005 [citat 2 agost 2018];41(9):1242-50. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/41/9/1242/277461>
34. Castagnola E, Bagnasco F, Amoroso L, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, et al. Role of Management Strategies in Reducing Mortality From Invasive Fungal Disease in Children With Cancer or Receiving Hemopoietic Stem Cell Transplant. Pediatr Infect Dis J [Internet]. març 2014 [citat 4 octubre 2018];33(3):233-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136371>
35. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. J Antimicrob Chemother [Internet]. gener 2011;66 Suppl 1(SUPPL. 1):i25-35. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177401>
36. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. Haematologica [Internet]. setembre 2011 [citat 19 març 2016];96(9):1366-70. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3166108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollemar J, Ljungman P, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2009;43(7):553-61. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2008.355>
38. Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, Walker P, Ananda-Rajah M, May M, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. Intern Med J [Internet]. desembre 2014 [citat 16 agost 2018];44(12b):1298-314. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12596>
39. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis [Internet]. 15 abril 2009 [citat 19 març 2016];48(8):1042-51. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/597395>
40. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. Clin Microbiol Infect [Internet]. setembre 2019 [citat 12 setembre 2019];25(9):1096-113. Disponible

a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19302824>

41. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 octubre 2018 [citat 6 setembre 2019];73(10):2860-6. Disponible a: <https://academic.oup.com/jac/article/73/10/2860/5053966>
42. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzingler M, Koo S. Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. Fredricks DN, editor. *PLoS One* [Internet]. 10 novembre 2015 [citat 6 setembre 2019];10(11):e0140930. Disponible a: <http://www.niaid.nih.gov/>
43. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* [Internet]. març 2017 [citat 14 agost 2017];102(3):433-44. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011902>
44. Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 abril 2014 [citat 30 juliol 2018];20 Suppl 3(S3):1-4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606200>
45. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. abril 2014 [citat 17 març 2016];20 Suppl 3:5-26. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479848>
46. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. abril 2014 [citat 17 març 2016];20 Suppl 3:27-46. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548001>
47. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. abril 2014 [citat 17 març 2016];20 Suppl 3:47-75. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483780>
48. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, De La Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):435-54.
49. Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis]. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. maig 2011;74(5):337.e1-337.e17. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396895>
50. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. [Spanish

- Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. gener 2011;29(1):39.e1-15. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183253>
51. Alvez F, Figueras C, Roselló E, Grupo de Trabajo de Infecciones Fúngicas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Emerging invasive fungal infections]. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. juliol 2010;73(1):52.e1-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605753>
 52. Hol JA, Wolfs TFW, Bierings MB, Lindemans CA, Versluys ABJ, Wildt de A, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 14 gener 2014 [citat 6 agost 2018];49(1):95-101. Disponible a: <http://www.nature.com/articles/bmt2013136>
 53. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017;(August). Disponible a: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/pix030>
 54. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. desembre 2013 [citat 6 agost 2018];25(6):736-47. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240293>
 55. Antachopoulos C. Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 setembre 2010 [citat 6 agost 2018];16(9):1335-42. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840542>
 56. Falcone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: Insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):658-69.
 57. Li J, Vinh DC, Casanova JL, Puel A. Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2017;40:46-57. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.016>
 58. Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 setembre 2010 [citat 6 agost 2018];16(9):1343-53. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20678177>
 59. Lehrnbecher T, Hassler A, Groll AH, Bochennek K. Diagnostic Approaches for Invasive Aspergillosis — Specific Considerations in the Pediatric Population. *Front Microbiol* | www.frontiersin.org [Internet]. 2018 [citat 2 agost 2018];9(March):1-8. Disponible a: www.frontiersin.org
 60. King J, Pana Z-D, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 1 setembre 2017 [citat 10 juliol 2018];6(suppl_1):S12-21. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927201>
 61. Lehrnbecher T, Schöning S, Poyer F, Georg J, Becker A, Gordon K, et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Children With Hematological Malignancies and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Study. *Front Microbiol* [Internet]. 16 abril 2019;10(MAR). Disponible a:

- <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00681/full>
62. Özen M, Dündar NO. Invasive aspergillosis in children with hematological malignancies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(3):299-306.
 63. Tragiannidis A, Tsoulas C, Groll AH. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: Update on current guidelines. *Mycoses*. 2015;58(1):10-21.
 64. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Müller V, Hoernig-Franz I, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. febrer 2012 [citat 10 octubre 2018];18(2):E27-30. Disponible a: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61352-5/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61352-5/pdf)
 65. Steinbach W. Pediatric Invasive Candidiasis: Epidemiology and Diagnosis in Children. *J Fungi* [Internet]. 2016 [citat 10 octubre 2018];2(1):5. Disponible a: www.mdpi.com/journal/jof
 66. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. desembre 2012 [citat 12 febrer 2016];18 Suppl 7:38-52. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137136>
 67. Servei Català de la Salut. Vigilància de la infecció nosocomial als hospitals de Catalunya (VINCat). Informe 2017 [Internet]. Vol. 2016, Generalitat de Catalunya. 2017 [citat 10 octubre 2018]. p. 140. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/informes/informe-2017.pdf>
 68. Pemán J, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Roselló EM, Borrell N, Ruiz-Pérez-de-Pipaon MT, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of bloodstream fungal isolates in pediatric patients: A Spanish multicenter prospective survey. *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4158-63.
 69. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J, et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1181-7.
 70. Pemán J, Cantón E, Camarena Miñana JJ, Alcoba Florez J, Echeverria J, Navarro Ortega D, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28(2):91-9.
 71. Warris A, Pana Z-D, Oletto A, Lundin R, Castagnola E, Lehrnbecher T, et al. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. febrer 2020;39(2):114-20. Disponible a: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002530>
 72. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the «candida score» for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1624-33.
 73. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent

- infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* [Internet]. desembre 1994 [citat 13 agost 2018];220(6):751-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986142>
74. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system («Candida score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* [Internet]. març 2006 [citat 13 agost 2018];34(3):730-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505659>
75. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. *Intern Med J* [Internet]. desembre 2014 [citat 13 agost 2018];44(12b):1315-32. Disponible a: http://life-worldwide.org/assets/uploads/files/Chen_et_al-2014-Internal_Medicine_Journal.pdf
76. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* [Internet]. febrer 2000 [citat 12 octubre 2018];105(2):438-44. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654973>
77. Kaufman DA, Coggins SA, Zanelli SA, Weitkamp JH. Congenital Cutaneous Candidiasis: Prompt Systemic Treatment Is Associated with Improved Outcomes in Neonates. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 maig 2017 [citat 12 octubre 2018];64(10):1387-95. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/64/10/1387/2967977>
78. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. desembre 2012 [citat 12 octubre 2015];18 Suppl 7:9-18. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137134>
79. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients - Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2009;88(2):97-110.
80. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):96-128.
81. Clancy CJ, Nguyen MH. T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: Charting a path forward. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:iv2-5.
82. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20 Suppl 7:27-48. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810152>
83. Rabagliati R, Santolaya ME. [Prophylaxis against fungal infections in solid organ and hematopoietic stem cells transplantation]. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. setembre 2012 [citat 15 octubre 2018];29 Suppl 1:S11-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23282550>
84. Knackstedt ED, Danziger-Isakov L. Infections in pediatric solid-organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2017;26(4):199-205. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.07.001>

85. Gavaldà J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. març 2012 [citat 24 octubre 2018];30 Suppl 2:27-33. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542032>
86. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009;15(10):1143-238. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
87. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* [Internet]. 7 febrer 2018 [citat 30 juliol 2018];97(2):197-207. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-017-3196-2>
88. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, Arcese W, Aversa F, Bacigalupo A, et al. Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Revised Recommendations from a Consensus Process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014;20(8):1080-8. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.02.018>
89. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1462-70.
90. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(6):525-30.
91. (AEMPS) AE de M y PS. Vfend (R). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2017 [citat 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02212025/FT_02212025.pdf
92. Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of *Saccharomyces* fungaemia related to use of probiotics. *Mycoses* [Internet]. juny 2017 [citat 13 gener 2020];60(6):375-80. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28133894>
93. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 juny 2005;40(11):1625-34. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889360>
94. King J, Henriët S, Warris A. Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. *J Fungi* [Internet]. 26 maig 2016 [citat 5 setembre 2019];2(2):15. Disponible a: www.mdpi.com/journal/jof
95. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. gener 2011 [citat 3 juny 2016];66 Suppl 1:i5-14. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177404>
96. Herbrecht R, Bories P, Moulin J-C, Ledoux M-P, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. desembre 2012 [citat 3 juny 2016];1272:23-30. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231711>

97. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 27 juny 2018 [citat 15 novembre 2018]; Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X18302003?via%3Dihub>
98. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis* [Internet]. abril 2015 [citat 28 abril 2016];15(4):461-74. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25771341>
99. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J* [Internet]. desembre 2014 [citat 16 agost 2018];44(12b):1333-49. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12598>
100. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the *Aspergillus* Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1762-9.
101. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 desembre 2014 [citat 15 gener 2020];59(12):1696-702. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu673>
102. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 novembre 2016;63(10):1340-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567122>
103. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* [Internet]. 8 agost 2002 [citat 24 gener 2019];347(6):408-15. Disponible a: www.nejm.org
104. (AEMPS) AE de M y PS. Cresemba (R). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2018 [citat 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151036001/FT_1151036001.pdf
105. Maschmeyer G, Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* [Internet]. novembre 2014 [citat 28 març 2016];57(11):645-51. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963554>
106. Verweij PE, Ananda-Rajah M, Andes D, Arendrup MC, Brüggemann RJ, Chowdhary A, et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2015;21-22(2015):30-40. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2015.08.001>
107. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 20 gener 2015 [citat 3 juny 2016];162(2):81-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599346>

108. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;39(6):797-802. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/423380>
109. Raad II, Zakhem A El, Helou G El, Jiang Y, Kontoyiannis DP, Hachem R. Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;45(3):283-8. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.08.012>
110. Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: A randomized pilot study (combistrat trial). *Cancer*. 2007;110(12):2740-6.
111. Askari E, Jarque I, Nicolás Franco S, Cáceres Agra JJ. Case collection study of the safety of AmBisome in association with voriconazole in the treatment of patients with invasive fungal infection. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. diciembre 2010 [citat 2 desembre 2019];23(4):210-2. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191561>
112. Russel L, Brüggemann R, Padoin C, Maertens J, Marchetti O, Groll A, et al. Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring. Presented at: 6th European Conference on Infections in Leukaemia. Sophia Antipolis, France, 11–12 September 2015 [Internet]. 2015 [citat 13 juliol 2018]. Disponible a: http://portal.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2015_ECIL6/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf
113. Luong M-L, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 juliol 2016 [citat 6 setembre 2019];71(7):1786-99. Disponible a: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw099>
114. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, et al. Prospective Evaluation of Clinical and Biological Markers To Predict the Outcome of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hematological Patients. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 març 2012 [citat 23 setembre 2019];50(3):823-30. Disponible a: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.00750-11>
115. Heinz WJ, Vehreschild JJ, Buchheidt D. Diagnostic work up to assess early response indicators in invasive pulmonary aspergillosis in adult patients with haematologic malignancies. *Mycoses*. 2019;62(6):486-93.
116. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. 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* [Internet]. 1 setembre 2008 [citat 28 febrer 2016];47(5):674-83. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
117. Lemonovich TL. Mold Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. setembre 2018 [citat 15 octubre 2018];32(3):687-701. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146030>

118. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 novembre 2014 [citat 5 abril 2017];59(10):1462-70. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124061>
119. (AEMPS) AE de M y PS. Caspofungina Sandoz Farmacéutica 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2017 [citat 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81412/FT_81412.html.pdf
120. (AEMPS) AE de M y PS. Mycamine (R). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2008 [citat 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08448002/FT_08448002.pdf
121. Hachem R, Assaf A, Numan Y, Shah P, Jiang Y, Chaftari AM, et al. Comparing the safety and efficacy of voriconazole versus posaconazole in the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with hematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;50(3):384-8. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.021>
122. Tang L, Yang XF, Qiao M, Zhang L, Tang XW, Qiu HY, et al. Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: A retrospective study. *J Mycol Med*. 2018;28(2):379-83.
123. Pagano L, Fianchi L, Caira M. Pulmonary aspergillosis in hematologic malignancies: lights and shadows. *Haematologica* [Internet]. 1 novembre 2008 [citat 2 agost 2018];93(11):1611-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522544>
124. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(4):348-59. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa061094>
125. Döring M, Blume O, Haufe S, Hartmann U, Kimmig A, Schwarze CP, et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):629-38.
126. McCarthy M, Katragkou A, Iosifidis E, Roilides E, Walsh T. Recent Advances in the Treatment of Scedosporiosis and Fusariosis. *J Fungi* [Internet]. 18 juny 2018 [citat 19 juliol 2018];4(2):73. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29912161>
127. Georgiadou SP, Pongas G, Fitzgerald NE, Lewis RE, Rytting M, Marom EM, et al. Invasive Mold Infections in Pediatric Cancer Patients Reflect Heterogeneity in Etiology, Presentation, and Outcome: A 10-Year, Single-Institution, Retrospective Study. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 1 juny 2012 [citat 16 agost 2018];1(2):125-35. Disponible a: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/pis042>
128. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 [citat 16 agost 2018];16(1):667. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27832748>
129. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Isla G, Gomez-Lopez A, Alcazar-Fuoli L, Buitrago MJ.

- Incidence of zygomycosis in transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. octubre 2009 [citad 17 agost 2018];15 Suppl 5:37-40. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19754755>
130. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, Bradsher RW, Pappas PG, Threlkeld MG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Blastomycosis: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(12):1801-12. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/588300>
 131. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):e112-46.
 132. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;45(10):1255-65. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/522765>
 133. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 octubre 2007 [citad 13 agost 2018];45(7):807-25. Disponible a: http://www.life-worldwide.org/assets/uploads/files/IDSA_Clinical_practice_guidelines_2007_Histoplasmosis_disseminated.pdf
 134. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. maig 2014 [citad 12 abril 2016];69(5):1162-76. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3977608&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 135. Chau MM, Kong DCM, van Hal SJ, Urbancic K, Trubiano JA, Cassumbhoy M, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J* [Internet]. desembre 2014 [citad 12 abril 2016];44(12b):1364-88. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482746>
 136. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, Olson J, Doby EH, Ampofo K, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children and their Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 5 maig 2014 [citad 6 setembre 2019];53(5):429-54. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564398/pdf/nihms893650.pdf>
 137. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 28 desembre 2016 [citad 3 febrer 2016];30(1):51-83. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739608>
 138. (AEMPS) AE de M y PS. Ambisome (R). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2017 [citad 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.html.pdf
 139. (AEMPS) AE de M y PS. Anidulafungina Teva 100 mg polvo para concentrado para solución para

- perfusión EFG. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2018 [citad 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83018/FT_83018.html.pdf
140. (AEMPS) AE de M y PS. Fluconazol NORMON 2mg/ml solución para perfusión EFG. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2016 [citad 12 gener 2019]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65723/FT_65723.html.pdf
141. (AEMPS) AE de M y PS. Itraconazol cinfa 100 mg cápsulas duras EFG. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2015 [citad 12 gener 2019]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65773/FT_65773.html.pdf
142. (AEMPS) AE de M y PS. Itraconazol Genfarma 10 mg/ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2014 [citad 12 gener 2019]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78446/FT_78446.html.pdf
143. (AEMPS) AE de M y PS. Noxafil (R). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2010 [citad 12 gener 2019]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/105320004/FT_105320004.html.pdf
144. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. 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* [Internet]. 20 febrer 2016 [citad 21 agost 2017];387(10020):760-9. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615011599>
145. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828-37.
146. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 [citad 2 febrer 2019];72(suppl_1):i12-8. Disponible a: https://academic.oup.com/jac/article-abstract/72/suppl_1/i12/3074192
147. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. Saravolatz LD, editor. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 novembre 2015 [citad 21 agost 2017];61(10):1558-65. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26179012>
148. Food and Drug Administration. Ancobon (R) (Flucytosine) Capsules. Food and Drug Administration - FDA [Internet]. Silver Spring, USA; 2017 [citad 4 gener 2019]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/017001s032lbl.pdf
149. (AEMPS) AE de M y PS. Terbinafina Aurobindo. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [Internet]. Madrid, España; 2016 [citad 19 desembre 2018]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75650/FT_75650.html.pdf
150. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Voriconazole in Immunocompromised Children. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 octubre 2010 [citad 24 octubre 2018];54(10):4116-23. Disponible a:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660687>

151. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Capparelli E V. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children: Clinical Implications. *Drugs* [Internet]. 29 juny 2014 [citat 19 setembre 2019];74(8):891-909. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872147>
152. Dokos C, Pieper S, Lehrnbecher T, Groll AH. Pharmacokinetics, safety and efficacy of voriconazole in pediatric patients: An update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6(2):121-6.
153. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. gener 2006 [citat 3 juny 2016];45(7):649-63. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802848>
154. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients [Internet]. Vol. 45, *Infection*. Springer; 2017 [citat 10 juliol 2018]. p. 737-79. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28702763>
155. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin DK, Thakker DR. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: Role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(1):25-31.
156. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. juny 2004 [citat 17 agost 2018];48(6):2166-72. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155217>
157. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. març 2009 [citat 17 agost 2018];53(3):935-44. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075073>
158. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 gener 2010 [citat 17 agost 2018];50(1):27-36. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951112>
159. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 juny 2012 [citat 1 febrer 2019];56(6):3032-42. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430956>
160. Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, Lanaspá M, Pou L, Roselló E, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012;67(3):700-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190607>
161. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, et al. Comparison of Pharmacokinetics and Safety of Voriconazole Intravenous-to-Oral Switch in Immunocompromised Children and Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. desembre 2011 [citat 19 setembre 2019];55(12):5770-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968355>

162. Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, et al. Voriconazole Pharmacokinetics and Safety in Immunocompromised Children Compared to Adult Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 agost 2010 [citat 23 setembre 2019];54(8):3225-32. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547816>
163. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 juliol 2008 [citat 17 agost 2018];93(7):578-81. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252755>
164. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC-A, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 setembre 2012 [citat 18 novembre 2019];56(9):4793-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751544>
165. Cojutti P, Candoni A, Forghieri F, Isola M, Zannier ME, Bigliardi S, et al. Variability of Voriconazole Trough Levels in Haematological Patients: Influence of Comedications with cytochrome P450(CYP) Inhibitors and/or with CYP Inhibitors plus CYP Inducers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. juny 2016 [citat 3 desembre 2019];118(6):474-9. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcpt.12530>
166. Dote S, Sawai M, Nozaki A, Naruhashi K, Kobayashi Y, Nakanishi H. A retrospective analysis of patient-specific factors on voriconazole clearance. *J Pharm Heal Care Sci* [Internet]. 19 desembre 2016 [citat 9 desembre 2019];2(1):10. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096102>
167. Imataki O, Yamaguchi K, Uemura M, Fukuoka N. Voriconazole concentration is inversely correlated with corticosteroid usage in immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* [Internet]. agost 2018 [citat 8 octubre 2019];20(4):e12886. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29570914>
168. Job KM, Olson J, Stockmann C, Constance JE, Enioutina EY, Rower JE, et al. Pharmacodynamic studies of voriconazole: informing the clinical management of invasive fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(8):731-46.
169. Epaulard O, Leccia M-T, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel M-F, Ravaud P, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect* [Internet]. desembre 2011 [citat 24 gener 2019];41(12):639-45. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055586>
170. Zwald FO, Spratt M, Lemos BD, Veledar E, Lawrence C, Marshall Lyon G, et al. Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatol Surg* [Internet]. agost 2012 [citat 24 gener 2019];38(8):1369-74. Disponible a: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042728-201208000-00017>
171. Sheu J, Hawryluk EB, Guo D, London WB, Huang JT. Voriconazole phototoxicity in children: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;72(2):314-20. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.023>
172. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):31-7.

173. Rork JF, Margossian SP, Nambudiri VE, Huang JT. Nonmelanoma skin cancer in childhood after hematopoietic stem cell transplant: A report of 4 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):224-7.
174. Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, Natarajan V, Palmore T, Childs R, et al. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype. *J Infect Dis* [Internet]. 15 juny 2014;209(12):1941-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403552>
175. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* [Internet]. abril 2008 [citat 2 febrer 2019];30(2):167-72. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367976>
176. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the Potential Relationships Between Plasma Voriconazole Concentrations and Visual Adverse Events or Liver Function Test Abnormalities. *J Clin Pharmacol* [Internet]. febrer 2006 [citat 18 novembre 2019];46(2):235-43. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432276>
177. Goldman JL, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetic considerations in treating invasive pediatric fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2 juny 2016 [citat 2 febrer 2019];12(6):645-55. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111148>
178. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 1 març 2002 [citat 28 gener 2016];34(5):563-71. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807679>
179. Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 20 gener 2010 [citat 3 desembre 2019];9(1):125-37. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20021293>
180. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 gener 2008 [citat 17 agost 2018];46(2):201-11. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/524669>
181. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 maig 2003;36(9):1122-31. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/374557>
182. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. octubre 2005 [citat 24 gener 2019];366(9495):1435-42. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605674909>
183. Karthaus M, Lehrnbecher T, Lipp H-P, Kluge S, Buchheidt D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients--an evidence-based approach. *Ann Hematol* [Internet]. abril 2015 [citat 12 abril 2016];94(4):547-56. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697592>
184. Pieper S, Kolve H, Gumbinger HG, Goletz G, Würthwein G, Groll AH. Monitoring of voriconazole

- plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. novembre 2012;67(11):2717-24. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22796890>
185. Bartelink IH, Wolfs T, Jonker M, de Waal M, Egberts TCG, Ververs TT, et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. gener 2013 [citat 19 novembre 2019];57(1):235-40. Disponible a: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01540-12>
186. Desta Z, Zhao X, Shin J-G, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2002 [citat 19 gener 2019];41(12):913-58. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12222994>
187. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. juliol 2009;34(1):91-4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261446>
188. Teusink A, Vinks A, Zhang K, Davies S, Fukuda T, Lane A, et al. Genotype-directed dosing leads to optimized voriconazole levels in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(3):482-6. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.11.011>
189. Kang HM, Lee HJ, Cho EY, Yu K-S, Lee H, Lee JW, et al. The Clinical Significance of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Children With Invasive Fungal Infections. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. gener 2015 [citat 1 maig 2016];32(8):557-67. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558811>
190. Shimizu T, Katada J, Hashimoto M, Matsui H, Aida Y, Ohashi A, et al. Bioinformatics Research on Inter-racial Difference in Drug Metabolism I. Analysis on Frequencies of Mutant Alleles and Poor Metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2003;18(1):48-70.
191. Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, Kimura M, Seki M, Takakura S, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* [Internet]. juny 2013 [citat 3 desembre 2019];19(3):381-92. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673473>
192. Wang G, Lei H-P, Li Z, Tan Z-R, Guo D, Fan L, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 4 març 2009 [citat 4 desembre 2019];65(3):281-5. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-008-0574-7>
193. Sim SC, Risinger C, Dahl M-L, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. gener 2006 [citat 18 febrer 2020];79(1):103-13. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2005.10.002>
194. Brüggemann RJM, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NMA, Mouton JW, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* [Internet]. agost 2008;30(4):403-11. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641555>

195. Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother Off J Japan Soc Chemother* [Internet]. agost 2012 [citat 1 juny 2016];18(4):501-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231601>
196. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 10 març 2016 [citat 16 març 2016];71(7):1772-85. Disponible a: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/10/jac.dkw045.short?rss=1>
197. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 gener 2009 [citat 2 febrer 2019];53(1):24-34. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955533>
198. Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C, Autmizguine J, Broady R, Garber G, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale* [Internet]. 2014 [citat 19 novembre 2019];25(6):327-43. Disponible a: <http://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2014/340586/>
199. Pascual A, Nieth V, Calandra T, Bille J, Bolay S, Decosterd LA, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. gener 2007 [citat 1 juny 2016];51(1):137-43. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1797701&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
200. Perea S, Pennick GJ, Modak A, Fothergill AW, Sutton DA, Sheehan DJ, et al. Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. maig 2000 [citat 13 juliol 2018];44(5):1209-13. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770753>
201. Choi S-H, Lee S-Y, Hwang J-Y, Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Importance of voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric cancer patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. gener 2013 [citat 7 gener 2016];60(1):82-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22887791>
202. Martin JM, Macias-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. Safety, Efficacy, and Exposure-Response of Voriconazole in Pediatric Patients With Invasive Aspergillosis, Invasive Candidiasis or Esophageal Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. gener 2017 [citat 12 setembre 2019];36(1):e1-13. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27636722>
203. Mori M, Kobayashi R, Kato K, Maeda N, Fukushima K, Goto H, et al. Pharmacokinetics and Safety of Voriconazole Intravenous-to-Oral Switch Regimens in Immunocompromised Japanese Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 febrer 2015 [citat 18 setembre 2019];59(2):1004-13. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451051>
204. Silva Marambio F, Navea D, Salas C, Torres JP, Catalán P, Morales J. Análisis de concentraciones plasmáticas de voriconazol y su perfil de seguridad en pacientes oncológicos pediátricos. *Rev Chil Infectol*. 2016;33(2):127-34.
205. Brüggemann RJM, van der Linden JWM, Verweij PE, Burger DM, Warris A. Impact of therapeutic

- drug monitoring of voriconazole in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. juny 2011 [citat 2 maig 2016];30(6):533-4. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127454>
206. Boast A, Curtis N, Cranswick N, Gwee A. Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: experience from a paediatric tertiary care centre. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 23 març 2016 [citat 25 març 2016];71(7):2031-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009030>
207. Tucker L, Higgins T, Egelund EF, Zou B, Vijayan V, Peloquin CA. Voriconazole monitoring in children with invasive fungal infections. *J Pediatr Pharmacol Ther Off J PPAG* [Internet]. gener 2015 [citat 28 març 2016];20(1):17-23. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4353195&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
208. Park WB, Kim NJN-H, Kim K-H, Lee SH, Nam W-S, Yoon SH, et al. The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. octubre 2012 [citat 12 abril 2016];55(8):1080-7. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis599>
209. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. octubre 2011 [citat 17 maig 2016];55(10):4782-8. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3186950&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
210. Gerin M, Mahlaoui N, Elie C, Lanternier F, Bougnoux M-E, Blanche S, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole after intravenous administration in infants and children with primary immunodeficiency. *Ther Drug Monit* [Internet]. agost 2011 [citat 2 maig 2016];33(4):464-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743382>
211. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17 febrer 2010 [citat 19 juliol 2018];2010(2):CD006343. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166083>
212. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2013 [citat 6 juliol 2018]. p. 2191-4. Disponible a: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>
213. U.S. Department of Health and Human Services NI of HNCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. [Internet]. 2017 [citat 9 octubre 2019]. Disponible a: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
214. Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. desembre 2003 [citat 12 abril 2016];56 Suppl 1:56-61. Disponible a: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1884317&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ertype=abstract

215. van Wanrooy MJPP, Span LFRR, Rodgers MGGG, van den Heuvel ER, Uges DRAA, van der Werf TS, et al. Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 desembre 2014 [citat 8 juny 2018];58(12):7098-101. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223994>
216. Hu L, Dai T, Zou L, Li T, Ding X, Yin T. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Children from a Tertiary Care Center in China. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 27 agost 2018 [citat 3 desembre 2019];62(12). Disponible a: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00955-18>
217. Broenen E, Mavinkurve-Groothuis A, Kamphuis-Van Ulzen K, Brüggemann R, Verweij P, Warris A. Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2014;4(1):8-11. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2014.02.001>
218. Pagano L, Ricci P, Montillo M, Cenacchi A, Nosari A, Tonso A, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: Report of 14 cases. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):628-30.
219. Lempers VJ, Meuwese E, Mavinkurve-Groothuis AM, Henriët S, van der Sluis IM, Hanff LM, et al. Impact of dose adaptations following voriconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients. *Med Mycol*. 2019;57(8):937-43.
220. Yi WM, Schoeppler KE, Jaeger J, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, et al. Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 11 desembre 2017 [citat 3 desembre 2019];16(1):60. Disponible a: <http://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-017-0235-8>
221. Sebaaly JC, MacVane SH, Hassig TB. Voriconazole concentration monitoring at an academic medical center. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(5):S14-21.
222. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 17 març 2005 [citat 4 desembre 2019];35(5):509-13. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654347>
223. Liu L, Zhou X, Wu T, Jiang H, Yang S, Zhang Y. Dose optimisation of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: a single-centre experience in China. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;49(4):483-7. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.028>
224. Kato K, Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Takakura S, Fukuda K, et al. Oral administration and younger age decrease plasma concentrations of voriconazole in pediatric patients. *J Infect Chemother* [Internet]. gener 2016;22(1):27-31. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.09.008>
225. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* [Internet]. 2 juny 2009 [citat 19 novembre 2019];89(5):592-9. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s12185->

009-0296-3

226. Hoenigl M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S, et al. Potential Factors for Inadequate Voriconazole Plasma Concentrations in Intensive Care Unit Patients and Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. juliol 2013 [citad 19 novembre 2019];57(7):3262-7. Disponible a: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00251-13>
227. Mulanovich V, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Random plasma concentrations of voriconazole decline over time. *J Infect* [Internet]. novembre 2007 [citad 4 desembre 2019];55(5):e129-30. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445307007098>
228. Yan M, Wu Z feng, Tang D, Wang F, Xiao Y wen, Xu P, et al. The impact of proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole in vitro and in vivo. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018;108(August 2018):60-4. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.121>
229. Boyd NK, Zoellner CL, Swancutt MA, Bhavan KP. Utilization of Omeprazole To Augment Subtherapeutic Voriconazole Concentrations for Treatment of Aspergillus Infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. novembre 2012 [citad 18 setembre 2019];56(11):6001-2. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890768>
230. Blanco-Dorado S, Cea-Arestin C, González Carballo A, Latorre-Pellicer A, Maroñas Amigo O, Barbeito Castiñeiras G, et al. An Observational Study of the Efficacy and Safety of Voriconazole in a Real-Life Clinical Setting. *J Chemother* [Internet]. 2019;31(1):49-57. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2018.1524085>
231. Vreugdenhil B, van der Velden WJFM, Feuth T, Kox M, Pickkers P, van de Veerdonk FL, et al. Moderate correlation between systemic IL-6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):1980-8.
232. Gautier-Veyret E, Truffot A, Bailly S, Fonrose X, Thiebaut-Bertrand A, Tonini J, et al. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(2):232-8.
233. Veringa A, ter Avest M, Span LFR, van den Heuvel ER, Touw DJ, Zijlstra JG, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: A prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):261-7.
234. Encalada Ventura MA, van Wanrooy MJP, Span LFR, Rodgers MGG, van den Heuvel ER, Uges DRA, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Inflammation on Voriconazole Trough Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016;60(5):2727-31. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26883707>
235. Naito T, Yamada T, Mino Y, Kawakami J. Impact of inflammation and concomitant glucocorticoid administration on plasma concentration of triazole antifungals in immunocompromised patients. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;441:127-32. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.12.024>
236. Encalada Ventura I of inflammation on voriconazole metabolismM. A, Span LFRR, van den Heuvel ER, Groothuis GMMM, Alffenaar J-WC, Alffenaar JWC. Influence of inflammation on voriconazole metabolism. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. maig 2015;59(5):2942-3.

Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733507>

237. ter Avest M, Veringa A, van den Heuvel ER, Kosterink JGW, Schölvinck EH, Tissing WJE, et al. The effect of inflammation on voriconazole trough concentrations in children. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. març 2017;83(3):678-80. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13151>
238. McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R. The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia* [Internet]. agost 1996 [citat 14 febrer 2020];51(8):724-7. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2044.1996.tb07883.x>
239. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* [Internet]. abril 1985 [citat 14 febrer 2020];325(8432):781-4. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673685914473>
240. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* [Internet]. 9 desembre 2004 [citat 11 febrer 2020];17(6):432-7. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x>
241. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2014;61(2):396-407. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012>
242. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, Ricci CS, Tufoni M, et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2013;24(8):721-8. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.015>
243. Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent J-L, Levy M. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care* [Internet]. juny 2016 [citat 11 febrer 2020];33:62-70. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831575>
244. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* [Internet]. gener 1992 [citat 14 febrer 2020];152(1):125-30. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728907>
245. SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* [Internet]. 18 novembre 2006 [citat 14 febrer 2020];333(7577):1044. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17040925>
246. McLean TW, Stewart RM, Curley TP, Dewsnup MY, Thomas SG, Russell TB, et al. Hypoalbuminemia in children with cancer treated with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 17 febrer 2020 [citat 14 febrer 2020];67(2):e28065. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31736232>
247. Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, de Loo H, Maertens J, Lagrou K, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. novembre 2014 [citat 2 març 2016];58(11):6782-9. Disponible a:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4249353&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

248. Meletiadis J, Petraitis V, Petraitiene R, Lin P, Stergiopoulou T, Kelaher AM, et al. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. *J Infect Dis* [Internet]. 1 octubre 2006 [citat 23 octubre 2019];194(7):1008-18. Disponible a: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/506617>
249. Petraitis V, Petraitiene R, Hope WW, Meletiadis J, Mickiene D, Hughes JE, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlations of the concentration- and dose- dependent interactions between anidulafungin and voriconazole by Bliss independence drug interaction analysis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1 juny 2009 [citat 23 octubre 2019];53(6):2382-91. Disponible a: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00329-09>
250. Candoni A, Caira M, Cesaro S, Busca A, Giacchino M, Fanci R, et al. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: The SEIFEM real-life combo study. *Mycoses*. 2014;57(6):342-50.
251. Siopi M, Siafakas N, Vourli S, Zerva L, Meletiadis J. Optimization of polyene-azole combination therapy against aspergillosis using an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015 [citat 23 octubre 2019];59(7):3973-83. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468736/>
252. Cesaro S, Giacchino M, Locatelli F, Spiller M, Buldini B, Castellini C, et al. Safety and efficacy of a caspofungin-based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 18 desembre 2007 [citat 23 octubre 2019];7(1):28. Disponible a: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-7-28>
253. Qiu K, Liao X, Fang J, Xu H, Li Y, Huang K, et al. Combination antifungal treatment for invasive fungal disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with hematological disorders. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 27 juny 2019;21(3):e13066. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tid.13066>
254. Dolton MJ, McLachlan AJ. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: assessing the links between exposure, efficacy and toxicity. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;44(3):183-93. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.05.019>
255. Elewa H, El-Mekaty E, El-Bardissy A, Ensom MHH, Wilby KJ. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in the Management of Invasive Fungal Infections: A Critical Review. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 13 desembre 2015 [citat 13 novembre 2019];54(12):1223-35. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070947>
256. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 23 setembre 2009 [citat 12 febrer 2020];44(6):361-70. Disponible a: <http://www.nature.com/articles/bmt200939>
257. Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2007;139(4):519-31.

258. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJGT, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 1 juny 2014 [citat 23 setembre 2019];20(6):580-5. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14641914?via%3Dihub>
259. Chu HY, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks DN. Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis* [Internet]. 26 febrer 2013 [citat 19 novembre 2019];13(1):105. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442261>
260. Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta* [Internet]. 23 setembre 2013 [citat 23 setembre 2019];424:119-22. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898113002398>
261. Wang T, Zhu H, Sun J, Cheng X, Xie J, Dong H, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. novembre 2014 [citat 12 abril 2016];44(5):436-42. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.013>
262. den Hollander JG, van Arkel C, Rijnders BJ, Lugtenburg PJ, de Marie S, Levin MD. Incidence of voriconazole hepatotoxicity during intravenous and oral treatment for invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(6):1248-50.
263. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. juliol 2010 [citat 28 gener 2016];16(7):927-33. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845698>
264. Matsumoto K, Abematsu K, Shigemi A, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in Japanese patients: analysis based on clinical practice data. *J Chemother*. 2016;28(3):198-202.
265. Okuda T, Okuda A, Watanabe N, Takao M, Takayanagi K. Retrospective serological tests for determining the optimal blood concentration of voriconazole for treating fungal infection. *Yakugaku Zasshi*. 2008;128(12):1811-8.
266. Pana ZD, Kourti M, Vikelouda K, Vlahou A, Katzilakis N, Papageorgiou M, et al. Voriconazole Antifungal Prophylaxis in Children with Malignancies: A Nationwide Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(1):22-6.
267. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases D of A. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 1.0. [Updated August 2009] [Internet]. 2009 [citat 13 juliol 2018]. Disponible a: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/table-for-grading-severity-of-adult-pediatric-adverse-events.pdf>
268. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics–Based Analysis of Adult Patients With Invasive Fungal Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 agost 2012 [citat 18 novembre 2019];55(3):381-90. Disponible a: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis437>

269. Lertudomphonwanit C, Balistreri WF. Pediatric Liver Disease. En: Handbook of Liver Disease [Internet]. Elsevier; 2018 [citad 2 desembre 2019]. p. 335-50. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323478748000250>
270. Vitola B, Balistreri WF. Pediatric liver disease. En: Handbook of Liver Disease [Internet]. Elsevier; 2012 [citad 2 desembre 2019]. p. 308-19. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437717259100231>
271. Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. En: Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. Elsevier; 2018 [citad 2 desembre 2019]. p. 730-762.e4. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323428767000260>
272. Martín-Peña A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cisneros JM. Antifungal combination therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis [Internet]. 15 novembre 2014 [citad 3 juny 2016];59(10):1437-45. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048847>
273. Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: A systematic review. Int J Infect Dis [Internet]. febrer 2012 [citad 3 juny 2016];16(2):e76-81. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.004>

14. Annex 1: Document d'informació per al pacient

Informació al pacient per a un estudi sense cap procediment invasiu

Projecte d'investigació titulat: Estudi observacional de l'efectivitat del tractament amb voriconazole en el tractament de la infecció fúngica invasiva a la població pediàtrica.

Investigador principal: Dr. Pere Soler i Palacín

Servei: Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria

Promotor: Dr. Pere Soler i Palacín

Objectius:

Sol·licitem la seva participació en aquest projecte d'investigació, l'objectiu principal del qual és aprofundir en el coneixement de la dosificació pediàtrica d'un fàrmac antifúngic.

Beneficis:

És possible que no obtingui un benefici directe de la seva participació en aquest estudi. Tanmateix, la identificació de possibles factors relacionats amb les concentracions plasmàtiques del fàrmac podrien beneficiar, en un futur, a altres pacients que pateixen una infecció fúngica invasiva i contribuir a un millor coneixement i tractament d'aquesta infecció.

Procediments de l'estudi:

S'actuarà respectant la privacitat del pacient, recollint les dades sobre el tractament i l'evolució de la seva patologia. En cap cas suposarà la realització de proves, estudis o altres tractaments addicionals.

Protecció de dades personals:

D'acord amb la Llei 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal, les dades personals que s'obtinguin seran les necessàries per a complir els objectius de l'estudi. En cap dels informes del treball apareixerà el seu nom i la seva identitat no serà revelada a ningú, excepte per a complir els objectius de l'estudi i en el cas d'urgència mèdica o requeriment legal. Qualsevol informació de caràcter personal que pugui ser identificable serà conservada per mètodes informàtics en condicions de seguretat per l'investigador principal o per una institució designada per ell. L'accés a aquesta informació quedarà

restringit al personal de l'estudi, designat a aquest efecte o a altre personal autoritzat que estarà obligat a mantenir la confidencialitat de la informació.

D'acord amb la llei vigent, vostè té dret a l'accés de les seves dades personals; així mateix, si està justificat, té dret a la seva rectificació i cancel·lació. Si ho desitja, haurà de sol·licitar-ho al metge que l'atén en aquest estudi.

D'acord amb la llei vigent, té dret a ser informat de les dades rellevants per a la seva salut que s'obtinguin en el curs de l'estudi. Aquesta informació se li comunicarà si ho desitja; en el cas que prefereixi no ser informat, la seva decisió serà respectada.

Si necessita més informació sobre aquest estudi pot contactar amb l'investigador responsable, el Dr. Pere Soler i Palacín, de la Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria. Tel. 934893140.

La seva participació a l'estudi és totalment voluntària i, si decideix no participar-hi, rebrà tota l'atenció mèdica que necessiti i la relació amb l'equip mèdic que l'atén no es veurà perjudicada.

15. Annex 2: Consentiment informat per a menor o igual a 12 anys

Títol de l'estudi: Estudi observacional de l'efectivitat del tractament amb voriconazole en el tractament de la infecció fúngica invasiva a la població pediàtrica.

Jo _____ (nom i cognoms del pare, mare o representant legal)

He llegit el document d'informació que se m'ha entregat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He parlat amb: _____.

Entenc que la participació és voluntària.

Entenc que em puc retirar de l'estudi:

1. Quan vulgui
2. Sense haver de donar explicacions
3. Sense que això repercuteixi en l'atenció mèdica

Presto lliurement la meva conformitat amb que _____, (nom i cognoms del participant) de qui sóc representant legal, participi a l'estudi.

Data i signatura del representant legal

Data i signatura de l'investigador

16. Annex 3: Certificat de direcció

El Dr. Pere Soler i Palacín, metge adjunt i cap de la Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i professor associat de la Universitat Autònoma de Barcelona, certifica que la tesi doctoral titulada:

“Variabilitat, efectivitat i seguretat del voriconazole en la infecció fúngica invasiva a pediatria”

que presenta el llicenciat **José María Valle T-Figueras**, ha estat realitzada sota la seva direcció en el programa de doctorat del Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva, la considera finalitzada i autoritza la seva presentació perquè sigui defensada davant del tribunal que correspongui per a obtenir el grau de Doctor en Medicina.



Dr. Pere Soler i Palacín

Bellaterra (Barcelona, Espanya), 26 d'abril de 2020

