

sadi

Sociedad Argentina  
de Infectología



GUIAS DE  
RECOMENDACIONES 2024

**GUÍAS DE RECOMENDACIONES  
SOBRE DIAGNÓSTICO,  
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN  
DE INFECCIONES EN PACIENTES  
CON CÁNCER 2024**

Sociedad Argentina de Infectología -SADI

Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones  
en pacientes con cáncer 2024 / 1a ed - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad  
Argentina de Infectología, 2024.

Libro digital, DOC

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-48556-5-7

I. Guías. I. Título.

CDD 362.196994

ISBN 978-987-48556-5-7



# **Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2024**

*Coordinador*  
Dr Javier Afeltra

*Secretario*  
Dr Lucas Tula

## COMISIÓN DE INFECCIONES EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

---

### **Afeltra, Javier.**

Médico Micólogo. Jefe de la Unidad de Parasitología y Micología.  
Hospital J. M. Ramos Mejía. CABA.

### **Benso, José.**

Médico de planta de la Sección Infectología.  
Hospital Italiano de Buenos Aires. Sede San Justo. Buenos Aires.

### **Bernachea, María Paula.**

Coordinadora de Infectología y Calidad en Conciencia. Instituto Oncohematológico de la Patagonia.  
Responsable del Programa Provincial de Tuberculosis y Lepra. Neuquén.

### **Berruezo, Lorena.**

Médica de planta del Servicio de Infectología.  
HIGA. Dr. Prof. Rodolfo Rossi. La Plata, Buenos Aires.

### **Calmaggi, Anibal.**

Director Médico del departamento de Enfermedades Infecciosas y Vacunas de Medpace.

### **Costantini, Patricia.**

Jefa de la División Infectología y Control de Infecciones.  
Instituto de Oncología Ángel H Roffo. UBA. CABA.

### **Cozzi, José Anibal.**

Médico Asesor del Servicio de Hematología.  
Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.  
Miembro Titular del “Centro de Referencia de Micología”  
F.C.B.F-UNR (Universidad Nacional de Rosario).

### **Epelbaum, Carolina.**

Médica de planta del Servicio de Epidemiología e Infectología  
del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”. CABA.

### **Herrera, Fabián.**

Médico staff de la Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna.  
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). CABA.

**Inda, Laura.**

Médica de planta del Servicio de Infectología  
Sanatorio Anchorena. CABA.

**Jordán, Rosana.**

Jefa del Servicio de Infectología.  
Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.

**Laborde, Ana.**

Jefa de Infectología.  
FUNDALEU. CABA.

**Lambert, Sandra.**

Jefa del Servicio de Infectología y Control de Infecciones.  
Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce". Buenos Aires.

**López Papucci, Santiago.**

Médico Infectólogo del Servicio de Onco-hematología y TMO.  
Hospital de Niños Víctor J. Vilela de Rosario. Santa Fe.

**Mónaco, Andrea.**

Médica de planta del Servicio de Epidemiología e Infectología.  
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". CABA.

**Mora, Andrea.**

Jefa del Servicio de Infectología y Control de Infecciones.  
FLENI. CABA.

**Nenna, Andrea.**

Médica de planta. Servicio de Infectología.  
Hospital Municipal de Oncología Marie Curie. CABA.

**Nuñez, Jimena.**

Médica de planta del Servicio de Infectología.  
Sanatorio Güemes. CABA.

**Otermin, Florencia.**

Médica de staff del Servicio de Infectología.  
Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires.

**Pereyra Acuña, María Laura.**

Jefa del Servicio de Infectología. Hospital Universitario Austral.  
Buenos Aires.

**Peretti, Hugo.**

Jefe del Servicio de Clínica Médica.  
Clínico del staff del Centro de Hematología y Trasplante (CENHyT).  
Sanatorio Británico de Rosario. Santa Fe.

**Roccia Rossi, Inés.**

Médica de planta del Servicio de Infectología.  
HIGA "Gral. San Martín". La Plata. Buenos Aires.

**Rodriguez Raimondo, Mariana.**

Jefa de la Unidad de Infectología.  
Hospital "Néstor Kirchner". Tucumán.

**Salgueira, Claudia.**

Médica staff de Infectología.  
Sanatorio de la Trinidad Mitre y Sanatorio Anchorena. CABA.

**Torres, Diego.**

Médico staff de la Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna.  
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).  
Médico del Servicio de Infectología del Sanatorio Mater Dei. CABA.

**Tula, Lucas.**

Médico Coordinador del Servicio de Infectología.  
Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce". Buenos Aires.

**Valledor, Alejandra.**

Jefa de Infectología.  
Fundación Favalaro. CABA.

## COMISIÓN DIRECTIVA

**Presidenta:** Dra. Analía Mykietiuik

**Vicepresidente:** Dr. Adrián Morales

**Secretaria:** Dra. Susana Lloveras

**Prosecretario:** Dr. Damián Aguila Brunet

**Secretaria de Actas:** Dra. Patricia Costantini

**Tesorero:** Dr. Gonzalo Corral

### Vocales Titulares

Dr. Martín Stryjewski

Dr. Angel Colque

Dra. Silvia Attorri

Dr. Fernando Riera

### Vocales Suplentes

Dr. Pablo Scapellato

Dra. Sandra Lambert

Dra. Marisa Sanchez

Dra. Adriana Falco

### Revisores de Cuentas

Dra. Elena Temporiti

Dr. Diego Cecchini

## CONTENIDOS

### **Sección 1:**

Introducción.

Definiciones, etiología y epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer.

### **Sección 2: Manejo Inicial.**

Estratificación del riesgo.

TEI en pacientes de bajo riesgo.

TEI en pacientes de alto riesgo.

Continuación del tratamiento en pacientes con y sin respuesta al TEI.

Estratificación del riesgo y manejo de los episodios de neutropenia febril en la niñez.

### **Sección 3: Situaciones de difícil manejo.**

Infecciones por gérmenes multirresistentes.

Infecciones asociadas a catéteres venosos centrales de larga permanencia.

Enteritis neutropénica.

Infecciones por *Clostridioides difficile* en pacientes neutropénicos.

### **Sección 4: Infecciones Fúngicas.**

Tratamiento empírico y dirigido en adultos.

Infecciones fúngicas en pediatría.

Infecciones fúngicas en adultos.

### **Sección 5: Profilaxis.**

Recomendaciones generales.

Prevención y manejo de la mucositis.

Profilaxis antibiótica.

Profilaxis antifúngica primaria.

Profilaxis antifúngica secundaria.

Profilaxis antiviral.

Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Profilaxis antimicrobiana en los episodios de neutropenia febril en la niñez.

### **Sección 6: Bibliografía.**

# Capítulo I

## Introducción

sadi

## I. INTRODUCCIÓN

---

Dra. Patricia E. Costantini

Los pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos presentan diferente tipo y severidad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes y determinan una morbimortalidad significativa. Estos pacientes presentan alteraciones de las principales barreras de defensa del organismo. Las más importantes son el déficit en la fagocitosis y la disrupción de la integridad de la mucosa intestinal asociada a las drogas quimioterápicas. La neutropenia febril es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes y prácticamente común a todos los pacientes. Sin embargo, el continuo avance de los tratamientos antineoplásicos [terapias target, inmunoterapia, diferentes procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), etc.] ha determinado que, además, muchos pacientes con cáncer presenten riesgo elevado de infecciones severas aún sin neutropenia.

La creciente emergencia de gérmenes multirresistentes, particularmente Enterobacteriales productores de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (EPC); *Pseudomonas aeruginosa* (PAE), y otros ya conocidos como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) y *Acinetobacter* spp, nos enfrenta a un desafío constante en el manejo de las infecciones, particularmente durante el periodo de neutropenia.

El apropiado abordaje diagnóstico y terapéutico constituye un desafío para todos los médicos que tratan a diario estos enfermos, y la prevención de infecciones debería ser un objetivo primario a seguir. A lo largo de los años, diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas han demostrado impacto en la prevención y en el adecuado tratamiento de las infecciones, con reducción de la morbilidad y la mortalidad. En algunas áreas, numerosos trabajos han aportado la suficiente evidencia para determinar estándares de cuidado. Sin embargo, en algunos escenarios, la evidencia no es concluyente por lo que diferentes centros alrededor del mundo adoptan distintas estrategias de manejo. Asimismo, la experiencia del equipo de salud en el manejo de complicaciones infecciosas en estos pacientes, en conjunto con la consideración de factores epidemiológicos locales, juegan un rol fundamental en el momento de la toma de decisiones.

El presente documento es una actualización de las Guías publicadas en 2013[1]. Se abordará la prevención de infecciones bacterianas, virales y fúngicas, la estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes neutropénicos febriles tanto adultos como pediátricos. El objetivo de las presentes guías es poder brindar una herramienta de utilidad para los médicos involucrados en la atención de pacientes con cáncer.

La guía utilizará las siguientes categorías como niveles de evidencia y recomendación:

### Categoría A

Recomendación fuerte. Evidencia de eficacia y substancial beneficio clínico soportan la recomendación para su uso. Siempre debería ser ofrecida.

### Categoría B

Recomendación moderada. Moderada evidencia de eficacia o fuerte evidencia de eficacia, pero solamente limitado beneficio clínico, soportan la recomendación para su uso. Usualmente debería ser ofrecida.

### Categoría C

Opcional. La evidencia de eficacia es insuficiente para soportar esta recomendación para su uso o en contra del mismo, o la evidencia de la eficacia podría no pesar más que sus consecuencias adversas (toxicidad, interacciones) o el costo.

## Categoría D

Moderada evidencia o fuerte evidencia en contra de la recomendación para su uso. Usualmente no debería ser ofrecida.

Calidad de evidencia que fundamenta la recomendación:

- I. Evidencia de por lo menos un estudio clínico aleatorizado y controlado.
- II. Evidencia de por lo menos un estudio clínico bien diseñado sin aleatorización, de una cohorte o de estudios analíticos controlados de caso (preferentemente de varios centros) o de múltiples series de estudios o comunicaciones de eventos adversos graves de experimentos no controlados.
- III. Evidencia de opiniones de expertos basados en su experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de consulta.

## 2. DEFINICIONES, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS CON CÁNCER

---

Dra. Inés Rocca Rossi.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, asociándose a mayor morbimortalidad. La presencia de neutropenia es uno de los principales factores de riesgo para presentar infecciones en los pacientes que han recibido quimioterapia[1]. Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base, secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, a la desnutrición, y a los daños en las barreras anatómicas[2]. El riesgo y la severidad de la infección están relacionados con la duración y la profundidad de la neutropenia, siendo crítica la recuperación de los polimorfonucleares (PMN) para la buena evolución[3].

La presencia de sepsis en estos pacientes puede no ser evidente, ya que están severamente inmunosuprimidos y la respuesta inmune es completamente diferente dado que los signos y síntomas de la inflamación pueden estar atenuados[4].

La presencia de fiebre luego de la quimioterapia puede ser el único indicio de la presencia de una infección severa en el paciente neutropénico, pero incluso pueden estar afebriles o con hipotermia[5], es por ello que es necesario una intervención rápida, efectiva y basada en la evidencia[6].

Aproximadamente, entre el 20% y el 30% de los pacientes con neutropenia febril (NF) pueden presentar un foco de infección clínicamente evidente, siendo los más frecuentes el tubo digestivo, pulmón y la piel[7].

Las infecciones bacterianas son la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes, continúan siendo la complicación infecciosa más frecuente y se presenta durante los estadios más tempranos de la neutropenia, mientras que las infecciones fúngicas particularmente por *Aspergillus* spp. ocurren más tardíamente. Los virus respiratorios pueden presentarse manteniendo la distribución estacional y los herpes virus [Citomegalovirus (CMV), Virus del Herpes Simplex 1 y 2 (HSV 1 y 2), virus de Epstein-Baar (EBV)] son importantes patógenos emergentes en los pacientes con TCPH[8].

## DEFINICIONES

**Fiebre:** Existen diversas definiciones de “fiebre” según diferentes guías [9–11].

Debido a la falta de consenso en las guías internacionales, la Comisión sugiere considerar “fiebre” como un único registro  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  de temperatura axilar.

No se recomienda tomar la temperatura rectal dado que puede precipitar bacteriemia en pacientes con mucositis, hemorroides o fisuras anales[7].

**Neutropenia:** se define como un recuento de PMN  $\leq 500/\text{mm}^3$  o  $\leq 1000/\text{mm}^3$  cuando se predice una caída a menos de  $500/\text{mm}^3$  en las próximas 48 horas[9]. Neutropenia profunda está definida con un recuento de PMN  $\leq 100/\text{mm}^3$ , mientras que se considera “prolongada” cuando su duración es  $\geq 7$  días[5].

El término de “neutropenia funcional” se refiere a aquellos pacientes en los que la enfermedad hematológica subyacente produce un defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes, a pesar de presentar un recuento normal en el estudio hematológico periférico; estos pacientes deben considerarse de la misma manera para el tratamiento empírico inicial ante la presencia de fiebre, foco clínico evidente o sepsis [8,12,13].

## ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIONES EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

### Infecciones bacterianas:

La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia inducida por la quimioterapia, presentándose en el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de aquellos con enfermedades oncohematológicas. La infección clínicamente documentada ocurre en un 20-30% de los episodios febriles, cuyos sitios probables son el aparato digestivo, respiratorio y piel. La bacteriemia se presenta en un 10-25 % de los casos y en su mayoría es en el contexto de neutropenia profunda y prolongada[10].

Los microorganismos involucrados han ido variando a lo largo del tiempo. Mientras que en los años 70 predominaban los bacilos Gram negativos (BGN), posteriormente hacia la década de los 90 emergieron los cocos gram positivos (CGP) como la etiología más frecuente [12]. Sin embargo, en la actualidad se observa nuevamente un predominio de BGN, y especialmente, en la última década un aumento alarmante de microorganismos multirresistentes (MOMR)[14]. Los factores asociados a este cambio epidemiológico son la severidad y duración de la neutropenia, la quimioterapia (drogas e intensidad del régimen), los factores relacionados al huésped, la estadía hospitalaria [15]; asimismo, el uso de catéter venoso central, favorece las infecciones por estafilococos coagulasa negativos (SCN) y otros CGP; la presencia de mucositis, permite la translocación de estreptococos del grupo viridans y el uso de profilaxis con quinolonas se relaciona con una disminución relativa de BGN[12] y con la presión de selección para microorganismos resistentes [15]. Estudios recientes han demostrado un incremento en la frecuencia de las bacteriemias por BGN [2,12,16].

Las bacterias Gram positivas causan el 45-70 % de las infecciones documentadas, sin embargo, esta cifra sólo hace referencia a los pacientes que cursan bacteriemia, siendo un dato incompleto dado que sólo el 15-25 % de los pacientes neutropénicos febriles presentan hemocultivos positivos; debe considerarse que los sitios de infección más comunes son el aparato respiratorio, urinario, gastrointestinal y piel y partes blandas donde los microorganismos mayormente responsables de estas infecciones son los BGN (33%) y la microbiota polimicrobiana en donde, en el 80 % se documentan BGN. Los microorganismos más frecuentemente aislados son de la microbiota endógena del paciente, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa*. Klastersky y col. en un estudio sobre bacteriemias en neutropénicos febriles evidencia la mayor mortalidad en las bacteriemias complicadas y en las producidas por BGN[17] respecto a las bacteriemias por CGP (18 % vs. 5 %, respectivamente). Estos datos revelan la importancia de considerar estos microorganismos en el tratamiento empírico inicial, no solo por su virulencia sino porque continúan siendo los mayores responsables de infecciones en sitios diferentes de la sangre[10,18,19].

Los MOMR presentan una alta morbimortalidad y es un problema de preocupación mundial, especialmente los Enterobacteriales productores de BLEE o de carbapenemasas, así como también la resistencia adquirida en

los BGN no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter spp.* multirresistente. En Argentina se desarrolló un estudio multicéntrico prospectivo de bacteriemias en pacientes con cáncer y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en 10 centros, de Mayo 2014 a Noviembre 2016 que incluyeron 394 primeros episodios de bacteriemia, 66% por BGN, siendo el 48 % portadores de BLEE y el 19 % con carbapenemasas [14].

El tratamiento para estos microorganismos es limitado y la elección del esquema antibiótico empírico inicial deberá ser considerada en cada institución teniendo en cuenta los patrones de resistencia locales, debiendo evitar un tratamiento empírico inadecuado y la sobreutilización de carbapenémicos.

### **Infecciones fúngicas:**

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) aumentan la morbimortalidad en los pacientes oncohematológicos[20], tienden a producirse más tardíamente en el curso de la neutropenia y representan el 2-10 % de las infecciones confirmadas microbiológicamente en los pacientes neutropénicos febriles. La proporción de IFI documentadas se incrementa hasta el 30% en estos pacientes cuando la neutropenia persiste[2]. Si bien, la frecuencia de las IFI ha aumentado, su incidencia real es subestimada debido a la dificultad en su diagnóstico [21]. En un estudio realizado en Venezuela, Ecuador y Colombia, de 2139 aislamientos, *C. albicans* representó el 62%, *C. parapsilosis* 11%, *C. tropicalis* 8,5 % y *C. glabrata* sólo el 3,5%, a diferencia de la epidemiología del hemisferio norte donde esta última representa el aislamiento más frecuente[24].

La mejoría en las medidas de soporte, las quimioprofilaxis, los nuevos regímenes quimioterápicos y el uso de antibióticos de amplio espectro han prolongado la sobrevida de estos pacientes, contribuyendo a períodos de neutropenia más prolongados, que es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de IFI, principalmente por *Aspergillus fumigatus*, cuya mortalidad antes del uso del voriconazol era cercana al 70%[25] y en la actualidad del 27%[26].

Asimismo, el uso de los nuevos azólicos han hecho emerger otros hongos como *Fusarium spp.* y especies de mucorales; se tratan de hongos filamentosos ambientales ubicuos, que suelen aparecer luego de la segunda semana de neutropenia.

*Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) es un importante patógeno oportunista en huéspedes inmunocomprometidos con enfermedad maligna, enfermedades autoinmunes o en pacientes que reciben terapias inmunosupresoras, teniendo una alta mortalidad comparada con los pacientes VIH, siendo de 30-75% vs 0-20% respectivamente. La mayor mortalidad ha sido atribuida a la inflamación pulmonar [27].

En la Argentina se llevó a cabo el primer registro multicéntrico de vigilancia epidemiológica de micosis invasivas de hongos filamentosos en pacientes inmunocomprometidos no HIV (REMIIN). Los datos presentados en 2012, mostraron que, de un total de 68 pacientes con IFI probadas o probables en 14 centros, el principal aislamiento fue *Aspergillus spp.* seguido por *Fusarium spp.* y mucorales, coincidiendo con los datos publicados en la literatura mundial.

### **Infecciones virales:**

Las infecciones por virus respiratorios de la comunidad tales como el virus sincitial respiratorio (VSR), virus de la influenza, virus parainfluenza 1, 2 y 3, y adenovirus, ocurren con frecuencia en estos pacientes y tienen distribución estacional[28]. Suelen presentar prolongados períodos de excreción y pueden ser de adquisición intrahospitalaria o extrahospitalaria.

Pueden manifestarse como infección respiratoria alta o baja[29]. Estudios en pacientes con enfermedad hematológica y TCPH sugieren que los que padecen un cuadro de vías aéreas superiores progresan a neumonía en el 35 al 58% [30], con una mortalidad del 15%-30% en los reportes actuales. Su asociación con otros patógenos es frecuente.

La OMS declaró dos pandemias en el siglo XXI producidas por el virus de la influenza A H1N1 en junio del 2009, la primera pandemia de gripe de este siglo, que culminó en agosto 2010 y la pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 en marzo de 2020 que persiste hasta la actualidad.

En un estudio multicéntrico observacional durante 2009 en Argentina, se evidenció que la influenza A H1N1 en pacientes oncohematológicos se asoció a 66 % de incidencia de neumonía y a 18 % de mortalidad a los 30 días. La presentación clínica fue desde síntomas leves a casos de neumonía severa[31].

La gripe estacional en pacientes oncohematológicos se caracteriza por ser más frecuente y más grave que en la población general. La mortalidad global en receptores de TCPH a los 30 días de la infección por influenza es del 10 % pero puede ascender al 28 % cuando la infección progresa a neumonía[32]. En vista de estos resultados, considerar la búsqueda microbiológica por hisopado nasofaríngeo e iniciar el tratamiento empírico con oseltamivir en pacientes con síntomas compatibles con cuadro de vías aéreas superiores, es una práctica razonable que debe tenerse en cuenta en épocas de circulación de influenza.

El virus SARS-CoV-2, se caracteriza por una fase inicial seguida de una robusta respuesta inflamatoria. En el caso de los pacientes inmunocomprometidos (leucemias agudas, síndromes mielodisplásico de alto riesgo y los que reciben TCPH), la respuesta inflamatoria está ausente o deficiente y se ha asociado a una alta mortalidad. Los síntomas iniciales pueden ser leves y similares a los reportados en la población general, pero tanto la evolución como el pronóstico puede ser malos. Es así que la recomendación es la realización de *screening* previo a recibir quimioterapia con la realización de PCR de SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo y, de ser detectable, diferir en los escenarios posibles la inmunosupresión[33].

Las infecciones virales por el grupo herpes [HSV 1 y 2, Virus Varicela-Zóster (VZV), CMV, EBV y virus del Herpes Humano tipo 6 (HHV6)], han emergido como patógenos importantes en pacientes seleccionados (TCPH, uso de fludarabina u otros derivados de las purinas y alemtuzumab)[16,20]. Las reactivaciones ocurren generalmente por la presencia de mucositis [7].

## CONCLUSIÓN

El conocimiento de la epidemiología de las infecciones en los pacientes neutropénicos en cada centro y sus cambios a través del tiempo permite elegir el tratamiento antibiótico empírico más adecuado. El inicio precoz de este es una de las medidas más importantes para mejorar la sobrevida de los pacientes neutropénicos febriles.

Debe tenerse en cuenta los perfiles y porcentajes de resistencia antimicrobiana local, especialmente para BGN a fin de establecer el tratamiento empírico inicial mas adecuado.

# Capítulo 2

## Manejo inicial

sadi

Dra. Patricia E. Costantini y Dra. María Paula Bernachea.

### NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO

#### INTRODUCCIÓN:

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer; como consecuencia de los defectos inmunitarios producidos por la enfermedad de base y los tratamientos que reciben. La neutropenia es uno de los efectos adversos más frecuentes de los tratamientos quimioterápicos (QMT). La presencia de fiebre en el paciente neutropénico se debe, en la mayoría de los casos, a infecciones, siendo una causa de importante morbimortalidad e incremento de costos[34].

En pacientes con tumores sólidos que reciben QMT se estima que 1% presentan NF[34]. Por otro lado, más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas van a desarrollar uno o más episodios de NF durante el curso de su tratamiento quimioterápico[10]. Por lo tanto, los pacientes con NF constituyen una población heterogénea.

En las últimas décadas se han publicado numerosos trabajos que intentan identificar pacientes NF de bajo riesgo, pasibles de recibir una terapia menos agresiva, incluyendo el manejo ambulatorio y el tratamiento oral. El primer problema metodológico con que nos encontramos al analizar la literatura son las diferencias en los criterios de valoración o *end-points*[35]. Mientras algunos trabajos identifican pacientes con bajo riesgo de complicaciones y muerte, otros identifican pacientes con bajo riesgo de bacteriemia o con falta de respuesta a los antibióticos (ATB). Si bien muchos factores son similares, independientemente del *end-point*, nos focalizaremos en aquellos trabajos que identifican pacientes con bajo riesgo de presentar complicaciones y muerte, ya que esto nos permitirá seleccionar los pacientes pasibles de recibir diferentes modalidades del tratamiento[36–38].

Existen modelos estadísticos como el de Talcott[37] o el de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC)[36] (véase Cuadro 1). Este último, con una sensibilidad superior (71 % contra 30 %), identificó pacientes con bajo riesgo de complicaciones (< 5 %) y mortalidad (< 1 %)[36]. Sin embargo, una dificultad con su aplicación es la naturaleza poco clara de uno de sus criterios mayores, la ausencia de síntomas o presencia de síntomas mínimos, basado en una escala visual que pondera cuán enfermo luce el paciente en el momento de la evaluación. En otras series, el grupo identificado como de bajo riesgo utilizando este modelo presenta una incidencia significativa de complicaciones de alrededor de 20% y mortalidad de 1,7%. Ambos esquemas, de todos modos, han sido validados y aplicados a la práctica clínica [35,36,39–41]. Algunos problemas surgidos con la aplicación de estos modelos inicialmente fueron un alto requerimiento de reinternación con el modelo de Talcott,[37] o que pocos de los pacientes identificados como de bajo riesgo fueron efectivamente tratados como tales debido a diversas razones médicas con el modelo del MASCC[42,43]. Estudios en pacientes con tumores sólidos (TS) o linfomas muestran que un mayor número de pacientes elegibles usando el modelo de MASCC pueden ser tratados en forma segura usando ATB orales [35,41].

Carmona-Bayonas y col.[38] han elaborado el modelo CISNE para pacientes NF con tumores sólidos o linfoma, clínicamente estables y sin foco de mal pronóstico (véase Cuadro 2). El mismo ha sido validado en forma prospectiva para diversos tipos de tumores y focos de infección[44]. Los pacientes del grupo I de este esquema tienen una incidencia de complicaciones del 1% y 0% de mortalidad y los del grupo II del 6,2 y 1,6%, respectivamente. El grupo III tiene una incidencia de complicaciones mayor al 30 %. Cuando se compara el modelo de MASCC con el CISNE, este último tiene una sensibilidad menor que el de MASCC, pero una alta especificidad para identificar pacientes de bajo riesgo [45]. Un metanálisis y revisión sistemática[46] comparó al modelo de MASCC con el CISNE. Incluyó 26 estudios y 6617 pacientes. El score de MASCC menor a 21 puntos arrojó una sensibilidad de 55,6% y especificidad del 86%, mientras que el CISNE  $\geq$  1 presentó una sensibilidad del 96,7% y especificidad del 22,2% para la detección de pacientes que sufren complicaciones. Los autores concluyeron que el uso del Score de CISNE es más útil en los servicios de emergencia.

En otro estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 400 pacientes con tumores sólidos[47] a 299 (74,8%) pacientes clínicamente estables, se los clasificó según la escala CISNE y MASCC. El *end-point* fueron las complicaciones graves durante la duración de la enfermedad. Los pacientes se dividieron en tres cohortes según las puntuaciones de riesgo: CISNE I (riesgo bajo), 56 pacientes (18,7%); CISNE II (intermedio), 124 (41,5%) y CISNE III (alto), 119 (39,8%), las complicaciones graves ocurrieron en un 10,7%, 19,4% y 33,6%, respectivamente. En comparación con el MASCC, el estrato CISNE I tuvo una sensibilidad significativamente menor (0,22 frente a 0,95 de MASCC para identificar pacientes de bajo riesgo) pero mayor especificidad (0,91 frente a 0,17) para predecir cero ocurrencias de complicaciones. El modelo CISNE fue útil para identificar pacientes con NF de bajo riesgo pasibles de tratamiento ambulatorio. Los autores sugieren aplicar la combinación de CISNE y MASCC para evaluar al paciente con NF en la guardia.

En cuanto a los modelos clínicos, hay criterios de alto riesgo utilizados en casi todos los trabajos, como inestabilidad hemodinámica, alteración de la conciencia, o de la función hepática o renal e intolerancia oral. Otros criterios son aplicados sólo por algunos autores e incluyen tipo de enfermedad oncológica, duración esperada de la neutropenia mayor a 7 días y la presencia de determinados focos de mal pronóstico, tales como respiratorio (neumonía), abdominal, piel y partes blandas y catéter[35,48–50].

En una serie de 757 pacientes de bajo riesgo, seleccionados utilizando criterios clínicos, descrita por Kamana y colaboradores[51], el 58 % de los episodios correspondieron a fiebre de origen desconocido, 21% a infecciones clínicamente documentadas y 21% a aquellas bacteriológicamente documentadas. La mitad de estas últimas debidas a cocos Gram positivos (CGP) y el resto, a bacilos Gram negativos (BGN) e infecciones polimicrobianas. Por lo tanto, los pacientes identificados como de bajo riesgo requerirán un esquema de tratamiento antibiótico de amplio espectro.

## NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO

Dra. Sandra Lambert y Dra. Andrea Mora.

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con neoplasias hematológicas que reciben drogas citotóxicas que afectan significativamente la hematopoyesis y la integridad de su mucosa gastrointestinal, presentan riesgo elevado de infecciones invasivas debido a translocación bacteriana o fúngica[10,52].

Los pacientes con neutropenia profunda tienen especial riesgo de infecciones severas. Esto ocurre generalmente antes del prendimiento del injerto en los receptores de TCPH, particularmente alogénicos, y en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico de inducción para leucemia aguda.

Los pacientes neutropénicos tienen afectada la capacidad de montar una adecuada respuesta inflamatoria. Las infecciones severas pueden ocurrir con mínimos síntomas y/o signos. En estos pacientes, la presencia de fiebre es frecuentemente el único signo de infección. Estas pueden progresar rápidamente, llevando a inestabilidad hemodinámica y/u otras complicaciones que pueden comprometer la vida del paciente[52].

Estudios de neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer han reportado una mortalidad de 5 a 37,5%, aumentando en proporción directa con el número de comorbilidades, presencia de infección por bacterias resistentes, complicaciones, necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos y cuando el tratamiento empírico es inadecuado[52–57].

En una serie reciente de pacientes NF con bacteriemia la presencia de shock séptico se asoció con una mortalidad del 55%. La mayoría de los episodios de shock séptico fueron causados por bacilos Gram negativos (81%), mientras que 22 % fueron causados por cocos Gram positivos y 5% por *Candida* spp, En aquellos cuyo tratamiento empírico inicial fue inadecuado la mortalidad se incrementó a un 76%[57].

De acuerdo con distintas series, 13-25 % de los receptores de TCPH que reciben inmunosupresión pueden presentar bacteriemia, con una mortalidad asociada de 12-42%[55,58,59].

Se considera que el paciente tiene alto riesgo de presentar complicaciones y mayor mortalidad ante la presencia de cualquiera de los factores enumerados en la Tabla I [34,39,49,53,60,61].

En años recientes la mortalidad en algunos pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes se ha reportado cercana al 50%[62,63]. En particular, la infección por bacilos gram negativos multirresistentes es un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Para definir el tratamiento empírico inicial más adecuado para cada paciente es fundamental el conocimiento de la epidemiología local y de los factores de riesgo para presentar infecciones por organismos multirresistentes, además de considerar la severidad de la presentación. (Véase Sección 3 “Infecciones por gérmenes multirresistentes”).

## EVALUACIÓN DEL RIESGO

**Recomendación:** Durante la evaluación inicial y luego de la toma de cultivos se sugiere administrar la primera dosis de antibióticos en forma parenteral mientras se completa la evaluación del paciente en los primeros 60 minutos (A-II)[49,60,64]. El retraso en el inicio del tratamiento se asocia con prolongación de la internación y mayor mortalidad [65,66].

En función de la experiencia local y la revisión de la literatura, se recomienda para la selección de pacientes de bajo riesgo la utilización de los siguientes criterios clínicos: i) estabilidad hemodinámica; ii) ausencia de comorbilidades (tales como alteración de la conciencia, sangrado no controlado, alteración de la función hepática definida por valores de transaminasas 5 veces mayores que los normales, o disfunción renal, con *clearance* de creatinina menor de 30 ml/minuto); iii) buena tolerancia oral, iv) ausencia de focos de mal pronóstico (neumonía, abdominal, piel y partes blandas, perianal y catéter) y v) neutropenia esperada menor a 7 días. A estos pacientes se les puede aplicar luego el modelo del MASCC, seleccionando pacientes con 21 o más puntos o el modelo CISNE eligiendo los pacientes de los grupos I y II (A-II). Estos pacientes serán pasibles de continuar el tratamiento en forma oral y manejo ambulatorio (A-II)[35,67–70]. No se recomienda esta estrategia para pacientes con leucemia aguda, receptores de TCPH o aquellos que se encuentren internados al momento de presentar la NF, dado que los mismos se consideran de alto riesgo. Tampoco debe utilizarse esta estrategia para pacientes con antecedentes de colonización o infección por microorganismos multirresistentes o en aquellos que hubieran recibido profilaxis o tratamiento con fluoroquinolonas[50,61,64]. Los pacientes deben tener fácil acceso a la consulta y/o al hospital de referencia en caso de empeoramiento.

Los pacientes con tumores sólidos o linfomas con una puntuación de MASCC menor a 21, CISNE grupo III, o con cualquiera de los factores enumerados en la Tabla I, y/o con factores de riesgo para infecciones causadas por microorganismos multirresistentes, son considerados de alto riesgo y, por lo tanto, deben internarse y recibir tratamiento parenteral.

En resumen, los datos clínicos, el examen físico y las imágenes, continúan siendo muy relevantes en la toma de decisiones en pacientes con NF. Las escalas complementan la evaluación clínica para realizar la categorización del riesgo.

**Cuadro I.** Puntuación del Score MASCC (no aplica a menores de 16 años).

**Puntuación máxima: 26**

**Punto de corte: 21 (S = 71%, E = 48%, VPP = 94%)**

Condición	Puntaje
• Severidad de la enfermedad (*):	
leve o ausente	5
moderada	3
• No hipotensión	5
• No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
• Tumor sólido o no infección fúngica invasiva	4
• No deshidratación	3
• Ambulatorio	3
• Menor de 60 años	2

(\*) Se evalúa una sola vez. Severidad de la enfermedad valorada según escala visual de 1 a 9, y en referencia a la pregunta al ingreso: ¿cuán enfermo luce el paciente?

Nada: 1- 2

Leve: 3- 4

Moderado: 5

Severo: 6- 7

Moribundo: 8- 9

## Cuadro 2: Puntuación del sistema CISNE

Condición	Puntos
<i>Performance Status</i> ≥ 2	2
Hiper glucemia inducida por estrés *	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis (OMS) ≥ 2	1
Monocitos ≤ 200/mm <sup>3</sup>	1

\* hiper glucemia de estrés: no diabético ≥ 125 mg/dl y en diabéticos ≥ 250 mg/dl

Bajo Riesgo (I): 0 puntos

Riesgo Intermedio (II): 1 a 2 puntos

Alto Riesgo(III): ≥ 3 puntos

## Tabla I. Criterios de NF de alto riesgo.

- Pacientes internados al inicio de la fiebre
- Neutropenia prolongada (recuento de PMN < 100/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días)
- Comorbilidad significativa dada por:
  - Inestabilidad hemodinámica.
  - Mucositis oral o intestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea severa.
  - Otros síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náuseas o vómitos.

- Cambio del estado mental o neurológico.
- Anormalidad hepática (valores de transaminasas > 5 veces los valores normales).
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina plasmática menor a 30 ml/min).
- Infección del catéter vascular
- Infiltrado pulmonar nuevo o hipoxemia
- Otra infección complicada al inicio
- Leucemias agudas en inducción
- Score MASCC < 21
- CISNE grupo III
- TCPH

## TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL EN PACIENTES DE BAJO RIESGO

Dra. Patricia Costantini y Dr. Hugo Peretti.

### Elección del Antibiótico y Vía de Administración

El tratamiento oral es efectivo y seguro[69,71], no habiendo diferencias en el éxito ni en la mortalidad, cuando se lo compara con el tratamiento ATB endovenoso (A-I). En algunas series que incluyeron pacientes oncohematológicos adultos, estos tuvieron mayor incidencia de falla y necesidad de reinternación, pero no mayor mortalidad. El esquema recomendado y más extensamente estudiado es la combinación de ciprofloxacina 500 a 750 mg cada 8/12 horas y amoxicilina más ácido clavulánico 1000 mg cada 8/12 horas (A-I) [6,34,50,61,64,72–74]. El efecto adverso más común es la intolerancia gastrointestinal, con una incidencia reportada de entre un 10% y 16%.

Otra opción son las nuevas fluoroquinolonas como moxifloxacina 400 mg en una única dosis diaria (A-I) [61,75]. Levofloxacina 750 mg en una única dosis diaria, ha sido evaluada en series más pequeñas de pacientes siendo también una opción segura y efectiva (B-I)[61,76–78]. Estas quinolonas son más activas frente a cocos Gram positivos pero no tienen actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

En caso de alergia a betalactámicos se puede utilizar ciprofloxacina más clindamicina 600 mg cada 8 horas (B-II)[50,61,64]. Otra alternativa es la monoterapia con moxifloxacina o levofloxacina.

Durante la evaluación del riesgo y mientras se completa la misma, en los primeros 60 minutos, se recomienda que la primera dosis de antibiótico sea administrada en forma parenteral en la Sala de Emergencias, luego de la toma de los cultivos (A-II)[49,60,64] (véase figura 1), **dado que el retraso en el inicio del tratamiento se asocia con prolongación de la internación y mayor mortalidad [65,66]. Una vez que se ha completado la evaluación y se considera al paciente de bajo riesgo, se puede continuar con el tratamiento por vía oral.**

**Esta estrategia está contraindicada si el paciente ha recibido profilaxis o tratamiento reciente con quinolonas o presenta antecedente de colonización o infección causada por bacilos Gram negativos multirresistentes , SAMR o EVR [14,50,61,64]. En esos casos debe continuar el tratamiento parenteral y el paciente debe permanecer internado.**

## **Internado o ambulatorio**

Si bien hay pocos trabajos randomizados, la mayoría de los estudios de tratamiento oral incluyen el manejo ambulatorio luego de un período variable de observación en el hospital[67,79]. Si bien en algunos reportes iniciales, de hace más de tres décadas, hubo casos de muerte, estos autores no utilizaban los criterios actuales de selección ni un estricto seguimiento de los pacientes. Un metanálisis publicado recientemente muestra que es una opción segura para el manejo de pacientes de bajo riesgo[79]. El manejo ambulatorio ofrece varias ventajas. Los pacientes pueden recuperarse en un entorno físico y psicológicamente más confortable. Se eliminan potenciales riesgos asociados a la internación y se mejora la calidad de vida de los pacientes. Varios estudios han demostrado, además, que tanto con la modalidad de tratamiento oral como endovenoso ambulatorio hay una considerable reducción de costos, mayor al 50 % [54].

Para que un paciente sea pasible de manejo ambulatorio se deben cumplir los siguientes criterios adicionales: a) centro con infraestructura y personal capacitado para el manejo de estos pacientes; b) observación del paciente en el hospital las primeras 8 a 48 horas; c) aceptación por parte del paciente y el grupo familiar; d) consideración de las condiciones socioeconómicas del paciente, que deben incluir ayuda familiar las 24 horas, teléfono y movilidad vehicular; y, e) domicilio del paciente a menos de 90 minutos del centro asistencial. La observación del paciente en el hospital durante la dosis inicial y subsiguientes, permite verificar la tolerancia y además corroborar la estabilidad clínica. Al momento de la externación se deberá entregar al paciente la provisión de ATB e indicaciones escritas que incluyan pautas de alarma, abundante hidratación oral (dos a tres litros por día, recordar que por la fiebre aumentan las pérdidas insensibles y que muchos pacientes han recibido drogas nefrotóxicas) y control de la diuresis adecuada[61,64].

## **Seguimiento del paciente**

El seguimiento del paciente deberá constar de los siguientes pasos:

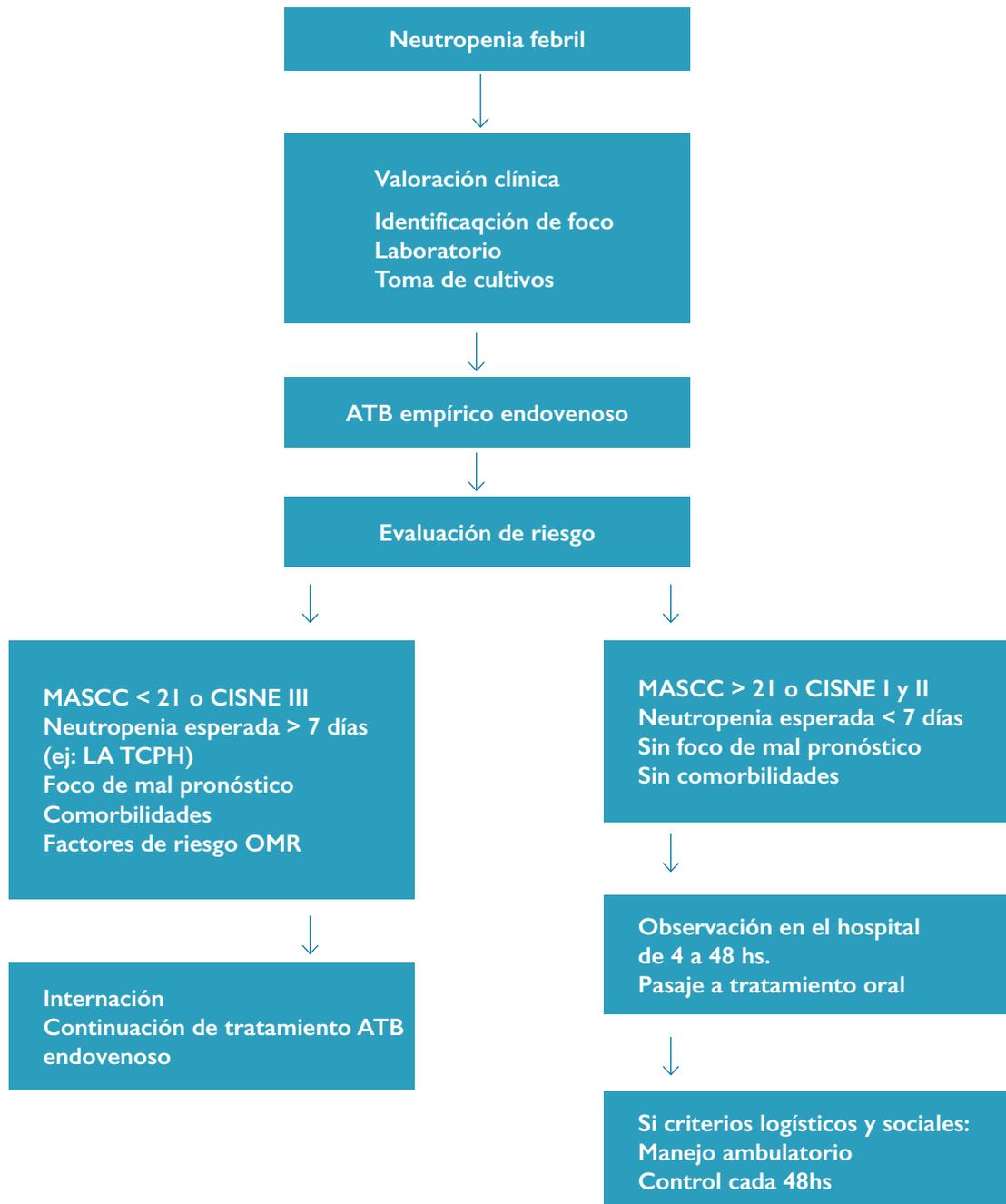
- Reevaluación en el centro asistencial cada 48 horas.
- Realización de examen físico y laboratorio.
- Evaluación de cultivos, respuesta al tratamiento y eventual toxicidad.

En presencia de las siguientes situaciones se deberá internar al paciente y rotar a medicación parenteral:

- Intolerancia a la medicación oral.
- Persistencia de la fiebre al 3er-5to día.
- Deterioro clínico o progresión de la infección.
- Aislamiento de gérmenes resistentes.
- Complicaciones clínicas.

En síntesis, existen diversas modalidades de tratamiento para los pacientes NF categorizados como de bajo riesgo, tales como inicio endovenoso con monoterapia y pasaje precoz a la vía oral (siendo esta la estrategia más segura para centros con menor experiencia con esta modalidad terapéutica) o tratamiento ambulatorio endovenoso (para centros que cuenten con hospital de día y en pacientes con catéter venoso central). Debemos seleccionar aquel que se adecue a cada paciente y a cada institución en particular.

**Figura I.** Algoritmo del manejo del paciente neutropénico febril



## TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL EN PACIENTES ADULTOS DE ALTO RIESGO

Dra. Andrea Mora y Dra. Sandra Lambert

Los pacientes con tumores sólidos y aquellos con neoplasias hematológicas que requieren quimioterapia, están expuestos a desarrollar infecciones severas debido al déficit de fagocitosis y a la disrupción en la integridad de las mucosas (mucositis).

La tasa de complicaciones infecciosas en pacientes con neutropenia y fiebre es de 25 a 30 % con una mortalidad del 11 % en algunos grupos particulares[80]. Es por esto que la categorización del riesgo es una parte importante en la selección del tratamiento empírico inicial (TEI).

La NF es considerada una urgencia infectológica[81]. El manejo adecuado de los pacientes requiere, en primer lugar, de un exhaustivo examen clínico en búsqueda de un posible foco de infección, así como de la realización de los exámenes complementarios necesarios, tales como la toma de cultivos (hemocultivos periféricos y a través del catéter venoso central, urocultivo, muestras respiratorias, líquido cefalorraquídeo, etc.) y la realización de los estudios por imágenes según la sospecha clínica (radiografía de tórax, ecografía de abdomen, TC o RMN de senos paranasales, tórax, abdomen, pelvis y/o de encéfalo, etc.). Todo lo mencionado previamente va a contribuir a dividir a los pacientes en los que tienen un foco clínico o microbiológicamente documentado y aquellos sin foco evidente. De esta forma se simplifica el manejo ulterior del paciente y cómo continuar su terapéutica inicial.

### **Estratificación del riesgo individual de complicaciones severas:**

Se recomienda realizar la evaluación inicial del paciente neutropénico febril, con el objetivo de predecir si pudiera desarrollar complicaciones severas o si tiene mayor riesgo de mortalidad.

De esta manera podemos definir la necesidad del manejo en forma ambulatoria o en internación, ya sea en sala general o en UCI.

Un paciente NF de alto riesgo es una urgencia y la instauración del TEI tiene que ser administrada dentro de la hora de contacto con el sistema de salud (A-II).

Debido a la alta morbilidad asociada a sepsis por bacilos Gram negativos, la terapéutica ATB empírica debe estar siempre dirigida a estos microorganismos [49], sin embargo no existe ningún plan ATB empírico que pueda ser recomendado en forma inequívoca. Para la mejor selección de un plan antimicrobiano, se tendrá en cuenta la epidemiología local y la colonización por microorganismos multirresistentes (MOMR) que pueda tener cada paciente.

En los últimos años, se ha observado un incremento en la resistencia antimicrobiana con respecto a décadas pasadas, lo que hizo modificar en parte la elección del esquema inicial de tratamiento, planteando dos tipos de estrategias según la prevalencia de MOMR en la comunidad y en cada centro de salud: estas son la estrategia de “escalada” y la de “desescalada”.

### **Estrategia de Escalada y Desescalada**

#### **Estrategia de Escalada:**

Consiste en la elección de un esquema ATB dirigido a Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente NF que se encuentra con estabilidad clínica y hemodinámica.

El paciente no tiene antecedente de colonización por MOMR y la institución donde es atendido tiene baja prevalencia de estos (B-II).

Se utiliza un ATB de amplio espectro y con actividad bactericida (A-I), en general es un betalactámico con

espectro antipseudomonal en monoterapia[50].

Esquemas posibles:

- Cefepime 2 g cada 8 h EV (A-I).
- Piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 6 h EV (A-I).

Esta estrategia presenta como ventaja utilizar ATB de bajo costo y con poca toxicidad, que además generan una menor presión de selección de resistencia sobre la microbiota del paciente.

Como desventaja, si el plan empírico ATB no es el adecuado, puede empeorar el pronóstico del paciente aumentando la tasa de mortalidad.

El uso de vancomicina dentro del TEI, no ha demostrado influir en la duración de la fiebre o en la mortalidad salvo en situaciones específicas, como son la sospecha de infección asociada a CVC, antecedente de colonización por SAMR, sepsis, (en este último escenario no se utilizará la estrategia de escalada), foco de piel y partes blandas o la neumonía bilateral.

En caso de que el paciente presente deterioro clínico o desarrolle en cultivo un MOMR, se deberá escalar a un ATB de mayor espectro o a un plan ATB combinado.

### Estrategia de Desescalada:

Esta estrategia es de elección en pacientes críticos, así como también en aquellos con factores de riesgo para MOMR o antecedente conocido de colonización por MOMR. El espectro del esquema ATB debe incluir Enterobacteriales con distintos mecanismos de resistencia (BLEE, EPC y/o *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes).

Dentro de los factores de riesgo para adquirir colonización por MOMR se encuentran:

- Tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación, y/o carbapenémicos.
- Infección nosocomial.
- Internación prolongada.
- Internación en unidad de cuidados críticos.

Se puede optar por utilizar monoterapia por ejemplo con carbapenémicos (imipenem o meropenem) (B-II) o bien ATB combinados con un aminoglucósido o una fluoroquinolona (siempre que esta última no hubiera sido utilizada como profilaxis ATB) (B-II). En centros con alta tasa de MOMR se asociará siempre un aminoglucósido o bien colistina (B-III). El esquema utilizado se reevaluará a las 48-72 h y se adecuará al germen y tipo de mecanismo de resistencia[83].

Los ATB con actividad frente a cocos Gram positivos resistentes a betalactámicos, como vancomicina, daptomicina o linezolid, se indicarán cuando el paciente debuta con shock séptico o bien si tuviera alta sospecha de infección asociada al catéter o colonización por SAMR, foco de piel y partes blandas o neumonía bilateral. (B-III)[50].

Esquemas posibles:

Imipenem 500 mg cada 6 h +/- amikacina 1 g/d +/- vancomicina 1 g cada 12 h (dosis máxima 1 g cada 8 h).

Meropenem 1 a 2 g cada 8 h +/- amikacina 1 g/d +/-vancomicina 1 g cada 12 h (dosis máxima 1 gr cada 8 hs)

Con respecto a la dosis de los antimicrobianos y a su forma de administración, hay que tener presente que algunos ATB pueden ser utilizados en infusión continua, mientras que otros pierden su estabilidad y que también existe la posibilidad de dosar las concentraciones séricas de un grupo de ellos para tener dosis terapéuticas evitando toxicidad.

Los nuevos antimicrobianos como ceftarolina con cobertura para SAMR, ceftazidima-avibactam para BLEE y EPC (CIII), ceftolozano-tazobactam para *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR-PAE) (CII); se

han sumado al plan empírico inicial cuando se sospecha cuadro infeccioso por dichos MOMR.

De todas formas la elección de la monoterapia con alguna de estas nuevas drogas o su uso combinado se deben realizar sobre la base de los patrones de resistencia de cada institución o región.

Las ventajas de la estrategia de desescalada son lograr la cobertura ATB inicial adecuada sobre todo en instituciones con niveles elevados de multirresistencia.

Las desventajas están asociadas a el uso innecesario de ATB de amplio espectro, dificultad para desescalar habiendo logrado la mejoría clínica del paciente, el aumento de presión selectiva sobre la microbiota del paciente y la toxicidad de algunos ATB.

### **Focos a evaluar y opciones de TEI:**

La elección del TEI en caso de que el paciente tuviera un foco infeccioso evidente está sugerida con distintos niveles de evidencia.

#### **Mucositis orofaríngea**

Leve: Cefepime (B-III)-

Moderada a severa: Piperacilina-Tazobactam, Imipenem o Meropenem cubriendo anaerobios (A-III).

**Esofagitis:** asociar al ATB un antiviral (aciclovir) y un antifúngico de acuerdo con la epidemiología del centro y el registro de los aislamientos micológicos (CIII).

**Enterocolitis:** Piperacilina-Tazobactam, Imipenem, Meropenem cubriendo bacilos Gram negativos y anaerobios (A-III).

Ante sospecha clínica, buscar y cubrir *Clostridioides difficile* (CIII).

**Infección Perianal:** Piperacilina-Tazobactam, Imipenem, Meropenem (A-III).

**Piel y partes blandas:** utilizar ATB con espectro antipseudomonas y con cobertura para *S. aureus* (A-III),

**Catéter intravascular central:** ATB antipseudomonas asociado a vancomicina o daptomicina (A-III). El linezolid no se recomienda en esta situación (B-III).

**Senos paranasales:** ATB de amplio espectro con espectro antipseudomonas y para cocos gram positivos, *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus*. En neutropenias prolongadas o corticoterapia evaluar cobertura para *Aspergillus* spp. o mucorales (B-II).

**Neumonía:** comenzar con ATB de amplio espectro dirigido a *P. aeruginosa* y *S. pneumoniae* (A-III). En caso de colonización con SAMR o neumonía bilateral, agregar vancomicina o linezolid (B-III). En temporada de circulación de influenza, realizar hisopado nasofaríngeo para PCR de Influenza y considerar oseltamivir. Además, recordar descartar SARS-CoV-2 u otros virus respiratorios.

Aquellos pacientes con factores de riesgo e infiltrados bilaterales también considerar *Pneumocystis jirovecii* (B-III).

**Infección del tracto urinario:** iniciar con ATB betalactámicos antipseudomonas (A-III), considerar adicionar aminoglucósido (B-III) o colistina en pacientes con inestabilidad clínica, sonda vesical de larga permanencia o antecedente de colonización por MOMR.

**Infección de SNC:** en situación de sospecha de meningitis aguda el ATB antipseudomónico debe tener buena penetración en el LCR: cefepime, meropenem y además se adicionará ampicilina en altas dosis para cubrir *Listeria monocytogenes* (A-III).

En algunos pacientes donde por el tipo de inmunosupresión o el tipo de lesión de SNC se sospeche *Cryptococcus* spp., *Nocardia* spp., micobacterias o bien hongos filamentosos, en el esquema inicial se evaluará adicionar cobertura específica (B-III).

## COMO CONTINUAR EN PACIENTES CON Y SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

Dra. Sandra Lambert y Dr. Fabián Herrera.

Los pacientes neutropénicos de alto riesgo que continúan con fiebre luego de las 48-72 h desde el inicio del tratamiento empírico inicial (TEI), sin documentación microbiológica, constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico. Por este motivo, es de suma importancia realizar una exhaustiva evaluación de los pacientes, mantener un apropiado juicio clínico y tomar las conductas de forma individualizada, guiadas principalmente por las manifestaciones clínicas, la severidad de la presentación y los estudios microbiológicos (A-II).

La desaparición de la fiebre luego del inicio del TEI en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo ocurre habitualmente entre los 3 a 5 días[6,71]. Por este motivo, la sola persistencia de fiebre luego de las 48 a 72 h no debe considerarse como un fallo del TEI; no obstante, requiere la reevaluación de los pacientes para implementar las conductas que permitan definir cómo continuar el tratamiento[6,50,71,84]. En este sentido, las variables a ser tenidas en cuenta y los escenarios posibles son los siguientes:

- La estabilidad clínica.
- La estabilidad hemodinámica.
- La identificación de un foco: progresión o mejoría de un foco inicial o la aparición de un nuevo foco intra ATB.
- El resultado de los hemocultivos.
- La recuperación de la neutropenia.
- La epidemiología actual del centro.
- La presencia de factores de riesgo para BGN multirresistentes (BGN-MR).
- La presencia de colonización intestinal con Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC).

### Escenarios posibles:

#### Escenario 1:

Pacientes que persisten con fiebre luego de 48 a 72 h desde el inicio del TEI, sin foco clínico, hemocultivos negativos, que presentan estabilidad clínica y hemodinámica, sin factores de riesgo para BGN-MR y sin colonización intestinal con EPC.

Un estudio de 321 pacientes con leucemia mieloblástica aguda en quimioterapia de inducción, en donde se realizaron nuevos hemocultivos a pacientes que persistían febriles, documentó que 5,2% fueron positivos y solo 2,2% tuvieron un microorganismo diferente al previamente aislado[5]. Por lo tanto, en este escenario, se puede continuar con el mismo esquema ATB sin necesidad de repetir hemocultivos periféricos y transcatéter (B-II)[6,71,84].

#### Escenario 2:

Pacientes que persisten con fiebre luego de 48 a 72 h desde el inicio del TEI, con foco clínico inicial sin mejoría o con empeoramiento del mismo, o con un nuevo foco clínico intratratamiento ATB, hemocultivos negativos, que presentan estabilidad hemodinámica, sin factores de riesgo para BGN-MR y sin colonización intestinal EPC.

Realizar nueva toma de hemocultivos, cultivos del foco clínico y escalación de ATB. La elección del nuevo esquema deberá definirse según la epidemiología actual, el tipo de foco clínico preexistente o nuevo y el TEI que se utilizó (A-I).

En los pacientes que recibieron TEI con piperacilina-tazobactam o cefepima, la elección de imipenem o meropenem puede ser apropiada, con o sin la adición de amikacina[84] (B-II).

Si el paciente no presenta un nuevo foco compatible con infección por *S. aureus* (catéter, piel y partes blandas o neumonía severa), la inclusión de vancomicina no es necesaria[50,71] (A-I).

Considerar la realización de imágenes en los pacientes con foco clínico.

### Escenario 3:

Pacientes que persisten con fiebre luego de 48 a 72 h desde el inicio del TEI, con o sin foco clínico inicial o un nuevo foco clínico intratratamiento ATB, hemocultivos negativos, que presentan inestabilidad hemodinámica, sin factores de riesgo para BGN-MR y sin colonización intestinal con EPC.

Realizar nueva toma de hemocultivos, cultivos del foco clínico y escalación de ATB.

La elección del nuevo esquema deberá definirse según la epidemiología actual, el tipo de foco clínico preexistente o nuevo, y del TEI que se utilizó (A-I). En los pacientes que recibieron TEI con piperacilina-tazobactam o cefepima, se recomienda el tratamiento combinado con imipenem o meropenem + amikacina o colistina (según la epidemiología local) + vancomicina [50] (B-III).

En pacientes que presentan shock séptico, además del tratamiento ATB, se recomienda iniciar tratamiento empírico con caspofungina o anidulafungina para cubrir una potencial candidemia[4] (A-III).

Considerar la realización de imágenes en los pacientes con foco clínico.

### Escenario 4:

Pacientes que persisten con fiebre luego de 48 a 72 h desde el inicio del TEI, con o sin foco clínico inicial, con o sin un nuevo foco clínico intratratamiento ATB, hemocultivos negativos, que presentan factores de riesgo para BGN-MR y colonización intestinal con EPC.

Realizar nueva toma de hemocultivos, cultivos del foco clínico y escalación de ATB según el tipo de EPC. La elección del tratamiento ATB será descrita en la Sección 3: Situaciones de difícil manejo. Infecciones por Bacilos Gramnegativos Multirresistentes.

Considerar la realización de imágenes en los pacientes con foco clínico.

### Escenario 5:

Pacientes que persisten con fiebre luego de 96 h desde el inicio del TEI, hemocultivos negativos, clínicamente y hemodinámicamente estables.

Realizar nueva toma de hemocultivos e imágenes. Pacientes sin foco clínico o con foco respiratorio: TC de tórax [85,86] (B-III). Pacientes con otro foco clínico: TC o RMN de senos paranasales, TC de abdomen y pelvis, de acuerdo al foco o presunción clínica, y conducta según resultados [87–89] (B-III).

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y MANEJO DE LOS EPISODIOS DE NF EN LA NIÑEZ

Dra. Laura Inda, Dra. Carolina Eppelbaum y Dra. Andrea Mónaco.

### Introducción

La neutropenia febril es una complicación frecuente del tratamiento del cáncer, que potencialmente puede poner en riesgo la vida, siendo el principal motivo de consulta de los pacientes oncohematológicos en las guardias de emergencias [90].

La incidencia de infecciones depende de diferentes factores como el tipo de enfermedad de base, la fase de tratamiento, profundidad y duración de la neutropenia.

El inicio de tratamiento antibiótico endovenoso de manera inmediata es el estándar de cuidado en pacientes oncohematológicos con neutropenia febril, a pesar de que en más de la mitad de los casos la causa no puede ser identificada [91]. Las estrategias de tratamiento dirigidas según el riesgo y el desescalamiento temprano o la discontinuación de los antimicrobianos podrían reducir el consumo de los mismos, lo que podría impactar positivamente disminuyendo la emergencia de microorganismos multirresistentes; y además mejorar la calidad de vida de los pacientes permitiendo hospitalizaciones más breves o en algunos casos seguimiento ambulatorio [92].

### Epidemiología

Entre los años 2000 y 2019 se reportaron al Registro Oncoepidemiológico Hospitalario Argentino (ROHA), 27.016 casos de cáncer en niños menores de 15 años de edad, y 4.099 entre 15 y 19 años. Las leucemias comprendieron la enfermedad oncológica más frecuente, seguida de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. En el grupo de 15 a 19 años, las leucemias fueron el cáncer más frecuente, seguido de linfomas y tumores óseos. La tasa de incidencia de cáncer en Argentina en menores de 15 años en el período comprendido entre 2000-2019 fue de 131,6 casos anuales por cada 1.000.000 de niños. La supervivencia a 36 meses en los períodos 2000-2005, 2006-2011, 2012-2016 fue de 64%, 69,7%, y 72,7%, respectivamente ( $p < 0,05$ ) [93]. Esta mayor supervivencia se debe principalmente a la mejora en los cuidados integrales del paciente neutropénico febril y a la disponibilidad de nuevos tratamientos.

La probabilidad de padecer un episodio de NF es mayor en el primer ciclo de quimioterapia; sin embargo, quienes lo tuvieron presentan mayor riesgo de complicaciones infecciosas en los siguientes cursos [92]. De los pacientes con tumores sólidos alrededor del 10-50% desarrollarán NF en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que esto sucederá en el 80% de los pacientes con cáncer hematológico [94].

Aproximadamente, un 40-50% de los pacientes presentará fiebre de origen desconocido durante el episodio de neutropenia, mientras que alrededor del 25 al 30% manifestarán infección clínica y/o documentación microbiológica; y sólo el 20% desarrollarán bacteriemia [92,95].

La mayoría de las infecciones son producidas por microorganismos de la flora endógena del paciente, que en el contexto de la inmunosupresión y el compromiso de ciertas barreras de defensa naturales (piel, mucosas, etc.), pueden tornarse patógenos. Deben considerarse también microorganismos de adquisición intrahospitalaria, dados los antecedentes de internaciones, procedimientos invasivos y concurrencia frecuente a centros de salud [1]. La epidemiología se ha modificado en las últimas décadas, con aumento de BGN y emergencia de MOMR [95].

La mortalidad varía, según diferentes publicaciones, entre 2-6% y puede ascender al 50% en pacientes que no recibieron tratamiento adecuado en las primeras 48 h de iniciado el episodio [90,94]. Otros datos sitúan a las infecciones como la causa de complicaciones fatales en el 70%, siendo uno de los motivos más frecuentes de admisión a UCI [92]. Los factores más determinantes de la mortalidad son el tipo de enfermedad de base, el tipo de infección y el microorganismo causal [94].

Otras causas de síndrome febril en pacientes neutropénicos diferentes a infecciones pueden ser: reacción a transfusiones, lisis tumoral, fiebre por drogas (antineoplásicos, antibióticos) [96].

## Definiciones

### Fiebre

Único registro de temperatura axilar mayor de 38,5 °C, o dos registros mayores de 38 °C (con una separación entre ambos de al menos una hora).

**Neutropenia:** recuento absoluto de neutrófilos (RAN; suma de neutrófilos en cayado y neutrófilos segmentados) < 500/mm<sup>3</sup>, o < 1000/mm<sup>3</sup> si se predice una caída a menos de 500 PMN/ mm<sup>3</sup> dentro de las siguientes 48 horas.

## Clasificación

**Neutropenia profunda:** RAN < 100/mm<sup>3</sup>.

**Neutropenia prolongada:** RAN < 500/mm<sup>3</sup> por un período mayor de 10 días.

**Neutropenia febril persistente:** RAN < 500/mm<sup>3</sup> y fiebre por más de 96 horas.

## Manejo

La evaluación inicial del paciente es esencial para la categorización del riesgo del episodio, detectar posibles focos y su etiología probable.

Es primordial realizar inicialmente una valoración rápida y sistemática, a fin de detectar condiciones graves que requieran intervención inmediata, como shock e insuficiencia respiratoria. La misma debe incluir observación general, valoración de vía aérea, respiración y circulación, para evaluar función respiratoria, cardiovascular y neurológica [94]. A pesar de que la neutropenia es un factor de riesgo independiente de mortalidad, no hay evidencias de que la resucitación inicial deba ser diferente en pacientes neutropénicos con sepsis [4].

Es importante un interrogatorio dirigido para determinar tipo de enfermedad de base, tipo y último tratamiento quimioterápico recibido, infecciones e internaciones previas, antecedentes epidemiológicos, profilaxis o tratamientos recibidos con anterioridad y/o en ese momento.

En el examen físico se debe prestar especial atención al estado general, nivel de conciencia, mecánica ventilatoria, estado hemodinámico, así como medición de la temperatura. Luego, es importante realizar un examen físico minucioso, examinando piel, con especial atención al sitio de inserción de catéteres y otros sitios de ruptura de dicha barrera, mucosa oral, aparato respiratorio, abdomen, área genital, etc. Es importante recordar que la neutropenia influye en la respuesta inflamatoria, siendo ésta menos marcada [91].

## Exámenes complementarios

Se debe solicitar:

1. Hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, reactantes de fase aguda.
2. Obtener hemocultivos de cada lumen del catéter venoso.
3. Considerar hemocultivos periféricos concomitantemente a los tomados a través del catéter.
4. Considerar análisis de orina y urocultivo en pacientes donde puede tomarse de manera rápida y al acecho.
5. Solicitar radiografía de tórax en pacientes con síntomas respiratorios.
6. Se recomiendan estudios moleculares para diagnóstico temprano de infecciones respiratorias, especialmente durante la epidemia de influenza (B-II) [50] y mientras continúe la circulación de COVID-19.

7. Obtener muestras de otros sitios, según el foco sospechado. Actualmente se cuenta en algunos centros la disponibilidad de realizar estudio etiológico con paneles de PCR, no sólo para muestras respiratorias, sino también en LCR y materia fecal. Además, no se debe obviar enviar muestras para cultivo, biología molecular, anatomía patológica, según corresponda: piel, tejidos blandos, LCR, líquido articular, óseo, pleural, de drenaje de colecciones, materia fecal. En caso de que el paciente presente diarrea, solicitar búsqueda de toxina de *C. difficile* además de cultivo y antígenos virales.

Los biomarcadores son una herramienta muy valiosa. La proteína C reactiva, ayudará a estratificar el episodio de neutropenia febril, interpretándose como de alto riesgo si el valor es  $>90$  mg/L. Asimismo, si estuviera disponible, se puede realizar procalcitonina e IL-8, las cuales permitirían orientar si se trata de una infección bacteriana y si hay mayor riesgo de sepsis, respectivamente [91,92]; sin embargo, no son útiles para determinar la duración del tratamiento antibiótico (A-II) [50].

Los hemocultivos de sangre periférica aumentan el rédito y la posibilidad de detectar bacteriemias, comparado con la toma de hemocultivos solamente a través del catéter. La proporción estimada de episodios de bacteriemia detectada por hemocultivos periféricos cuando los tomados a través del catéter son negativos es del 12% (IC 95% 8-17%) [97]. El rédito diagnóstico de repetir hemocultivos es bajo, sin embargo, son necesarios en caso de neutropenia febril persistente y sospecha de nuevo episodio de bacteriemia/bacteriemia de brecha [92].

No se recomienda decidir la toma de urocultivo según los resultados de la orina completa, debido a que sólo se ha demostrado piuria en un 4% de los episodios de infección del tracto urinario; al igual que sólo restringirlo a quienes presentan síntomas, debido a que muchos episodios cursan de manera asintomática. No se debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico a la espera de toma del mismo [97].

Se ha demostrado que la tasa de neumonía en un paciente asintomático es menor al 3%, por lo que sólo se recomienda la realización de radiografía de tórax en pacientes sintomáticos [97].

### **Estratificación de Riesgo**

A diferencia de lo que ocurre en adultos, no existe un único modelo de predicción de riesgo validado internacionalmente y aplicable de manera generalizada para niños. Asimismo, tanto los modelos pediátricos como de adultos se ajustan pobremente en adolescentes y adultos jóvenes [98].

Existen a la fecha, 6 modelos de estratificación de riesgo validados en la población pediátrica, resumidos en la tabla I, tomada de la guía internacional de manejo de la neutropenia febril en niños publicada en Journal of Clinical Oncology en 2017, donde figura además la variación geográfica y temporal [97].

Un metaanálisis y revisión sistemática de la literatura encontró que establecer el riesgo del episodio entre las 24-48 h del inicio del mismo, permite una mejor discriminación, dado que algunas infecciones pueden manifestarse en este período. El estudio de Amman en 2003 tiene una sensibilidad de 98%, pero sólo clasificó al 9% de los pacientes como de bajo riesgo, siendo poco práctico. Los estudios realizados en Chile y Brasil, donde fueron validados de manera exitosa, no obtuvieron la misma correlación en Europa. El score de Alexander, no puede categorizar de manera adecuada un episodio al inicio del mismo, pero su revaloración a las 48 h se asoció a una menor estadía hospitalaria. La estratificación utilizando el recuento de PMN mayor a  $100/\text{mm}^3$  para definir bajo riesgo tiene una sensibilidad del 88% (IC 95% 84-91%) y una especificidad de 36% (IC 95% 27-45%). Estos scores no son universales, por lo que es recomendable que cada institución adopte uno para homogeneizar las conductas [99].

**Tabla 1.** Modelos de Estratificación de Riesgo.

FACTORES	RELACIONADOS AL PACIENTE Y LA ENFERMEDAD	RELACIONADOS AL EPISODIO	FORMULACIÓN DE LA NORMA	VALIDADO
<b>RACKOFF 1996</b> [100]	-	RAN	RAN $\geq$ 100/ $\mu$ L: Bajo riesgo de bacteriemia; TCPH:Alto riesgo	EEUU
<b>ALEXANDER 2002</b> [101]	LMA, Linfoma de Burkitt, LLA en inducción, Enfermedad progresiva, Recaída con compromiso medular	Hipotensión, Taquipnea, hipoxemia (<94%), cambios en la radiografía de tórax, alteración del estado mental, mucositis severa, vómitos, dolor abdominal, infección focal, requerimientos de internación por otra razón médica	Ausencia de factores de riesgo: Bajo riesgo de complicación médica seria TCPH: alto riesgo	Reino Unido
<b>RONDINELLI 2006</b> [102]	CVC: 2 puntos, $\leq$ 5 años de edad: 1 punto	Infección focal: 4.5 puntos Ausencia de infección de tracto respiratorio inferior: 2.5 puntos Fiebre $>$ 38.5: 1 punto Hb $<$ 70 g/l: 1 punto	Total $<$ 6 puntos: Bajo riesgo de complicaciones infecciosas TCPH: alto riesgo	Brasil
<b>SANTOLAYA 2001</b> [103]	Leucemia recaída, QMT dentro de los 7 días del episodio	PCR $\geq$ 90 mg/L, hipotensión, plaquetas $\leq$ 50000	Ausencia de factores de riesgo o sólo plaquetopenia, o solo $<$ 7 días desde la QMT: Bajo riesgo de infección bacteriana invasiva	América del Sur
<b>AMMAN 2003</b> [104]	Compromiso de MO, CVC, leucemia de células pre B	Ausencia de signos clínicos de infección viral, PCR $>$ 50 mg/L, GB $\leq$ 500, Hb $>$ 100 g/L	$\leq$ 3 factores de riesgo: Bajo riesgo de infección TCPH: alto riesgo	Europa
<b>AMMAN 2010</b> [104]	QMT más intensa que LLA en mantenimiento: 4 puntos	Hb $\geq$ 90 g/L 5 puntos, GB $\leq$ 300 3 puntos Plaquetas $<$ 50 g/L 3 puntos	Total $<$ 9 puntos: Bajo riesgo TCPH: alto riesgo	Europa

Se han descrito, asimismo, factores relacionados a mayor riesgo de presentar infección bacteriana invasiva, sepsis y mortalidad, ver Tabla 2 [91].

**Tabla 2:** Riesgo de complicaciones.

FACTORES RELACIONADOS AL PACIENTE Y ENFERMEDAD	FACTORES RELACIONADOS AL EPISODIO
Tipo de enfermedad: LMA, LLA pre B, linfoma de Burkitt, enfermedad progresiva, recaída con compromiso de médula ósea	Signos vitales: T° >38.5°C, hipotensión, taquipnea, hipoxia
Tipo de QMT: TCPH, LLA en inducción, cualquier esquema de quimioterapia más intenso que LLA mantenimiento	Otros signos y síntomas: alteración de la conciencia, mucositis severa, vómitos o dolor abdominal, infección focal, cualquier otro motivo que requiera internación
Tiempo de la última QMT: dentro de los 7 días previos	Laboratorio: Hb <70 g/l, Plaquetas < 50000, GB <500/300, PCR >90, IL-8 > 300 pg/ml, presencia de bacteriemia, RAN <100
Otros: presencia de CVC, edad ≥12 años	Imágenes: nuevos infiltrados en la radiografía de tórax

### Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano debe empezar inmediatamente, preferiblemente dentro de la primera hora. El retraso en el mismo aumenta la mortalidad, especialmente en pacientes con sepsis [92,94]. La presentación como shock séptico está asociada a una alta mortalidad. El tratamiento antibiótico inicial debe ser ajustado sobre la base de los antecedentes y la epidemiología local. Como ocurre en pacientes adultos, la resistencia a antibióticos se encuentra en ascenso. Datos de estudios europeos tanto en adultos como en niños, mostraron tasas de 15-24% de infecciones por Enterobacterales productores de betalactamasas, 5-14% de infecciones por BGN resistentes a aminoglucósidos, y la misma tasa de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes [90].

Se describen a continuación los algoritmos de manejo estratificado por riesgo según las guías de manejo de la NF en niños publicada en JCO en 2017 y el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica del 2021.

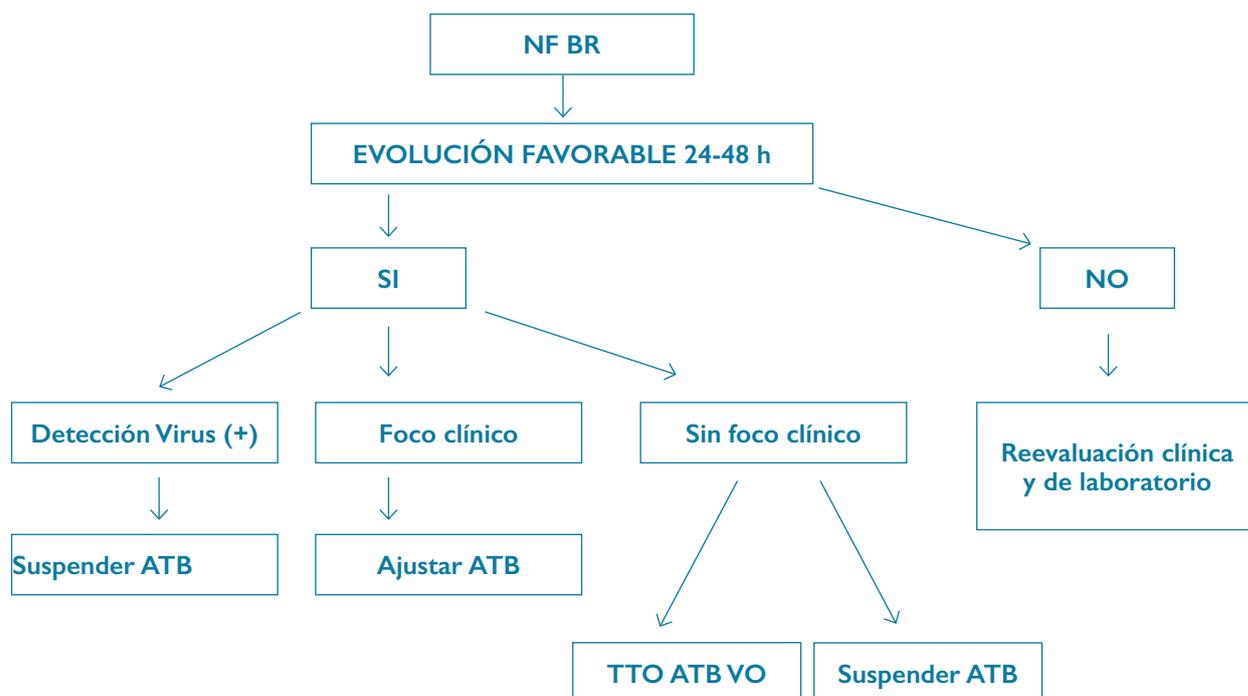
### Neutropenia Febril Bajo Riesgo

- En pacientes de bajo riesgo considerar iniciar tratamiento o desescalamiento temprano a vía oral, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento cercano [97].  
El manejo ambulatorio es una alternativa segura y efectiva en pacientes de bajo riesgo [105], siempre que se cuente con las siguientes condiciones: adecuada educación de la población sobre signos de alarma, institución que cuente con capacidad de respuesta las 24 h los días de la semana.
- Según las guías de SLIPE, los pacientes deberían hospitalizarse siempre, y recomiendan que teniendo en cuenta la epidemiología en Latinoamérica, el tratamiento empírico inicial sea con cefalosporinas de 3° generación como cefotaxima o ceftriaxona, evitando uso de betalactámicos con cobertura para *P. aeruginosa*, carbapenemes, o vancomicina [91].
- Las opciones de tratamiento vía oral son fluoroquinolonas como monoterapia o combinado con amoxicilina/clavulánico o cefixima. Este tratamiento sólo se recomienda en niños que toleran esta vía de administración [94,106].
- A las 24 h deberían reevaluarse los factores de riesgo buscados al ingreso, para verificar que el paciente continúa en dicha categoría.
- Se considera evolución clínica favorable en aquellos pacientes que se mantuvieron clínica y hemodinámicamente estables, con temperatura < 38 °C, PCR en descenso (al menos 30% por día) y sin nuevos focos clínicos [91].

- Discontinuar tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con hemocultivos negativos a las 48 h y que han permanecido afebriles por 24 h, con evidencia de recuperación medular [97,107].
- Considerar suspender el tratamiento en pacientes con cultivos negativos de 48 h, que han permanecido al menos 24 h afebriles, independientemente del recuento de PMN [107]. Un estudio realizado en pacientes con NT de bajo riesgo sin recuperación medular, que habían permanecido 24 h afebriles, asignó de manera randomizada la suspensión del tratamiento antibiótico versus continuar con amoxicilina/clavulánico o levofloxacina vía oral; concluyendo que la discontinuación de la terapia fue no inferior a la continuación del tratamiento vía oral en términos de éxito terapéutico [108].

Pasadas las 48 h de tratamiento antimicrobiano para los episodios de bajo riesgo y 72 h para los de alto riesgo, es recomendable realizar una nueva evaluación global.

**Figura 1.** Algoritmo de manejo con NF de Bajo Riesgo (BR). (Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021)[91]

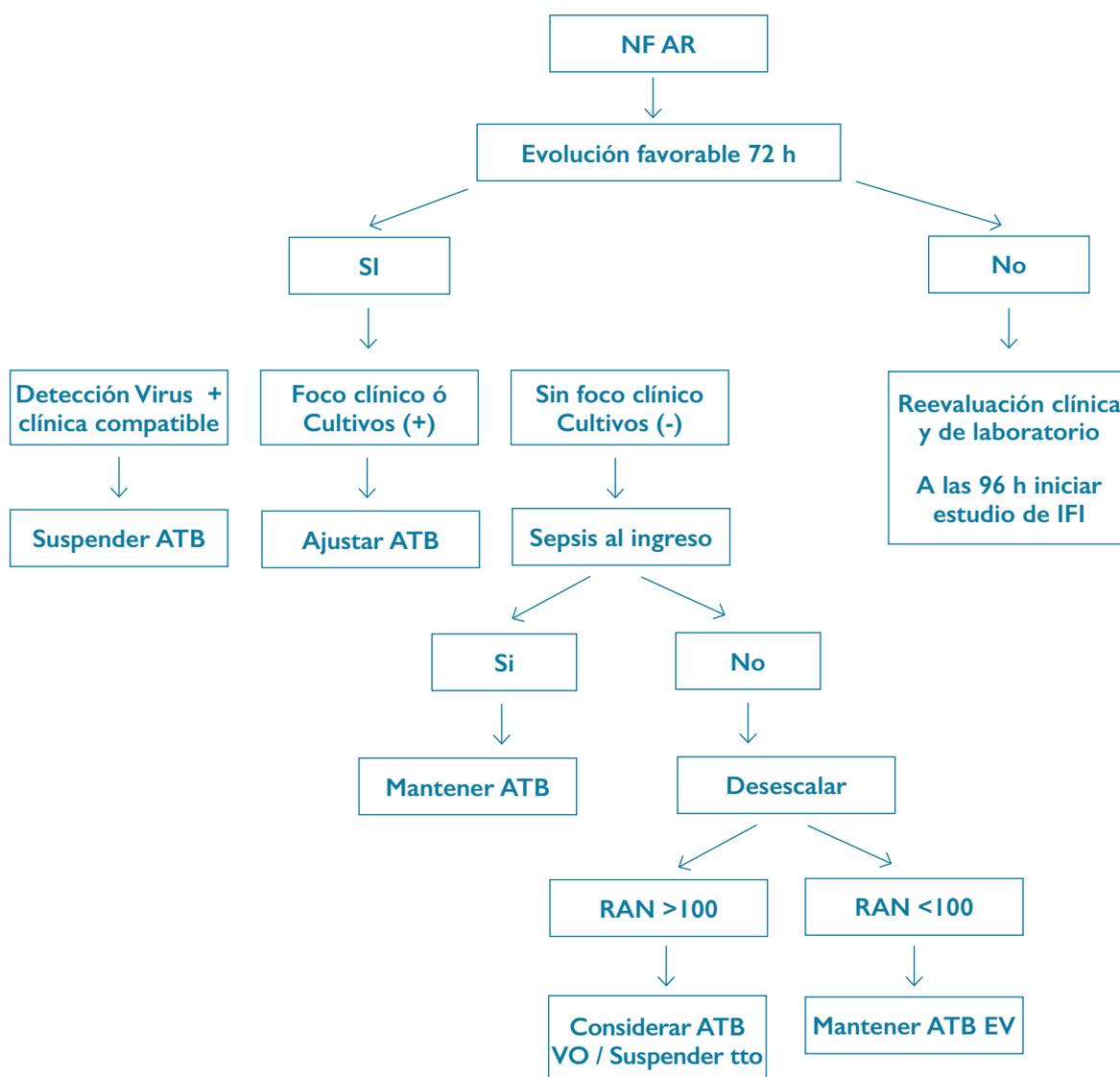


### Neutropenia Febril de Alto Riesgo

- Las guías internacionales recomiendan monoterapia con cefepime, piperacilina/tazobactam, meropenem o imipenem como TEI. En una revisión sistemática de 68 estudios randomizados en niños con NF, se encontró que la monoterapia es tan efectiva como el tratamiento combinado con aminoglucósidos, no hubo diferencias en mortalidad global y relacionada a infecciones; y que la monoterapia con cefepime es similar a la monoterapia con piperacilina/tazobactam cuando se utilizan como TEI [98,105].

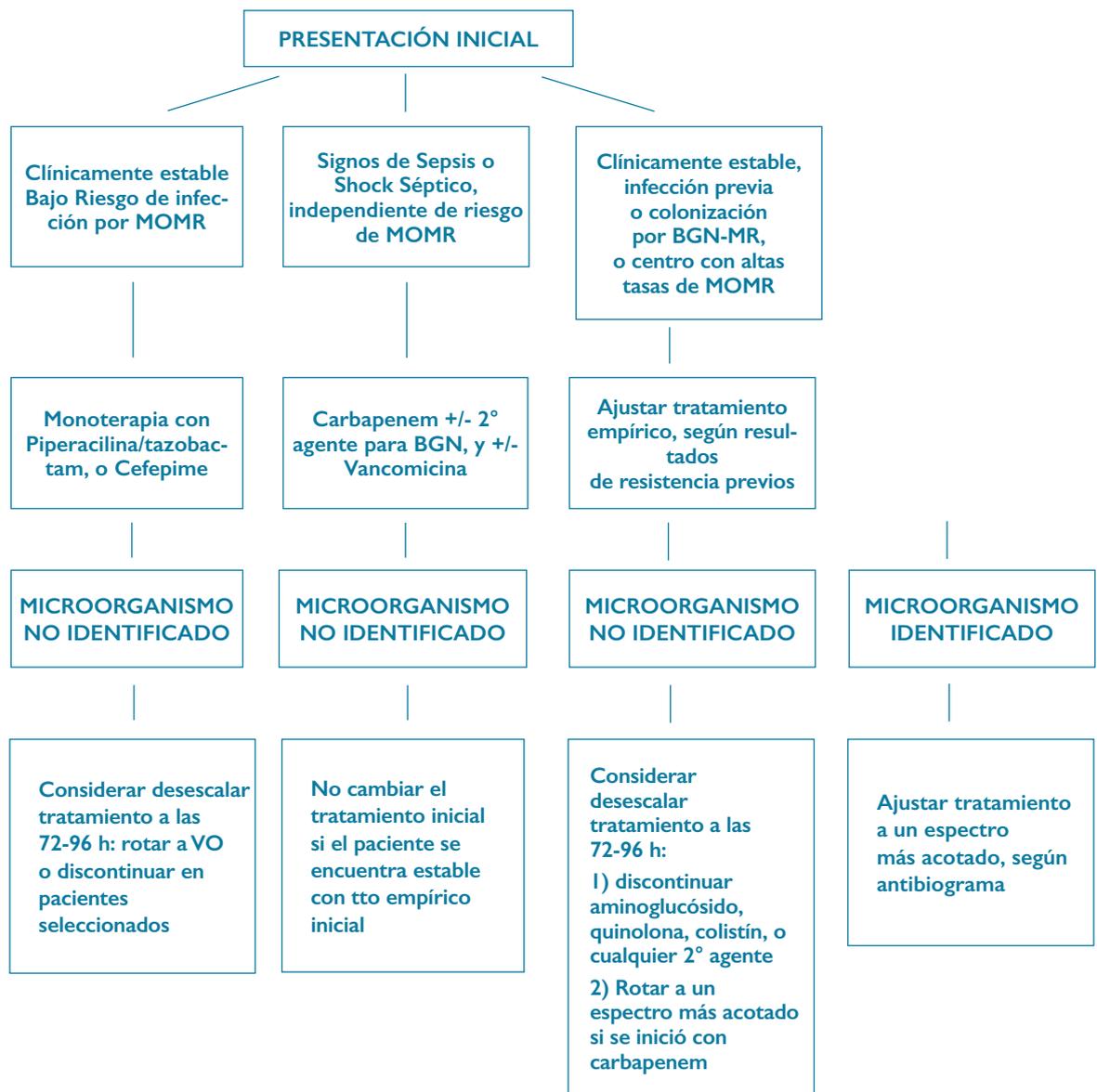
- El agregado de vancomicina se debe restringir solamente a pacientes con bacteriemia por CGP, infección de piel y partes blandas, sospecha de infección de CVC o sepsis [91].
- Adicionar un segundo agente contra BGN en pacientes con sepsis o sospecha de MOMR [91].
- En pacientes clínicamente estables, la persistencia de fiebre solamente, no justifica escalar el tratamiento antibiótico [91].
- Por el contrario, ante descompensación hemodinámica, sepsis, nuevo foco clínico, se recomienda agregar cobertura para BGN-MR, CGP, anaerobios; y se deberá reevaluar clínicamente y con estudios complementarios correspondientes (laboratorios, cultivos, imágenes) [91,97].
- En los pacientes que presentan hemocultivos positivos al ingreso se recomienda repetirlos, hasta evidenciar negativización [91].
- Discontinuar TEI con hemocultivos negativos a las 48 h en pacientes que han permanecido afebriles al menos por 24 h con evidencia de recuperación medular [97,109]. Algunos expertos consideran que el manejo ambulatorio es seguro cuando el RAN es  $> 100/\text{mm}^3$ .

**Figura 2.** Algoritmo de manejo en pacientes con NF de alto riesgo (AR). (Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021) [91]



Las últimas guías internacionales de la 8ª Conferencia Europea de Infecciones en Leucemia 2020 (ECIL 8) plantean un algoritmo de atención dependiendo de la presentación clínica inicial, enfatizando el riesgo de infección por MOMR. Asimismo, recomienda que cada centro defina los grupos de riesgo, según las escalas presentadas anteriormente, para la toma de decisiones de discontinuar o desescalar el tratamiento antibiótico y la duración del seguimiento ambulatorio u hospitalizado.

**Figura 3.** Algoritmo para TEI según presentación inicial (ECIL 8) [90]



## Recomendaciones:

- Como primera línea de tratamiento monoterapia con un betalactámico con espectro antipseudomonas + inhibidor de la betalactamasa o una cefalosporina de 4° generación (A-II), en pacientes clínicamente estables, sin riesgo de infecciones por microorganismos resistentes. No se observaron diferencias en las tasas de falla de tratamiento, mortalidad global o relacionadas a la infección [97].
- Se recomienda reservar el tratamiento con carbapenem con o sin un segundo agente para BGN, con o sin un glucopéptido para los pacientes clínicamente inestables, aun siendo de bajo riesgo de infección por MOMR (A-II), al igual que si tienen antecedentes de colonización o infección por MOMR o internación en centros con alta tasa de prevalencia de infecciones por MOMR (A-II) [97].
- Si se identifica un microorganismo patógeno, se debe ajustar el tratamiento al espectro más acotado de antibiótico según la sensibilidad in vitro (A-II), manteniendo cobertura para BGN mientras el paciente se encuentre neutropénico [97].
- Si el paciente que, estando clínicamente inestable al inicio de la presentación, con signos de sepsis o shock séptico, se estabilizó posteriormente con la terapia empírica, se recomienda mantener dicho esquema, aun teniendo cultivos negativos (B-III) [97].
- Si el paciente a su ingreso se encontraba clínicamente estable, pero se eligió la terapia empírica en base a antecedentes de infección o colonización por MOMR, considerar desescalar el tratamiento a las 72-96 h:
  - Discontinuar el 2° agente para cobertura de BGN-MR: aminoglucósido, quinolona, colistina (A-II para pacientes de alto riesgo, A-I para bajo riesgo) [97].
  - Cambiar hacia un tratamiento con menor cobertura en pacientes tratados inicialmente con carbapenem (ej. piperacilina/tazobactam) (A-II) [97].
- Considerar desescalar el tratamiento en pacientes sin documentación de infección clínica o microbiológica, luego de 72 h de tratamiento antibiótico endovenoso, siempre y cuando hayan estado hemodinámicamente estables desde el inicio del cuadro y se hayan mantenido afebriles por 24-48 h, aun si no hay signos de recuperación hematológica y en quienes se pueda realizar monitoreo cercano:
  - El seguimiento podría hacerse de manera ambulatoria o en internación, dependiendo la infraestructura del centro y las posibilidades y condiciones del paciente [97].
  - Considerar rotar a antibióticos orales a pacientes de bajo riesgo (B-II) y a algunos de alto riesgo (C-II) [97].
  - Discontinuar el tratamiento empírico en pacientes de bajo riesgo (B-II) y a algunos de alto riesgo (C-II) [97]. En algunos centros del país que cuentan con métodos automatizados de hemocultivos, se considera suspender tratamiento antibiótico en pacientes seleccionados con NF de alto riesgo con hemocultivos negativos, sin foco clínico y que permanecieron afebriles por 72 h, a pesar de no tener signos de recuperación medular.

Las estrategias de desescalamiento tienden a reducir el uso de carbapenemes, y no mostraron aumento en el riesgo de bacteriemia, ingreso a UCI o mortalidad, según estudios observacionales realizados en adultos con TCPH alogénicos y alto riesgo de infecciones. Varios estudios randomizados y controlados encontraron resultados similares en la población pediátrica de bajo riesgo; donde fueron excluidas las siguientes características por no definir las como de bajo riesgo: expectativa de neutropenia mayor a 10 días, TCPH alogénico, comorbilidades o presentación severa, enteritis, mucositis severa, infección local no controlada, falla respiratoria, infección del torrente sanguíneo, o por microorganismos resistentes a ceftriaxona y ciprofloxacina [90].

En una revisión de Cochrane de 2016, que incluyó 2 estudios se concluyó que no hubo evidencias que el alta precoz (menor a 5 días) sea menos segura que el alta no precoz (mayor a 5 días), ni que el alta muy precoz (menor a 24 h) sea menos segura que el alta precoz (menor a 5 días), en niños con NF y bajo riesgo de infección bacteriana invasiva [110].

En otra revisión Cochrane de 2019, que incluyó 8 estudios randomizados y controlados en adultos y niños, no se encontró diferencias significativas entre cursos cortos de tratamiento antibiótico (3 días) versus largo (7 a 14 días) y mortalidad global. Los resultados sobre mortalidad sólo pudieron ser relevantes en adultos, ya que la tasa en niños fue nula. Esta revisión apoya las guías ECIL 4 que permiten discontinuar tratamiento antibiótico en pacientes estables independientemente del RAN. En pacientes con alto riesgo de bacteriemia, la discontinuación debe ser considerada en cada caso en particular. La conclusión final es que se necesitan más estudios adecuadamente diseñados, separados entre adultos y niños, randomizados y controlados para evaluar la suspensión del tratamiento antibiótico en pacientes oncológicos de alto riesgo [111].

La necesidad de tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con neutropenia febril es estándar de cuidado y está respaldada por evidencia científica, sin embargo, aún queda por definir el tiempo óptimo de duración del mismo [91]. La discontinuación temprana de antimicrobianos ha sido abordada en diferentes estudios pediátricos, sin embargo, en la mayoría de ellos se ha excluido a los pacientes de alto riesgo (TCPH, LMA, LLA recaída, sepsis). Un estudio randomizado en población pediátrica, que incluyó algunos pacientes de alto riesgo, reportó que la discontinuación del tratamiento antimicrobiano fue segura en pacientes con documentación de infección viral [90]. Se necesitan más estudios comparativos para evaluar las diferentes estrategias de desescalamiento (rotar a vía oral o discontinuar tratamiento) así como la duración y esquemas vía orales óptimos. De igual manera la eficacia y seguridad de esta estrategia en pacientes de alto riesgo de infección bacteriana debe ser evaluada [90,97].

La suspensión del TEI en los pacientes pediátricos que permanecen neutropénicos es aún un tema de debate. El estudio “How Long” comparó 2 grupos de pacientes adultos con cáncer hematológico o receptores de TCPH y NF de alto riesgo sin causa etiológica. Los pacientes del grupo control (n=79) recibieron tratamiento ATB hasta RAN > 500/mm<sup>3</sup>, mientras que el grupo experimental (n=78) fueron tratados empíricamente hasta 72 h o más de apirexia y recuperación clínica. Los pacientes en la rama experimental recibieron menos días de tratamiento antibiótico (13,6 vs 16,1 días), y la reaparición de la fiebre y la mortalidad no difirieron significativamente, por lo que se concluyó que en pacientes neutropénicos de alto riesgo, el TEI puede ser discontinuado en contexto de estabilidad clínica/hemodinámica, ausencia de documentación microbiológica y apirexia, independientemente del recuento de neutrófilos [112].

Un reciente estudio abierto, multicéntrico, randomizado, de no inferioridad, realizado en adultos con NF de alto riesgo, comparó tratamiento acortado (72 h) versus extendido (hasta la salida de la neutropenia o hasta el 9° día si permanecían 5 días afebriles, o hasta el día 14° si esto último no se cumplía) con carbapenems. Concluyó que el tratamiento acortado no resulta en aumento de falla terapéutica; y apoya el mismo en pacientes que se mantienen afebriles por 72 h [113].

Los pacientes neutropénicos febriles se comportan como los pacientes críticos en términos de farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). El estudio BEATLE es un estudio de superioridad clínica, fase IV, randomizado, multicéntrico para determinar la superioridad de la infusión extendida/prolongada versus la administración intermitente de betalactámicos usados como TEI en pacientes con NF. Incluye pacientes adultos que reciben quimioterapia o TCPH que cursen NF y que reciben como TEI cefepime, piperacilina/tazobactam o meropenem en monoterapia o en combinación con otro antibiótico. Si este estudio valida la hipótesis de que la administración de betalactámicos en infusión prolongada es más efectiva que la intermitente en pacientes neutropénicos febriles, podría cambiar el manejo de estos pacientes de alto riesgo y mejorar la evolución [95].

El desarrollo y evaluación de nuevos biomarcadores para estratificación de riesgo y desescalamiento requiere de más investigación [90].

En pacientes con fiebre recurrente o persistente durante más de 96 h, a pesar del tratamiento antimicrobiano, evaluar riesgo de infección fúngica invasiva.

## **Pacientes con Foco Clínico**

**Enterocolitis Neutropénica ó Tiflitis:** La frecuencia en niños varía desde un 0,4 a 9,3%. La tasa de mortalidad disminuyó francamente en los últimos años, debido a la identificación más temprana y el tratamiento oportu-

no. Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas: fiebre (75-100%), dolor abdominal (90%), distensión (66%), diarrea (55-90%), vómitos (49-83%). Los mismos pueden empeorar durante la fase de recuperación medular, manifestando sangrado, perforación intestinal y abscesos. La ecografía abdominal, que es un método útil, accesible, de bajo costo e inocuo, con la desventaja de ser operador dependiente, puede demostrar engrosamiento de la pared intestinal  $\geq 3$  mm en el área ileocecal, inflamación transmural o ascitis. La TC permite diferenciar otras patologías y se suele reservar a pacientes con sospecha de complicaciones intraabdominales o que puedan requerir tratamiento quirúrgico. El hallazgo de engrosamiento de la pared  $\geq 4$  mm por al menos 30 mm de longitud es sugerente de dicha entidad.

Se sugieren medidas de soporte como reposo intestinal, eventualmente nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro como piperacilina/tazobactam o carbapenemes (A-III).

Considerar tratamiento para *C. difficile* si hay alto índice de sospecha (C-III) [50,91]. El tratamiento vía oral tanto con metronidazol (7,5 mg/kg/dosis VO cada 6-8 h) como con vancomicina (10 mg/kg/dosis VO cada 6 h, máximo de 125 mg/dosis) están recomendados en niños para el episodio inicial no severo o primera recurrencia no severa. Actualmente no hay suficiente evidencia para indicar vancomicina sobre metronidazol en niños en episodios no severos, a diferencia de adultos en quienes se prefiere la vancomicina VO o fidaxomicina sobre el metronidazol oral. Sin embargo, para un episodio inicial severo o fulminante se recomienda vancomicina 10 mg/kg/dosis VO cada 6 h (máximo 500 mg/dosis) con o sin metronidazol 10 mg/kg/dosis cada 8 h EV [108].

**Piel y Partes Blandas:** Iniciar tratamiento con betalactámicos con actividad antipseudomónica y cobertura para CGP, incluyendo *S. aureus* (A-III). Considerar cobertura de SAMR si existen antecedentes de colonización o infección previa (B-III).

Se recomienda, siempre que sea posible, tomar muestras de tejido para estudio anatomopatológico y microbiológico (B-III). Descartar siempre la posibilidad de una infección necrotizante. Si se sospecha esta última, agregar clindamicina, como agente inhibidor de la producción de toxinas [50].

**Senos Paranasales:** Iniciar tratamiento con betalactámicos con actividad antipseudomónica y cobertura para CGP, incluyendo *S. pneumoniae* y *S. aureus* (A-III).

En pacientes con riesgo de infección fúngica y NF prolongada, considerar cobertura para *Aspergillus* spp. y mucorales (B-III), agotando las instancias para alcanzar un diagnóstico etiológico [50].

**Compromiso Pulmonar:** Se recomienda realización de TC de tórax en pacientes con NF prolongada, con síntomas y signos de infección respiratoria baja o con infiltrados inespecíficos en la radiografía de tórax. Si el infiltrado es precoz y localizado, solicitar PCR de secreciones respiratorias para estudio virológico, *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia* spp.

La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) está indicada en pacientes con infiltrados refractarios, difusos, de etiología desconocida o de probable etiología fúngica, o con etiología detectada viral o bacteriana y evolución desfavorable. En las muestras obtenidas por LBA, se debe realizar búsqueda de gérmenes comunes, micobacterias, hongos, virus respiratorios, bacterias atípicas, a través de cultivos y biología molecular. También estudio citológico con tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen, Kinyoun, PAS, KOH, búsqueda de *Pneumocystis jirovecii* y galactomananos.

Como alternativa, en caso de no identificarse agente causal, considerar biopsia pulmonar por toracoscopia o transbronquial.

Iniciar tratamiento con betalactámicos con actividad contra *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (A-III).

En áreas con alta tasa de SAMR y sospecha clínico-radiológica de infección por este germen, agregar vancomicina o linezolid (B-III).

Si la infección es adquirida en la comunidad y se sospecha etiología atípica, considerar la combinación con un macrólido (B-III).

Cuando los síntomas y la epidemiología local sean compatibles con infección por virus influenza, agregar oseltamivir hasta obtención de los resultados del estudio viral en secreciones (C-III).

En pacientes de riesgo con infiltrados bilaterales, considerar tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol hasta descartar *P. jirovecii*, especialmente en pacientes con supresión de células T, tratamiento glucocorticoideo, sin profilaxis.

También debe considerarse CMV, especialmente en los pacientes de alto riesgo con TCPH.

La aparición de un infiltrado pulmonar en el transcurso del episodio de NF debe hacer sospechar una infección fúngica invasiva, por lo cual, luego de la obtención de muestras, se debe iniciar el tratamiento antifúngico empírico [50,91].

**Sistema Nervioso Central:** Las imágenes cerebrales permiten clasificar las infecciones del SNC en 2 grupos: focales o difusas (meningoencefalitis).

En casos de meningitis considerar *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. viridans*, *L. monocytogenes*, enterobacterias, *M. tuberculosis*.

En meningoencefalitis descartar HSV, enterovirus (EV), CMV, VZV, HHV-6, *Cryptococcus* spp., virus JC, virus BK. Según epidemiología pensar en amebas de vida libre, Dengue, Zika, COVID-19.

Dentro de las lesiones focales las etiologías más frecuentes son *Aspergillus* spp., *Toxoplasma gondii*, mucormicosis, *Nocardia* spp., EBV, considerar amebas de vida libre según epidemiología.

Es mandatoria la realización de RMN de cerebro con gadolinio y punción lumbar.

Se recomienda iniciar tratamiento con betalactámicos con actividad contra *P. aeruginosa* con buena penetración en LCR (cefepime, meropenem) y ampicilina para cobertura de *L. monocytogenes* (A-III) [50,91].

**Infección asociada a catéter:** Se han reportado tasas de infección entre 1 y 5/1000 días catéter.

El tratamiento empírico debe contemplar cobertura para SAMR y *P. aeruginosa*, y se ajustará de acuerdo a los resultados microbiológicos.

Se recomienda cobertura para *Candida* spp. en los pacientes con cirugía abdominal, nutrición parenteral o en aquellos que la condición clínica no haya mejorado a pesar del tratamiento antimicrobiano.

Se indicará la extracción del catéter en las siguientes situaciones: sepsis o shock séptico sin otro foco asociado, infección del túnel, infección del reservorio, foco endovascular (endocarditis o tromboflebitis séptica), focalización secundaria o infección por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida* spp, entre otros [50,91].

# Capítulo 3

Situaciones  
de difícil manejo

sadi

## INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Dra. Sandra Lambert y Dr. Fabián Herrera

Los microorganismos multirresistentes (MOMR) han surgido en la última década como patógenos problemas, con un gran impacto en los pacientes inmunocomprometidos.

Se define como “multirresistentes” a los BGN resistentes a tres o más clases de los siguientes antibióticos: carbapenemes (imipenem, meropenem), penicilinas (piperacilina/tazobactam), cefalosporinas (ceftazidima, cefepime), aztreonam, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

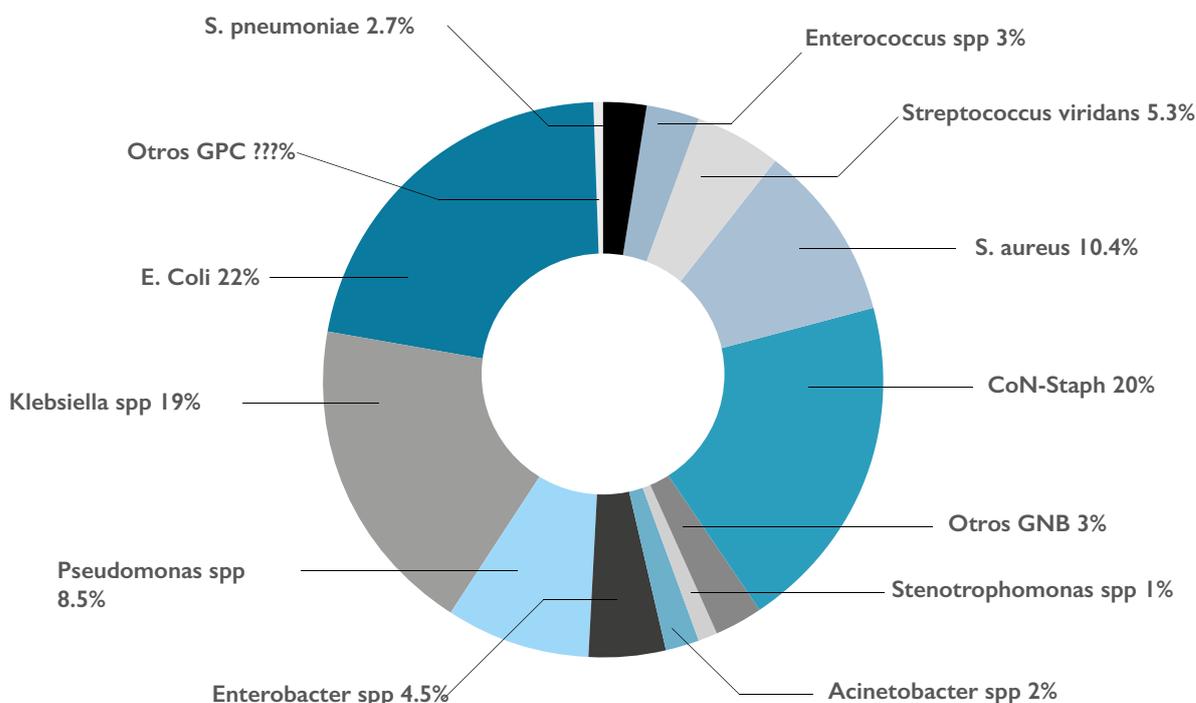
La creciente emergencia de microorganismos tales como Enterobacterales productores de BLEE, EPC y *P. aeruginosa* (PA), nos enfrenta a un desafío constante en el manejo de las infecciones, especialmente durante el período de neutropenia. Por este motivo, resulta imprescindible conocer la epidemiología en Argentina, el impacto y morbilidad en los pacientes, así como la utilidad de las nuevas drogas en los diferentes escenarios clínicos anteriormente descritos.

En Argentina, se inició en el año 2014 el primer estudio prospectivo, observacional y multicéntrico sobre bacteriemias en pacientes con cáncer y TCPH de América Latina (registro ROCAS). En dicho estudio, participan en la actualidad 11 centros especializados en el tratamiento de pacientes con cáncer y TCPH.

Nos enfocaremos en los datos locales y la evidencia surgida de este registro, ya que nos ayuda a conocer nuestra epidemiología, dirigir las conductas diagnósticas y terapéuticas para el adecuado manejo de los pacientes con riesgo de MOMR, así como también a implementar programas de uso adecuado de antimicrobianos.

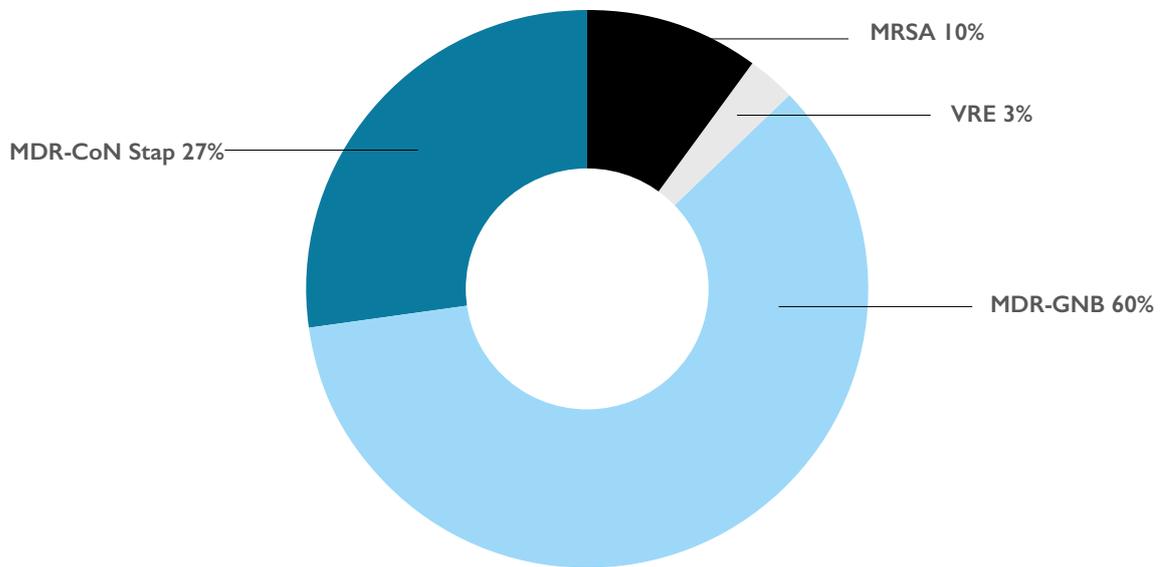
Las bacteriemias en pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH (1277 episodios) fue frecuentemente causada por BGN, con una alta proporción de MOMR (especialmente en TCPH)[114].

### LAS BACTERIEMIAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN ARGENTINA

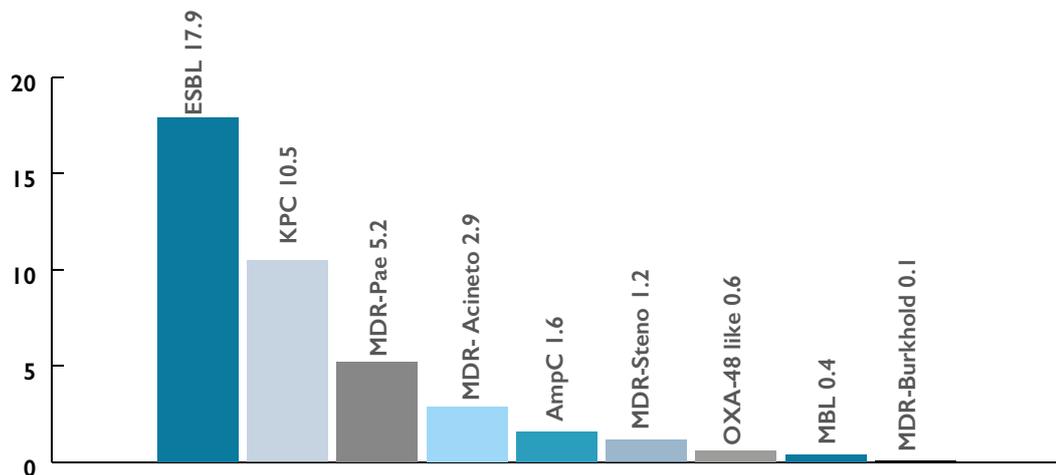


60.3% GNB, 41.9% GPC, 6.5% Polymicrobial

## TIPOS DE RESISTENCIA Y RESISTENCIA FENOTÍPICA EN BGN



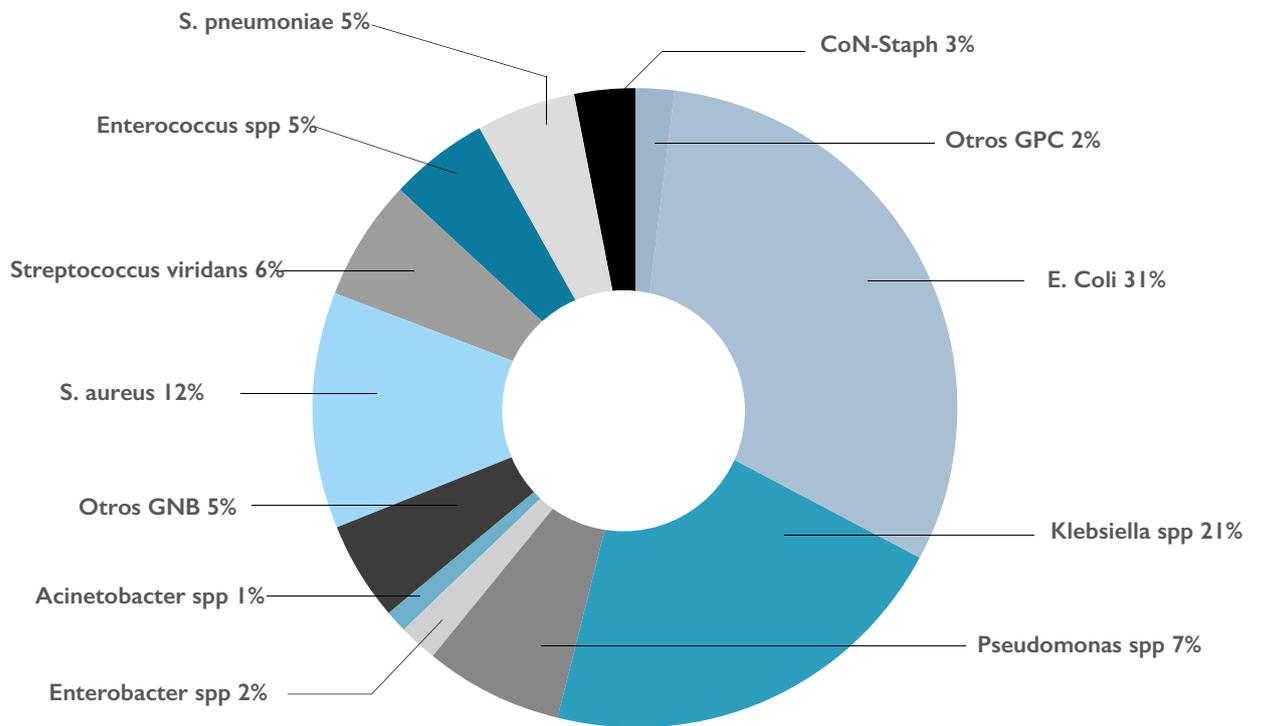
Tipos de MDRO



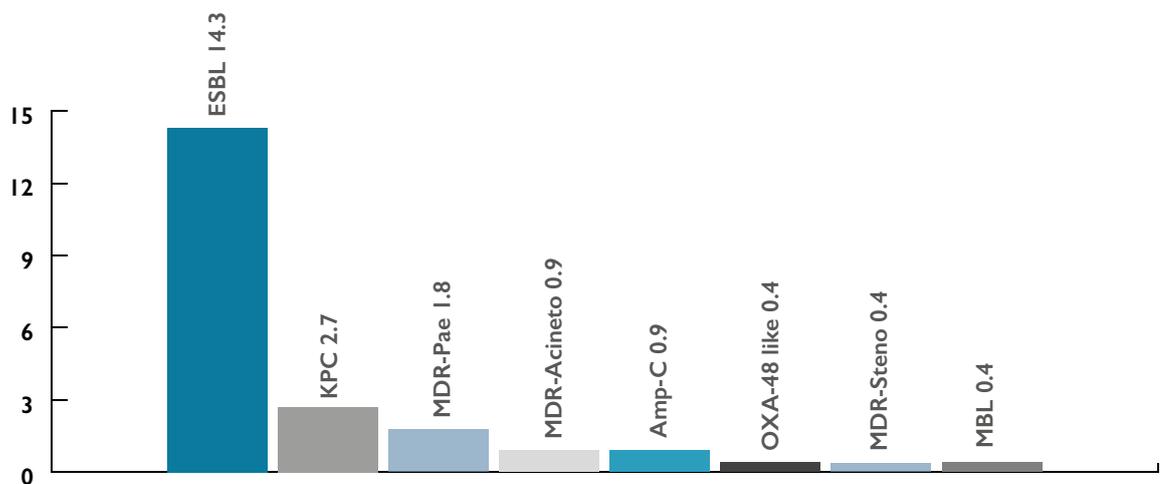
Fenotipo de resistencia en GNB

En pacientes con tumores sólidos (332 episodios), los BGN, especialmente BLEE, fueron los más frecuentes [115].

## DISTRIBUCIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES A MÚLTIPLES ANTIBIÓTICOS



**GNB: 67.5%    GPC: 36%    Polymicrobial 11%    MDRO 20%: MDR-GNB 17.8%**



Fenotipo de resistencia en GNB

## ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (E-BLEE)

La prevalencia de pacientes oncohematológicos colonizados con E-BLEE alcanza tasas de hasta 37% en los diferentes reportes mundiales.

En el caso de las infecciones causadas por estos MOMR, distintos estudios a lo largo del tiempo mostraron que la evolución de los pacientes es más tórpida y las tasas de mortalidad son mayores en bacteriemias causadas por estos microorganismos en comparación con aquellas causadas por Enterobacterales no productoras de BLEE. No obstante, en el registro ROCAS, las bacteriemias por E-BLEE presentaron similar evolución clínica y mortalidad que las no productoras de BLEE (mortalidad a los 7 días 10% vs 12,1% y a los 30 días 17,9% vs 17,6%) [116,117].

La alta prevalencia de estos microorganismos hace que en muchos centros se haya discontinuado la detección de pacientes colonizados y su aislamiento, por lo que la elección del TEI muchas veces no puede apoyarse en este dato. Sin embargo, las guías internacionales hacen hincapié en la detección de la portación intestinal de este MOMR en los pacientes inmunocomprometidos, trasplantes de órgano sólido y oncohematológicos, ya que la bacteriemia es 13 veces más frecuente en pacientes colonizados [117,118].

La alta susceptibilidad a carbapenemes hace que estos agentes sean considerados como el tratamiento de elección para infecciones severas causadas por estos microorganismos. Sin embargo, el uso creciente de carbapenemes es particularmente preocupante en un escenario de clara emergencia de EPC, por lo que la búsqueda de alternativas a los carbapenemes para las infecciones causadas por E-BLEE es una prioridad.

Las tasas de susceptibilidad a otros agentes tales como cefepime o piperacilina-tazobactam son variables, y su uso en infecciones invasivas es discutido.

Dado que varios estudios mostraron mayor mortalidad con el uso de cefepime, no se recomienda su uso en estos pacientes para el tratamiento de infecciones invasivas por E-BLEE.

El rol de piperacilina-tazobactam sin embargo, es aún controvertido. Se han publicado estudios observacionales, no randomizados, que no demostraron diferencias en la mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento con piperacilina-tazobactam versus carbapenemes en bacteriemia en pacientes neutropénicos, pero se necesitan más datos clínicos para recomendar su uso en este escenario.

En el estudio randomizado de no inferioridad MERINO, que incluyó 391 pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, la rama de tratamiento con piperacilina-tazobactam, en comparación con meropenem, mostró una mortalidad mayor a los 30 días (12% vs 4% respectivamente) [119]. Estos hallazgos respaldan la recomendación en contra del uso de piperacilina-tazobactam en este escenario. Los datos de este ensayo fueron posteriormente reanalizados incluyendo solamente pacientes con aislamientos clínicos cuyas CIM de piperacilina-tazobactam fueron  $\leq 16$  mcg/mL por microdilución en caldo, el estándar de referencia para las pruebas de susceptibilidad (320 pacientes). En este caso, la mortalidad a 30 días se vio reducida a un 9% en los que recibieron piperacilina-tazobactam versus 4% en los que recibieron meropenem, por lo tanto, la diferencia de riesgo absoluto se atenuó y no hubo significancia estadística. [119-783]. Sin embargo, las guías IDSA y ESCMID no recomiendan el uso de piperacilina-tazobactam en este escenario [120,121].

## ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS (EPC)

En la última década, la incidencia de Enterobacterales resistentes a carbapenemes, principalmente *Klebsiella* spp., ha mostrado un importante incremento en todo el mundo, especialmente en América Latina. Esta emergencia global es causada por la diseminación de enzimas mediadas por plásmidos que hidrolizan los carbapenemes (carbapenemasas).

Las carbapenemasas más comunes son del tipo KPC, que si bien se encuentran mayormente en *K. pneumoniae*, pueden ser producidas por otros Enterobacterales y otros BGN. Otras carbapenemasas que emergieron con gran impacto clínico y epidemiológico durante la pandemia de COVID-19 incluyen las metalobetalactamasas (MBL) tipo NDM, VIM e IMP y las oxacilinasas OXA-48-like. La información sobre el tipo de carbapenemasa en los aislamientos de EPC es de suma importancia para guiar las decisiones terapéuticas.

En el registro ROCAS, el 90% de los aislamientos de EPC fueron productores de KPC en el periodo prepanemia. En el último año se han informado también en nuestro país casos de Enterobacterales dobles productores de carbapenemasas, sobre todo MBL+KPC u OXA-48-like. En la población de pacientes oncohematológicos de nuestro país, se ha observado también este incremento de MBL y OXA-48-like [122].

Las EPC son resistentes a gran parte de los antimicrobianos utilizados para el TEI de NF.

Si bien la amenaza global de las EPC ha sido bien documentada en otros grupos de pacientes, su impacto en oncohematológicos también ha sido descrito ampliamente en los últimos años, mostrando elevadas tasas de mortalidad en esta población.

Los datos del registro Rocas muestran que la mortalidad en pacientes con bacteriemia por EPC, fue de 33% a los 7 días, llegando al 46% a los 30 días; además, en el análisis multivariado, la presencia de EPC fue un factor de riesgo independiente de mortalidad [123]. En los últimos datos del 2022, también se observó que entre los pacientes con bacteriemia por Enterobacterales, los que tuvieron aislamiento de *Klebsiella* spp. presentaron mayor mortalidad temprana, tardía y relacionada a la infección. Asimismo, fue un factor de riesgo independiente de mortalidad, siendo el 56% cepas multirresistentes [118].

Las opciones de tratamiento disponibles son muy limitadas dado que además de la resistencia a todos los betalactámicos, son además generalmente resistentes a otros ATB como fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y, en la actualidad, 30% también lo son a colistina en nuestro país [117,123].

Los agentes que muestran sensibilidad en general presentan numerosas limitaciones. Las polimixinas muestran altas tasas de nefrotoxicidad y tienen limitada acción en comparación con los betalactámicos para bacteriemia en pacientes oncohematológicos.

La tigeciclina es una droga bacteriostática y alcanza bajas concentraciones plasmáticas, por lo que su uso se asocia a mayor mortalidad cuando se compara con otros agentes.

La fosfomicina es una opción para el tratamiento de las infecciones urinarias por EPC, pero tampoco alcanza concentraciones plasmáticas adecuadas para tratar infecciones invasivas.

Por último, los aminoglucósidos tienen como limitación la nefrotoxicidad y toxicidad otovestibular, y también han mostrado peores resultados que los betalactámicos cuando se utilizan como monoterapia para tratar bacteriemia.

Las últimas guías de recomendaciones de tratamiento de BGN-MR de IDSA y ESCMID recomiendan evitar la terapia combinada basada en carbapenemes para las infecciones por EPC, a menos que la CIM de meropenem sea menor o igual a 8 mcg/mL. En estas cepas, podría utilizarse meropenem, en dosis altas y en infusión prolongada, combinado con 2 o más drogas activas, en caso de no disponer de los nuevos betalactámicos con inhibidores de betalactamasa (BL-IBL) con actividad frente a EPC.

Los nuevos BL-IBL como ceftazidima-avibactam (CA), e imipenem-cilastatina-relebactam (I/R) pueden ser utilizados como monoterapia para infecciones por E-KPC.

La evidencia actual también es mayor con CA en pacientes con cáncer. Tumbarello y col. publicó en 2021 un estudio retrospectivo observacional que incluyó 577 adultos con bacteriemia (n=391) o infecciones no bacteriémicas (infecciones del tracto urinario, neumonía e intraabdominales). Todos recibieron tratamiento con CA monoterapia (n=165) versus CA combinado con 1 o más antimicrobianos activos (n=412). La mortalidad a los 30 días desde el inicio de la infección fue del 25 % (146/577). No se observó una diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes tratados con CA como monoterapia y aquellos tratados con regímenes combinados (26,1 % vs. 25,0 %). El estudio incluyó un porcentaje de huéspedes oncohematológicos y neutropénicos de alrededor del 11%. Asimismo, en el análisis multivariado haber recibido CA en infusión prolongada (mayor o igual a 3 hs) fue un factor protector para supervivencia [124].

Las guías de recomendaciones de tratamiento de BGN-MR de IDSA y ESCMID, posicionan a este antibiótico, junto con meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatin-relebactam, como los tratamientos de elección para infecciones severas por EPC de tipo KPC. Asimismo, CA constituye el tratamiento de elección para infecciones por EPC de tipo OXA-48-like [120,121].

Dos estudios retrospectivos compararon CA frente otros antibióticos para bacteriemias por Enterobacteriales productores de carbapenemasas tipo KPC y OXA-48-like en pacientes oncohematológicos. En el primero, se incluyeron 31 pacientes y en el grupo de CA se observó mayor cura clínica al día 14 (85.7% vs. 34.8%,  $p = 0,031$ ). Si bien hubo menor mortalidad al día 30 en el grupo que recibió CA, la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por el escaso número de la muestra (25% vs 52,2%,  $p=0,24$ ) [124]. En el segundo estudio, en 94 pacientes neutropénicos febriles colonizados por *K. pneumoniae* KPC, se comparó el tratamiento con CA frente a otros antibióticos como esquema empírico. Los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* KPC tratados con CA presentaron menor mortalidad frente a los tratados con regímenes con colistina [125].

Dos estudios del registro ROCAS, compararon el tratamiento definitivo con CA contra otros antibióticos. En el primero, se incluyeron 110 pacientes con cáncer y TCPH (22 en el grupo CA y 88 en otros antibióticos). Las características clínicas y de severidad fueron similares y más del 80% eran neutropénicos en ambos grupos. El tratamiento definitivo fue combinado en 64% y 92% ( $p=0,001$ ) de los que recibieron CA vs otros antibióticos respectivamente. La mortalidad al día 30 fue significativamente menor en el grupo CA: 18% vs 50% ( $p=0,008$ ), y en el análisis multivariado de factores de riesgo de mortalidad, haber recibido tratamiento con CA fue un factor protector para supervivencia (OR: 0,34, IC 95% 0,12-0,9;  $p=0,04$ ) [126].

Finalmente, el segundo estudio, fue diseñado para evaluar el impacto clínico y en la mortalidad del tratamiento con CA en pacientes neutropénicos de alto riesgo con bacteriemias por Enterobacteriales multirresistentes (249 episodios). Se compararon según el mecanismo de resistencia y según se trataran con CA frente a otros antibióticos. Los resultados muestran que los pacientes neutropénicos de alto riesgo con bacteriemias por EPC productores de KPC tratados con CA, tuvieron una evolución similar a las causadas por Enterobacteriales resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Además, mostraron una mortalidad temprana, tardía y atribuible a infección en EPC productores de KPC menor que las tratadas con otros antibióticos [127].

Estos datos confirman que el tratamiento con CA constituye una estrategia terapéutica superadora frente a otros antibióticos en esta población, al igual que lo demostrado en estudios realizados en otras poblaciones de pacientes inmunocomprometidos [128] (A-II).

CA en combinación simultánea con aztreonam es la opción más adecuada disponible actualmente para tratamiento para EPC productoras de NDM y otras metalobetalactamasas.

Un estudio observacional de 102 pacientes adultos con bacteriemias causadas por Enterobacteriales productores de metalobetalactamasas, comparó la evolución de pacientes que recibieron CA en combinación con aztreonam frente a los que recibieron una combinación de otros ATB, principalmente polimixinas o regímenes basados en tigeciclina. La mortalidad a los 30 días fue del 19 % para el grupo CA/aztreonam y del 44 % para el grupo de otros antibióticos, confirmando el beneficio clínico de esta combinación. Por este motivo, tanto las guías IDSA y ESCMID, como diferentes expertos recomiendan CA/aztreonam como tratamiento de elección para bacteriemias por EPC productoras de MBL [120,121,129,130] (A-II).

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA

A lo largo de los años, las recomendaciones del TEI se han focalizado en la necesidad de cobertura de *P. aeruginosa* (PAE), debido a las altas tasas de mortalidad observadas en pacientes que no recibieron tratamiento adecuado desde el inicio. PAE tiene una gran capacidad de desarrollar resistencia a múltiples ATB, siendo en gran proporción resistente a los esquemas clásicos utilizados para TEI en pacientes con NF.

Datos recientes en neoplasias hematológicas muestran que los pacientes con bacteriemia por PAE presentan un peor pronóstico y mayor mortalidad. Esto puede explicarse en parte por las altas tasas de multirresistencia en las diferentes series publicadas, lo cual conlleva muchas veces a un TEI inadecuado y a una elevada mortalidad.

En un reciente análisis retrospectivo de 661 episodios de bacteriemia en pacientes neutropénicos, se documentó una alta prevalencia de PAE (190 episodios), 70 de ellos fueron multirresistentes. Esta observación es concordante con la prevalencia que muestran otros estudios actuales en pacientes hematológicos [131]. Se identificó que el uso previo de algunos betalactámicos y quinolonas fueron factores de riesgo independientes para bacteriemia por PAE multirresistente. De manera similar, la bacteriemia que ocurrió durante el trata-

miento con betalactámicos distintos a ertapenem fue otro factor asociado de forma independiente.

En una línea de investigación del registro Rocas, sobre un total de 166 episodios de bacteriemia por BGN no fermentadores (BGNNF), se documentó que 66% fueron ocasionadas por PAE, de ellas el 45% fueron multiresistente, 31% difíciles de tratar (DTR-PAE), 18% con resistencia extrema (XDR-PAE) y 9% panresistentes (PDR-PAE) [132].

La decisión respecto al TEI para lograr cobertura PAE multiresistente, es uno de los desafíos más importantes para médicos que asisten a pacientes neutropénicos. Por este motivo, las infecciones severas en los pacientes oncohematológicos usualmente son tratadas con la combinación de un betalactámico más un aminoglucósido hasta lograr la tipificación del germen y la sensibilidad.

La necesidad de continuar con una terapia combinada si la PAE aislada es sensible a betalactámicos no ha sido establecida, y la mayoría de los estudios observacionales no demostraron beneficios al agregar un segundo agente [120,121].

El riesgo de desarrollo de resistencia intratratamiento en bacteriemias por PAE, también fue durante muchos años, un fundamento para el uso de tratamiento combinado, con el fin de evitar la emergencia de resistencia a betalactámicos. A pesar de esto, no existen actualmente datos clínicos que confirmen este beneficio. Sin embargo, un estudio multicéntrico multinacional reciente (estudio IRONIC), evaluó el efecto de la terapia combinada para bacteriemia por PAE en la mortalidad de pacientes neutropénicos con neumonía. Se incluyeron 1017 episodios de bacteriemia, de los cuales 294 (28,9%) presentaron neumonía como foco clínico. En este escenario, se observó reducción de la mortalidad cuando se utilizó tratamiento empírico combinado [133].

Como parte del estudio IRONIC, se desarrolló un modelo de predicción clínica para estimar la probabilidad de PAE multiresistente, encontrándose que la terapia previa con piperacilina-tazobactam, el uso previo de carbapenemes antipseudomonas, la profilaxis con fluoroquinolonas, la enfermedad hematológica subyacente y la presencia de un catéter urinario fueron factores predictores, mientras que la edad avanzada resultó ser protectora [134]. Mediante una herramienta disponible *online*, puede calcularse la probabilidad de que un paciente neutropénico desarrolle una bacteriemia por PAE multiresistente conociendo la prevalencia de este microorganismo en el centro.

Las guías de IDSA y ESCMID recomiendan el uso de ceftolozano/tazobactam, ceftazidima-avibactam, o imipenem-cilastatin-relebactam para el tratamiento de las infecciones graves por DTR-PAE [120,121].

Respecto de ceftolozano/tazobactam (CT), su uso está aprobado para tratamiento de infecciones urinarias, intraabdominales y neumonía; asimismo, varios estudios mostraron eficacia y seguridad en el tratamiento de diferentes focos clínicos, incluyendo bacteriemias (indicación *off-label* y con dosis de 3 gramos cada 8 horas), que no respondieron a otros esquemas de antibióticos. Su principal fortaleza, es su actividad bactericida contra DTR-PAE no productoras de carbapenemasas, dado que no es afectado por bombas de flujo ni pérdida o mutación de porinas.

Dos estudios de casos y controles en pacientes oncohematológicos y neutropénicos con infecciones y bacteriemias por PAE mostraron que CT fue mejor opción que otros antibióticos en términos de mortalidad.

En el primero, se comparó pacientes con neoplasias hematológicas e infección por PAE tratados con CT frente a los que recibieron otros antibióticos, con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de CT. Más del 60% tenían neutropenia y el 15,8% cumplían criterios de sepsis. No hubo diferencias significativas en la curación clínica al día 14 o en la recurrencia. La mortalidad a los 30 días fue menor en los pacientes que recibieron CT [135].

En un estudio multicéntrico, internacional, de cohorte pareada se evaluaron las características clínicas y la evolución de los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas y episodios de bacteriemia por PAE tratados con CT, con controles que fueron pacientes tratados con otros antibióticos. El 91% de los episodios fueron causados por PAE multiresistente y el uso de CT se asoció significativamente con mejor evolución; además, se encontró que era un factor independiente asociado con una mayor supervivencia. El tratamiento con CT se asoció con una menor necesidad de ventilación mecánica y una reducción en la mortalidad a los 7 y 30 días en comparación con otros antibióticos. En el análisis multivariado, la neumonía, la neutropenia pro-

funda y la bacteriemia persistente fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad a los 30 días, mientras que el tratamiento con CT fue protector para supervivencia [136]. Estos dos estudios muestran que CT sería una de las estrategias de elección para bacteriemias por PAE multirresistentes en pacientes oncohematológicos y neutropénicos (A-II).

Finalmente, en los últimos años se han publicado en diferentes estudios los beneficios de la infusión prolongada de betalactámicos activos contra PAE para el tratamiento de pacientes con sepsis. En un metaanálisis de 22 estudios que incluyó más de 1800 pacientes, la infusión prolongada de carbapenemes, penicilinas y cefalosporinas se asoció con una mortalidad significativamente menor que con la administración en bolo o en infusión estándar [137]. Por dicho motivo, cada vez más centros implementan esta estrategia de administración en los pacientes inmunocomprometidos con infecciones por BGN-MR [138,139] (B-II).

## FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BGN-MR

Dado los perfiles de resistencia distintivos de cada microorganismo mencionados anteriormente, los TEI instaurados usualmente para los episodios de neutropenia febril muchas veces no incluyen la cobertura de estos patógenos.

La epidemiología local, la identificación de factores de riesgo para BGN-MR y los datos de vigilancia del propio centro, son claves para predecir los microorganismos más probables y poder implementar un TEI adecuado. Por otro lado, también resulta indispensable la implementación de estrategias de uso adecuado de antimicrobianos (PROA), para evitar el uso inapropiado de ATB y reducir los costos de la atención.

Dos líneas del registro ROCAS identificaron tanto los factores de riesgo de mortalidad a 7 y 30 días en pacientes neutropénicos con bacteriemias por BGN, como para el desarrollo de infección por BGN-MR en pacientes con cáncer y TCPH [140,141].

Una de las herramientas utilizadas para predecir el riesgo de infección por BGN-MR y optimizar el uso de antimicrobiano, es el uso de scores clínicos para estratificación de los pacientes. Con el objetivo de identificar los factores de riesgo para bacteriemia por BGN-MR y desarrollar un score clínico para estratificar a los pacientes, el registro ROCAS llevó adelante un trabajo en el que se incluyeron un total de 394 pacientes con episodios de bacteriemia por BGN. Del total de la cohorte, 18,5 % tenían una colonización/infección reciente o previa con BGN-MR. El 45,4 % habían recibido recientemente antibióticos, (piperacilina-tazobactam 47,5 % y carbapenémicos 40,8 %), el 70,3 % presentó neutropenia (91,7 % clasificados como de alto riesgo), con una mediana de duración de 13 días. En el 72,8 % se identificó un foco clínico de infección (38,3 % abdominal y 18,1 % catéter venoso central) y el 66 % se clasificaron como infecciones nosocomiales. El 42,6 % fueron BGN-MR, siendo BLEE y KPC los más frecuentes. No se observaron brotes debidos a BGN-MR durante el período de estudio. En el análisis multivariado, se identificaron 5 factores de riesgo independientes para infección por BGN-MR, con los que se construyó el score (cada variable suma 1 punto):

1. Uso reciente de antibióticos (OR = 2,8; IC del 95 % 1,7–4,6; p = 0,001).
2. Ingreso reciente en la UCI (OR = 2,9; IC del 95 % 1,1–7,8; p = 0,027).
3. Hospitalización  $\geq$  7 días antes del episodio de bacteriemia (OR=3,5; IC 95 % 2-6,2; p = 0,005).
4. Mucositis severa (OR=5,3; IC 95 % 1,8-15,6; p = 0,002).
5. Colonización/infección reciente o previa con BGN-MR (OR = 2,3; IC 95 % 1,2–4,3; p = 0,028).

El score tuvo una sensibilidad del 66,07 %, especificidad del 77,8 %, un VPP del 68 % y un VPN del 75,9 %. La validación interna se realizó mediante la técnica de remuestreo bootstrap (1000 muestras). Aquellos pacientes con  $\geq$ 2 puntos tuvieron casi 7 veces más riesgo de desarrollar una bacteriemia por BGN-MR y la probabilidad postest negativa fue de 11,6% [14].

Posteriormente, en un estudio de la vida real, se demostró que la implementación del score incrementó significativamente el TEI apropiado y disminuyó significativamente la mortalidad a 7 y 30 días, confirmando su utilidad en la práctica clínica [142].

Con el mismo objetivo, se desarrolló otro score específico para predecir el riesgo de Enterobacteriales resistentes a carbapenemes (ERC) en pacientes con cáncer y TCPH. Se incluyeron 443 episodios de bacteriemias por Enterobacteriales, y se evidenció que las bacteriemias por ERC presentaron una mortalidad del 54,2%. Se identificaron 3 factores de riesgo para ERC y se le asignó el puntaje a cada uno según el coeficiente de regresión y se validó con la técnica de remuestreo por bootstrap:

1. La utilización previa de ATB por más de 7 días: OR 4,65; IC 95% 2,29-9,46 (2 puntos)
2. La hospitalización por 10 o más días: OR 4,03; IC 95% 1,88-8,66 (2 puntos)
3. La colonización reciente por EPC-KPC: OR 33,08; IC 95% 11,74-93,25 (5 puntos).

Con un punto de corte de 7 el score mostró una sensibilidad del 35,59%, una especificidad del 98,43%, con un VPP del 77,7% y VPN del 90,9%. El rendimiento predictivo fue satisfactorio: AUROC 0,85; IC 95% 0,80-0,91 y la probabilidad post-test negativa para presentar una bacteriemia por ERC en pacientes sin ningún punto fue de 1,9%, permitiendo virtualmente descartar esta etiología [143].

### **Factores de riesgo para colonización por MOMR:**

Durante la admisión del paciente es importante incluir en la evaluación inicial un exhaustivo interrogatorio y revisión de la historia clínica previa sobre los antecedentes de colonización por MOMR, uso previo de antimicrobianos ya sea para tratamiento o profilaxis, internaciones previas e infecciones pasadas con documentación microbiológica.

También es importante evaluar el grado de neutropenia esperado y la severidad de la mucositis según el régimen de QMT recibido.

La disponibilidad de los datos epidemiológicos del centro, con la prevalencia de MOMR en la unidad, sus perfiles de resistencia, resulta fundamental para determinar el riesgo de los pacientes durante la internación, ya que existen diferencias significativas en la prevalencia en los diferentes centros[144].

### **Colonización previa por MOMR:**

La portación de MOMR, principalmente Enterobacteriales en internaciones anteriores es un antecedente de importancia, ya que aumenta el riesgo de selección ante nueva presión de antibióticos de amplio espectro. Por otra parte, la portación puede prolongarse durante muchos meses posteriores a la colonización, y la detección tornarse inconstante o cíclica en los hisopados sucesivos.

### **Uso previo de antimicrobianos:**

La exposición previa a antimicrobianos de amplio espectro predispone al paciente a la selección de MOMR en su microbiota gastrointestinal. Además, nos obliga a individualizar el TEI, teniendo en cuenta este antecedente.

En el caso de la profilaxis con fluoroquinolonas, existen numerosos trabajos que muestran mayor incidencia de infecciones por MOMR en pacientes que la recibieron, incluido *Clostridiodes difficile* debido a la presión de selección en el tracto gastrointestinal.

### **Enfermedad de base y tipo de quimioterapia**

Los pacientes que recibirán QMT de inducción en leucemias agudas o en el período *preengraftment* de TCPH, presentan mayor grado de inmunosupresión y duración de la neutropenia, mayor riesgo de mucositis, incrementando el riesgo de bacteriemia por translocación bacteriana, infecciones relacionadas a catéteres vasculares, etc.

## Prevalencia de MOMR en la institución

En los centros con mayor prevalencia de MOMR, especialmente en las áreas de internación de inmunocomprometidos y trasplantes, el riesgo de colonización es elevado con el potencial desarrollo de infección. Remarcamos la importancia de conocer la flora prevalente en cada centro a través de la búsqueda activa de pacientes colonizados por MOMR.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

La elección del TEI se plantea como un enorme desafío en la era de la multirresistencia, dada la alta tasa de falla al tratamiento con los esquemas clásicamente utilizados (sin los nuevos BL-IBL) y la mortalidad demostrada ante la demora en el inicio del antimicrobiano adecuado [145].

En instituciones con alta prevalencia de pacientes colonizados por MOMR, especialmente en las unidades de trasplante, se recomienda individualizar la estrategia de tratamiento, con un enfoque basado en la epidemiología local, antecedentes de colonización/infección del paciente, y la severidad de la infección para luego adecuar rápidamente el tratamiento con la información microbiológica [146,147].

En el capítulo de TEI en pacientes neutropénicos de alto riesgo se describen los distintos escenarios clínicos, basados en las 2 estrategias principales propuestas en las distintas guías de tratamiento de NF[50,61]. El enfoque de “escalar” se refiere al inicio de TEI con el esquema recomendado para NF cuando no se esperan BGN-MR, y luego adicionar otras drogas si se aísla un patógeno resistente o la condición clínica del paciente empeora. Esta estrategia puede ser utilizada en los centros con baja prevalencia de MOMR o en pacientes sin factores de riesgo para infección por estos microorganismos. Por otro lado, la estrategia de “desescalar” se define como el inicio de una terapia activa para MOMR prevalentes en cada centro, con la posterior discontinuación de la cobertura anti MOMR si no se obtiene desarrollo del mismo a las 72 a 96 hs luego de la instauración del TEI. Esta estrategia es útil en centros donde la prevalencia de MOMR es elevada, en situaciones de brote, ante pacientes con factores de riesgo para infección por estos gérmenes y presentación clínica severa.

Cabe aclarar que el criterio de severidad clínica (sepsis severa o shock séptico) es razón para elegir la estrategia de desescalar sólo si se sospecha infección por un MOMR, ya que de otra manera las otras opciones de TEI son igualmente efectivas.

La principal ventaja de este enfoque es la cobertura desde el inicio de los microorganismos causantes de infección, particularmente los BGN, ya que la elección del TEI adecuado se asocia a mayor sobrevida [144,145].

Como desventajas se destacan el uso excesivo de antibióticos tales como carbapenemes o los nuevos BL-IBL. Esto radica en la dificultad en lograr muchas veces la rápida adecuación del esquema una vez descartada la infección por MOMR, con la consecuente presión de selección de microbiota resistente y el aumento de costos.

La puesta en marcha de estrategias de uso adecuado de los antimicrobianos (PROA) con el fin de optimizar el manejo de infecciones en estos pacientes es otro gran desafío, y es indispensable revisar periódicamente los datos microbiológicos para poder lograr el éxito de estos programas[146,147].

La implementación de Guías de Práctica Clínica en base a los informes de resistencia elaborados por el laboratorio de microbiología, permitirán proponer un TEI adecuado de acuerdo a la cobertura de los MOMR prevalentes en cada institución.

A pesar de esto, la decisión final sobre el tratamiento a instaurar en cada caso debe ser individualizado, y basarse también en el foco clínico, gravedad del paciente y la presencia de factores de riesgo para infección por MOMR[84].

## DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Las guías de la IDSA recomiendan la continuación del tratamiento ATB hasta la recuperación de los PMN [71]; mientras que las de la ECIL recomiendan discontinuar el tratamiento luego de 72 h de defervescencia, esta-

bilidad clínica y hemodinámica El estudio español multicéntrico “How long study”, randomizado y controlado, realizado en pacientes oncohematológicos con neutropenia de alto riesgo sin foco (tratamiento empírico) y cultivos negativos, sugiere que el tratamiento antibiótico en este grupo puede ser suspendido luego de 72 h de apirexia y recuperación clínica, independientemente de la recuperación de neutrófilos[112] (A-II).

En pacientes NF con neoplasia hematológica e infección microbiológicamente documentada, el tratamiento debe mantenerse hasta la cura clínica y microbiológica de la infección de acuerdo al foco (resolución de signos y síntomas de infección y erradicación microbiológica), y después de al menos 4 días de apirexia; se recomienda un mínimo de 7 días de tratamiento antibiótico. En ambas situaciones, si la neutropenia persiste después del fin del tratamiento se debe mantener una estricta vigilancia clínica durante al menos 24-48 h y reiniciarse de inmediato el tratamiento antimicrobiano si la fiebre reaparece [148]. Estas recomendaciones son independientes del patrón de resistencia del germen aislado o sospechado (B-II).

Tres estudios recientes exploraron la eficacia y seguridad de los tratamientos acortados para bacteriemias por BGN en pacientes neutropénicos, con cáncer y TCPH. Los dos primeros, son retrospectivos e incluyeron pacientes neutropénicos, aunque ninguno con bacteriemia por Enterobacterales resistentes a carbapenemes. La respuesta clínica, recurrencia y mortalidad fue semejante en los que recibieron 7-10 días de tratamiento ATB frente a los que recibieron 14 días o más[149,150].

El tercero, es un estudio prospectivo y observacional que incluyó 74 pacientes con cáncer y TCPH (más del 50% estaban neutropénicos), que desarrollaron bacteriemias por BGN. Los pacientes tenían TEI apropiado, resolución clínica al día 7 con control del foco, apirexia por 4 días y sin focos que requieran tratamientos prolongados. Se compararon los que recibieron una mediana de 7 días de ATB con los que recibieron una mediana de 14 días. A diferencia de los estudios anteriores, aquí se incluyeron pacientes con focos de gravedad, con alta probabilidad de mortalidad definida por un score de APACHE II mayor a 20, y bacteriemias por EPC tipo KPC. Se observó una mortalidad y recurrencia de la bacteriemia bajas y semejantes en ambos grupos; con una duración de la internación postbacteriemia significativamente menor en el grupo que recibió 7 días de ATB[151].

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES

Los principales factores de riesgo descritos para la adquisición de MOMR en pacientes con cáncer son: el ingreso en UCI en los últimos 3 meses, la recepción previa de terapia antibiótica y el uso de un catéter urinario. Los pacientes con neoplasias hematológicas (particularmente leucemias agudas) o los receptores de TCPH, que experimentan períodos prolongados de neutropenia, tienen mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad debido a los MOMR. Se han informado brotes debido a MOMR en centros oncológicos, principalmente de enterococos y BGN-MR. Estudios de vigilancia han demostrado que el ingreso en una habitación del hospital que fue ocupada previamente por un paciente colonizado con bacterias resistentes a los antibióticos, podría ser un factor de riesgo para la adquisición de dichos microorganismos.

La mayoría de las recomendaciones para reducir la transmisión de MOMR en pacientes hospitalizados incluyen paquetes de medidas y estrategias multimodales, incluida la higiene de manos, la detección activa de pacientes colonizados, precauciones de contacto, buenas prácticas de higiene hospitalaria, descolonización en el caso de SAMR y uso adecuado de antimicrobianos (PROA). Adicionalmente, en situaciones de brote se recomienda la cohorte de pacientes, así como del personal de salud que los asiste[152] (A-II).

Los esfuerzos en prevención de infecciones deben focalizarse en minimizar el riesgo de transmisión de estos patógenos en las unidades de internación. El concepto de “ambiente protegido”, recomendado universalmente para lograr una atención segura en este grupo de pacientes, no incluye recomendaciones específicas sobre el manejo de pacientes colonizados/ infectados por MOMR.

La OMS publicó en 2017 la primera guía para la prevención y control de Enterobacterales resistentes a carbapenemes, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*[153]. En ella recomienda como componentes imprescindibles de la estrategia multimodal para la prevención y el control de estos MOMR los siguientes:

### 1. Higiene de manos:

El uso de soluciones alcohólicas en los 5 momentos para la higiene de manos propuestos por la OMS es la

principal medida para evitar la transmisión de MOMR entre pacientes a través de las manos del personal y el entorno del paciente.

Son clave, además, la capacitación continua, la disponibilidad del recurso en el punto de atención del paciente y el monitoreo de la adherencia a la práctica en forma periódica.

## 2. Búsqueda activa de portación de MOMR (vigilancia):

Dado que la colonización muchas veces precede a la infección, se recomienda la búsqueda activa de estos microorganismos en todos los pacientes que recibirán un TCPH o QMT en la que se espere una neutropenia prolongada, mucositis severa o en aquellos pacientes con factores de riesgo para MOMR. Diferentes estrategias pueden ser implementadas, siendo posible el *screening* únicamente al ingreso, o en forma semanal. Esta última estrategia se recomienda en centros con alta prevalencia de colonización por MOMR, en pacientes con uso prolongado de antibióticos, o factores de riesgo para su adquisición. La detección de pacientes en riesgo podría ser útil para individualizar el TEI con el fin de lograr cobertura de estos patógenos. La detección de colonización rectal con EPC tipo KPC tiene un alto valor predictivo positivo de infección por este germen en pacientes que reciben QMT agresiva en los que se esperan neutropenia profunda y mucositis severa[141].

Si bien esta estrategia sería útil en pacientes colonizados con Enterobacterales resistentes a carbapenemes o EVR, no sería efectiva para identificar pacientes con riesgo de infección por PAE o *Acinetobacter baumannii*, sugiriendo fuentes de infección distintas del tracto gastrointestinal, como catéteres venosos centrales, entre otras.

Es importante remarcar el beneficio de la implementación de métodos comerciales de detección molecular, que disminuyen drásticamente los tiempos de detección. Si bien aún no se encuentran disponibles en muchos centros, se han desarrollado técnicas *in-house*, que resultan menos costosas.

## 3. Precauciones de contacto/ aislamiento:

Se recomienda su implementación para todos los pacientes colonizados o infectados con EPC, PAE resistente a carbapenemes y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes.

Los componentes son:

1. Ubicación del paciente en habitación individual.
2. Uso de elementos de protección personal incluyendo guantes y camisolín.
3. Limitar el transporte y movimiento del paciente.
4. Uso de elementos descartables o exclusivos para su cuidado.
5. Adecuada higiene ambiental.

## 4. Higiene Hospitalaria:

Se debe asegurar la correcta higiene de la habitación del paciente y su entorno. La capacitación del personal de limpieza que realiza la higiene de estas áreas es crucial, debiéndose implementar estrictos protocolos de limpieza y de control.

No hay consenso en cuanto al mejor producto de limpieza a utilizar; sin embargo, los clorados y agentes desinfectantes de uso hospitalario como peroxosulfato ácido de potasio, peróxido de hidrógeno o amonios cuaternarios disponibles en nuestro país son efectivos para la desinfección en este escenario.

## 5. Otras medidas complementarias:

**Baño diario con clorhexidina:** en numerosos estudios se demostró el beneficio del baño diario con clorhexidina al 4% en unidades cerradas para prevención de infecciones relacionadas a catéteres vasculares por CGP, aunque también demostró una reducción en la colonización por MOMR[154].

**Uso de protocolos escritos para la inserción y mantenimiento de catéteres vasculares:** la disponibilidad de guías de procedimiento y la implementación de un check list para la colocación y el mantenimiento de los

catéteres, es fundamental para evitar la colonización y potencial infección de los mismos[152]. No se recomienda el cultivo rutinario de los lúmenes ni de la punta del catéter cuando se retira en ausencia de sospecha de infección.

#### **Pruebas de identificación microbiológica rápida y detección de mecanismos de resistencia (Diagnostic Stewardship):**

La disponibilidad de métodos rápidos de identificación, PCR múltiples y test específicos para identificación, sensibilidad y detección de mecanismos de resistencia, puede disminuir el tiempo de inicio de un esquema adecuado de tratamiento, así como evitar el uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro que puedan contribuir a la presión de selección de MOMR

**Cultivos ambientales para vigilancia:** no se recomiendan de forma rutinaria y sólo estarían indicados en situaciones epidemiológicas de brote, ante la imposibilidad de hallar la fuente del mismo y falla del resto de las medidas de control anteriormente mencionadas [152].

## **MANEJO DE CATÉTERES DE LARGA PERMANENCIA**

---

Dr. Santiago López Papucci y Dr. Lucas F.Tula.

Los pacientes con enfermedades oncohematológicas tienen mayor riesgo de infecciones asociadas a catéteres (IAC), las cuales a su vez se relacionan con un aumento en la morbimortalidad. Estudios prospectivos de vigilancia han reportado una incidencia de bacteriemias relacionadas a catéteres (BRC) de 20,3 por cada 1000 días de neutropenia. Mientras que en receptores de TCPH autólogos y alogénicos la incidencia reportada fue de 12,6 y de 10,3 por cada 1000 días de neutropenia, respectivamente[155,156].

### **PATOGÉNESIS**

La presencia de microorganismos en la sangre provenientes de un catéter intravascular es el resultado final de un complejo proceso que incluye la contaminación del catéter, la adherencia y el desarrollo del microorganismo en la superficie interna o externa del mismo, y finalmente el pasaje del germen al torrente sanguíneo.

Los catéteres se contaminan a través de una vía extra o intraluminal. En el caso de la vía extraluminal, los microorganismos migran a lo largo de la superficie externa del catéter desde un sitio de entrada colonizado. Mientras que para la vía intraluminal los microorganismos alcanzan la luz del catéter ya sea porque la infusión está contaminada o durante la manipulación de las uniones entre el catéter y la tubuladura. Esto es más común en los catéteres de larga duración debido a que los mismos son manipulados con mayor frecuencia. En este caso, los microorganismos son introducidos dentro de la conexión por las manos del personal de salud, migran a lo largo de la superficie interna llevando a la colonización intraluminal y eventualmente a la bacteriemia. Con mucha menos frecuencia, los catéteres pueden ser colonizados por microorganismos presentes en el torrente sanguíneo, provenientes de un foco séptico a distancia[157,158].

### **MICROBIOLOGÍA**

La microbiología de las IAC muestra un predominio por microorganismos colonizantes de la piel como *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Bacillus* spp. y *Corynebacterium* spp., *Rhodotorula* spp. y *Candida* spp., así como contaminantes provenientes de las manos del personal de la salud, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans* y *no albicans* (*parapsilosis*, *tropicalis*, *krusei*, *glabrata*, entre otras). Otros patógenos emergentes como *Micrococcus* spp., *Mycobacterium fortuitum*, u hongos del género *Malassezia*, *Saccharomyces* y *Aspergillus* causan infecciones cutáneas invasoras en el sitio de salida de los CVC tunelizados

en pacientes neutropénicos. Con mucha menor frecuencia, *Fusarium* spp. y *Trichosporon* spp. también son agentes causantes de IAC en este tipo de pacientes[157].

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos de las IAC producidas tanto por bacterias como por hongos son poco confiables para establecer el diagnóstico, ya que carecen de sensibilidad y especificidad. Las IAC pueden ser clasificadas como infecciones locales (aquellas que involucran al sitio de salida del catéter, al túnel, o a ambos) o infecciones diseminadas, que pueden ocurrir con o sin evidencia de infección local.

## INFECCIONES LOCALES

**Infección del sitio de salida:** presencia de eritema, dolor y/o induración en un radio de hasta 2 cm del sitio de salida del catéter semipermanente, que puede estar asociado con otros signos y síntomas de infección, como fiebre o drenaje de material purulento por del sitio de salida, con o sin hemocultivos positivos concomitantes o signos de infección sistémica.

**Infección del túnel:** desarrollo de eritema, dolor e induración a través del trayecto subcutáneo de un CVC tunelizado (Hickman o Broviac), que se extiende más allá de un radio de 2 cm del sitio de inserción, con o sin hemocultivos positivos concomitantes o signos de infección sistémica.

**Infección del bolsillo:** salida de material purulento del bolsillo subcutáneo de un CVC implantable (*Port-a-Cath*), generalmente asociado con dolor, eritema y/o induración sobre el bolsillo; ruptura y drenaje espontáneo, o necrosis de la piel que recubre el dispositivo, con o sin hemocultivos positivos concomitantes o signos de infección sistémica.

## INFECCIONES DISEMINADAS

**Bacteriemia/fungemia relacionada a la infusión:** desarrollo del mismo microorganismo en la infusión y en hemocultivos de sangre periférica, sin otra fuente identificable de infección.

**Bacteriemia/fungemia relacionada a catéter (BRC):** presencia de hemocultivos positivos de sangre periférica, con manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos, inestabilidad hemodinámica) y sin fuente aparente de la bacteriemia o fungemia, con la excepción del CVC[157,159]. Uno de los siguientes criterios debiera estar presente:

1. Aislamiento significativo del mismo microorganismo en el cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta del catéter.
2. Hemocultivos cuantitativos positivos obtenidos simultáneamente por el catéter y por una vena periférica con una relación de UFC/ml de al menos 3:1 a favor del catéter.
3. Tiempo diferencial de positización (TDP) de los hemocultivos transcatéter y de sangre periférica, de al menos dos horas, a favor del catéter.

## DIAGNÓSTICO

Establecer el diagnóstico de una IAC, sobre todo de la BRC es siempre dificultoso. Los pacientes con neutropenia febril en quienes se sospecha una IAC deben ser evaluados de la misma manera que aquellos pacientes con fiebre de origen desconocido (examen físico minucioso en busca de posible foco, con inspección del sitio de salida del catéter, el túnel o el bolsillo, hemocultivos de sangre periférica y transcatéter, y cultivos de otros sitios, así como métodos por imágenes como tomografía, ecografía, etc.)[157].

El diagnóstico de las infecciones locales puede realizarse mediante el examen físico y los exámenes directos y cultivos obtenidos de muestras por punción por piel sana o del material drenado a través del sitio de salida, del túnel o del bolsillo, para la identificación del agente etiológico (hay que tener en cuenta que los hisopados de secreción purulenta del sitio de salida no permiten diferenciar entre un microorganismo que es colonizante de la piel de uno patógeno)[159].

En el caso de las BRC la dificultad en su diagnóstico radica en distinguir a estos episodios infecciosos de las bacteriemias no relacionadas con el CVC. Los procedimientos utilizados para identificar a estos episodios de BRC pueden dividirse en dos grupos: los que se realizan con el catéter en su lugar, y los que requieren la remoción del mismo. Para ello, se deben tomar por lo menos dos muestras de hemocultivos, una de sangre de una vena periférica y la otra a través del catéter (transcatéter). La toma de muestra de vena periférica debe ser previa a la del catéter, para evitar una bacteriemia transitoria al movilizar la sangre intracatéter. En el caso de catéteres multilumen es aconsejable tomar una muestra de cada lumen, ya que puede ocurrir la colonización de uno sólo de los lúmenes. No se recomienda tomar muestras de hemocultivos transcatéter solamente ya que este tipo de hemocultivos suelen tener tasa de contaminación mayor que los obtenidos de sangre periférica, aumentando la probabilidad de falsos positivos. Como contrapartida, los hemocultivos transcatéter tienen un excelente valor predictivo negativo.

**Procedimientos sin remoción del CVC:** para los catéteres de larga permanencia se trata de establecer el diagnóstico de infección sin retirarlos. Uno de los métodos más utilizados es el tiempo diferencial de positividad (TDP) de los hemocultivos transcatéter y de sangre periférica, y se refiere al crecimiento detectado de la muestra del catéter al menos dos horas antes que el crecimiento detectado de la muestra periférica. Esta técnica tiene muy buena sensibilidad y especificidad (85 y 91%, respectivamente)[160]. Estudios recientes que evaluaron el punto de corte de 2 horas de TDP para pacientes con candidemia o bacteriemia por *S. aureus* no pudieron arrojar suficiente evidencia para diagnosticar o excluir una BRC en pacientes con aislamiento de estos dos patógenos. Por lo tanto, el uso del TDP en pacientes con identificación de dichos gérmenes no está recomendado para diagnóstico o exclusión de BRC ni como una herramienta de decisión para la preservación del CVC[161].

Otra técnica es la de los hemocultivos cuantitativos comparativos entre la muestra de sangre obtenida a través del catéter y la obtenida de una vena periférica. Se considera BRC cuando el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) del hemocultivo transcatéter es mayor que el del hemocultivo de la sangre periférica en una proporción de 3:1 a 10:1, en el contexto de un cuadro clínico compatible. Esta técnica tiene una sensibilidad del 94%, una especificidad del 100% con un valor predictivo positivo también del 100%. Un metaanálisis encontró que esta metodología es la más exacta para el diagnóstico de BRC. Sin embargo, esta técnica es muy laboriosa y costosa, por lo cual no es una práctica de rutina[162,163].

**Procedimientos con remoción del CVC:** existen distintas técnicas para el cultivo del catéter (punta) según el tiempo de permanencia del mismo. Así, si la duración del CVC es menor a 7 días, se aconseja utilizar la técnica semicuantitativa de Maki, la cual realiza el recuento de UFC de la superficie externa del catéter, ya que el mecanismo principal de la infección en este caso sería la contaminación de la superficie externa por los microorganismos de la piel. Para los dispositivos con una permanencia mayor a 7 días es recomendable la realización de las técnicas cuantitativas de Cleri modificada por Liñares que investiga la superficie interna por lavado, y de Brun-Buisson (agitación en un vórtex) y de sonicación que investigan las superficies interna y externa del catéter, ya que a partir de este tiempo comienza a ser más importante la colonización de dicha superficie interna a través del ingreso de microorganismos por la conexión. Los puntos de corte para estas técnicas son:

- Semicuantitativa:  $\geq 15$  UFC.
- Cuantitativa:  $\geq 100$  UFC/ml.

El cultivo de la punta del catéter debe ir siempre acompañado de la toma de una o dos muestras de hemocultivos de sangre periférica.

Para algunos autores el aislamiento de estructuras fúngicas en hemocultivos, ya sean transcatéter o de vena periférica, o punta de catéter, independientemente del recuento de colonias, es considerado como positivo para IAC[164].

Las guías alemanas de diagnóstico, manejo y prevención de las infecciones relacionadas a CVC proponen criterios diagnósticos para la práctica clínica diaria y definen a las BRC como definitiva, probable y posible[159,165]:

#### **BRC definitiva:**

- Crecimiento del mismo patógeno en hemocultivo de sangre periférica y en la punta del CVC (criterio I), y con igual patrón de sensibilidad (criterio II) (A-I); o
- Crecimiento del mismo patógeno en hemocultivo transcatéter y en hemocultivo de sangre periférica (criterio I), y TDP mayor a 2 hs, o, para hemocultivos cuantitativos, un crecimiento microbiano mayor en la muestra obtenida a través del CVC con respecto a la muestra de sangre periférica, en una relación mayor a 3:1 (criterio II) (A-II). A tener en cuenta que en pacientes con aislamiento de *Candida* spp. o *S. aureus* el TDP es inexacto para descartar BRC (DII).

#### **BRC probable:**

- Crecimiento del mismo patógeno en hemocultivos transcatéter y en hemocultivos de sangre periférica (criterio I), y sin otro criterio para BRC definitiva, y aislamiento de *Staphylococcus coagulasa* negativo (SCN), *S. aureus* o *Candida* spp., y exclusión de otros sitios de infección (criterio II) (B-III).
- Infección del sitio de salida: signos clínicos de infección con un radio menor a 2 cm del sitio de salida del CVC (criterio I), y bacteriemia sin criterio de BRC definitiva (criterio II) (B-III).
- Infección del túnel: signos clínicos de infección con un radio mayor a 2 cm del sitio de salida y a lo largo del trayecto subcutáneo del CVC (criterio I), y bacteriemia sin criterio de BRC definitiva (criterio II) (B-III).
- Infección del bolsillo: signos clínicos de infección del bolsillo subcutáneo (criterio I), y bacteriemia sin criterio de BRC definitiva (criterio II) (B-III).

#### **BRC posible (colonización del CVC):**

- Crecimiento de un patógeno en la punta del CVC, ya sea por método cuantitativo o semicuantitativo (criterio I), y signos clínicos o de laboratorio de infección (por ejemplo, leucocitosis, Proteína C Reactiva elevada) y sin bacteriemia documentada (criterio II) (B-III); o
- Hemocultivos positivos de un patógeno que típicamente causa IAC, como SCN, *S. aureus*, *Candida* spp. (criterio I); y sin otro foco infeccioso identificado (criterio II) (B-III); o
- Defervescencia en menos de 48 Hs luego de removido el CVC (criterio I), y sin otro foco infeccioso identificado (criterio II) (B-III).

## **TRATAMIENTO**

Frente al diagnóstico de IAC debemos tomar en consideración tanto la necesidad de remover el CVC como la elección y duración de la terapia antimicrobiana.

#### **Indicaciones de remoción del catéter:**

- Sepsis severa o shock séptico.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Complicaciones graves como endocarditis, tromboflebitis supurada, formación de abscesos a distancia u osteomielitis.
- Bacteriemia persistente luego de 72 h de terapia antimicrobiana para la cual el organismo es sensible, o bacteriemia recurrente por el mismo agente.

- Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* o por BGN (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., y *Stenotrophomonas maltophilia*).
- Fungemia.

### **Preservación del CVC:**

Cuando se presenta una IAC no complicada (definida como respuesta al tratamiento antimicrobiano dentro de las 72 hs de instituido, con defervescencia y hemocultivos de ingreso negativos), la remoción del CVC puede no ser necesaria. Entonces se puede intentar preservar el CVC en pacientes que cumplan con ciertos requisitos: no neutropénicos, hemodinámicamente estables, sin bacteriemia documentada, sin signos locales de infección y sin ningún dispositivo intravascular presente (por ejemplo, marcapasos o cardiodesfibriladores, válvulas cardíacas protésicas, etc), teniendo en cuenta que dicho CVC debe ser controlado cuidadosamente.

En casos de BRC por SCN éste podrá ser dejado y sólo se indicará tratamiento antibiótico sistémico con/sin tratamiento local (terapia de bloqueo o “antibiotic lock therapy”). En dos estudios retrospectivos se vio que con esta modalidad no hubo aumento en la mortalidad ni disminución de la tasa de resolución de la bacteriemia, pero sí hubo un mayor riesgo de recurrencia de la misma, sobre todo en pacientes con *Port-a-Cath*.

De igual manera, los casos de BRC por *Corynebacterium jeikeium* en pacientes neutropénicos con CVC tunelizados y hemodinámicamente estables podrían ser tratados exitosamente con antibioticoterapia sin necesidad de la remoción del CVC.

Para las BRC por microorganismos de baja virulencia, como *Bacillus* spp., *Micrococcus* spp. o *Cutibacterium* spp. (anteriormente *Propionibacterium*), la remoción del CVC es aconsejable ya que estos gérmenes son difíciles de erradicar.

### **Infecciones locales:**

Las infecciones del sitio de salida generalmente responden bien al manejo con medidas locales y terapia antibiótica. Sin embargo, los pacientes con infección del túnel > 2 cm o del bolsillo, siempre requieren la remoción del CVC.

### **Terapia antimicrobiana:**

La elección del tratamiento antibiótico depende, entre otras cosas, de la severidad de la enfermedad de base, de los factores de riesgo para infección, y de los patógenos que con mayor frecuencia se asocian con estos dispositivos intravasculares [157]. En general, los *Staphylococcus coagulasa negativa* resistentes a la metilina son los gérmenes más frecuentemente aislados, por lo que frente a la sospecha de IAC, se debe iniciar el tratamiento empírico con vancomicina. En pacientes neutropénicos o con cuadro de sepsis severa debemos agregar algún esquema para BGN que incluya cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*. A su vez, en pacientes previamente colonizados o infectados por microorganismos multirresistentes, el esquema empírico debería contemplar también estos antecedentes. Luego, el esquema antibiótico se debe adaptar a los resultados de cultivo y sensibilidad del germen aislado.

Por último, el esquema empírico debería contener cobertura para *Candida* spp. en pacientes con ciertos factores de riesgo como: nutrición parenteral total, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, enfermedad oncohematológica, trasplante de órgano sólido o TCPH y colonización por *Candida* spp. en varios sitios simultáneamente [159, 165, 166].

### **Duración de la antibioticoterapia:**

La duración del tratamiento antibiótico para las BRC depende de las características clínicas y microbiológicas del evento. En términos generales, una BRC con hemocultivos negativos posteriores a la remoción del CVC y con antibiótico adecuado se puede tratar de 7 a 14 días -. La duración puede extenderse a 4 a 6 semanas en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, aún sin evidencias de endocarditis infecciosa [159, 165].

En pacientes con bacteriemia persistente más allá de las 72 h de retirado el CVC el tratamiento debe extenderse por 4 a 6 semanas al menos, sobre todo si la misma es por *S aureus*. De igual manera, en pacientes con complicaciones relacionadas a la bacteriemia, como tromboflebitis supurada, endocarditis, osteomielitis, infección metastásica, etc., la duración debe estar adaptada en consecuencia, dependiendo de la naturaleza de la infección.

Antes de la colocación de un nuevo dispositivo se recomienda que el paciente haya recibido tratamiento antibiótico útil por lo menos por 2 a 3 días desde la remoción de CVC. Además, debe estar hemodinámicamente estable, con hemocultivos de control negativos y sin secuelas de complicaciones al momento de la recolocación [166].

### **Conducta según el patógeno aislado:**

**Staphylococcus coagulasa negativa (SCN):** son los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia en las IAC, pero también, como contaminantes de hemocultivos. Se recomienda 5 a 7 días de tratamiento ATB habiendo retirado el catéter. (B-II). Se retira el CVC sólo en caso de fiebre y bacteriemia persistente o recurrente luego de un curso adecuado de tratamiento (B-II) [166]. En la mayoría de los casos el pronóstico de las IAC producidas por estos microorganismos es bueno. Sin embargo, raramente pueden ocurrir infecciones severas, con mala evolución, como es el caso de las producidas por *S. lugdunensis*. Dicho germen puede ocasionar endocarditis infecciosa y diseminación a distancia, como lo que ocurre con *S. aureus*, por lo que su manejo es similar [167].

**Staphylococcus aureus:** el manejo de la BRC por *S. aureus* consiste principalmente en la remoción del CVC y tratamiento antibiótico sistémico, el cual debe iniciarse con vancomicina hasta tener datos de sensibilidad, para, eventualmente rotar a cefazolina o cefalotina. Es fundamental descartar una bacteriemia complicada con diseminación hematogena, ya que ésta sucede en el 25 a 30% de los casos (endocarditis, tromboflebitis supurada, osteomielitis, embolias sépticas a distancia, etc.), sobre todo con factores de riesgo como la presencia de dispositivos intravasculares (marcapasos, cardiodesfibriladores o válvulas cardíacas protésicas), diabetes, falla renal, infección por VIH, tratamiento inmunosupresor. Se recomienda realizar ecocardiograma transesofágico en adultos y adolescentes, y transtorácico en niños (B-II). La presencia de hemocultivos positivos luego de 72 h de tratamiento antibiótico adecuado y de remoción del CVC en un buen predictor de bacteriemia complicada. En este caso la duración del tratamiento debe extenderse por 4 a 6 semanas. Caso contrario, la BRC por *S. aureus* puede tratarse durante 14 días a partir del primer hemocultivo negativo (B-II). La estrategia de preservación del CVC para BRC por *S. aureus* usando 4 a 6 semanas de tratamiento sistémico junto con terapia de bloqueo tiene baja tasa de éxito. Solamente estaría indicada cuando existen contraindicaciones mayores para la remoción del CVC (por ejemplo, no tener accesos venosos alternativos, diátesis hemorrágica importante, etc.) [166, 168].

**Enterococcus spp:** el manejo de la BRC por *Enterococcus* spp se basa en la remoción del CVC y el tratamiento antibiótico sistémico. El antibiótico de elección es la ampicilina o vancomicina. Para los casos de *Enterococcus* spp. resistentes tanto a ampicilina como a vancomicina, se puede utilizar daptomicina o linezolid. En el contexto de preservación del CVC, en una serie grande de pacientes se encontró que la terapia combinada de ampicilina + gentamicina fue más efectiva que la monoterapia. El riesgo de endocarditis infecciosa en este escenario aumenta considerablemente si la infección es causada por *Enterococcus faecalis*. La evaluación ecocardiográfica debe realizarse en presencia de signos y síntomas de endocarditis (nuevo soplo, fenómenos embólicos), bacteriemia persistente, o presencia de válvula protésica u otro dispositivo endovascular. La duración del tratamiento recomendada es de 7 a 14 días si no existen evidencias de endocarditis o focos metastásicos (B-II), tanto para cuando se remueve el CVC como para cuando se intenta conservarlo [159, 165].

**Bacilos Gram negativos (BGN):** al igual que en los casos anteriores, el manejo de la BRC por BGN

consiste en la remoción del CVC y tratamiento antibiótico sistémico (B-III). Los pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo para infecciones por BGN multirresistentes (por ejemplo, antecedentes de infección o colonización por este tipo de gérmenes, neutropenia, antibioticoterapia previa) deben recibir tratamiento empírico con un carbapenem u otro régimen apropiado basado en los patrones de sensibilidad locales. Algunos autores recomiendan utilizar dos antibióticos con actividad contra BGN de familias distintas para el tratamiento empírico, hasta tener los resultados definitivos de los cultivos con la identificación del germen y la sensibilidad. La duración del tratamiento recomendada es de 7 a 14 días. En caso de bacteriemia persistente se sugiere la búsqueda de focos secundarios [159, 165, 166].

**Otros microorganismos:** la confirmación de una bacteriemia verdadera por *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. y *Micrococcus* spp. requiere de al menos dos hemocultivos positivos obtenidos de diferentes sitios. Como ya se mencionó anteriormente, el tratamiento de la BRC por *Bacillus* spp. y *Micrococcus* spp. requiere la remoción del CVC junto con antibioticoterapia adecuada según sensibilidad, y la duración del tratamiento antibiótico será de al menos 7 días (B-II), excepto que sea muy dificultoso conseguir otro acceso venoso [165,166].

**Candida spp:** se considera una práctica estándar la remoción del CVC en todos los pacientes con candidemia cuando sea posible, pero fundamentalmente en presencia de candidemia persistente más allá de las 72 h de tratamiento antifúngico adecuado, inestabilidad hemodinámica, infección de algún órgano (por ejemplo, endocarditis, endoftalmítis, osteomielitis), infección del bolsillo o del túnel, así como en caso de infección por *Candida parapsilosis* (a menos que otra fuente de infección sea responsable de la candidemia, por ejemplo, la contaminación de la nutrición parenteral total) [169,170] (A-II). En los pacientes con neutropenia profunda que presentan candidemia se podría considerar el tratamiento antifúngico primero, sin remoción del catéter, sobre todo en ausencia de los signos de gravedad anteriormente mencionados. En el caso de neutropenia severa con gran mucositis (pacientes con leucemia aguda bajo tratamiento quimioterápico o receptores de TCPH) el intestino es una fuente continua de candidemia, y la remoción del catéter en este escenario no brindaría mayores beneficios [171]. Las candidemias no complicadas pueden tratarse con un curso de dos semanas de terapia antifúngica, desde el último hemocultivo positivo. Sin embargo, en presencia de candidemia persistente o de focos secundarios, el tratamiento debe extenderse durante varias semanas, o incluso meses, según la situación clínica planteada [159]. Se recomienda iniciar el tratamiento con una equinocandina (caspofungina, anidulafungina, micafungina), o fluconazol, si el paciente no recibió azólicos en los últimos 3 meses y el riesgo de infección por *Candida krusei* o *Candida glabrata* es bajo (A-I). Luego se podrá ajustar el tratamiento según el resultado definitivo [170].

### **Terapia de bloqueo (lock therapy)**

Consiste en la instilación de una solución concentrada de antibiótico dentro de la luz del CVC con la intención de alcanzar niveles de la droga lo suficientemente altos para eliminar los microorganismos inmersos en el biofilm del CVC. En general se incluye algún anticoagulante en la solución, ya que se cree que facilita la penetración del antibiótico dentro del biofilm [172]. Esta solución se deja durante varias horas o días dentro del CVC sin usar. En el caso de colonización del CVC, sin bacteriemia asociada, se puede hacer lock therapy sin indicar tratamiento sistémico. Esta técnica se indica principalmente en IAC producidas sobre todo por SCN, algunos BGN como *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. sensible a la vancomicina, en donde se decide preservar el CVC, teniendo en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente, por un lado, y las contraindicaciones o potenciales complicaciones para la remoción del CVC. En IAC producidas por *S. aureus* o *Candida* spp. es recomendable el retiro del catéter [173–175].

## **ENTERITIS NEUTROPÉNICA**

---

Dra. Ana Laborde

### **GENERALIDADES**

La enterocolitis neutropénica (EN) es una complicación que ocurre después de una QMT intensiva, principalmente en leucemias agudas (LA) [176]. También se ha asociado a linfoma, mieloma múltiple, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, SIDA, terapia de tumores sólidos y trasplante de órganos sólidos y células hematopoyéticas [177–182].

La administración de altas dosis de citarabina más antracíclicos ha sido identificada como factor de riesgo; sin embargo, muchas drogas quimioterápicas y aun la radioterapia, pueden causarla. La frecuencia ha aumentado con la QMT de amplio espectro con agentes como los taxanos que causan mucositis gastrointestinal severa. También se ha visto asociación con vinorelbina, 5-fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida, cisplatino y carboplati-

no. La diverticulosis, la infiltración tumoración y la cirugía previa aumentan el riesgo de EN [180,181].

La incidencia varía en la literatura de 0,8 a 26 %. Varios autores observan 1 % de mortalidad a 50 % o más. La mortalidad es mayor en mujeres (50 %), que en varones (28 %) [177].

Los criterios diagnósticos son heterogéneos y aun los histológicos muestran una considerable diversidad.

El término “enterocolitis neutropénica” ha sido usado desde 1976 en niños y desde 1979 en adultos [180].

La mayoría de los autores no definen criterios claros. Aceptan la combinación de dolor abdominal y fiebre como altamente sugestivo. La necesidad de confirmación radiológica es discutida pero recomendada.

Los elementos esenciales para el diagnóstico son los siguientes [177]:

1. Neutropenia.
2. Inflamación que involucra al intestino.
3. Criterios según algunos autores:
  - a. La causa es infecciosa.
  - b. Se descarta *Clostridioides difficile*.
  - c. Debería encontrarse un germen.

El examen histológico es el “gold standard”, pero aun así, este muestra heterogeneidad de criterios.

### **Criterios sugeridos (Gorschluter y col-1998)**

- Fiebre (temperatura axilar > 38 °C o rectal > 38,5 °C).
- Dolor abdominal (al menos grado 3 determinado por el paciente usando la escala visual de 0-10).
- Demostración de engrosamiento de la pared intestinal de 4 mm (*scan* transversal) o más de 30 mm (*scan* longitudinal) en algún segmento del intestino por ecografía o TC [177,183].

## **EXAMEN HISTOLÓGICO**

La anatomía patológica muestra afectación de la pared intestinal, infiltrados bacterianos, tejido con estructuras necróticas, ausencia de leucocitos y edema de pared [176,177,182].

En la mayoría de los casos la confirmación histológica es provista solo post quirúrgica o post mortem. La colonoscopia raramente se realiza en estos pacientes por el riesgo de perforación y sangrado [176,177]. Si bien un trabajo original publicado por Abu Sbei y col. en “Gastrointestinal Endoscopy” en 2019 afirma la seguridad de la endoscopia en pacientes con neutropenia y trombocitopenia, aún no hay consenso [184].

En la visualización directa durante la cirugía o autopsia el intestino parece estar inflamado y edematoso con distintos grados de ulceración, equimosis y hemorragia. El exudado consiste en detritus celulares y fibrina que pueden cubrir áreas de ulceración grave. La perforación se observa en 5-10 % de los casos. La predilección por el ciego podría estar relacionada con la habilidad de distenderse y la menor vasculatura en esta área con respecto al resto del colon (de allí deriva el término “tiflitis”, que se considera una subentidad de EN frecuente localizada en el ciego).

## **PATOGENIA**

La patogenia es pobremente conocida y probablemente multifactorial. La neutropenia en sí misma es un factor de riesgo. Los factores adicionales incluyen: injuria directa de la mucosa, destrucción de la arquitectura mucosa normal por la QMT o la radioterapia, infiltración intestinal, hemorragia intramural dada por la plaquetopenia, cambio en la microbiota intestinal comensal normal por organismos oportunistas, principalmente en pacientes hospitalizados y pacientes tratados recientemente con ATB y antifúngicos [177].

La interacción de mediadores proinflamatorios del lumen intestinal con componentes de la inmunidad innata en el tejido submucoso juega un rol importante en la génesis del síndrome clínico. Esto incluye la activación secuencial del factor nuclear kB, citoquinas proinflamatorias, apoptosis de células epiteliales y aumento de la permeabilidad mucosa. Algunos autores han descrito el valor predictivo de la proteína C reactiva y la IL-8.

## ETIOLOGÍA MICROBIOLÓGICA

Es frecuentemente polimicrobiana con múltiples bacterias y ocasionalmente hongos. La bacteriemia ocurre en menos del 50 % de los pacientes con organismos entéricos como: PAE, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus* grupo viridans, *Enterococcus spp.* y anaerobios como *Bacteroides spp.* y *Clostridium sp.* El *Clostridium septicum* se ha relacionado a sepsis grave y muerte [177,181].

La fungemia es menos común que la bacteriemia. Se han aislado más frecuentemente *C. albicans*, otras *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y *Trichosporon spp.* [177].

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Menos de 500 neutrófilos aumentan el riesgo de EN, generalmente a las 2 semanas de la QMT. Los factores de riesgo, evaluados por cuatro estudios, fueron: infección por *C. difficile* 8 semanas antes, TCPH y QMT las dos semanas previas.

Las manifestaciones más comúnmente encontradas incluyen: fiebre, distensión abdominal, diarrea y sangrado intestinal. También pueden tener hipotermia. La fiebre puede estar ausente principalmente en pacientes con corticoides o drogas inmunosupresoras. El dolor puede estar localizado o ser difuso. En casos de ascitis han sido reportados raros casos de síndrome compartimental. El íleo paralítico puede desarrollarse ocasionalmente [177].

En pacientes con mayor duración de la neutropenia la afectación de todo el intestino fue más frecuente.

En un estudio de 3222 pacientes con cáncer, las emergencias gastrointestinales ocurrieron en el 5,3% , contribuyendo significativamente a la mortalidad que fue del 22 %[181].

La autopsia mostró un 35 % de sangrado digestivo bajo en pacientes pediátricos y consideraron este evento como el terminal. La hemorragia severa con inestabilidad hemodinámica ha sido también reportada. Estos pacientes necesitan intervención hemodinámica (angiografía con embolización) y/o cirugía[181].

Los signos peritoneales, el shock y el deterioro clínico rápido pueden ser sugestivos de necrosis y perforación intestinal.

El tacto rectal está contraindicado por el riesgo de translocación bacteriana intestinal.

Los diagnósticos diferenciales son[176,184]:

- colecistitis,
- candidiasis,
- enfermedad por *Clostridioides difficile*,
- enfermedad inflamatoria intestinal,
- colitis isquémica,
- mucositis intestinal,
- efectos tóxicos de los agentes quimioterápicos,
- pancreatitis,
- intususcepción y vólvulo,
- infección por CMV o mucorales [184].

Las complicaciones incluyen [176, 184]:

- bacteriemia (generalmente polimicrobiana),
- hemorragia,
- perforación intestinal,
- formación de abscesos.

## FACTORES PRONÓSTICOS

Los predictores de mortalidad son TCPH alogénico, necesidad de ventilación mecánica, documentación microbiológica, necesidad de hemodiálisis, edad mayor a 70 años y grosor de la pared intestinal. El grosor > 1 cm se ha asociado a una mortalidad de 29,5 % y el de < 1 cm a 4,2 % [177].

En la actualidad hay estudios sobre la predisposición de los polimorfismos genéticos a desarrollar EN según la forma de metabolizar las drogas antineoplásicas. Otra área de desarrollo es la evaluación de los biomarcadores asociados al daño temprano en la mucosa. Datos preliminares sugieren que los niveles de 1,3-beta-D-glucano podrían estar elevados en pacientes con severa mucositis gastrointestinal.

## ESTUDIOS POR IMÁGENES

Los hallazgos en la radiografía simple de abdomen son totalmente inespecíficos. Pueden observarse niveles hidroaéreos, aumento del grosor de la pared intestinal, edema interasas y neumoperitoneo (en caso de perforación intestinal).

El enema de bario está contraindicado por el riesgo de perforación.

La colonoscopia raramente se utiliza por los riesgos de sangrado y translocación bacteriana.

La tomografía tiene una sensibilidad para el diagnóstico de EN de 92%. En un estudio donde se evaluaron los hallazgos tomográficos en la EN, el segmento más frecuentemente afectado fue el hemicolon derecho (61%), mientras que se vio comprometido más de un segmento en el 29 %, el compromiso fue generalizado en el 19 % y sólo fue afectado el hemicolon izquierdo en 19 % de los casos [177].

Los hallazgos tomográficos más comunes incluyen:

- Engrosamiento de las paredes intestinales y compromiso de la grasa pericolónica y del íleon terminal. Si este engrosamiento es mayor a 0,5 cm, es considerado diagnóstico [177]. Cuando el grosor de la pared supera los 10 mm aumenta el riesgo de perforación intestinal.
- Neumatosis intestinal (reportada en 21 %).
- Signo del blanco: es un signo inespecífico producido por la hiperemia de la mucosa y representa hemorragia intramural. Se ve como dos capas de alta atenuación separados por una de baja atenuación (difícil de distinguir de una colitis isquémica).
- Ascitis.
- Signo del peine (en la TC con contraste): se trata de opacidades tortuosas tubulares múltiples del lado mesentérico del íleon que están alineadas como dientes de un peine.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado en cada paciente. Ante la ausencia de complicaciones (como perforación, peritonitis, hemorragia severa que no se resuelve con la corrección de la plaquetopenia y coagulación) se recomienda un manejo conservador (B-III). Este consta de: reposo intestinal, corrección de las citopenias y coagulopatía, utilización de sonda nasogástrica, utilización de factores estimulantes de granulocitos (G-CSF),

corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos, nutrición parenteral total, antibióticos y antifúngicos (estos últimos en algunos casos). Los antibióticos deben ser de amplio espectro con alcance a aerobios y anaerobios, teniendo en cuenta la epidemiología local.

La mayoría de los esquemas incluyen monoterapia con betalactámicos, tales como piperacilina- tazobactam, imipenem o meropenem (B-III). También, cefepime más metronidazol es una opción aceptada. No hay estudios que valoren el efecto adicional del metronidazol o vancomicina en los resultados (C-III).

Para bacterias multiresistentes se aconsejan betalactámicos asociados a aminoglicosidos más tigeciclina o colistina.

Los hongos son causa de enterocolitis neutropénica en 3,4 % - 6,2 %. La terapia antifúngica debe considerarse si persiste la fiebre y la neutropenia (B). La Sociedad Americana de Infectología (IDSA) recomienda anfotericina liposomal si el paciente continúa febril y profundamente neutropénico por más de 5 días después de la administración de antibióticos de amplio espectro. Las guías IDSA de 2011 recomiendan tratamiento para *Candida* spp. con azoles en quienes no venían recibiendo equinocandinas (B-III).

La terapia antimicrobiana debería ser administrada hasta la resolución de los signos clínicos y neutropenia.

El uso de factores estimulantes de colonias debería ser considerado aunque no haya evidencia suficiente (B-III).

Nutrición parenteral: algunos autores consideran la posibilidad de continuar el uso del tracto GI (oral o enteral) en pacientes seleccionados. El uso de glutamina como un inmunonutriente ha sido estudiado en pacientes que reciben nutrición parenteral y los resultados sugieren el potencial uso en enteritis neutropénica.

No hay evidencia sólida de que la cirugía disminuya el porcentaje de complicaciones. Solo es necesaria para las complicaciones como perforación y hemorragia (que persiste a pesar de la corrección de citopenias y coagulopatía), pero debería diferirse hasta la salida de la neutropenia (B-III). También, en caso de duda diagnóstica con otras causas de abdomen agudo, obstrucción intestinal o íleo. Algunos autores han considerado el tratamiento quirúrgico si después de 24 h de ATB no hay mejoría.

El tratamiento quirúrgico estándar es la hemicolectomía derecha con ileostomía y fístula mucosa. En pacientes muy seleccionados, la anastomosis primaria puede llevarse a cabo. La extracción incompleta del tejido necrótico puede conducir a la muerte.

Los pacientes pueden permanecer febriles hasta la reconstitución mieloide independientemente de los ATB. Esto podría aumentar la prescripción de medicamentos, la toxicidad, el uso de recursos y la selección de flora resistente.

## CONCLUSIONES

La incidencia real de EN es desconocida por la heterogeneidad de criterios. Deberíamos tener en cuenta los criterios estrictos para definir la entidad. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento conservador. Es muy importante conocer los factores de riesgo y la epidemiología local para el mejor tratamiento.

## INFECCIONES POR *C. DIFFICILE* (ICD) DURANTE LA NEUTROPENIA

---

Dra María Laura Pereyra y Dra Ana Laborde

### EPIDEMIOLOGÍA Y GENERALIDADES

#### Recomendación:

Hay evidencias de mayor incidencia y morbimortalidad en los pacientes neutropénicos que sufren infección por *C. difficile* (B-II).

#### Revisión de la evidencia:

La inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de ICD.

El subgrupo de pacientes con tumores oncohematológicos y neutropenia como consecuencia de la quimioterapia, presenta aumento en incidencia y morbimortalidad asociada.

Se postula que estos huéspedes fallan en presentar una respuesta inmune adecuada frente a la toxina de *C. difficile*. La inmunidad mediada por linfocitos B, particularmente la respuesta de tipo IgG frente a la toxina A es crucial para contener esta infección. Terapias inmunosupresoras (en especial, análogos de las purinas, metotrexato y corticoides) se asocian a aumento del riesgo.

Los factores de riesgo habituales son la edad, la exposición a antimicrobianos de amplio espectro, tratamientos que se asocian a diarrea (por ej. mucositis por quimioterapia), y tiempo prolongado de estadía hospitalaria, en cuyo caso la mortalidad puede llegar a 30%. También el uso de inhibidores de la bomba de protones, de dispositivos invasivos (sonda nasogástrica, tubo endotraqueal), la uremia y la cirugía gastrointestinal [185].

En cuanto a la incidencia en leucemia, en un estudio publicado por Luo y col. en 2015, fue de 2,5 % a 4,7 % según el tipo de leucemia; siendo más frecuente para LMA. Fue de 2,6 veces más frecuente en pacientes con leucemia y otras enfermedades oncohematológicas, y más en leucemia aguda vs. crónica, y en leucemia recaída vs. en remisión. En estos pacientes aumenta la mortalidad hospitalaria en un 17% [186].

Siddiki y col. en 2019, reportaron entre un total de 394.987 pacientes en 6 años de evaluación, 19.422 casos de ICD, lo que significó un incidencia de 4,9% en pacientes con neutropenia febril. Identificaron como factores de riesgo la edad mayor a 50 años, la enfermedad maligna hematológica, así como también la presencia de sepsis. Estos pacientes estuvieron expuestos a mayor uso de ATB. La mortalidad fue mayor en pacientes con neutropenia febril y comorbilidades (índice de Charlson mayor a 3) [187].

Estudios adicionales han demostrado que hasta el 7% de las personas que se someten a ciclos de quimioterapia mielosupresora para neoplasias hematológicas desarrollarán diarrea asociada a *C. difficile*, de los cuales el 8,2% desarrollará enterocolitis grave, en comparación con la incidencia del 2,8% en las cohortes generales de pacientes hospitalizados. En la población de TCPH, los estudios indican que la diarrea asociada a *C. difficile* complica el curso del trasplante entre un 4% y un 18% de las veces [188]. En pacientes con TCPH la IDC ocurre con mayor frecuencia dentro de los 30 días del mismo. Se relaciona a enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal, mucositis y hospitalización prolongada, regímenes mieloablativos y colonización previa. En esta población, los factores estimulantes de colonias, las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, la diabetes, y encontrarse en el período pre-injerto fueron factores asociados a la ICD. La incidencia total informada fue cercana al 10%, con mayor afectación en TCPH alogénicos [185,189,190].

Una cohorte prospectiva de 4 centros de trasplante de Estados Unidos, evaluaron la incidencia de ICD en 444 pacientes con TCPH por 30 meses. La misma fue del 33%, con una media de aparición de la enfermedad de 27 días post-TCPH [191].

En un trabajo multicéntrico prospectivo publicado por Dubberke y col, la incidencia fue de 31,2 en TCPH y el tiempo de presentación de la enfermedad fue de 28 a 48 días post-trasplante. Los pacientes con trasplante alogénico infectados tenían con más frecuencia regímenes de acondicionamiento mieloablativos (61% vs. 38%,

$p=0.003$ ) y altas dosis de dexametasona (20% vs. 13%,  $p=0.053$ ). Cualquier grado de EICH estuvo relacionado con ICD comparado con controles (23% vs. 12%). Durante este periodo, son frecuentes la neutropenia prolongada, el daño a la mucosa intestinal y la exposición a ATB, especialmente en el periodo *preengraftment*. La mitad de los casos se observaron después del día 30 del TCPH y la mortalidad fue mayor entre los 31 y 180 días [189].

En un estudio en pacientes con TCPH, publicado por Akahoshi y col. en 2016, la incidencia fue de 6,2%, con una incidencia acumulada de 9,2% para alogénicos y 1% para autólogos [784]

El trasplante alogénico, la irradiación corporal total, la fuente del trasplante, la presencia de leucemia aguda, y la duración de la neutropenia estuvieron relacionados con positividad de la toxina.

En un análisis limitado a 30 días después del régimen de acondicionamiento, la duración de la neutropenia fue el único factor de riesgo de ICD (OR 10,4;  $p < 0.01$ ).

La colonización es difícil de distinguir en postrasplante inmediato luego de tratamiento mieloablativo y terapias de inducción de leucemia donde el daño de la mucosa intestinal es multifactorial y producido fundamentalmente por el régimen condicionante [192,193].

Estos hallazgos fueron corroborados por Kinnebrew, agregando como factor de riesgo la depleción ex vivo de células T y la colonización previa con toxina B como altamente predictivo de enfermedad en el postrasplante inmediato [194].

En un estudio de casos y controles en 999 pacientes con TCPH, los factores de riesgo asociados a ICD fueron la QMT del acondicionamiento, el uso de ATB de amplio espectro y la EICH aguda [195]. Mientras que, en un estudio realizado por Lavelle en Canadá, en 760 pacientes con TCPH, los factores encontrados fueron la mucositis, y la reactivación de CMV y herpes.

La administración tardía de ATB durante el periodo postrasplante aumentaría el riesgo de CDI tardío, luego de reconstitución inmune [196].

## CUADRO CLÍNICO EN POBLACIÓN DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS

### Recomendación:

No hay evidencia de diferencia en el cuadro clínico con respecto a los pacientes no neutropénicos. Los criterios de gravedad no son aplicables ni están probados en esta población y existe mayor incidencia de complicaciones y recurrencias (B-II).

### Revisión de la evidencia:

En este grupo poblacional la ICD se define y clasifica de igual manera que en la población general. La gravedad, las complicaciones (como deshidratación, fallo renal, megacolon tóxico o perforación colónica) y recurrencias del cuadro clínico son mayores.

No existe consenso en la literatura respecto a la definición de las formas graves y complicadas, y tampoco se ha establecido el valor predictivo de los factores de riesgo, solos o combinados, predominantemente la leucocitosis como predictor de gravedad o la presencia de dolor en contexto de quimioterapia reciente.

BiWang y col. encontraron que los niveles de creatinina y el recuento de glóbulos blancos no eran útiles como marcadores de severidad o resultantes de mortalidad en esta población y sugiere utilización de los “criterios de Zar”, en los cuales la enfermedad grave se define por al menos dos de los siguientes: edad mayor a 60 años, fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$ , albúmina  $< 2,5$  mg/ dl, presencia de pseudomembranas y necesidad de tratamiento en UCI.

Usualmente, 20 % a 35% de los pacientes con ICD pueden tener recaída o reinfección luego del primer episodio y la respuesta al tratamiento es significativamente menor entre los pacientes con cáncer. Cornely y col. reportaron en dos trabajos doble ciego controlados un porcentaje de curación de 79,2% en pacientes con cáncer vs. un 88,6% en el grupo comparativo ( $p=0.001$ ). La media de tiempo para la resolución de la diarrea

fue más prolongada (100 horas vs. 55 horas;  $p=0.001$ ). La tasa de recurrencia fue mayor en los pacientes con cáncer 20,4% vs. 9,5% ( $p= 0.005$ ) [787-788] .

En pacientes con TCPH, la ICD ocurre más frecuentemente durante el periodo de acondicionamiento, siendo también en esta población el índice de recaídas mayor [188].

En un estudio retrospectivo publicado por Yoon y col, de 5.594 pacientes tratados por malignidad, 61 (1,1%) presentaron complicaciones de ICD. La mortalidad relacionada con la ICD fue del 19,7% (12/61). Veintisiete pacientes (44,3%) fueron diagnosticados con neutropenia en la presentación inicial de ICD, con una media duración de la neutropenia de 9 días. Según los criterios de IDSA, solo 12 pacientes (19,7%) presentaron ICD grave, no se observaron complicaciones como perforación colónica ni se requirió tratamiento quirúrgico, pero 25 de 49 pacientes con enfermedad no severa (61%) experimentaron fracaso del tratamiento. El modelo de regresión logística múltiple mostró que la neutropenia fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad relacionada con la ICD [197].

En la población de receptores de TCPH, la presencia de EICH se asocia a mayor incidencia de ICD y recurrencia, incluso cuando la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aparece con posterioridad a la ICD. Si bien la presencia de ICD en enfermedad oncohematológica aumenta el riesgo de bacteriemia, translocación bacteriana por alteración de la integridad de la mucosa colónica, insuficiencia renal aguda, requerimiento de nutrición parenteral y admisión a la UCI, no está claro que el pronóstico y la tasa de complicaciones atribuibles a la ICD difiera de otras poblaciones [198].

Kinembrew y col. estudiaron en una población de 94 pacientes trasplantados de médula ósea hasta el día 35 postinfusión. La ICD temprana se produjo en 16 de 94 pacientes (17% vs. 12% en el grupo comparativo). Los casos clínicos fueron moderados y similares a la diarrea asociada al acondicionamiento. No encontraron asociaciones entre el ICD y la EICH. Aislaron en 37 pacientes (39%) portación de *C. difficile* y la enfermedad ocurrió en la fase temprana del trasplante en este grupo de pacientes, y con alta incidencia de recaídas [194, 199].

Akahoshi y col., en un estudio retrospectivo realizado durante 7 años, en 308 pacientes con TCPH (102 autólogos y 206 alogénicos), no observaron hechos clínicos distintivos entre los pacientes con toxina positiva vs negativa, incluyendo la media de días hasta el desarrollo de diarrea y su duración. Concluyeron que la ICD en este contexto es difícil de distinguir de la colonización. Ninguno de las pacientes con toxina positiva requirió colectomía o murió a causa de ICD [200].

La tasa de recurrencia en TCPH se encuentra entre 8 al 41% según diferentes estudios. La mitad de las recurrencias ocurren en los primeros 30 días post trasplante. Para Revolinski, en una revisión publicada en 2019, la recurrencia se asoció a la presencia de enfermedad severa y a QMT de salvataje para linfoma. El factor asociado a recurrencia fue la exposición a antibióticos. La QMT no estuvo asociada a recurrencias [190].

Para Dubberke entre los pacientes que realizaron TCPH alogénico, no hubo diferencias significativas de mortalidad entre pacientes y controles en el periodo temprano post evento primario diagnosticado por laboratorio (día 0 a 30). Pero la mortalidad fue significativamente mayor entre pacientes y controles en el periodo tardío post evento primario de ICD (entre 31 y 180 días) ( $p 0,007$ ) [189].

En el estudio ya mencionado de Lavelle, 15% de los pacientes tuvo historia previa de ICD. Un tercio de estos presentaron fiebre al momento del diagnóstico, mientras que 3% desarrollaron fallo renal. Seis pacientes experimentaron recurrencia y solo 3,1% fallecieron como complicación de ICD sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control [196].

**Clasificación de severidad de acuerdo a las guías internacionales (no se ha estudiado su valor predictivo en la población de neutropénicos)**

SHEA e IDSA	SADI	Sociedad Europea de infectología crítica
<p><b>Infección severa :</b> Leucocitosis <math>\geq 15.000/\text{mm}^3</math>, creatinina <math>&gt; 1,5 \text{ mg/dL}</math>.</p> <p><b>Infección Fulminante:</b> Leucocitosis <math>&gt; 50.000/\text{mm}^3</math>.</p> <p><b>Infección Severa y fulminante:</b> perforación colónica, presencia de íleo o shock.</p> <p>No se hace distinción de huéspedes inmunocomprometidos y de hecho se considera como GAP de información a la aplicabilidad de los mismos en contexto de inmunocompromiso [108]</p>	<p><b>ICD leve/moderada:</b> diarrea como único síntoma, con o sin leucocitosis y creatinina normal</p> <p><b>ICD grave:</b> diarrea con al menos dos de los siguientes signos/síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre <math>\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}</math>.</li> <li>• Dolor y/o distensión abdominal sin criterio de ICD complicada.</li> <li>• Leucocitos <math>\geq 15.000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Creatinina sérica <math>&gt; 1,5 \text{ mg/dl}</math>.</li> <li>• Albúmina sérica <math>&lt; 3 \text{ g/dl}</math>.</li> <li>• Lactato sérico <math>&gt; 2.2 \text{ mmol/l}</math>.</li> </ul> <p><b>ICD complicada:</b> signos de ICD grave asociados a alguna de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Íleo.</li> <li>• Hipotensión.</li> <li>• Shock séptico.</li> <li>• Evidencias claras o fuerte sospecha de perforación colónica, megacolon tóxico y/o peritonitis.</li> <li>• Admisión a UCI.</li> <li>• Deterioro del sensorio.</li> <li>• Ascitis sin otra causa.</li> <li>• Fallo de órgano.</li> <li>• Criterio endoscópico: colitis pseudomembranosa.</li> <li>• Criterios de imágenes: distensión colónica (<math>&gt; 6 \text{ cm}</math>), engrosamiento de la pared colónica, inflamación de la grasa pericolónica [785].</li> </ul>	<p><b>Factores asociados a infección severa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>&gt; 65</math> años.</li> <li>• Leucocitosis <math>&gt; 15.000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Hipoalbuminemia (<math>&lt; 30 \text{ g/L}</math>).</li> <li>• Aumento del nivel de creatinina sérica (<math>\geq 133 \text{ } \mu\text{M}</math> o <math>\geq 1,5</math> veces el nivel pre mórbido).</li> <li>• Comorbilidad (enfermedad subyacente grave y / o inmunodeficiencia)</li> </ul> <p><b>Factores de recurrencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>&gt; 65</math> años.</li> <li>• Continuar con ATB luego del diagnóstico de ICD y/o de su tratamiento.</li> <li>• Enfermedad subyacente severa.</li> <li>• Fallo renal.</li> <li>• Historia previa de ICD,</li> <li>• Uso concomitante de inhibidores de bomba de protones.</li> <li>• Severidad de la infección inicial [201].</li> </ul>

**DIAGNÓSTICO EN CONTEXTO DE PACIENTE NEUTROPÉNICO**

**Recomendación:**

Las pruebas son menos sensibles a causa de la inmunidad del huésped (B-II).

**Revisión de evidencia:**

Existen múltiples test diagnósticos para identificar al ICD. La IDSA recomienda usar varios test incluyendo GDH (glutamato deshidrogenasa), EIA (enzimoinmunoanálisis), GDH y EIA + NAAT (test de amplificación de ácidos nucleicos) para discordancias o NAAT y toxina por EIA.

Aunque esto aplica a todos los pacientes, la baja sensibilidad de los test de toxina en inmunocomprometidos debería tenerse en cuenta. La toxina negativa debe considerarse con precaución en estos pacientes si están sintomáticos[200]. Pueden ser dificultosos ya que presentan múltiples causas para diarrea (ATB, otras enfermedades intestinales, drogas como micofenolato y quimioterapia, mucositis, EICH) [199].

En un estudio publicado por Erb y col. en 2015 se vio que el EIA de toxina se desempeñó de manera deficiente, particularmente en pacientes con leucocitopenia  $<1000/\mu\text{L}$ , mientras que los pacientes con leucocitos más altos tenían más probabilidades de tener una toxina positiva por EIA ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado, los predictores más fuertes de toxina negativa con cultivo positivo fueron la leucopenia severa, las dosis altas de corticoides, la quimioterapia o inmunosupresión y el post trasplante. Las explicaciones siguen siendo hipotéticas hasta el momento: el tratamiento de la enfermedad subyacente resulta en daño severo y alteración de la mucosa intestinal lo que facilita la colonización de *C. difficile*. En estas circunstancias, una carga baja de toxina A/B podría causar síntomas similares a los de la ICD y puede provocar resultados falsos negativos. La toxina por EIA en este estudio tuvo una baja sensibilidad de solo 57%, lo que indica que casi la mitad de todos las ICD podrían perderse si el diagnóstico se basa únicamente en la toxina por EIA. Por este motivo, los autores recomiendan organizar un algoritmo diagnóstico que incluya métodos moleculares[202].

Recientes estudios han analizado el impacto de identificar pacientes colonizados por *C. difficile* al ingreso hospitalario. Estos trabajos identifican un riesgo aumentado de transmisión desde pacientes colonizados a no colonizados. Loguin y col. identificaron que la ICD adquirida en el hospital disminuía de 6,9 a 3 casos por cada 10.000 días-paciente cuando los portadores asintomáticos fueron aislados de contacto ( $p < 0.001$ ). La detección de la colonización en forma temprana y el aislamiento podría por lo tanto reducir el riesgo de transmisión [199].

La colonización aumenta el riesgo de infección en 11,6 veces [199]. Los pacientes con colonización por *C. difficile* serán positivos por NAAT y, en teoría, una toxina positiva haría que la ICD fuera más probable [190].

## TRATAMIENTO

Diferencias de tratamiento en huésped inmunocomprometido neutropénico

### Revisión de la evidencia:

Las guías de la IDSA y SHEA del 2021 recomiendan fidaxomicina o vancomicina para el primer episodio de ICD, vancomicina para la primer recurrencia y vancomicina + rifaximina y evaluación de trasplante de materia fecal para las recurrencias múltiples[203].

El trasplante de materia fecal podría ser un tratamiento prometedor en pacientes trasplantados con infecciones recurrentes, pero hacen falta más estudios de seguridad y eficacia en esta población[199].

El bezlotozumab se recomienda desde su aprobación por la FDA en 2016 para aquellos pacientes que tienen recurrencias dentro de los 6 meses del primer episodio junto con los antibióticos (C-III) Los pacientes con primer episodio de ICD mayores de 65 años, inmunocomprometidos y con presentaciones graves podrían beneficiarse del uso de bezlotozumab, siempre que no tengan antecedentes de insuficiencia cardíaca. Dos estudios de fase III (MODIFY I y II) mostraron reducción de las recurrencias con bezlotozumab comparado con placebo. Estos estudios no pudieron mostrar reducción de la mortalidad asociada[203].

En la última década se ha visto aumento de la recurrencia asociada a ribotipos B-1/NAP1/027 que muestran aumento de la patogenicidad debido a hipersecreción de toxinas. Esto genera recurrencias del orden del 25% y hasta el 40% con el aumento de las mismas[204].

Uno de los objetivos en la prevención de la ICD es la reducción de la exposición a antibióticos. Sidney y col. evaluaron el impacto del desescalamiento temprano en neutropénicos febriles con TCPH. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a probióticos, la mayoría de los estudios han excluido a los inmunocomprometidos, o no alcanzan a demostrar la seguridad y eficacia en esta población[199].

Tanto la vancomicina como la fidaxomicina han sido evaluados como profilaxis para ICD en trasplante. Aún faltan estudios para evaluar eficacia y seguridad y ninguno evaluó los cambios en la microflora intestinal[199].

La falta de fidaxomicina en el país y de evidencia en inmunocomprometidos hacen que por el momento los

pacientes reciban el mismo tratamiento que los inmunocompetentes con mayor riesgo de recurrencias e infecciones graves.

En cuanto a la dosis de vancomicina un estudio publicado por Cunha y col. con 230 pacientes mostró que aumentar la dosis de vancomicina de 125-250 mg a 500 mg (siempre cada 6 hs) fue muy efectivo como opción de tratamiento. Los autores plantean que el costo no es importante y proponen no usar metronidazol por no ofrecer ningún beneficio adicional. Concluyen que las altas dosis de vancomicina son altamente seguras y efectivas. Las limitaciones de este estudio más importante fueron el tamaño de la muestra y ser retrospectivo [205].

#### Tratamiento de infecciones por *C. difficile* (ICD) durante la neutropenia

Episodio	Tratamiento
Primer episodio	Vancomicina 125 mg 4 veces al día por 10 días (A-I). Alternativa metronidazol 500 mg 3 veces día por 10-14 días (D-II).
Primera recurrencia	Vancomicina en forma prolongada y pulsos: 125 mg 4 veces/día por 10-14 días y luego 2 veces /día por 7 días y luego 1 vez por día por 7 días. Posteriormente cada 2-3 días por 2-8 semanas. Alternativa: 125 mg 4 veces / día por 10 días. Se puede considerar conjuntamente con metronidazol.
Múltiples recurrencias / fulminante	Tratamiento parenteral o instilación local Vancomicina VO 500 mg cada 6 hs + metronidazol 500 mg cada 8 hs EV + vancomicina rectal. 500 mg en 100 ml de solución salina cada 6 hs) Tigeciclina 50mg cada 12 hs [206,207]

# Capítulo 4

## Infecciones fúngicas

sadi

## TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO Y DIRIGIDO EN ADULTOS (TEA-TDA)

---

Dr. José Cozzi, Dra. Rosana Jordán y Dr. Diego Torres.

### TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

El tratamiento empírico antifúngico (TEA) es aquel que se administra a pacientes neutropénicos que presentan fiebre persistente o recurrente luego de 4 a 7 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro. El fundamento para su indicación radica en la dificultad que conlleva el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) y la alta mortalidad que estas provocan ante el retraso en el inicio de la terapéutica.

El objetivo del TEA es tratar precozmente una IFI oculta y prevenir la aparición de una nueva [208].

En la década de los ochenta se efectuaron dos estudios prospectivos y aleatorizados de TEA. En el primero de ellos, Pizzo describe una menor frecuencia de IFI en los pacientes neutropénicos que recibían empíricamente anfotericina B desoxicolato (AMB-d) por persistencia de la fiebre al 7° día de tratamiento antibiótico, comparados con los que no recibían tratamiento antifúngico [209]. En el segundo estudio, realizado por la EORTC (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*), en el que los pacientes recibieron AMB-d o placebo después de 5 días de fiebre persistente, se observó una tendencia favorable hacia el uso empírico de AMB-d (menor persistencia de fiebre, de documentación de IFI y de mortalidad relacionada con la IFI), pero no hubo diferencias en la supervivencia [210]. Si bien estos dos estudios contaron con un pequeño número de pacientes y carecen de valor estadístico, fueron la base para la indicación del TEA (B-II) [71,208].

AMB-d fue durante muchos años el antifúngico de elección; sin embargo, su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas con la infusión han motivado la realización de estudios con nuevas drogas alternativas. Estos estudios no utilizaron como comparador placebo, sino otro antifúngico: AMB-liposomal (AMB-L) contra AMB-d [211,212]; AMB-d contra AMB-dispersión coloidal (AMB-DC) [213], AMB-L contra AMB complejo lipídico (AMB-CL) [214], itraconazol intravenoso y oral contra AMB-d [215], fluconazol contra AMB-d [216,217], voriconazol contra AMB-L [218] y AMB-L contra caspofungina [213]. Estos estudios mostraron que los fármacos comparados eran equivalentes para el TEA (A-I) (excepto en uno de ellos, donde el voriconazol (B-I) no alcanzó el criterio de no inferioridad al ser comparado con AMB-L) [218]. Sin embargo, no hay ningún estudio que haya demostrado que el TEA sea más eficaz que el placebo en reducir la frecuencia de IFI y la mortalidad [219].

### Indicaciones y momento de inicio del TEA

El TEA está dirigido a los pacientes neutropénicos entre el 4° y el 7° día de fiebre de origen desconocido persistente o recurrente, a pesar de estar recibiendo ATB de amplio espectro (B-II) [209,219].

### Duración del TEA

En pacientes con neutropenias prolongadas el TEA se debe mantener al menos dos semanas, siempre que no haya diagnóstico de infección fúngica (C-III).

### Eficacia del TEA

Formulaciones lipídicas de AMB, itraconazol, fluconazol y caspofungina son equivalentes a AMB-d para el TEA en cuanto a respuesta al tratamiento (A-I).

El fluconazol no estaría indicado en pacientes con neutropenia prolongada que recibieron previamente azoles, por el riesgo de aspergilosis invasiva. El voriconazol no fue aprobado por la FDA para esta indicación, dado que, como se mencionó previamente, en el estudio en que fue evaluado no logró demostrar la no inferioridad con respecto al comparador. Sin embargo, en dicho ensayo, dentro del grupo que recibió voriconazol hubo menor incidencia de IFI de brecha en pacientes con alto riesgo de presentar IFI (leucemias agudas refractarias y TCPH alogénicos).

Con respecto a las equinocandinas, revisiones sistemáticas mostraron que caspofungina fue superior en cuanto a supervivencia comparada con AMB-d, AMB-L, AMB-CL y voriconazol [220,221], a la vez que demostró mayor eficacia clínica en el tratamiento de las IFI basales[220].

### Antifúngicos de elección para TEA

1. Caspofungina endovenosa (A-I).
2. AMB-L endovenosa (A-I).
3. Alternativa en caso de no poder utilizar estas drogas: Voriconazol endovenoso (B-I).

**Nota:** Con respecto a AMB-d, dados sus efectos adversos y existiendo otras alternativas más seguras, la mayoría de las guías internacionales no recomiendan su uso.

### Dosis de los antifúngicos utilizados para TEA

Las dosis utilizadas varían según diferentes trabajos (véase Tabla I).

**Tabla I.** Dosis de antifúngicos

<b>AMB-L</b>	Dosis usual: 3 mg/kg/día EV Mucormicosis: 5 mg/kg/día EV IFI en SNC: 10 mg/kg/día EV
<b>AMB-CL</b>	5 mg/kg/día EV
<b>Caspofungina</b>	Dosis de carga (1° día): 70 mg EV Dosis de mantenimiento: 50 mg/día EV
<b>Micafungina</b>	100-150 mg/día EV
<b>Anidulafungina</b>	Dosis de carga (1° día): 200 mg EV Dosis de mantenimiento: 100 mg/día EV
<b>Voriconazol*</b>	Dosis de carga (1° día): 6 mg/kg cada 12 h EV Dosis de mantenimiento: 4 mg/kg cada 12 h EV 200 mg/cada 12 h oral después de 3 días EV
<b>Isavuconazol</b>	Dosis de carga: 200 mg c/8 h durante las primeras 48 h Dosis de mantenimiento: 200 mg/día EV/VO
<b>Posaconazol</b>	Dosis de carga: 300 mg c/12 h x 24 h EV/Tabletas VO. Dosis de mantenimiento: 300 mg/día EV/Tabletas VO.

(\*) IDSA y la Sociedad Internacional de Huésped Inmunocomprometido (ICHS) consideran al voriconazol como opción (nivel de evidencia B) ya que, si bien el trabajo no cumplió con criterios de no inferioridad, demostró una disminución significativa de la aparición de IFI durante el TEA[220].

### Seguridad de los antifúngicos utilizados para TEA

El fluconazol, la AMB-L, el itraconazol, la caspofungina y el voriconazol mostraron menos efectos adversos que la AMB-d, mientras que la caspofungina y el voriconazol exhibieron menos efectos adversos que la AMB-L (A-I).

En cuanto a la comparación de las diferentes formulaciones lipídicas de AMB, la AMB-L presentó menos efectos relacionados con la infusión y nefrotoxicidad que la AMB-CL. Esta última, a su vez, demostró menos nefrotoxicidad que la AMB-d, pero iguales efectos relacionados con la infusión (A-I).

## NUEVAS TENDENCIAS: TRATAMIENTO DIRIGIDO ANTIFÚNGICO (TDA)

Existen aspectos debatibles del TEA, uno de ellos es la sobreindicación de antifúngicos. Según diferentes trabajos, el riesgo de IFI oculta en pacientes neutropénicos que no reciben antifúngicos y que presentan fiebre persistente, es de 25 % a 30 %. Es decir que, de indicarse TEA, un 70 % a 75 % de los pacientes recibirán antifúngicos cuando en realidad no lo necesitan.

Por otro lado, la fiebre como único síntoma tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo para el diagnóstico de IFI. Además, los pacientes podrían estar afebriles, aun teniendo una IFI, porque reciben corticoides u otras terapias antifongocitarias, y de esta manera, si nos basamos en la estrategia de TEA, perderíamos la posibilidad de tratar a pacientes que sí lo necesitan.

Otros aspectos que han sido objeto de debate son: a) las variables utilizadas para evaluar la eficacia del TEA en los diferentes trabajos; b) el momento más apropiado para iniciar el TEA y su duración; d) el papel del TEA si se utiliza profilaxis antifúngica; y, e) las potenciales interacciones medicamentosas y los costos [222,223].

El mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados a IFI y la aparición de nuevos métodos para un diagnóstico temprano, tales como galactomananos (GM), PCR, 1,3-β-D-glucano y TC de alta resolución (TCAR), permitirían adoptar estrategias de tratamiento dirigido antifúngico (TDA), denominado por ciertos autores como “tratamiento preventivo, anticipado o guiado por diagnóstico” [224,225].

### Definición de TDA

Es el tratamiento antifúngico que se inicia en el paciente neutropénico con fiebre persistente o recurrente después del 5° al 7° día de tratamiento antibiótico de amplio espectro, cuando presenta biomarcadores positivos (GM o 1,3-β-D-glucano) en combinación con hallazgos clínicos y/o signos radiológicos.

### Objetivos del TDA

- Identificar y tratar a los pacientes en estadio temprano de la IFI.
- Limitar la terapia antifúngica sólo a pacientes con alto riesgo de IFI.

### Evidencia para la utilización del TDA

La TC de alta resolución (TCAR) permite diagnosticar de manera más precoz la IFI cuando se compara con la radiografía (Rx) de tórax y con la clínica. El inicio del tratamiento de la IFI en estadios tempranos, como por ejemplo cuando se observa signo del halo, mostró mejor respuesta (52% vs. 29%) y mayor supervivencia (71% vs. 53%) que al ser comenzado en estadios más tardíos [226]. Por otra parte, el valor predictivo negativo (VPN) de este signo es elevado en pacientes con alto riesgo de presentar IFI, sobre todo en neutropénicos.

El GM, la PCR y el 1,3-β-D-glucano en muestras de sangre, han sido utilizados para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar IFI. El GM es útil para descartar el diagnóstico de aspergilosis invasora (AI), dado su alto VPN en pacientes que no reciben antifúngicos dirigidos contra hongos filamentosos. Además, puede utilizarse para el diagnóstico confirmatorio de AI (VPP alto) cuando se realiza en el lavado broncoalveolar (LBA) [227,228].

Maertens y col., realizaron un estudio prospectivo no aleatorizado, no comparativo, que incluyó pacientes neutropénicos oncohematológicos con alto riesgo de IFI bajo profilaxis con fluconazol. Sólo se les administró AMB-L a los que reunían ciertos criterios: pacientes con dos o más GM positivos consecutivos, o con TC sugestiva de IFI, o con resultados positivos en los cultivos o en la evaluación microscópica para hongos. Los resultados de este estudio demostraron, que utilizando esta estrategia, se logró diagnosticar el total de las AI, se inició el tratamiento temprano en casos no sospechados clínicamente (7,3%) y hubo una reducción significativa en el uso de antifúngicos (78%); sin embargo, no se lograron detectar otras IFI diferentes de la AI [229].

Distintos estudios prospectivos aleatorizados han comparado el TEA contra el TDA. En un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, en pacientes oncohematológicos, Cordonnier y col., compararon el TEA con el

uso de TDA (basado en datos clínicos, estudios radiológicos o GM), y observaron una mayor incidencia de IFI probadas y probables (9,1% vs. 2,7%) y menor uso de antifúngicos (39,2 % vs. 61,3 %) en el TDA, pero sin diferencias en la mortalidad [230].

Hebart y col., realizaron un trabajo aleatorizado y controlado en TCPH en el que compararon el TEA vs. el TDA. El primero consistió en la administración de AMB-L con fiebre recurrente o persistente; el segundo estuvo basado en la detección de dos PCR panfúngicas positivas o una PCR y síntomas clínicos. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la incidencia de IFI, ni en la mortalidad, pero sí se encontró más uso de AMB-L en el grupo que recibió TDA [220,231].

Pagano y col., compararon el TEA con el TDA. Se trató de un estudio prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, realizado en Italia. Este demostró que el TEA disminuye la incidencia de IFI (7,4% vs. 23,7%) y la mortalidad atribuible a esta causa (7,1% vs. 22,5%) en pacientes neutropénicos febriles con enfermedad oncohematológica. Este trabajo ha sido cuestionado por tener sesgos en su diseño [232].

Otros estudios no aleatorizados de TDA utilizando diferentes criterios clínicos, radiológicos y/o microbiológicos sugieren que el TDA es seguro y que la administración de antifúngicos es más reducida cuando se compara con el TEA [233–236].

Morrissey y col., publicaron un ensayo prospectivo, randomizado, evaluando TEA vs. TDA (guiado por biomarcadores tales como GM y PCR para *Aspergillus*, más TC) comenzando tratamiento antifúngico únicamente en caso de IFI probadas o probables. Este estudio demostró mayor diagnóstico de IFI (AI) y menor uso de antifúngicos en el grupo de TDA, de manera estadísticamente significativa, con similar mortalidad entre ambas ramas de tratamiento [237].

Kanda y col., en un ensayo aleatorizado multicéntrico de TEA vs. TDA guiado por el cálculo de c-D-Index de neutrófilos (área sobre la curva de neutrófilos durante neutropenias profundas y prolongadas) más la utilización de biomarcadores (GM y 1,3-β-D-Glucano) y TC de tórax, demostraron que los pacientes bajo TEA presentaron IFI probadas/probables en 0,5% vs. 2,5% en el grupo con TDA, con similar mortalidad entre ambas ramas de tratamiento. Se documentó, además, menor uso de antifúngicos en los pacientes que recibieron TDA y mayor eficacia de la estrategia en aquellos que recibieron fluconazol como profilaxis antifúngica primaria [238]. En el análisis posterior del subgrupo de pacientes de alto riesgo de IFI (leucemias agudas que recibían QMT de inducción y receptores de TCPH alogénicos) el uso de micafungina tanto en TEA como TDA demostró eficacia terapéutica similar, sin diferencias significativas en la sobrevida global entre ambos grupos [239].

Recientemente, Maertens y col., en un ensayo prospectivo y randomizado, evaluaron la no inferioridad del TDA (guiado por GM dos veces por semana más TC de tórax) comparado con TEA, en pacientes de alto riesgo de IFI (leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos con QMT de inducción y receptores de TCPH alogénicos). Ambos grupos de pacientes recibieron profilaxis antifúngica primaria con fluconazol y el antifúngico utilizado tanto para TEA como para TDA fue caspofungina. No hubo diferencias significativas en la incidencia de IFI con el uso de TDA comparado con TEA (7,7% vs 6,6%, respectivamente), demostrando, sin embargo, menor uso de antifúngicos en el TDA respecto a TEA (27% vs 63%,  $p < 0.001$ ). La sobrevida global de los pacientes fue similar en ambas ramas de tratamiento, confirmando la no inferioridad del TDA [240].

Conclusiones acerca de la evidencia de utilización de TDA:

- No en todos los trabajos se utilizan los mismos criterios clínicos, radiológicos o de biomarcadores para iniciar el TDA.
- La mayoría de los trabajos prospectivos aleatorizados, así como también una revisión sistemática recientemente publicada demuestran más IFI documentada y menor uso de antifúngicos en el TDA, sin diferencias significativas en la mortalidad global temprana, siendo costo-efectivo si el beneficio de la sobrevida se mantiene a largo plazo, comparado con el TEA (A-I) [237,240–243].

## ASPECTOS A EVALUAR PARA DECIDIR UTILIZAR TEA O TDA

Para decidir la mejor estrategia hay que evaluar:

1. La posibilidad de realizar TC y GM (medidos dos a tres veces por semana, con disponibilidad rápida de los resultados).
2. La gravedad del estado clínico del paciente: ¿se encuentra hemodinámicamente estable o inestable?
3. La profilaxis antifúngica: ¿recibe profilaxis?, ¿es ésta activa frente a hongos filamentosos o frente a *Candida spp.*?
4. El foco de infección: ¿pulmón?, ¿piel?, ¿sistema nervioso central?, ¿sinusal?, ¿gastrointestinal?
5. La epidemiología de la IFI en cada centro.

## ESCENARIOS PROPUESTOS PARA INICIAR TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

En el paciente neutropénico febril de alto riesgo con persistencia de la fiebre entre 5° y 7° día de tratamiento antibiótico o recaída de la fiebre:

### ESCENARIO 1

Si su centro no cuenta con la posibilidad de realizar TC y/o determinación de biomarcadores (GM), se recomienda el TEA[208,213,218,220,221,238,243,244].

#### Antifúngico:

- Elección: **Caspofungina EV.**
- Alternativa: **AMB-L EV.**

### ESCENARIO 2

Paciente hemodinámicamente inestable, con profilaxis antifúngica primaria con fluconazol o sin ella, aunque el GM y la TCAR sean negativos. Como conducta se recomienda el TEA.

#### Antifúngico:

- Elección: **Caspofungina EV.**
- Alternativa: **AMB-L EV.**

**Comentario:** se indica TEA, ya que en el paciente hemodinámicamente inestable, debemos considerar el riesgo de candidemia e iniciar tratamiento empírico[170,208,220,221,238,240,243,245].

### ESCENARIO 3

El paciente no recibe profilaxis antifúngica primaria, el GM y la TC son negativos, pero presenta mucositis oral o intestinal grave, uso de catéter venoso central y antibióticos de amplio espectro. Como conducta se recomienda el TEA.

#### Antifúngico:

- Elección: **Caspofungina EV.**
- Alternativa: **AMB-L EV.**

**Comentario:** se indica TEA debido al alto riesgo de candidemia en este escenario clínico [170,213,218,220,238,240,243–246].

## ESCENARIO 4

El paciente recibe profilaxis antifúngica primaria con fluconazol y está hemodinámicamente estable. El GM y la TC son negativos, pero presenta mucositis oral o intestinal severa, uso de catéter venoso central y cultivos de vigilancia micológicos negativos. Como conducta se recomienda continuar la profilaxis con fluconazol y hacer monitoreo periódico con datos clínicos, GM y TC (para evaluar la aparición de IFI de brecha).

## ESCENARIO 5

Paciente con profilaxis antifúngica primaria con fluconazol o sin ella, con TC negativa y GM positivo (evaluar curva y probabilidad pretest). (VPP alto IFI/AI en poblaciones de alto riesgo tales como LMA/TCPH).

### Antifúngicos:

- Elección: **Voriconazol EV.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o AMB-L EV.**

**Comentario:** por AI probable (biomarcadores +/- TC)[170,247–251].

## ESCENARIO 6

Paciente con profilaxis antifúngica primaria con fluconazol o sin esta

1. TC tórax y GM en suero y/o LBA positivos

### Antifúngico:

- Elección: **Voriconazol EV.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o AMB-L EV.**

**Comentario:** por AI probable. Menos frecuente, fusariosis [170,247–256].

2. TC tórax positiva con halo reverso, presencia de 10 o más nódulos, con derrame pleural y sinusitis concomitante, y GM en suero y LBA negativos.

### Antifúngico:

- Elección: **AMB-L EV.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o (AMB-L EV + Caspofungina EV).**

**Comentario:** diagnóstico presuntivo de infección causada por mucorales [170,252,257–263].

## ESCENARIO 7

Profilaxis antifúngica primaria con voriconazol o posaconazol o itraconazol y TC de tórax positiva:

1. GM en suero y/o LBA positivos; o directo con hifas hialinas septadas ramificadas en ángulo agudo:

### Antifúngico:

- Elección: **AMB-L EV o (AMB-L EV + caspofungina EV) o (AMB-L EV + Isavuconazol EV)** [252,255,256,262,264–269].
- Alternativa: **Voriconazol EV + Equinocandinas EV** (Anidulafungina o Caspofungina) si los niveles de voriconazol plasmáticos durante la profilaxis eran bajos y se asume que la IFI de brecha se debe a otra causa, y no por resistencia a azólicos [212,270].

**Comentario:** para cobertura contra IFI de brecha: AI probable, menos frecuentemente Fusariosis.

2. GM en suero y/o LBA negativos, o directo con hifas no septadas ramificadas en ángulo recto.

**Antifúngico:**

- Elección: **AMB-L EV\* o (AMB-L EV + Isavuconazol EV).**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o (AMB-L EV + caspofungina EV)\*** en casos refractarios al tratamiento con AMB-L[170,257,260–264,266–268,271].

**Comentario:** para cobertura contra mucorales\*

## ESCENARIO 8

Profilaxis con voriconazol o posaconazol o itraconazol y TC de tórax negativa

1. Si la medición de los niveles plasmáticos del antifúngico detecta valores adecuados, la conducta es continuar con igual profilaxis.
2. Si los niveles del antifúngico son inadecuados, la conducta es:

**Antifúngico:**

- Elección: **AMB-L EV o Caspofungina EV**[213,218,244].
- Alternativa: aumentar la dosis del antifúngico utilizado para profilaxis

## ESCENARIO 9

Paciente con sinusitis

**Con profilaxis antifúngica primaria con fluconazol o sin esta:**

1. GM en sangre positivo y TC senos paranasales con sinusitis:

**Antifúngico:**

- Elección: **Voriconazol EV.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o AMB-L.**

**Comentario:** Al sinusal probable[170,247–251].

2. GM en sangre negativo y TC senos paranasales con sinusitis:

**Antifúngico:**

- Elección: **AMB-L EV\***
- Alternativa: **Isavuconazol EV o (AMB-L EV + caspofungina EV)** [170,252,257,260,263,264].

**Comentario:** para cobertura contra mucorales\*

**Paciente con profilaxis antifúngica primaria con voriconazol o posaconazol: TC senos paranasales con sinusitis y GM en sangre negativo.**

**Antifúngico:**

- Elección: **AMB-L EV\* o (AMB-L EV + Isavuconazol EV)**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o AMB-L EV + caspofungina EV** [170,252,257,260,263–268].

**Comentario:** para cobertura contra mucorales\*

En todos los casos de sinusitis, se debería obtener muestras para estudios microbiológicos y para control del foco, siempre y cuando las condiciones clínicas permitan realizar el procedimiento endoscópico rinosinusal.

## ESCENARIO 10

Lesiones focales del sistema nervioso central (SNC):

**Paciente con profilaxis antifúngica primaria con fluconazol o sin esta: GM positivo en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR):**

### Antifúngico

- Elección: **Voriconazol EV o (Voriconazol EV + AMB-L EV).**
- Alternativa: **AMB-L EV o Isavuconazol EV.**

**Comentario:** AI de SNC probable [170,251,268,272–274].

**Paciente con profilaxis antifúngica primaria con voriconazol o posaconazol con GM positivo o negativo en suero o LCR:**

### Antifúngico:

- Elección: **AMB-L EV\* +/- voriconazol EV empírico\*\* .**
- Alternativa: **Isavuconazol EV +/- AMB-L EV .**

**Comentario:** cobertura para mucorales\*, *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp.\*\* [170,252,255,256,261–269,271–275]

## ESCENARIO 11

Lesiones en piel:

**Paciente con profilaxis antifúngica primaria con fluconazol o sin ella:**

1. TC de tórax negativa, GM negativo y punción o biopsia de lesiones de piel con levaduras en examen directo.

### Antifúngico:

- Elección: **Caspofungina EV o Micafungina EV o Anidulafungina EV.**
- Alternativa: **AMB-L EV.**

**Comentario:** sospecha de *Candida* sp. resistente a fluconazol [170,245,246].

2. TC de tórax negativa, GM negativo y punción o biopsia de lesiones de piel con examen directo negativo.

### Antifúngico:

- Elección: **Voriconazol EV +/- AMB-L EV.**
- Alternativa: **AMB-L EV +/- Voriconazol EV.**

**Comentario:** sospecha de *Fusarium* spp. Menos frecuentemente *Scedosporium* spp [252,254–256,271,275].

**Paciente con profilaxis antifúngica primaria con voriconazol o posaconazol:**

1. TC de tórax positiva, GM positivo o negativo, sinusitis +/- lesiones focales en SNC +/- hemocultivos positivos para hongos miceliales:

### **Antifúngico:**

- Elección: **AMB-L EV +/- voriconazol EV o AMB-L EV +/- Isavuconazol EV.**

**Comentario:** se sospecha *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o raramente *Aspergillus* spp. (por frecuencia) [247,252,254,256,261,262,267–269,271–273,275].

## **ESCENARIO 12**

Paciente bajo profilaxis antifúngica primaria con equinocandinas:

1. TC de tórax negativa, GM negativo, +/- cuadro abdominal agudo con sospecha de candidiasis diseminada crónica o candidiasis invasiva o candidemia o hemocultivos positivos para levaduras:

### **Antifúngico:**

- Elección: **AMB-L EV +/- Voriconazol EV (sospecha *Trichosporon* spp).**
- Alternativa: **Voriconazol EV o Isavuconazol EV** [170,245,246,276–279].

2. TC de tórax positiva, GM positivo en suero o LBA:

### **Antifúngico:**

- Elección: **Voriconazol EV +/- AMB-L.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o AMB-L** [170,247–251,265–267]

**Comentario:** Al probable.

3. TC de tórax positiva, GM negativo en suero y/o LBA:

### **Antifúngico:**

- Elección: **Voriconazol EV +/- AMB-L.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o AMB-L.**

**Comentario:** Al posible, menos frecuentemente mucormicosis [170,247–252,260,264–267].

## **ESCENARIO 13**

Paciente bajo profilaxis antifúngica primaria con AMB-L:

1. TC de tórax negativa, GM negativo y cuadro abdominal agudo con sospecha de candidiasis diseminada crónica o candidiasis invasiva o candidemia o hemocultivos positivos para levaduras:

### **Antifúngico:**

- Elección: **(Caspofungina EV o Micafungina EV o Anidulafungina EV) +/- Voriconazol EV (sospecha *Trichosporon* spp.)** [170,213,218,244–246,279,280].

2. TC de tórax positiva, GM positivo y/o negativo en suero o LBA:

### **Antifúngico:**

- Elección: **Voriconazol EV.**
- Alternativa: **Isavuconazol EV o Voriconazol + Equinocandina (Anidulafungina/Caspofungina).**

**Comentario:** Al probable/posible. Menos frecuentemente Fusariosis [247,248,250–256,265–270].

## CONCLUSIONES:

La estrategia de TEA basado solo en la persistencia de fiebre o recaída de aquella durante la neutropenia continúa siendo una práctica aceptada, dado el diagnóstico subóptimo de IFI.

El TDA podría reemplazar el uso de TEA solo si el paciente está hemodinámicamente compensado, bajo profilaxis con fluconazol, y no hay retraso en los resultados de los métodos diagnósticos utilizados (TC y biomarcadores).

El TDA puede ayudar a la suspensión precoz del TEA teniendo en cuenta los resultados de los métodos diagnósticos y el estado clínico del paciente.

No existe un único antifúngico de elección para TDA o TEA, este debe individualizarse en cada paciente considerando el riesgo de IFI, la exposición previa a antifúngicos, las interacciones medicamentosas, la toxicidad y los costos.

## INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS (IFI) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATO-ONCOLÓGICOS

---

Dra. Andrea Mónaco, Dra. Carolina Eppelbaum y Dr. Santiago López Papucci.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños con enfermedades hemato-oncológicas y con TCPH. La mayor sobrevida de estos pacientes, asociada a nuevos tratamientos de la enfermedad de base, ha hecho más frecuente la aparición de estas infecciones, que actualmente cuentan con mejores opciones para su tratamiento y prevención.

Existen diferencias en relación a la población adulta con similar patología infecciosa, fundamentalmente de tipo epidemiológicas (los niños no presentan las mismas enfermedades de base, siendo diferente el pronóstico y tratamiento), diagnósticas (la validez de los métodos que se utilizan pueden diferir en niños y en adultos), y terapéuticas[281]. En relación a esto último, las drogas utilizadas para el tratamiento y profilaxis presentan una farmacocinética y farmacodinamia diferente en los niños, con escasez de estudios de fase III. En muchos casos, las recomendaciones se realizan en base a los estudios efectuados en adultos, extrapolando sus resultados a la población pediátrica.

Debido a la gravedad de estas infecciones y la gran morbilidad asociada a las mismas, el objetivo primordial debe ser, en todos los casos, lograr un diagnóstico precoz junto con un rápido inicio del tratamiento antifúngico.

### EPIDEMIOLOGÍA

#### I. Incidencia:

La incidencia de infecciones fúngicas va a depender de la epidemiología de cada institución, de patología de base de los pacientes y del uso o no de profilaxis antifúngica[282]. En un estudio en pacientes oncológicos pediátricos que no recibían profilaxis antifúngica se estimó una incidencia del 2,9 % al 7,8 %[283]. Dentro de los patógenos más frecuentes se encuentran *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus* con mayor frecuencia). Por otra parte, en los últimos años se ha observado una tendencia al aumento de los casos de infección por filamentos diferentes de *Aspergillus* spp., tales como *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y Mucorales). Del mismo modo en relación a las candidemias, aunque *C. albicans* sigue siendo una de las especies más frecuentemente aislada, se observa un aumento de las infecciones por *C. no albicans*, entre ellas *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, asociadas las primeras al uso de catéteres EV[284]. En ese sentido, en un estudio realizado en el

Hospital Juan P. Garrahan, en el que se incluyeron 124 casos de IFI, se observó predominio de *Aspergillus* spp. y especies de *Candida* no *albicans* (a predominio de *C. tropicalis*), seguido de *Fusarium* spp. Las infecciones por mucorales presentaron una baja prevalencia[285].

## 2. Mortalidad asociada a IFI:

Las IFI son una de las principales causas de mortalidad por causa no oncológica. En el caso de *Candida* spp., se ha reportado una tasa de diseminación a sitios secundarios del 10 % al 20 %, con una mortalidad estimada del 10 % al 25 %, la cual se acerca al 50 % cuando el paciente ingresa a UCI[286,287]. En el caso de las infecciones por hongos filamentosos la mortalidad es más elevada (20 % a 50 %), dependiendo de la extensión de la infección y de la severidad de la inmunosupresión, con altas tasas de mortalidad en niños con TCPH alogénico[288,289].

## 3. Factores de riesgo de adquisición de IFI en pediatría:

Existen múltiples factores asociados a un riesgo aumentado de adquirir una IFI. Sin embargo, no en todas las patologías hemato-oncológicas el riesgo es similar, considerándose el riesgo alto cuando supera el 10%. En una revisión sistemática[290], que incluyó 22 trabajos, las siguientes variables fueron asociadas con alto riesgo de IFI:

- a. La enfermedad de base: coincidente con otras publicaciones, se observó que la LMA presenta mayor riesgo que la LLA.
- b. La quimioterapia: en el caso de las LLA el riesgo aumenta cuando los pacientes reciben un régimen quimioterápico de inducción intensiva o de recaída. En el caso de los pacientes con TCPH, el riesgo es mayor en alogénicos, sobre todo en aquellos cuyo motivo de trasplante fue la aplasia de médula ósea idiopática o la anemia de Fanconi.
- c. La neutropenia prolongada y profunda (> 10 días con <100 neutrófilos).
- d. Dosis altas de corticoides administradas en forma prolongada (las dosis variaron según los trabajos analizados).
- e. Tanto la EICH crónica como aguda se asociaron a riesgo incrementado de IFI.
- f. La edad: podría jugar un rol en el riesgo de IFI, ya sea por sí misma o por los otros factores asociados a ella. Se observó en la revisión sistemática que el riesgo de IFI se encuentra aumentado a partir de los 7,5 a 10 años de edad.

## DIAGNÓSTICO

### 1. Síntomas y signos clínicos en pediatría:

La clínica es totalmente inespecífica. En el caso de la candidiasis sistémica aguda la fiebre suele estar presente con poca repercusión inicial en el estado general, para luego evolucionar con signos y síntomas de sepsis. En algunas series, el 30% de las candidemias fueron asociadas a infección del catéter[291]. Sin embargo, el foco más frecuente en pacientes hemato-oncológicos es el tracto gastrointestinal. La disrupción de su mucosa debido a la quimioterapia junto con el uso previo de antimicrobianos genera el ambiente propicio para la invasión de *Candida* spp. a la circulación mesentérica. La diseminación posterior va a manifestarse de acuerdo a los focos clínicos, siendo los siguientes los más frecuentes en estos pacientes[292]:

- Candidiasis diseminada aguda: fallo multiorgánico, émbolos sépticos en piel.
- Endoftalmítis (lesiones coriorretinianas y vítreas).
- Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica): fiebre persistente, en ocasiones dolor abdominal (poco frecuente en niños)[293]. Los hallazgos por imágenes suelen observarse luego de superado el episodio de neutropenia.

La endocarditis candidiásica es una entidad muy poco frecuente, oculta inicialmente, pero de evolución letal en caso de no realizarse un diagnóstico precoz. Se encuentra asociada al uso prolongado de antibióticos y de catéteres de larga permanencia.

En el caso de las infecciones por hongos filamentosos, la fiebre persistente, en el contexto de neutropenia prolongada, es el síntoma cardinal. La afectación pulmonar suele ser un hallazgo en la TC de tórax, como así también, en algunos casos, la ocupación de los senos paranasales. Es fundamental la evaluación directa del septum y cornetes nasales, junto con el paladar, para descartar en forma precoz la presencia de lesiones. La progresión de la infección rinosinusal puede presentar como manifestaciones clínicas la obstrucción nasal, dolor facial, epistaxis y fiebre persistente[294]. Por otra parte, en caso de infección invasiva por hongos filamentosos, debe descartarse el compromiso del sistema nervioso central, ya que en un tercio de los casos el compromiso puede ser asintomático [295].

Cabe mencionar que, en el caso de los mucorales, estos se pueden propagar de manera contigua, y afectar así otros órganos y tejidos. Del mismo modo pueden invadir la piel y tejidos blandos en forma secundaria a un traumatismo[296].

## **2. Exámenes complementarios. ¿Cómo establecer el diagnóstico de IFI en niños?**

Establecer el diagnóstico representa un desafío, debido a la baja rentabilidad de los cultivos y a la dificultad que implica obtener una muestra para análisis histológico. En relación a esto, los hemocultivos sólo son positivos en el caso de las levaduras (sensibilidad del 50%) y de algunos hongos filamentosos como *Fusarium* spp. Por otra parte, se estima que en los niños la sensibilidad de la broncoscopia es menor al 50%[297]. Es por ello que *The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group* (EORTC) y *The National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group* (MSG)[298], establecieron criterios diagnósticos de IFI. Estos criterios son aplicables tanto a población adulta como pediátrica[299], siendo la validez de los métodos convencionales de diagnóstico (estudios histopatológicos y microbiológicos) similar en ambas poblaciones. Sin embargo, debe aún establecerse en pediatría la validez y utilidad de otros procedimientos, tales como el dosaje de biomarcadores y las determinaciones de PCR fúngicas, así como también de algunos estudios por imágenes[281].

### **2.1 Biomarcadores: uso de galactomananos (GM) para el diagnóstico de AI:**

Los GM son polisacáridos presentes en la pared de *Aspergillus* spp. y que se detectan, mediante un test de ELISA, durante la replicación del mismo. La principal ventaja que presenta su detección es la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz, previo a la aparición de síntomas y/o de lesiones tomográficas. En una revisión sistemática y meta-análisis[300] de biomarcadores y PCR fúngica en pacientes pediátricos con cáncer y TCPH, se observó, que al igual que en un estudio similar realizado en adultos[301], la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) fueron altamente variables tanto para su uso como *screening*, o como método diagnóstico en el caso de pacientes sintomáticos (sensibilidad global: 81% [69-89%], especificidad global 88% [75-95%]). Sin embargo, en ambas poblaciones, el valor predictivo negativo (VPN) fue alto y con un rango estrecho (85-100%)[298,299].

Por lo cual se recomienda:

- Realizar 2 veces por semana dosaje en sangre de GM (recomendación A-II) como método de *screening* en niños con alto riesgo de presentar IFI. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes que se encuentran bajo profilaxis con agentes activos contra hongos filamentosos la utilidad del dosaje es menor, por lo cual se desaconseja el mismo[302].
- Realizar dosaje de GM en sangre, para diagnóstico, en pacientes con síntomas compatibles con AI (NF prolongada y/o lesiones en TC de tórax) (A-II).
- No debe solicitarse el dosaje de GM en sangre en pacientes no neutropénicos.

En cuanto a los puntos de corte de los GM, estos van a depender de la muestra obtenida.

En muestras de sangre, al igual que en la población adulta, se considera positivo un valor  $\geq 0,5$ [281,282,303] (B-II). Una de los limitantes más importantes de los GM en pediatría es que presentan una mayor tasa de falsos positivos que la observada en adultos (10 - 44% en niños vs 3- 10% en adultos)[303,304]. Los falsos positivos se pueden producir por diversos factores, entre ellos, la mucositis que puede favorecer el pasaje del tracto digestivo a la sangre de los mananos provenientes de algunos productos lácteos. A su vez, el uso de piperacilina-tazobactam estuvo asociado a reacciones cruzadas, que más recientemente, se evitaron tras realizarse cambios en su fabricación. Otras causas de reacciones cruzadas son las infecciones por otros hongos, tales como *Penicillium chrysogenum*, *P. digitatum*, *Rhodotorula rubra*, *Paecilomyces variotii* y *Fusarium* spp.[91]. En algunos estudios pediátricos se plantea el uso de puntos de corte más altos de GM para disminuir la tasa de falsos positivos[305,306].

En muestras respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA) se considera positivo un valor  $\geq 1$  (recomendación A-II)[307]. Se recomienda su uso en forma combinada con GM seriados en suero. El LBA se convierte en una importante herramienta diagnóstica en niños con sospecha de AI, cuando se le suma la detección de GM, teniendo en cuenta que la broncoscopia presenta un bajo rédito microbiológico e histopatológico. Los estudios realizados tanto en niños como en adultos sugieren que los GM en LBA presentan mayor sensibilidad (82%) y VPP (82%) que en sangre[308].

En LCR el punto de corte de positividad de GM no está aún definido. Podría considerarse positivo un valor  $\geq 1$ [307,309].

## **2.2 Biología molecular: uso de PCR para el diagnóstico de AI:**

Es un método aún no estandarizado de diagnóstico. Se recomienda su uso sobre todo en muestras de LBA y tejidos (A-II), combinada con métodos convencionales y con detección de GM. No es tan clara su utilidad en muestras de sangre (sensibilidad 0 -100%, especificidad: 36 -73%, VPP 0-71%, VPN 88-100%). En un estudio, la combinación de GM y PCR en sangre presentó para el diagnóstico de AI una sensibilidad de 98%, especificidad de 89%, VPP de 97% y VPN de 90%[310]. No hay recomendaciones para su uso como screening debido a la variabilidad de datos de los diferentes estudios realizados [299].

### **Interpretación de los resultados de GM y PCR para el diagnóstico de AI:**

Debe tenerse en cuenta que una buena metodología diagnóstica requiere un alto VPP, y tanto los GM como las PCR presentan un VPP bajo y variable, por lo cual en muchos casos son poco útiles por sí mismas como herramientas diagnósticas en esta población. Por otra parte, un buen método de screening requiere un alto VPN. Los GM presentan un alto VPN, pero son solo útiles para descartar AI, pudiendo el paciente presentar infección por otros hongos filamentosos, que no serían detectados por esta metodología. Por otra parte, debe considerarse que es alto el porcentaje de detección de GM falsos positivos en pediatría y que no pueden interpretarse los resultados en caso de que el paciente no esté neutropénico o de que reciba profilaxis contra filamentosos. Es por todo esto que, tanto los GM como las PCR, deben interpretarse dentro del contexto clínico y en conjunto con los resultados de otros exámenes complementarios solicitados al paciente. Por otra parte, para el diagnóstico es de utilidad la combinación tanto de PCR como de GM en muestras de LBA, combinadas con detección de GM seriados en sangre.

## **2.3 Búsqueda de focos profundos y estudios por imágenes:**

En el caso de niños sintomáticos (NT febril prolongada) se sugiere descartar IFI, mediante la búsqueda en los focos más habituales de infección.

El fondo de ojos, el ecocardiograma y las imágenes abdominales permiten fundamentalmente descartar infecciones por *Candida* spp.

La ecografía es de primera elección de niños, para la búsqueda de lesiones hepato-esplénicas y renales, ya que no irradia al paciente ni requiere sedación[91,311] (A-II). Es fundamental el uso de un transductor lineal de alta resolución para que las lesiones no pasen desapercibidas. Tanto la ecografía como la TC abdominal permiten el diagnóstico de lesiones  $> 1$  cm, las cuales son habitualmente más evidentes una vez superado el episodio de neutropenia. Por otra parte, debido a que la RMN presenta mayor sensibilidad para detectar lesiones hepato-esplénicas, se sugiere reservarla para casos de fiebre persistente sin un

foco clínico claro ni lesiones evidentes por ecografía.

Por otra parte, la TC de pulmón y la evaluación otorrinolaringológica (ORL) son fundamentales para la detección de infecciones por filamentos fúngicos.

En relación a la TC de tórax, hay lesiones que son altamente sugestivas de IFI, descritas fundamentalmente en adultos, adolescentes y niños mayores. Inicialmente, con la angioinvasividad se observan nódulos rodeados de áreas en vidrio esmerilado (signo del halo), que a las 2 o 3 semanas, junto con la recuperación de los PMN y el tratamiento antifúngico adecuado, se observan como lesiones con signo del aire creciente, las cuales corresponden a áreas de necrosis que se separan del resto del parénquima y que se interpretan como recuperación de la infección[312]. Estas lesiones no son tan comunes en niños pequeños, sobre todo en menores de 5 años, donde las lesiones son inespecíficas[313]. En un trabajo pediátrico los hallazgos más frecuentes fueron los nódulos (34%), mientras que sólo el 11% tuvo el signo del halo y el 2% el signo del aire creciente[314].

Debido al rol fundamental que cumple la TC de pulmón en el diagnóstico precoz de la IFI, se recomienda la realización de la misma en niños con alto riesgo de IFI luego de las 92 h de NF o frente a la presencia de síntomas focales respiratorios (A-II).

Por otra parte, debido a que los hallazgos típicos de IFI son infrecuentes, frente a los hallazgos inespecíficos deben solicitarse nuevos estudios diagnósticos junto con el inicio del tratamiento antifúngico (A-II).

En relación a la valoración ORL, la TC de senos paranasales es poco específica en la población pediátrica, por lo cual solo se recomienda la realización de TC frente a la presencia de signos o síntomas rinosinusales, por lo cual no debe solicitarse de rutina (B-III).

La evaluación endoscópica aporta mayor información que la TC sobre la extensión de la infección (palidez o necrosis del septum y cornete inferior y medio)[97,294].

Cabe destacar que debido a que en un tercio de los pacientes con IFI pulmonar puede presentarse en forma asintomática compromiso de SNC, se recomienda realizar en dichos casos RMN de SNC (B-II)[295].

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA:

Están bien establecidas las patologías que presentan un mayor riesgo de IFI. Es en estos casos, en los que el riesgo supera el 10%, donde la profilaxis ha demostrado ser beneficiosa. En una revisión sistemática se observó que, la profilaxis antifúngica reduce la IFI probada o probable (RR 0,47; IC 95% 0,36-0,60;  $p=0.00001$ ), la infección diseminada por levaduras probada o probable (RR 0,31; IC 95% 0,22-0,44;  $p=0.00001$ ) y la mortalidad asociada a infección fúngica (RR 0,57; IC 95% 0,40-0,81;  $p=0.002$ ), en comparación con pacientes que no reciben profilaxis [315].

Es por ello que se recomienda indicar profilaxis antifúngica primaria en pacientes con LMA, LLA de reciente diagnóstico o con recaída de la enfermedad y alto riesgo de IFI (neutropenia y corticoterapia prolongadas), TCPH alogénico (*preengraftment* y pacientes en tratamiento por EICH) y aplasia medular severa (A-II).

Cabe destacar que la profilaxis antifúngica debe estar acompañada de medidas de control del ambiente hospitalario para prevenir brotes de IFI por hongos filamentosos. Es fundamental que las habitaciones de los pacientes de alto riesgo sean independientes del resto del hospital y que cuenten con climatización continua y filtrada a través de filtros HEPA, junto con un adecuado manejo de las presiones (presión positiva) y de los recambios de aire. A su vez, es recomendable realizar una evaluación multidisciplinaria de las medidas de protección a tomar en caso de realizarse construcciones, junto con la realización de estudios periódicos de la concentración de esporas en el aire para poder así detectar aumentos significativos de las mismas. (A-I)[316]

### I. Antifúngicos para profilaxis primaria en pediatría:

La elección del tipo de antifúngico va a depender de la epidemiología local, de la edad del paciente, de las posibles interacciones y de la toxicidad asociada. Cabe destacar que, en la revisión sistemática mencionada previamente[315], cuando se comparó la profilaxis con agentes activos contra infecciones por filamentos

versus fluconazol, se observó que las drogas activas contra filamentos redujeron en forma significativa las IFI probadas o probables, las infecciones por filamentos fúngicos y AI, junto con la mortalidad asociada a IFI.

Sin embargo, en instituciones que presenten muy bajo riesgo de infecciones por filamentos, la profilaxis con fluconazol podría ser una opción.

Se recomienda en instituciones con alto riesgo de infección por hongos filamentosos indicar profilaxis antifúngica con drogas activas contra filamentos (A-II), siendo de elección las equinocandinas y los azoles (A-II). Ver tabla I.

**Tabla I:** drogas recomendadas para la profilaxis primaria antifúngica:

<b>Droga</b>	<b>Actividad antifúngica</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Comentarios</b>
Fluconazol	Levaduras	A-II: • Leucemia • TCPH alogénico <i>preengraftment</i> D: • TCPH alo <i>postengraftment</i>	Instituciones con baja incidencia de infecciones por filamentos
Posaconazol	Levaduras/ filamentos	A-II	>13 años: tabletas de liberación prolongada 1 mes a 12 años: suspensión oral Dosaje: $\geq 0,7$ mg/l
Itraconazol	Levaduras/ filamentos	B-II	> 2 años (no aprobado en < 18 años) Dosaje: $\geq 0,5$ mg/l
Anfotericina Liposomal	Levaduras/ filamentos	B-II	No aprobada para profilaxis Alternativa frente a intolerancia a azoles
Voriconazol	Levaduras / filamentos	B-II	No aprobado en < 2 años Dosaje: 1 – 5 mg/l
Micafungina	<i>Candida / Aspergillus</i>	B-II	No disponible en el país
Caspofungina	<i>Candida / Aspergillus</i>	B-II	Posible opción como profilaxis [317,318]

Adaptado de: Groll AH y col[281] y Lehrnbecher T y col [315].

## TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

### I. Tratamiento empírico vs. dirigido:

Se recomienda el tratamiento antifúngico empírico frente a episodios de NF prolongada (> 96 h) o de recurrencia de la fiebre dentro del mismo episodio de neutropenia, en niños con alto riesgo de IFI. El tratamiento podrá suspenderse una vez superado el episodio de NTP y en ausencia de sospecha o confirmación de IFI (estudios de foco profundo sin hallazgos compatibles) (B-II).

La indicación de tratamiento empírico precoz se sustenta en la dificultad en arribar en forma rápida y certera al diagnóstico de IFI y a la alta morbimortalidad asociada a este tipo de infecciones. El antifúngico a elegir va a depender de la profilaxis que reciba el paciente. En caso de recibir profilaxis contra hongos filamentosos lo más recomendable es elegir un fármaco de otra clase para el tratamiento.

En dos estudios realizados en niños se observó que la caspofungina fue igual de eficaz que las formulaciones lipídicas de anfotericina para el tratamiento empírico en pacientes con neutropenia persistente, con iguales o menores efectos adversos que los observados con esta última [319,320]. Es por ello que, tanto las formulaciones lipídicas de anfotericina como la caspofungina pueden ser utilizadas para el tratamiento empírico antifúngico (A-I).

Sin embargo, al momento de elegir un fármaco deben tenerse en cuenta las diferentes variables asociadas al tratamiento, tales como su espectro antifúngico (caspofungina presenta menor espectro y puede estar asociada a infecciones de brecha), las interacciones medicamentosas dependientes del metabolismo de la droga y la toxicidad asociada.

En los últimos años se ha replanteado el momento del inicio del antifúngico, teniendo en cuenta que en muchos casos se realizan tratamientos en pacientes que no lo requieren y la toxicidad e interacciones asociadas a las drogas utilizadas. Esto ha dado lugar a evaluar la posibilidad de realizar tratamientos anticipados o dirigidos (*preemptive*) en pacientes estables con alto riesgo de IFI, teniendo en cuenta los resultados de GM y de la TC de tórax.

En un estudio realizado en pacientes pediátricos oncohematológicos (no se incluyeron pacientes con TCPH o bajo profilaxis con voriconazol y posaconazol), se comparó la eficacia del tratamiento antifúngico empírico vs. el dirigido. Se observaron en ambos grupos resultados similares en cuanto a mortalidad relacionada con IFI, porcentaje de niños con diagnóstico de IFI y número de días de fiebre, concluyendo que la terapia anticipada fue tan eficaz como la empírica.

Cabe destacar que, en caso de optar por terapia antifúngica dirigida, esta debe realizarse en pacientes estables, con medidas adecuadas de control del ambiente hospitalario y en instituciones que cuenten con resultados en el día de GM y TC de tórax (B-II).

## **2. Tratamiento de candidiasis invasiva:**

Se recomienda para el manejo inicial de las candidemias el uso tanto de formulaciones lipídicas de anfotericina B como de equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina) (A-II).

No se recomienda el uso de fluconazol en pacientes con inestabilidad hemodinámica ni para el manejo inicial de los pacientes con NTP. Podría utilizarse como continuación del tratamiento en pacientes no neutropénicos, estables y con confirmación de sensibilidad microbiológica.

Voriconazol puede utilizarse como alternativa terapéutica (recomendación B II), solo en pacientes mayores de 2 años, no neutropénicos. Debe realizarse dosaje de los niveles séricos de la droga para valorar el rango terapéutico.

El tratamiento antifúngico debe acompañarse de otras medidas tales como el retiro de catéteres y dispositivos protésicos. A su vez debe realizarse, en todos los casos, la búsqueda de focos profundos y pruebas microbiológicas de sensibilidad a los diferentes antifúngicos.

Se sugiere completar 14 días de tratamiento desde los hemocultivos negativos y con focos profundos descartados.

En el caso de candidiasis diseminada con compromiso de órganos, el tratamiento es prolongado, de varios meses de duración. Luego de una fase de inducción EV se recomienda continuar con fluconazol VO (evaluar esquema en caso de contar con sensibilidad microbiológica), el cual debe continuar mientras las imágenes muestren evidencia de infección activa. Luego de varios meses de tratamiento las lesiones suelen desaparecer o calcificarse, con un promedio de 6 meses para obtener la curación. Debe tenerse en cuenta que posteriormente el paciente debe recibir profilaxis secundaria en caso de requerir nuevos ciclos de QMT o TCPH [321].

## **3. Tratamiento de AI:**

Las drogas descritas en la tabla 2, son las que actualmente se encuentran recomendadas para el tratamiento

de la Aspergilosis invasiva.

**Tabla 2.** Drogas recomendadas para el tratamiento de la AI.

Droga	Recomendación evidencia	Comentarios
<b>Voriconazol</b>	A II	En pacientes > 2 años. Dosaje (1 – 5 mg/l).
<b>Anfotericina liposomal (AMB-L)</b>	B II	Trabajos comparativos con diferentes dosis de anfotericina. No se comparó con voriconazol.
Anfotericina B complejo lipídico	C III	Datos de estudios fase II adultos y niños.
AMB-L / voriconazol + equinocandina	C II	Estudios comparativos: poco poder estadístico, no se alcanzó el objetivo 1° (> supervivencia a la 6° semana).
Isavuconazol[322]		Faltan completar estudios de investigación en niños

Adaptado de: Warris A et al. [289]

Se recomienda para el tratamiento inicial voriconazol EV con monitoreo de niveles terapéuticos. Como alternativa puede utilizarse anfotericina liposomal o complejo lipídico.

En relación al requerimiento de monitorización de los niveles de voriconazol, esta recomendación se sustenta en las dificultades farmacocinéticas y farmacodinámicas que se presentan con los azoles en los niños. En la población pediátrica se observa que estos fármacos presentan un mayor volumen de distribución, con un clearance aumentado y una biodisponibilidad y absorción variables. Es por ello que se requiere determinar su dosaje en sangre, tanto para constatar que se hayan alcanzado los niveles terapéuticos como para evitar los niveles tóxicos[323].

En caso de pacientes refractarios al tratamiento podría asociarse una equinocandina al tratamiento con voriconazol[324]. Existe menos evidencia de la asociación de anfotericina liposomal con equinocandinas.

La duración del tratamiento no está bien establecida, aunque va a depender de la evolución clínica y el grado de inmunosupresión, de la resolución de las imágenes y la curva de GM. Se recomienda que posterior a la finalización del tratamiento (6 – 12 semanas) el paciente continúe con profilaxis antifúngica, en caso de que persista inmunosuprimido y con nuevos episodios de neutropenia.

#### 4. Tratamiento de Mucormicosis:

Es fundamental el rápido inicio del tratamiento antifúngico a dosis adecuadas (ver tabla 3), junto con el desbridamiento quirúrgico rápido y amplio de las zonas afectadas.

El tratamiento de primera línea es anfotericina B liposomal. Debe priorizarse el uso de la misma, frente a otras formulaciones lipídicas, sobre todo en casos de compromiso de SNC. Sin embargo, a pesar del abordaje quirúrgico rápido y del tratamiento antifúngico adecuado, las tasas de mortalidad son aún muy altas, cercanas al 40%. Se estima que una demora de 6 días en iniciar el tratamiento antifúngico puede duplicar la tasa de mortalidad. Debido a la tórpida evolución de esta infección se han evaluado tratamientos combinados de anfotericina B con posaconazol o caspofungina, siendo sus resultados variables[325].

**Tabla 3:** recomendaciones para el tratamiento de la Mucormicosis

Droga	Recomendación/ evidencia	Comentarios
-------	--------------------------	-------------

<b>Anfotericina liposomal</b>	A II	5 – 10 mg/kg/día
<b>Anfotericina B complejo lipídico</b>	B II	5 – 7,5 mg/kg/día
Anfotericina B liposomal + caspofungina o posaconazol	C III	Datos no concluyentes
Isavuconazol [322]	B II	Faltan completar estudios de investigación en niños

## 5. Tratamiento de la Fusariosis:

El pronóstico está fundamentalmente determinado por la recuperación de los neutrófilos. El tratamiento antifúngico puede realizarse con monoterapia con formulación lipídica de anfotericina o con voriconazol. Sin embargo, debido a la dificultad en alcanzar niveles adecuados de voriconazol, sumado a la severidad de la enfermedad y a la sensibilidad dependiente de la especie, el tratamiento combinado inicial con anfotericina puede ser una opción, con posterior pasaje a monoterapia (A-II)[326].

Se recomienda a su vez el desbridamiento quirúrgico de las zonas afectadas por la infección. Los datos provienen fundamentalmente de estudios realizados en adultos, los cuales presentan una alta tasa de mortalidad. Sin embargo, en un estudio reciente realizado en población pediátrica se observaron mejores tasas de supervivencia asociados a la instauración precoz del tratamiento antifúngico y la recuperación de la neutropenia[327].

**Tabla 4.** Dosis recomendadas de antifúngicos

Droga	Indicación	Presentación	Dosis
<b>Fluconazol</b>	Profilaxis	EV /VO	8-12 mg/kg/día cada 24 h (máx. 400 mg/día)
	Tratamiento	EV/VO	12 mg/kg/día cada 24 h (máx. 800 mg)
<b>Itraconazol</b> (dosaje $\geq$ 0,5 mg/l)	Profilaxis	Suspensión oral	>2 años: 5 mg/kg/día cada 12 h (máx. 400 mg)
<b>Posaconazol</b> (dosaje $\geq$ 0,7 mg/l)	Profilaxis	Tabletas de liberación prolongada	>13 años: 300 mg/día (día 1: 600 mg/día)
		Suspensión oral	1 mes a 12 años: 6 mg/kg/día, cada 8 h
<b>Voriconazol</b> (dosaje: 1–5 mg/L)	Profilaxis/ tratamiento	EV	2 - 11 años o de 12 - 14 años <50 kg: 8 mg/kg/dosis cada 12 h (día 1: 9 mg/kg/dosis). Máx. 350 mg c/12 h. >15 años o de 12-14 años > 50 kg: 4 mg/kg/dosis cada 12 h (día 1: 6 mg/kg/dosis)
	Profilaxis/ tratamiento	VO	2 - 11 años o de 12 - 14 años <50 kg: 9 mg/kg/dosis cada 12 h >15 años o de 12-14 años > 50 kg: 200 mg c/12 h
<b>Anfotericina B</b>	Tratamiento	EV	Liposomal: 3 mg/kg/día. Mucormicosis: 5-10 mg/kg/día Complejo lipídico: 5 mg/kg/día. Mucormicosis: 5-7,5 mg/kg/día

<b>Caspofungina</b>	Profilaxis/ tratamiento	EV	3 meses: 50 mg/m <sup>2</sup> /día (primer día: 70 mg/m <sup>2</sup> ) (máx. 70 mg/dosis)  Adultos: Inicial 70 mg/dosis y luego 50 mg/dosis cada 24 hs
---------------------	----------------------------	----	--

## INFECCIONES FÚNGICAS EN ADULTOS

Dra. Jimena Nuñez, Dra. Florencia Otermin, Dr. Javier Afeltra y Dra. Claudia Salgueira.

### TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD INVASORA POR CANDIDA SPP.

#### CANDIDIASIS INVASORA

##### Introducción

Las levaduras del género *Candida* spp. son colonizantes humanos que residen principalmente en el tracto gastrointestinal, pero también en vagina, uretra, piel y uñas [210,328]. Se tornan patógenas cuando hay un deterioro de la inmunidad local o sistémica, pudiendo producir enfermedad en cualquier órgano y dar lugar a distintos síndromes: candidiasis superficial, candidiasis invasora diseminada aguda (CI), candidiasis diseminada crónica (CDiC), candidiasis relacionada a catéter venoso central[329] (CVC). En este capítulo abordaremos los conceptos más relevantes sobre candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos[210,328].

La principal fuente de infección de la CI es la biota endógena, pero también puede adquirirse en forma exógena facilitada por la presencia de material protésico como catéteres intravasculares o catéteres urinarios, como así también a través de las manos del personal de salud[329,330].

##### Epidemiología

Existen al menos 15 especies distintas de *Candida* que causan enfermedades en humanos, pero más del 95% de las CI, son causadas por las 6 especies más comunes: *Candida albicans*, complejo *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, complejo *Candida parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) y, en algunas regiones, la nueva especie *Candida auris*. Aunque *C. albicans* continúa siendo la especie más común, en general ha habido un cambio en la última década hacia especies no *albicans* que comprenden más del 50% de los casos [329].

La incidencia de CI en pacientes oncohematológicos, tuvo su pico en los años 90, y comenzó a disminuir tras la introducción de los azoles, especialmente a partir del uso sistemático del fluconazol en todo el mundo, hasta ubicarse actualmente, en el segundo lugar de las infecciones fúngicas invasivas (IFI), después de la aspergilosis invasiva (AI) [330,331].

La neutropenia profunda y prolongada asociadas a QMT intensivas citotóxicas, en pacientes oncohematológicos, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CI, con un impacto significativo en la sobrevida de estos pacientes [328,330,331].

Existen múltiples factores que han determinado los actuales cambios epidemiológicos, sobre la emergencia de especies de *Candida* no *albicans*, que pueden presentar disminución de susceptibilidad a distintas clases de antifúngicos [331,332], entre ellos se destaca el uso extenso de los azoles como parte del abordaje en la profilaxis y tratamiento de la CI, así como la gran capacidad de especies de *Candida* para formar biopelículas, donde los agentes antifúngicos presentan pobre o nula penetración, favoreciendo la emergencia de resistencia [333,334].

Existen múltiples reportes sobre brotes por *C. auris*, que no escapan a unidades de atención de pacientes oncohematológicos, generando un creciente problema en salud pública a nivel global, no solo por su resistencia sino por la dificultad de erradicarla de los pacientes colonizados, así como del entorno de la atención sanitaria [335,336].

### **Datos de susceptibilidad a antifúngicos en Argentina**

En nuestro país, Córdoba y col. [337] describieron el patrón de sensibilidad a antifúngicos de 420 especies de *Candida* provenientes de hemocultivos de 47 hospitales pertenecientes a la Red Nacional de Laboratorios de Micología. Estos hospitales representaron 14 provincias del país más CABA, observando para *C. albicans* 0,5 % de resistencia a voriconazol; 0 % resistencia a anfotericina B, fluconazol, anidulafungina y caspofungina. Para el complejo *C. parapsilosis* 21,6 % de resistencia a anidulafungina, 2,5 % de resistencia a fluconazol, 0,8 % de resistencia a anfotericina B y voriconazol, 0 % de resistencia a caspofungina. *C. tropicalis* 4,2 % de resistencia a fluconazol y voriconazol y 0 % de resistencia a anfotericina B, caspofungina y anidulafungina. *C. glabrata* complex (20 cepas) con 20 % de resistencia a fluconazol; 5 % de resistencia a voriconazol; 0 % de resistencia a anfotericina B, anidulafungina y caspofungina. De todas las cepas de *Candida* evaluadas (420), 6,2 % presentaron resistencia a anidulafungina; 5,4 % resistencia a fluconazol; 1,6 % resistencia a voriconazol; 0,2 % resistencia a anfotericina B y 0 % de resistencia a caspofungina.

Tiraboschi y col. [338] evaluaron 374 episodios, los cuales fueron causados por *C. albicans* (40,9%), complejo *C. parapsilosis* (21,7%), *C. tropicalis* (15,5%), complejo *C. glabrata* (13,9%), otras especies de *Candida* (5,1%) y candidemias multiespecies (2,9%). Sólo se evaluó la sensibilidad a fluconazol entre las especies aisladas, observando que 5,3% de los aislamientos fue resistente.

En nuestro país, menos del 10 % de las cepas de *Candida* de hemocultivos son resistentes a algún antifúngico. Actualmente se está llevando a cabo un nuevo estudio multicéntrico de fungemia por levaduras en nuestro país, que aportará datos actualizados de especies más frecuentes y sensibilidad a drogas antifúngicas.

La mortalidad cruda promedio de la CI es de un 50 %, y puede alcanzar valores mayores del 90 % en el contexto de sepsis [261,328,332,339]. Andes y col., desarrollaron una revisión de siete estudios aleatorizados de pacientes con CI, observando una mortalidad 31,4 %. La edad avanzada, score de APACHE elevado, presencia de tratamiento inmunosupresor y el aislamiento de *Candida tropicalis* se asociaron de manera independiente a mayor probabilidad de morir [340].

### **Diagnóstico**

La CI continúa siendo un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. No existe una prueba diagnóstica perfecta, por lo que se requiere de la realización de más de una para aumentar la sensibilidad. El *gold standard* del diagnóstico en CI es el cultivo, en particular el hemocultivo o muestra de cualquier otro sitio estéril. Sin embargo, los hemocultivos no son sensibles e identifican sólo aproximadamente el entre el 21-71% de todos los pacientes con CI [340,341].

La mayoría (95 %) de los hemocultivos que se reportan como positivos para especies de *Candida* lo hacen dentro de las 96 horas. El tiempo de positividad depende de la especie; por ejemplo, *C. glabrata* se desarrolla mucho más lentamente que *C. albicans*. Otros factores que influyen en la sensibilidad del hemocultivo incluyen el volumen de sangre, el inóculo, la exposición a antifúngicos, el medio y técnica específica del hemocultivo. La baja sensibilidad del hemocultivo sigue siendo un obstáculo importante para la toma de decisiones, e impacta en los resultados al tratar estos pacientes [328].

Datos de varios estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento temprano y eficaz confiere un beneficio de supervivencia de la sepsis por *Candida* [340–343].

Además, la identificación temprana de especie facilita la toma de decisiones terapéuticas basadas en la probabilidad de susceptibilidad. Por lo tanto, el desarrollo de tecnologías rápidas no basadas en el cultivo es una alta prioridad en el esfuerzo por influir en el manejo y mejorar los resultados de los pacientes con CI.

En la actualidad, existen otras tecnologías disponibles que pueden ayudar a aumentar la sensibilidad del hemo-

cultivo y actuar como marcador subrogante, sin embargo, debido a la falta de estandarización de muchas de ellas y por otro lado, a los costos elevados, el desafío diagnóstico de la CI continúa dando batalla.

### 1. MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight).

Es una técnica que utiliza espectrometría de masas y requiere el crecimiento puro de un organismo en medios artificiales; por lo tanto, no influye en el tiempo de diagnóstico de la candidemia. MALDI-TOF puede proporcionar la identificación de especies dentro de 10 a 15 minutos una vez que se aísla un microorganismo en medios artificiales. Este tiempo es generalmente de 1 a 1,5 días antes que los métodos convencionales, con la diferencia más marcada observada para las especies de *Candida* no *albicans* [333,335].

### 2. 1,3-beta-D-Glucano (BDG)

El BDG es un componente de la pared celular de *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis jiroveci*, y otros hongos filamentosos. En este sentido, es una prueba diagnóstica panfúngica. El ensayo tiene características de rendimiento razonablemente bien definidas entre los pacientes con CI. Utilizando un valor de corte de 80 pg/mL en pacientes con CI comprobada, en un metanálisis de estudios BDG, la sensibilidad y especificidad agrupadas para diagnosticar CI fueron del 75% al 80% y 80%, respectivamente [344,345]. Su rendimiento está ligado a dos determinaciones positivas sucesivas para definir un resultado positivo verdadero. Los resultados positivos no son específicos para CI y, por esta razón, entre las poblaciones de pacientes oncohematológicos, que también están en riesgo de infecciones por hongos filamentosos, BDG ofrece una ventaja teórica sobre otras pruebas diagnósticas. Las principales desventajas de esta prueba diagnóstica, es su baja especificidad, su costo elevado y el tiempo requerido para realizar la determinación [346].

### 3. Detección de anticuerpos y antígenos de *Candida*

El papel de la detección de anticuerpos y antígenos de *Candida* en suero como marcador temprano de CI aún no se ha definido. Resultados provenientes de un ensayo combinado de anticuerpos manano/antimanano (Platelia™; Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Francia) observaron una sensibilidad y una especificidad del 58 % y 93 % respectivamente. La prueba combinada demostró mejor rendimiento y utilidad para el diagnóstico más temprano de la candidiasis hepatoesplénica, y menor para detectar la candidemia [341], siendo una prueba que no es muy sensible para la detección del complejo *C. parapsilosis* que posee menos mananos como constituyente de la pared.

### 4. PNA-FISH (Peptide nucleic acid-fluorescent in situ hybridization)

Es un novedoso método molecular que ayuda a la rápida identificación de las especies más relevantes de *Candida*. Se puede realizar directamente en un hemocultivo positivo en lugar de esperar el crecimiento de colonias puras [347]. La prueba existe como kits multiespecie disponibles comercialmente, con un resultado positivo que reduce la identificación a un resultado pareado (*C. albicans*/*C. parapsilosis* vs. *C. glabrata*/*C. krusei* vs. *C. tropicalis*), no al nivel de especificidad de una sola especie [348]. Aunque este ensayo proporciona una rápida identificación de especies, el diagnóstico depende de un cultivo positivo y el costo de los reactivos, y la falta de disponibilidad, limita el uso en nuestro medio.

### 5. T2MR *Candida*

Es una prueba basada en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *Candida spp*. en sangre total. Los resultados de los grupos de ensayo son *C. albicans*/*C. tropicalis*, *C. krusei*/*C. glabrata* o *C. parapsilosis* [349]. La característica única de este ensayo es que se realiza en sangre completa, idealmente recolectada simultáneamente con hemocultivos de rutina o por lisis. Una vez que se ha procesado la muestra, los resultados están disponibles en tan solo 3 a 4 horas. El estudio prospectivo más grande de este ensayo hasta la fecha mostró excelentes valores predictivos positivo y negativo del 91,7% y 99,6%, respectivamente [350]. Clancy y col., [351] desarrollaron un estudio multicéntrico, donde observaron que T2Candida, en pacientes

con CI, alcanzó una sensibilidad de 88,9%. T2Candida se mantuvo positivo tras tratamiento antifúngico previo, aun con los hemocultivos negativos. Su principal desventaja es el costo de la prueba.

## 6. BioFire FilmArray BCID

La prueba BioFire FilmArray BCID utiliza análisis de PCR multiplex para identificar 24 organismos (8 bacterias Gram positivas, 11 bacterias Gram negativas y 5 especies de *Candida*), así como 3 genes de resistencia (*mecA*, *vanA/B* y *KPC*) de frascos de hemocultivo positivo. Los resultados están disponibles en aproximadamente 1 hora. En un estudio multicéntrico con muestras de hemocultivos, la sensibilidad y la especificidad para la detección de *Candida* fueron del 99,2 % y 99,9 %, respectivamente [349]. Existe un nuevo panel BCID2 recientemente aprobado por FDA en EE. UU., que detecta patógenos adicionales y genes de

resistencia, incluido *C. auris* [352]. Se encuentran en evaluación otras pruebas que utilizan PCR, las cuales aún muestran limitaciones importantes en los estudios y falta de metodologías estandarizadas y validación multicéntrica de su rendimiento. En comparación con los cultivos, se ha demostrado que los ensayos de PCR de varias fracciones de sangre acortan el tiempo hasta el diagnóstico de CI y el inicio de la terapia antifúngica. La sensibilidad y especificidad combinadas de la PCR para sospecha de CI en un metanálisis reciente fueron 99,2% y 99,9%, respectivamente.

En Europa, se ha investigado en varios laboratorios una PCR multiplex en tiempo real de sangre total (SeptiFast, Roche) que detecta 19 bacterias y 6 hongos (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *Aspergillus fumigatus*). A pesar de mostrar resultados promisorios, la mayoría de estas técnicas aún no se encuentran disponibles para diagnóstico en nuestro medio [328,329].

## Tratamiento

Todas las candidemias requieren tratamiento: ninguna candidemia debe ser considerada no relevante, independientemente del estado general o la ausencia de sintomatología del paciente. Aun las candidemias transitorias pueden asociarse con complicaciones a largo plazo (osteomielitis, endoftalmítis, candidiasis diseminada crónica en neutropénicos etc.) si no son tratadas, y no es posible predecir sobre la base de la presentación inicial, qué pacientes desarrollarán estas complicaciones [343].

### 1. Conocer la especie y sensibilidad

Las especies de *Candida* tienen diferente sensibilidad a los antifúngicos. Esto se debe a dos factores: resistencia intrínseca y resistencia adquirida (esta última, por exposición a antifúngicos). Actualmente hay dos métodos estandarizados para evaluar la sensibilidad antifúngica *in vitro*: el método del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), de EE.UU, y el del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), de Europa. Las pruebas de susceptibilidad deben realizarse de forma rutinaria en aislamientos clínicamente significativos. Los comités que evalúan estas metodologías emiten periódicamente puntos de corte clínicos (PCC) y puntos de corte epidemiológicos (PCE).

Los PCC predicen la respuesta teniendo en cuenta datos de farmacocinética, farmacodinamia, distribución de CIM y respuesta clínica, de acuerdo con valores de CIM. Son específicos para cada especie y si bien se utilizan para seleccionar el antifúngico que pudiera ser activo a la dosis aprobada en una infección determinada, la función más importante es la detección de resistencia, es decir, determinar el antifúngico que tiene más posibilidad de producir un fracaso terapéutico [353].

Los PCE constituyen la medida más sensible para detectar la emergencia de cepas con menor sensibilidad a determinados antifúngicos (detección de resistencia adquirida), y son fundamentales para determinar los PCC. El PCE representa el límite superior normal de la distribución de CIM de las cepas salvajes. Los PCE y PCC no siempre coinciden y el empleo de los PCC son más útiles para tomar conductas terapéuticas.

### 2. Instituir un tratamiento adecuado dentro de las primeras horas

Los determinantes fundamentales de la evolución de la CI son el inicio temprano del tratamiento con el antifúngico adecuado y la remoción de focos, como retiro de catéteres y drenajes de abscesos.

Morrell y col. observaron que el riesgo de mortalidad aumenta al doble si el tratamiento antifúngico se inicia más allá de las 12 h de la candidemia (OR 2,09; IC 95% 1,5-2,8) [354]. Por su parte Garey y col. describieron que el inicio del tratamiento antifúngico en el día 0, 1 y 2 de la candidemia se asociaba con una mortalidad del 15, 24 y 36 %, respectivamente; mientras que si este se demoraba hasta el día 3 o más, la mortalidad alcanzaba al 41 % [355].

Patel y col. observaron que el inicio del tratamiento antifúngico más allá de las 15 h en pacientes con shock séptico disminuye la sobrevida del 80 % al 21 % [356].

Kollef y col. en estudio retrospectivo en pacientes con candidemia y shock, compararon aquellos que recibieron el antifúngico adecuado dentro de las 24 h (asociado a remoción del foco) con los que el mismo se retrasó más allá de las 24 h, mostrando una mortalidad de 53 %, vs. 97 % respectivamente ( $p < 0,001$ ) [357].

La importancia de la selección de un tratamiento empírico inicial adecuado, impacta de manera independiente en la sobrevida de los pacientes. Labelle y col., observaron que una dosis inadecuada de fluconazol se asoció significativamente a mayor mortalidad hospitalaria en internación general (OR 3,31; IC 95% 1,83-6), así como de terapia intensiva (OR 9,22; IC 95% 2,15-19,79) [332].

### **Antifúngicos adecuados**

Las recomendaciones para el tratamiento de la CI permanecen sin cambios respecto a las últimas recomendaciones de consenso de 2013 [1]. La mayoría se basa en datos provenientes de ensayos clínicos controlados, así como cohortes retrospectivas, en pacientes con candidemia y otras formas de CI, que incluyen en su mayoría pacientes no neutropénicos. De las terapias emergentes, isavuconazol se comparó con caspofungina seguido de voriconazol oral en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, para el tratamiento primario de pacientes con candidemia o candidiasis invasiva. Se observó una respuesta del 60,3% en los pacientes del grupo de isavuconazol y en el 71,1% del grupo de caspofungina (diferencia ajustada: 10,8; IC 95% 19,9-1,8). Dichos resultados no pudieron demostrar la no inferioridad de isavuconazol frente a caspofungina para el tratamiento primario de la candidiasis invasiva. Los criterios de valoración secundarios fueron similares entre ambos grupos [245]. La rezafungina (RZF) es una nueva equinocandina que fue evaluada en un ensayo aleatorizado de fase 2, doble ciego, donde se evaluó la eficacia y seguridad de RZF una vez a la semana comparada con caspofungina (CAS) una vez al día para el tratamiento de la candidemia y/o la CI, mostrando resultados satisfactorios [358], y ha sido recientemente aprobada por la FDA. Esta droga es una opción promisoriosa en el arsenal antifúngico que abre posibilidades clínicas basadas en su prolongada vida media, como el alta hospitalaria temprana para pacientes estables y el uso como profilaxis en pacientes inmunocomprometidos.

Las drogas antifúngicas que han sido evaluadas en forma aleatorizada para el tratamiento de CI incluyen:

- Fluconazol (400 a 800 mg/día).
- Anfotericina B desoxicolato (0,5 a 1 mg/kg/día).
- Anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día).
- Anfotericina B en complejos lipídicos (5 mg/kg/día).
- Caspofungina (70 mg el primer día, seguido de 50 mg/día).
- Anidulafungina (100 mg/día).
- Micafungina (100 mg/día) (no disponible en Argentina).

Aunque la calidad de la evidencia es menor para los pacientes hematológicos en comparación con la población general, Kanji y col. [359] realizaron una revisión donde evaluaron la eficacia de tratamientos antifúngicos en 342 pacientes neutropénicos (6 % de 5675 pacientes) incluidos en 17 estudios controlados aleatorizados de tratamiento de candidiasis o de tratamiento empírico antifúngico donde había pacientes con candidiasis. Los principales resultados fueron: 1) los comparadores no polienos se asocian con una mejor respuesta, no significativa, que los polienos (anfotericina B desoxicolato o liposomal) (OR: 0,73; IC 95% 0,42-1,29); 2) similar eficacia

de micafungina vs. caspofungina (con respuesta exitosa en 33 pacientes de 81,8 % vs. 63,6 %, respectivamente,  $p=0,14$ ); mejor eficacia de anidulafungina (66,7 %) vs. fluconazol (50 %) en 7 pacientes neutropénicos ( $p=0,01$ ).

Herbrecht y col. realizaron una revisión de 46 pacientes neutropénicos con candidemia tratados con anidulafungina, combinando un ensayo randomizado controlado y 4 estudios abiertos, mostrando tasas de respuesta y supervivencia comparables a las observadas con caspofungina y micafungina en otros estudios [360].

Chandrasekar y col, en su análisis *post hoc* observaron eficacia de micafungina para el tratamiento de candidiasis invasora, con mayor tasa de éxito en pacientes con recuperación de la neutropenia, respecto quienes permanecían con neutropenia [361].

## Guías internacionales

En 2016, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)[341], y en 2017 la *European Conference of Infections in Leukemia* (ECIL-6)[343] publicaron guías para el tratamiento de candidiasis en pacientes no neutropénicos y neutropénicos, basadas en la evidencia disponible.

Tanto ECIL-6 como IDSA se refieren al uso de equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) como tratamiento empírico de elección para candidemia en pacientes neutropénicos y en la población general. En el estudio previamente citado de Andes y col, el tratamiento con equinocandinas (OR 0,65; IC 85% 0.45-0.94;  $p=0.02$ ) así como la remoción de catéter venoso central (OR 0,50, IC 95% 0,35-0,72;  $p=0.0001$ ) se asociaron con mayor supervivencia [340].

Anfotericina B en sus formulaciones lipídicas, es considerada una alternativa posible, tanto para pacientes neutropénicos como para población general, cuando no hay disponibilidad equinocandinas, o ante intolerancia y resistencia a las mismas.

Si bien fluconazol, en población general podría ser considerado una alternativa válida, siempre que el paciente esté estable, no tenga exposición previa a azoles y presente baja probabilidad de presentar resistencia; en neutropénicos, el fluconazol no está recomendado como terapia empírica para candidemia. Podría ser valorado en escenarios con sensibilidad probada, para desescalamiento o pasaje a vía oral, en paciente estables y con hemocultivos de control negativos.

## Manejo del catéter venoso central durante la candidemia:

Durante mucho tiempo el retiro del catéter venoso central era motivo de controversia, principalmente en pacientes oncohematológicos, en quienes encontrar un acceso alternativo puede presentar serias dificultades. La mayoría de los estudios recientes muestran el efecto beneficioso de la remoción del catéter, por lo que se recomienda su retiro, independientemente de la especie aislada.

Garnacho Montero y col. demostraron en su estudio, con un número amplio de candidemias que un tratamiento temprano y adecuado, junto con la remoción del catéter venoso central se asociaban significativamente a disminución en la mortalidad. El análisis cuantitativo realizado por Andes y col., también demostró en el análisis multivariado que la remoción del catéter se asoció de manera independiente a menor probabilidad de morir [362].

Si el catéter venoso central no pudiera retirarse, el tratamiento antifúngico debe incluir equinocandinas o una formulación lipídica de anfotericina B por su mejor actividad sobre el *biofilm* [333,334].

## Duración del tratamiento antifúngico

La recomendación es de por lo menos 14 días desde el primer hemocultivo negativo, junto con la resolución de los signos, los síntomas y la neutropenia [341,343]. Se recomienda la búsqueda activa de órganos comprometidos con fondo de ojo a la semana de recupero medular, ecografía abdominal y, en caso de tener catéter venoso central, la búsqueda de trombos.

## CANDIDIASIS CRÓNICA DISEMINADA (CDiC)

La CDiC es una enfermedad de baja incidencia que afecta a una población muy selecta, en general, pacientes oncohematológicos (principalmente con leucemia aguda) que durante la neutropenia hicieron una candidiasis (usualmente no detectada) y manifiestan la enfermedad al lograr la recuperación de la neutropenia. La gran mayoría de estos pacientes recibieron profilaxis antifúngica durante la neutropenia. Se trata de una infección crónica que tarda en promedio dos meses en responder al tratamiento adecuado. Debido a la rareza de esta enfermedad, es muy difícil realizar estudios aleatorizados para evaluar las mejores opciones de tratamiento. La evidencia se basa en casos aislados que respondieron a drogas tales como AMB-L, AMB-CL, caspofungina y posaconazol. Recientemente, se ha considerado que gran parte de la sintomatología de esta enfermedad se debe al fenómeno de reconstitución inmunológica. El tratamiento adyuvante con corticoides más tratamiento antifúngico ha sido asociado a una rápida mejoría de la sintomatología, con alta temprana y buena evolución [332,341]. Las guías de IDSA sugieren como tratamiento de elección fluconazol en pacientes estables, y para pacientes críticos anfotericina B o sus formulaciones lipídicas (A-II), con la posibilidad de pasar a fluconazol una vez que el paciente esté estable. Como tratamiento alternativo se sugiere iniciar con equinocandinas durante varias semanas y luego pasar a fluconazol (B-II) [341].

### Duración del tratamiento

De 3 a 6 meses y hasta 1 a 2 meses después de la resolución clínica. Es preciso continuar el antifúngico en caso de recibir un nuevo tratamiento inmunosupresor [341].

## RESUMEN DE RECOMENDACIONES:

### Tratamiento de elección:

Caspofungina 70 mg de carga, luego 50 mg/d EV (A-II).

Anidulafungina 200 mg de carga, luego 100 mg/d EV (A-II).

### Alternativa:

AMB-L 3–5 mg/kg/d (A-II).

AMB-CL 5 mg/kg/d (A-II).

Fluconazol 800 mg de carga, luego 400 mg/d (CIII).

### Duración:

14 días después del último hemocultivo negativo y resolución de signos y síntomas con recuperación de la neutropenia (B-II).

### Remoción del catéter:

La extracción de todos los catéteres intravasculares es controvertida en pacientes neutropénicos. Realizarlo siempre que sea posible (B-II).

## ENFERMEDAD INVASORA POR TRICHOSPORON SPP.

*Trichosporon* es una levadura oportunista. Vive en la tierra y puede colonizar piel y tracto digestivo. En pacientes oncohematológicos, puede causar infección diseminada o localizada, es una IFI frecuente luego de AI y CI. En una serie de 2984 hemocultivos positivos con levaduras en 12 años (1998-2010) en un centro de cáncer, se observó que 41 levaduras eran no *Candida* no *Cryptococcus*, y de ellas, 20 % eran *Trichosporon* [363].

*T. asahii* es el agente causal más común de la enfermedad invasiva por *Trichosporon* [363]. La invasión ocurre ya sea por la vía exógena favorecido por la utilización de catéteres venosos centrales, a través de la piel co-

lonizada o endógenamente por translocación intestinal, así como a través de las manos del personal de salud.

*Trichosporon* spp. al igual que *Candida* spp. posee gran capacidad de desarrollo de *biofilms* sobre dispositivos implantados. Estos *biofilms* ayudan en la invasión de la superficie al evadir la respuesta inmune del huésped y la terapia antifúngica [364].

La enfermedad diseminada puede comprometer cualquier órgano de la economía siendo el pulmón, riñón, piel y ojos, los órganos más frecuentemente comprometidos.

Este hongo ubicuo exhibe resistencia intrínseca a las equinocandinas, CIM variables a la anfotericina B y susceptibilidad moderada al fluconazol e itraconazol, que son los agentes antifúngicos comúnmente utilizados para cualquier IFI [365].

La respuesta al tratamiento con anfotericina B es pobre (24 %). Los azoles son la mejor opción, mientras que las equinocandinas carecen de actividad. El fluconazol se ha asociado con una mortalidad del 42 % [364,365].

Recientemente, el tratamiento con voriconazol ha mostrado ser la mejor opción terapéutica, con una supervivencia del 65 % (13/20 pacientes) vs. una del 26 % (11/43 pacientes) cuando el tratamiento no incluyó este azólico [366].

## INFECCIONES FÚNGICAS CAUSADAS POR HONGOS MICELIALES

---

### ASPERGILOSIS INVASIVA

Dra. Florencia Otermin

#### Introducción

La aspergilosis continúa siendo una causa importante de morbimortalidad para las personas con inmunodeficiencias. Después de la inhalación o inoculación de conidios de *Aspergillus* spp., la infección puede desarrollarse localmente o diseminarse a sitios contiguos o distantes, particularmente en aquellos que reciben terapia inmunosupresora o que se encuentran neutropénicos después del TCPH o recepción de QMT. La mortalidad relacionada a la infección sigue siendo alta, particularmente en aquellos con enfermedades estructurales o defectos inmunológicos que son irreversibles. La resistencia a los antifúngicos continúa emergiendo y, en algunas áreas del mundo, hasta el 20 % de los aislamientos de *Aspergillus* spp. presentan resistencia de novo a los agentes antifúngicos de uso común [367].

#### Etiología

La infección invasiva es causada con mayor frecuencia por miembros del complejo *Aspergillus fumigatus*, seguidos por *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. *A. fumigatus* es más común en el pulmón, mientras que *A. flavus* causa más comúnmente infección de los conductos y senos paranasales. Por el contrario, las heridas por quemaduras son comúnmente colonizadas por *A. niger* y *A. flavus* [368]. La biología molecular se ha vuelto fundamental para la identificación de las diversas especies en las diferentes secciones.

#### Epidemiología

La aspergilosis invasiva (AI) sigue siendo la infección fúngica más común en receptores de TCPH y pacientes oncohematológicos. El número de infecciones sigue aumentando cada año, lo que podría ser secundario al número creciente de pacientes inmunodeprimidos, al uso de nuevos regímenes de inmunosupresión y protocolos quimioterápicos, a las mejoras en la supervivencia (lo que aumenta el período de riesgo para los pacientes) y al uso de pruebas no invasivas que permiten arribar al diagnóstico de manera más precoz.

Los factores de riesgo de las infecciones por levaduras y hongos filamentosos pueden diferir significativamente entre sí; sin embargo, se debe enfatizar que la epidemiología de las IFI en pacientes hematológicos ha cambiado en los años más recientes, y los hongos miceliales, en particular *Aspergillus* spp., se han vuelto los patógenos predominantes [369]. De hecho, las levaduras y, sobre todo, *Candida* spp. históricamente fueron los organismos causales más comunes [370]; sin embargo, estudios epidemiológicos recientes demostraron claramente que las IFI por *Candida* spp. representan un evento más raro en las enfermedades oncohematológicas, probablemente debido a la eficacia actual de la profilaxis antifúngica [371]. Por tal motivo se hace más hincapié en determinar los factores predisponentes de infecciones por *Aspergillus* spp.

## Factores de riesgo

Existen múltiples factores predisponentes relacionados con la enfermedad de base, las características del paciente, tratamiento recibido y exposición ambiental (tabla I). Entre los más comúnmente descritos se encuentran la neutropenia profunda y prolongada durante la inducción de las LMA o en la fase *preengraftment* durante el TCPH alogénico, y las alteraciones en la inmunidad mediada por células, que ocurre principalmente relacionada a la enfermedad de base o por recibir terapia inmunosupresora o corticoides, particularmente en pacientes con EICH.

**Tabla I.** Factores de riesgo de Aspergilosis invasiva.

Neutropenia por más de 7 días
Enfermedad injerto contra huésped y terapia inmunosupresora asociada
Trasplante de órgano sólido
Coinfecciones virales
Tratamiento prolongado con corticoides o terapias biológicas
HIV en estadio SIDA
Comorbilidades: EPOC- Diabetes
Exposición medioambiental
Colonización previa por <i>Aspergillus</i> spp
Infección fúngica invasora previa
Polimorfismos genéticos

La LMA es la enfermedad hematológica con mayor incidencia de IFI, que oscila entre el 10 % y el 25 % según estudios epidemiológicos del grupo italiano SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica delle Infezioni nelle EMOpatie) [330]. Sin embargo, es una enfermedad heterogénea y la incidencia de IFI es muy variable dependiendo de varios aspectos.

Por tal razón, se podrían clasificar en cuatro categorías principales: factores relacionados con la leucemia (etapa avanzada de la enfermedad, fracaso para entrar en remisión completa), factores relacionados con el huésped (*Performance Status* (PS), comorbilidades, edad avanzada, infecciones respiratorias virales, patrón genético desfavorable), factores relacionados con el tratamiento (neutropenia profunda y prolongada, mucositis severa) y factores relacionados con la exposición a hongos (habitaciones de pacientes sin filtros HEPA, IFI anterior, construcciones o renovaciones) [369,372].

Caira y col. en un estudio prospectivo multivariado identificaron las siguientes variables previas al tratamiento como factores de alto riesgo de IFI después del primer curso de quimioterapia: PS  $\geq$  2, EPOC, reparación reciente de la vivienda y ocupación con alta exposición (como trabajos en la construcción, agricultura y jardinería) [373].

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo de IFI previos y posteriores al tratamiento como parte de nuestra evaluación de rutina de los pacientes en el momento del diagnóstico de LMA y durante el curso de la enfermedad (tabla 2).

**Tabla 2.** Estratificación del riesgo de AI en pacientes inmunocomprometidos

Enfermedad	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
<b>LMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inducción:</b> &gt;65 años, PS <math>\geq</math> 2, EPOC, ocupación con alta exposición.</li> <li>• <b>Refractaria/recaída.</b></li> <li>• <b>IFI previa.</b></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inducción:</b> &lt; 65 años sin factores de riesgo.</li> <li>• <b>Consolidación</b> sin IFI previa.</li> <li>• <b>LMA M3</b> en tratamiento con ATO/ATRA.</li> </ul>
<b>Síndromes Mielodisplásicos (SMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azacitidina (AZA) de rescate tras QMT intensiva.</li> <li>• Edad avanzada.</li> <li>• Comorbilidades</li> <li>• Sobrecarga de hierro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeros 2° o 3° ciclos con AZA o decitabine.</li> <li>• AZA dosis 75 mg/m<sup>2</sup> por 7 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin tratamiento.</li> </ul>
<b>LLA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 55 años.</li> <li>• Inducción intensiva con protocolos simil pediátricos</li> <li>• Recaída/refractaria.</li> <li>• Altas dosis de corticoides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción con protocolos para adultos.</li> <li>• Consolidación intensiva.</li> <li>• QMT + Inhibidores de tirosin-quinasa (ITK).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QMT de mantenimiento.</li> <li>• ITK + corticoides.</li> </ul>
<b>TCPH</b>	Alogénico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No relacionado o <i>mismatched</i>.</li> <li>• <i>Preengraftment</i>, enfermedad activa al momento del TCPH, antecedente de IFI previa.</li> <li>• EICH aguda/crónica en tratamiento con corticoides o drogas inmunosupresoras.</li> </ul>		Autólogo.
<b>Síndromes infoproliferativos</b>		Linfoma no Hodgkin: estadio avanzada de la enfermedad, múltiples líneas de tratamiento, neutropenia prolongada.	Enfermedad de Hodgkin

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) están asociados con mayor riesgo de infecciones graves debido a múltiples anomalías inmunológicas además de otros factores como la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y la sobrecarga de hierro. Según los datos reportados en varios estudios clínicos se puede definir que los factores de riesgo más relevantes de IFI en pacientes con SMD que reciben agentes hipometilantes parecen ser: 1) alto riesgo en el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS) (>1,5), 2) tipo de tratamiento con azacitidina (AZA): rescate tras QMT intensiva o dosis convencional de 75 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días, y 3) número de ciclos de azacitidina o decitabina, con mayor riesgo durante los primeros 2-3 ciclos [369,374,375].

El riesgo de desarrollar IFI en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) aún no se ha dilucidado por completo. El período de inducción constituye la fase de mayor riesgo. En un estudio retrospectivo alemán, realizado en 58 pacientes, se documentó una incidencia de IFI probadas y probables de 12,4% y posibles de 17,2% [376], mientras que en una cohorte de 39 pacientes, se documentó una incidencia de AI de 15,4% [377]. Las dosis altas de dexametasona también se asociaron con una incidencia relevante de IFI durante la inducción. Por otro lado, la LLA recaída/refractaria, se considera una categoría de alto riesgo de IFI [378].

La LLA puede considerarse un factor de riesgo de IFI en pacientes de edad avanzada, en particular las mayores de 55 años, en aquellos que reciben terapia de inducción intensiva o re inducción, incluidas altas dosis de corticoides.

En el linfoma no Hodgkin (LNH) la incidencia promedio fue 2,6% [379,380]. En un estudio retrospectivo que investigó los factores de riesgo de IFI en esta población, el análisis multivariado mostró que la neutropenia profunda y prolongada, el estadio de la enfermedad (avanzado al momento del diagnóstico) y la IFI previa fueron factores asociados de forma independiente con la aparición de la enfermedad [380].

En pacientes con mieloma múltiple la incidencia de las IFI osciló entre el 0,4% y el 1,4% en los estudios más recientes. Un análisis multivariado de factores de riesgo identificó como principales la neutropenia severa, el uso de bortezomib, tres o más líneas de tratamiento y el antecedente de IFI [381,382].

Han surgido moléculas inhibitoras de la tirosin-kinasa (ITK) como el ibrutinib, que incrementan el riesgo de IFI, particularmente de aspergilosis. En algunas series pequeñas de pacientes tratados con ibrutinib por linfoma primario del sistema nervioso central refractario, la incidencia de IFI fue mayor al 10%. A diferencia de esto, en series más grandes de pacientes tratados con ibrutinib por leucemia linfocítica crónica y linfoma No Hodgkin, muestran una incidencia variable de IFI, siendo menor al 5% [383].

Otro grupo de pacientes con alto riesgo de IFI son los receptores de TCPH. Se debe distinguir una mayor incidencia en trasplantes alogénicos que en los trasplantes autólogos (10% vs 2,6%); en estos últimos, el riesgo se desarrolla durante la etapa *preengraftment* [384]. El grupo italiano GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) en el 2014 reportó una incidencia acumulativa de 8,8% en 1825 trasplantes (5,1% a los 40 días, 6,7 % a los 100 días y 8,8% a los 12 meses pos trasplante) siendo la AI la más frecuente. En el análisis multivariado el trasplante alogénico no relacionado o de cordón, la enfermedad activa al momento del trasplante y el antecedente de IFI previa fueron reportados como factores de riesgo. Por otro lado, la presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica fueron factores de riesgo independientes [385].

El grupo de EE. UU. TRANSNET en el 2010 reportó, también, que la AI fue la IFI más frecuente, presentándose un aumento de la incidencia en el período *postengraftment* sobretodo en pacientes receptores de trasplante no relacionado y *mismatched* [371].

### Diagnóstico

Suele ser un desafío debido a las múltiples dificultades para demostrar la presencia de *Aspergillus* spp. en una muestra clínica representativa del sitio afectado. En la actualidad, los criterios diagnósticos formulados por la EORTC/MSG son ampliamente utilizados [386]. Considera factores del hospedero, microbiológicos e histológicos para concluir que se trata de una infección posible, probable o probada (Tabla 3).

*Aspergillus* spp. generalmente crece en medios de rutina, sin embargo, en los pacientes neutropénicos u oncohematológicos, los cultivos tienen muy baja sensibilidad. La recuperación de *Aspergillus* spp. de los sitios no estériles debe interpretarse con precaución porque la colonización es común incluso en poblaciones de riesgo, no obstante, en esta población tienen un valor predictivo positivo alto. Por otro lado, la terapia previa, ya sea como profilaxis o tratamiento, puede disminuir el rendimiento de los cultivos (tabla 4).

**Tabla 3.** Criterios de Infección fúngica invasiva según EORTC/MSG

<b>Factores del huésped</b>	Neutropenia. Enfermedad hematológica maligna. Receptor de TCPH. Uso prolongado de corticoides. EICH agudo grado III/IV. Tratamiento inmunosupresor.
-----------------------------	--

<b>Criterios clínicos</b>	Presencia en imagen pulmonar de: nódulo con/sin signo del halo, cavitación, consolidación en forma de cuña, segmentaria o lobar. Traqueobronquitis. Sinusitis. Infección del sistema nervioso central.
<b>Criterios micológicos</b>	Observación directa o cultivo positivos. Galactomananos. PCR.
<b>Infección Posible</b>	Factores del huésped + Criterios Clínicos
<b>Infección Probable</b>	Factores del huésped + Criterios Clínicos + Criterios micológicos (cultivo positivo de sitio no estéril o biomarcadores positivos).
<b>Infección Probada</b>	Desarrollo de <i>Aspergillus</i> spp. en cultivos de sitios estériles o sangre o estudio histopatológico que demuestre invasión fúngica.

### Métodos de diagnóstico micológicos clásicos

El diagnóstico con microscopía directa y cultivo en agar Sabouraud (AS) tiene una sensibilidad que va desde 11% hasta 80%, dependiendo del tipo de muestra, enfermedad de base y momento del diagnóstico de la infección; sin embargo, no siempre es posible obtener muestras invasoras (lavado broncoalveolar o biopsias) en estos pacientes, debido a las condiciones basales y complicaciones que presentan [387].

La enfermedad probada requiere análisis histopatológico, citopatológico o microscópico directo con confirmación de invasión tisular [386]. En el informe del examen microscópico directo se deberá describir la presencia de hifas, su diámetro, ramificación, la presencia de septos o su ausencia, si el micelio es hialino o dematiáceo. De ninguna manera se podrá informar género o especie con estos datos. El hallazgo de hifas hialinas septadas ramificadas es altamente sugestivo de AI, pero otros hongos también pueden exhibir estos mismos hallazgos. La evidencia histopatológica de hongos es crucial para interpretar el crecimiento de *Aspergillus* spp. en el cultivo, pero la precisión diagnóstica de la histopatología por lo general es subóptima [249].

Los métodos como calcoflúor o Blakophor, con compuestos fluorescentes que se adhieren a la pared fúngica, son técnicas rápidas utilizadas para el examen directo y tienen una mayor sensibilidad y especificidad para detectar características similares de *Aspergillus* (A-II). Existen tinciones especiales como son la tinción de plata con metenamina de Gomori (GMS) (también conocida como Grocott- Gomori) y las tinciones de ácido periódico de Schiff [387] (A-III). Los resultados positivos de la tinción de GMS son significativamente más frecuentes en la AI pulmonar con lesiones cavitarias y la AI pulmonar causada por más de una especie de *Aspergillus*, pero las proporciones de resultados citológicos positivos no difieren entre las especies de *Aspergillus* [368].

*Aspergillus* spp. crece en la mayoría de los medios a 37° C de 2 a 5 días. A pesar de todo esto, el rendimiento del cultivo es bajo y en caso de que sea negativo no excluye el diagnóstico de AI. Sin embargo, el cultivo es fundamental para la identificación compleja de especies y las pruebas de sensibilidad cuando sea factible hasta que los métodos moleculares se realicen de manera más rutinaria en los laboratorios clínicos.

### Detección de antígeno y ácidos nucleicos

La dificultad para obtener muestras en pacientes con alto riesgo de AI ha despertado el interés en las pruebas diagnósticas no invasivas. El galactomanano (GM) es un antígeno de la pared de *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Fusarium* spp., *Paecilomyces* spp., *Histoplasma capsulatum* y, en menor medida, de otra gran variedad de hongos.

Existen cinco situaciones clínicas en las que se recomienda [387]:

- Para el diagnóstico precoz de AI, en escenarios donde se ha decidido realizar como estrategia tratamiento dirigido con biomarcadores.

- Para descartar o confirmar AI pulmonar a través de la detección de galactomananos en el sobrenadante del lavado broncoalveolar (A-II).
- Como diagnóstico de infección de brecha (en forma complementaria con las manifestaciones clínicas y las imágenes) en pacientes que se encuentran en profilaxis o tratamiento con antifúngicos sistémicos (B-II).
- Para evaluar la respuesta al tratamiento una vez diagnosticada la AI.
- Como diagnóstico diferencial entre fracaso terapéutico y síndrome de restitución inmunológica en pacientes de alto riesgo con recuperación de neutrófilos (CIII).

La técnica más frecuentemente utilizada es Platelia™ *Aspergillus*, es una prueba inmunoenzimática de tipo sándwich de un solo paso.

Los puntos de corte son [386–388]:

- Dos muestras consecutivas de suero o plasma con un índice  $\geq 0,50$ .
- Una única muestra de suero o plasma  $\geq 1$ .
- Única muestra de sobrenadante del LBA  $\geq 1$ .
- Única muestra de suero  $\geq 0,7$  y en LBA  $\geq 0,8$ .
- Única muestra de LCR  $\geq 1$ .

Es una prueba con una sensibilidad que varía entre 43 al 78 % y una especificidad entre 70 - 93 % dependiendo del estado inmunitario del huésped [249,301]. En pacientes con neoplasias hematológicas malignas que se encuentren neutropénicos se observa mayor sensibilidad que en aquellos con factores de riesgo no tradicionales como pacientes de la UCI o receptores de trasplante de órgano sólido [389,390]. También la sensibilidad es baja en pacientes con aspergilosis pulmonar crónica, EPOC, fibrosis quística y aspergiloma pero, en este caso, puede aumentar frente a la presencia de hemoptisis (por la angioinvasión) [386]. La terapia antimicótica reciente también puede resultar en resultados falsos negativos de GM [388,391]. En un meta análisis se observó impacto en la sensibilidad pero no en la especificidad [249]; por lo tanto el uso de GM en suero como herramienta de detección bajo profilaxis o tratamiento antimicótico contra hongos filamentosos da como resultado una caída en la sensibilidad de la técnica y la mayoría de las pruebas positivas son falsos positivos, realizar la técnica en este contexto no es recomendable (D-II), excepto que por clínica e imágenes, se sospeche una infección de brecha [265]. Otros falsos negativos incluyen la administración concomitante de drogas que bloquean la exportación de galactomananos al medio extracelular, como la ciclosporina, tacrolimus y sirolimus; infecciones localizadas y la presencia de anticuerpos anti-*Aspergillus*. Reportes antiguos habían observado resultados falsos positivos en pacientes que recibían piperacilina-tazobactam y amoxicilina-clavulánico [392], aunque estudios más recientes mostraron que las nuevas formulaciones no presentan este problema [393], especialmente en Europa y EE. UU. Otros falsos positivos pueden observarse en infecciones invasoras por *Fusarium* spp., *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp., *Geotrichum* spp.; y con el uso otros compuestos como ciclofosfamida, transfusiones, infusión de inmunoglobulinas y Plasmalyte® [387].

El GM puede detectarse a partir del plasma del paciente o otros líquidos biológicos como el sobrenadante de LBA o LCR. La prueba de GM en sobrenadante del lavado broncoalveolar (LBA) es muy útil para establecer un diagnóstico de infección (A-II) [387]. Este método es más sensible que la citología, el cultivo, la biopsia transbronquial o las pruebas de GM séricos. La detección de GM aumentó la sensibilidad del suero del 47% al 85% del LBA, con un valor predictivo positivo cercano al 100%, mientras que un valor del índice GM inferior al 0,5 en LBA es útil para excluir AI en pacientes de alto riesgo con neoplasias hematológicas [392].

Existen otras técnicas comerciales para detectar galactomananos en distintos fluidos biológicos a saber:

- Inmunocromatografía (Lateral Flow Device).
- AgVirclia Monotest.
- VIDAS Galactomannan Monotest.

De estas nuevas técnicas solo las dos primeras están disponibles en la Argentina. La más estudiada en suero y LBA es la técnica de inmunocromatografía (*Lateral Flow device*) Soña *Aspergillus*. La gran ventaja de la misma

es poder realizar *test* individuales, requieren muy poco equipamiento y puede ser realizada por personal con poco entrenamiento. Es de lectura visual, pero también se puede adquirir un lector de tiras que permite obtener resultados objetivos y cuantitativos. Los puntos de corte para pacientes neutropénicos son iguales a los de ELISA-Platelia *Aspergillus*, y existe una buena correlación entre ambos métodos, siendo especialmente útil cuando se la utiliza en el sobrenadante de LBA. Su utilidad sistemática en pacientes de alto riesgo ha sido evaluada tanto en estudios retrospectivos como prospectivos en suero (tamizaje) como en LBA en pacientes de alto riesgo [394–396], con valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativos similares a los obtenidos con el ELISA tradicional. Aunque se necesita más experiencia, es una herramienta muy promisoría para el diagnóstico de AI (B-II) [387].

La técnica de detección de galactomananos a través del monotest de Ag Virclia también está disponible en Argentina, fue recientemente desarrollado en España y se han realizado algunos estudios, la mayoría retrospectivos, para evaluar la correlación con los tests tradicionales [397,398]. Por ahora, dado lo limitado de los ensayos no podemos realizar aún una recomendación formal para su uso, aunque seguramente en el futuro serán de gran utilidad para el diagnóstico de esta afección.

Otro componente de la pared celular de *Aspergillus*, 1,3-beta-D-glucano (BDG), también puede detectarse en el suero del paciente. Este marcador no es específico y puede verse en varias otras enfermedades fúngicas (*Candida* spp., *Fusarium* spp., *Pneumocystis jirovecii*, entre otras). El BDG es una prueba que tiene un alto valor predictivo negativo, por lo que generaría interés en su uso para cribado de pacientes de alto riesgo, sin embargo, los datos son variables. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir en una variedad de contextos, como tubos de recolección de sangre, gasas, filtros contaminados con glucano y varios medicamentos (por ejemplo, antibióticos o quimioterápicos) [388].

Donnelly y col. no recomiendan el uso de BDG para descartar AI ya que no es específico para ninguna IFI [386].

La prueba de PCR ha estado disponible durante muchos años, pero existía incertidumbre sobre su especificidad para diagnosticar AI, dado el uso de diferentes técnicas y procesos. Una revisión sistemática y metaanálisis, donde fueron incluidos 29 trabajos de aspergilosis probada o probable, con más de 28.000 muestras de sangre de 4.718 pacientes inmunocomprometidos en riesgo de AI (principalmente neoplasias hematológicas y pacientes con TCPH, con una prevalencia media del 16,1 %) estudiadas con PCR en sangre, demostró que este método tenía una sensibilidad de 79,2 % y especificidad de 79,6 % con una muestra positiva, y una sensibilidad del 59,6 % y especificidad del 95,1 % con 2 pruebas positivas. Los investigadores concluyeron que la sensibilidad es moderada en esta población, pero el valor predictivo negativo es alto [399,400].

Dado que otros métodos no basados en cultivo, detectan diferentes aspectos de la enfermedad, es probable que las combinaciones de ambos sean útiles [390]. Se ha demostrado que la PCR utilizada en combinación con GM mejora la detección de AI antes de la detección mediante hallazgos de TC en pacientes hematológicos de alto riesgo [401] y mejora la sensibilidad y la especificidad de las pruebas [402]. En un ensayo controlado aleatorizado, una estrategia de monitorización combinada basada en GM sérico y PCR de *Aspergillus* se asoció con un diagnóstico más temprano de AI [403]. Esta combinación tiene una recomendación A-II [387].

## Imágenes

Otro de los pilares claves en el diagnóstico es la adecuada interpretación de las imágenes, en particular el uso de TC para AI en pacientes neutropénicos. La imagen de nódulos con halo, que representan la hemorragia secundaria a la angioinvasión característica del hongo, sugiere fuertemente el diagnóstico en un paciente con factores de riesgo.

En pacientes neutropénicos se ha descrito que las imágenes nodulares aumentan de tamaño, hasta cuatro veces durante los primeros siete días de evolución, transformándose en imágenes cavitadas, descritas como “signo del aire creciente”, entre el día 7 y 14 de evolución. Es necesario considerar que los nódulos no son patognomónicos de AI; de hecho, otras infecciones fúngicas, bacterianas o cuadros no infecciosos pueden manifestarse de manera similar. Más recientemente se ha reconocido que existen imágenes que son más precoces que el nódulo con halo y representan el compromiso pulmonar temprano, permitiendo identificar una fase bronquial de AI, que puede visualizarse como árbol en brote o vidrio esmerilado.

En pacientes neutropénicos se ha sugerido la utilidad de complementar las imágenes con contraste en fase venosa para poder visualizar el componente de infarto pulmonar en el nódulo, lo que permite diferenciar de consolidaciones nodulares de otras etiologías. Otro aporte de las imágenes es el uso de la tomografía con emisión de positrones (PET-CT), con particular utilidad en la determinación de actividad inflamatoria en el foco de AI, que podría ser de utilidad como información adicional para definir plazos de terapia en casos individuales [386].

## Tratamiento

Múltiples opciones terapéuticas antifúngicas con actividad contra *Aspergillus* spp. se encuentran actualmente disponibles (tabla 5)

**Tabla 5.** Antifúngicos utilizados para el tratamiento de AI.

Druga	Dosis	Observaciones
<b>Voriconazol</b>	Dosis de carga: 6 mg/kg cada 12 h el 1° día EV o VO Luego: 4 mg/kg c/12 h EV o VO	Tratamiento de elección (A-I). Demostró superioridad a la AMB-d. Evitar la formulación EV en pacientes con insuficiencia renal (Cl Creatinina < 50 ml/min/m <sup>2</sup> ). Realizar dosaje de la droga: debe ser monitorizado a los 7 días de iniciado. Rango: 1 a 5.5 µg/ml. Efectos adversos: hepatotoxicidad, alteraciones o alucinaciones visuales, rash o alteraciones en uñas, prolongación del QT. Riesgo de periostitis o cáncer de piel utilizado a largo plazo. Múltiples interacciones medicamentosas
<b>Posaconazol</b>	Tabletas de liberación modificada: Dosis de carga: 300 mg c/ 12 h VO el 1° día. Luego: 300 mg/d VO.	Tratamiento (A-I). Múltiples interacciones medicamentosas Efectos adversos: Hepatotoxicidad, prolongación de QT, posible HTA.
<b>Isavuconazol</b>	Dosis de carga: 200 c/ 8 h por 2 días EV o VO. Luego 200 mg/día EV o VO.	Tratamiento de elección (A-I). Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad. Menos interacciones medicamentosas que el resto de los azólicos. Acorta el QT. Reacciones durante la infusión IV. La formulación EV no contiene ciclodextrina y puede administrarse en insuficiencia renal.
<b>AMB-L</b>	3 mg/kg/d EV	Tratamiento alternativo (B-II). Reacciones relacionadas a la dosis: nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas. Reacciones relacionadas a la infusión: fiebre, escalofríos, náuseas.
<b>Caspofungina</b>	Dosis de carga: 70 mg/d EV el 1° día. Luego: 50 mg/d EV.	Tratamiento de rescate o en tratamientos combinados, no debe ser utilizado como tratamiento inicial (B-II). Casos esporádicos de elevación de enzimas hepáticas y de hipersensibilidad.

## I. Azólicos:

### a. Voriconazol:

Es el tratamiento de elección para la AI debido a que Herbretch y col. en un estudio randomizado prospectivo comparativo con AMB-d demostraron mayor tasa de respuesta y mayor supervivencia con voriconazol [247,404]. Está disponible en formulaciones orales y endovenosas, los efectos adversos incluyen alteraciones hepáticas (15%), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea) y erupciones en la piel debido a fotosensibilidad. También se describen alucinaciones y anomalías visuales asociadas con concentraciones séricas más altas que son transitorias y reversibles. El tratamiento requiere la administración de una dosis de carga 6 mg/kg EV, cada 12 horas por 2 dosis, seguido de 4 mg/kg cada 12 horas. La terapia oral en adultos normalmente es de 200 mg dos veces al día después de la dosis de carga y se recomienda monitoreo terapéutico de la droga para garantizar que los valores plasmáticos estén dentro del rango objetivo (1–5.5 mg/mL). Esta recomendación se basa en el metabolismo impredecible de voriconazol, enfermedad hepática subyacente y polimorfismos genéticos potenciales en el citocromo P450 (CYP) 2C19. La forma EV de voriconazol contiene un vehículo solubilizante de ciclodextrina que puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal. Aunque esta toxicidad sigue siendo en gran medida una preocupación teórica, no se recomienda su administración en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min/m<sup>2</sup> [386].

### b. Posaconazol:

Es un azólico muy activo in vitro frente a *Aspergillus* spp, pero su mayor evidencia fue documentada como profilaxis de IFI entre pacientes de alto riesgo [407] y como terapia de rescate entre pacientes con infecciones fúngicas refractarias en donde demostró una tasa de respuesta del 42% [408]. Está disponible en solución oral, tabletas orales de liberación retardada y en solución EV, permitiendo estas dos últimas mejorar sustancialmente los niveles séricos del fármaco. El posaconazol alcanza niveles elevados en los tejidos periféricos, como pulmón, riñones, hígado y corazón, pero hay datos limitados con respecto a la penetración en el SNC. El papel de monitoreo terapéutico de droga no se ha determinado definitivamente, se prefieren niveles superiores a 1 mg/mL durante el tratamiento, aunque el desarrollo de hipertensión se ha asociado con niveles superiores a 3 mg/mL. Los efectos secundarios comunes incluyen diarrea, náuseas, vómitos, hipopotasemia y fiebre. Los efectos secundarios graves incluyen hepatotoxicidad, prolongación del intervalo QTc (en particular cuando se administra con medicamentos que también lo producen y en aquellos sustratos de CYP3A4). Se emplea principalmente para profilaxis primaria en pacientes de alto riesgo en centros con alta incidencia de IFI por agentes filamentosos. Recientemente, Maertens y col. realizaron un ensayo de fase 3, randomizado, prospectivo, doble ciego, controlado, de no inferioridad comparando voriconazol contra posaconazol para el tratamiento de AI probadas y probables, donde la mortalidad fue del 19% en ambas ramas, demostrando la no inferioridad del posaconazol como droga efectiva para tratar las aspergilosis invasoras de inicio (A-I) [250].

### c. Itraconazol:

Es el azólico con actividad antifilamentosa más antiguo; en la actualidad tiene un lugar menor en la terapia o profilaxis de AI. El itraconazol está disponible en cápsulas orales y la malabsorción ha limitado su uso. Los efectos secundarios del itraconazol incluyen náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, hipertensión y hepatotoxicidad. También puede tener efectos inotrópicos negativos y debe usarse con precaución en personas con insuficiencia cardíaca o fracción de eyección reducida. Es utilizado principalmente en formas no invasivas o crónicas de aspergilosis o por intolerancia o toxicidad a otros triazoles. Se recomienda siempre el monitoreo terapéutico de la droga con objetivos de niveles en sangre superiores a 1 mg/L por HPLC o 5 mg/L por bioensayo.

### d. Isavuconazol:

Isavuconazol se comparó con el voriconazol en un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico para el tratamiento de la AI en personas de 18 años o más, demostrando la no inferioridad de esta droga. Aunque la mayoría de los pacientes en ambos grupos tuvieron efectos adversos, los pacientes en el grupo de isavuconazol tuvieron menos efectos hepatobiliares, oculares, cutáneos y psiquiátricos que en el grupo de voriconazol (42% vs 60%, respectivamente). Por otro lado, la interrupción de isavuconazol fue menor que la de voriconazol (8% vs. 14%, respectivamente). Los eventos adversos graves fueron similares entre los grupos [248]. Para las guías ECIL-6 y ESCMID-ECMM-ERS (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Confederation of Medical Mycology, and European Respiratory Society*), tiene el mismo nivel de recomendación que voriconazol como primera opción para terapia de AI [343,390] (A-I). Se administra por vía oral, en tabletas

de 200 mg cada 8 h por 2 días, seguidas de 200 mg al día. La formulación EV no contiene ciclodextrina como agente solubilizante, por lo que no está contraindicado en pacientes con deterioro de la función renal. Actúa como sustrato e inhibidor de CYP3A4, glicoproteína P y transportador de cationes orgánicos. La absorción de isavuconazol no se ve afectada por los alimentos. Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Similar a otros triazoles, puede ocurrir toxicidad hepática por lo que se recomienda monitorear las pruebas de función hepática durante la terapia. También podría provocar un acortamiento del intervalo QTc dependiente de la dosis y de la concentración a través de inhibición del canal de calcio tipo L, con significado clínico poco claro.

## 2. Polienos:

La AMB-d era el único agente disponible para el tratamiento de la AI por décadas. La toxicidad de esta droga y la superioridad del voriconazol, han relegado este agente a su uso en formulaciones lipídicas, que presentan sustancialmente menor toxicidad renal. Aunque el voriconazol, isavuconazol y posaconazol son agentes de primera línea, las formulaciones lipídicas son una alternativa si los primeros no son tolerados o están contraindicados [412]. AMB-CL se utiliza en dosis de 5 mg/kg/d EV. AMB-L se usa en dosis de 3 mg/kg/día a 5 mg/kg/día EV. Se ha demostrado que dosis más altas de AMB-L (10 mg/kg) no son más eficaces que las dosis más bajas durante el tratamiento, pero muestran un aumento de toxicidad [413].

## 3. Equinocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina:

Caspofungina y anidulafungina están disponibles únicamente en formulaciones EV. Son bien toleradas, tienen pocas interacciones y efectos adversos. Caspofungina ha sido aprobado para la terapia de rescate en AI pulmonares, pero las tasas de eficacia son aproximadamente solo del 33 % [414]. La micafungina se ha evaluado en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar crónica y como terapia de rescate, con una similar tasa de supervivencia (44%) [415]. Las equinocandinas no se recomiendan como agentes de primera línea y deben usarse en el entorno de rescate o en combinación con otros agentes.

## Terapia combinada

La alta tasa de mortalidad observada en los casos de AI ha despertado el interés en la terapia combinada para mejorar los resultados de los pacientes. Un ensayo clínico prospectivo publicado recientemente comparó voriconazol vs. voriconazol más anidulafungina y, aunque se observaron diferencias en el resultado primario, esta no fue estadísticamente significativa ( $p=0,087$ ) y no hubo diferencia en efectos adversos [270]. La terapia combinada puede ser una alternativa, pero por el momento no se recomienda de manera rutinaria.

## FUSARIOSIS

### Epidemiología y clínica

*Fusarium* spp. es de distribución cosmopolita y se halla ampliamente presente en el suelo, las plantas y la sustancia orgánica. De las más de 200 especies que integran el género *Fusarium*, sólo unas pocas causan infección en el hombre. Las especies más frecuentes son: *F. solani* (50 %), *F. oxysporum* (20 %) y *F. verticillioides* (10%). Las técnicas de secuenciación molecular han permitido reubicar taxonómicamente estas especies en varios complejos de especies: *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium dimerum*, *Fusarium chlamydosporum*, *Fusarium carnatum*, *Fusarium sambucinum*, *Fusarium tricinctum* y *Gibberella fujikuroi*. Sin embargo, la mayoría de las fusariosis humanas están causadas tan solo por cuatro especies: *Fusarium petrophilum* y *Fusarium kerato-plasticum* (pertenecientes a *F. solani*) y dos especies innominadas, una de *F. dimerum* y otra de *F. oxysporum* [256,416].

Las infecciones causadas por *Fusarium* spp. comparten muchas características con la AI y otras IFI, incluyendo a los pacientes que reciben altas dosis de esteroides y aquellos con neutropenia profunda y prolongada. La inmunidad innata juega un rol fundamental en las infecciones causadas por hongos miceliales. La importancia de las células T frente a *Fusarium* spp. se pone de manifiesto por la presentación de fusariosis diseminada en

receptores de TCR no neutropénicos, quienes tienen alteración de la inmunidad de células T ocasionadas por su condición basal y por la EICH [417].

Las principales puertas de entrada para *Fusarium* spp. son la inhalatoria y la cutánea por sitios con alteración de la integridad de la piel. Dada su ubicuidad en el ambiente puede potencialmente adquirirse en la comunidad como lo sugiere la presencia de conidias en las muestras de aire ambiental. Debido al mayor tamaño de las conidias respecto a las de *Aspergillus* spp., el mecanismo de transmisión es más infrecuente y la fuente más comúnmente se encuentran en el ámbito extrahospitalario [256].

Sin embargo, Anaissie y col. mostraron en un estudio prospectivo que *Fusarium* fue recuperado del agua, del depósito de agua, de grifos, duchadores, y de otros elementos del medio ambiente hospitalario registrando casos en brotes [417,418].

Si bien *Fusarium* spp. causa un amplio espectro de infecciones, la clínica depende del estado inmune del paciente y de la puerta de entrada. En el huésped inmunocomprometido la fusariosis es invasiva y con frecuencia diseminada. Casi el 70% de todos los casos diseminados ocurre en esta población de pacientes que incluye especialmente leucemia aguda, neutropenia prolongada, y/o TCR. El patrón más frecuente es la combinación de lesiones cutáneas metastásicas muy pleomorfas (nódulos, úlceras), que suelen evolucionar hacia necrosis, junto con hemocultivos positivos con o sin compromiso de otros sitios, con una elevada mortalidad (75 %) [417]. Las infecciones diseminadas pueden comprometer múltiples órganos, siendo pulmón y piel los más frecuentemente descritos, aunque se han reportado casos con compromiso de hígado, bazo, tubo digestivo, corazón, riñón y SNC. Campo y col. reportaron compromiso de senos paranasales en 27 %, fungemia 36 %, compromiso cutáneo 68 %, pulmonar 75 %, y diseminado 70 % [419].

Los factores de riesgo en los pacientes inmunocomprometidos son la neutropenia profunda ( $< 100$  PMN/ $\text{mm}^3$ ) y prolongada y la alteración de la inmunidad celular T [417].

Nucci y col. mostraron en un estudio retrospectivo de 84 pacientes con fusariosis que los predictores de mal pronóstico fueron neutropenia persistente (OR 5,43; IC 95% 2,64-11,11) y uso de esteroides (OR 2,18; IC 95% 1,98- 3,96). Ningún paciente con ambos factores sobrevivió [420].

Un estudio retrospectivo de 11 años llevado a cabo en el MD Anderson Cancer Center analizó los pacientes oncohematológicos que presentaron cultivos positivos para *Fusarium* spp. identificando 44 pacientes, de los cuales, la mayoría tenía enfermedad no controlada (71 %) y se encontraban neutropénicos (82 %) al momento del diagnóstico, con una alta mortalidad a las 12 semanas (66 %). La fungemia por *Fusarium* spp. (OR 15,9; IC 95% 1,1-231;  $p=0,042$ ) fue el único factor de riesgo independiente asociado con mortalidad a las 12 semanas [419].

El diagnóstico de IFI por *Fusarium* debe confirmarse mediante el aislamiento del agente causal en las biopsias de las lesiones cutáneas o en el hemocultivo, ya que a diferencia de la aspergilosis, este hongo puede aislarse en sangre hasta en el 50% de los episodios de fusariosis diseminada [421] y frecuentemente se asocia a detección positiva de galactomananos en suero. Sin embargo, la presencia de fungemia debe considerarse como predictor de mala evolución, pues obedece a la diseminación sistémica de un inóculo fúngico muy elevado.

## Tratamiento

El patrón de sensibilidad del *Fusarium* spp. se caracteriza por la relativa resistencia a los agentes antifúngicos que es variable según las diferentes especies. Por esta razón, es importante la identificación de la especie para indicar el tratamiento óptimo. Desafortunadamente en la práctica estos datos no están disponibles en el momento de decidir la terapia inicial [417,419,422,423].

*F. solani* y *F. verticillioides* son usualmente resistentes a los azólicos y tiene una elevada CIM a anfotericina B, mayor que las otras especies de *Fusarium*. *F. oxysporum* y *F. moniliforme* pueden ser sensibles a voriconazol y posaconazol.

Un estudio “in vitro” sobre la eficacia del tratamiento combinado de voriconazol y terbinafina, mostró sinergismo frente a *Fusarium*, mientras que en la mayoría de los aislamientos, la combinación voriconazol y anfotericina B no mostró sinergismo ni antagonismo [424].

Un estudio retrospectivo de 44 pacientes con fusariosis evidenció un 41% de respuesta completa o parcial a las 12 semanas de tratamiento. La mayor parte de esos pacientes (88 %) había recibido terapia combinada [419].

Las tres drogas antifúngicas más efectivas contra *Fusarium* spp. son la anfotericina B, el voriconazol y el posaconazol. Dosis altas de anfotericina B, especialmente AMB-L y AMB-CL, son utilizados para el tratamiento. La tasa de respuesta reportada fue 32 % para AMB-d y otras preparaciones lipídicas, 45,5 a 47 % para voriconazol y 50 % para posaconazol [416,420,422].

Voriconazol es eficaz “in vitro” e “in vivo” contra *Fusarium*. Perfect y col. mostraron la eficacia y seguridad de esta droga como terapia inicial o de salvataje. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que lo recibieron ya sea como tratamiento primario o de rescate, así como tampoco hubo diferencias entre la terapia combinada o monoterapia [425]. Nucci y col. presentaron los datos de 21 centros en el cual compararon las características y la evolución de fusariosis invasiva durante dos períodos (1985- 2000 y 2001- 2011) y hallaron una incidencia del 4 % entre los pacientes con leucemia mieloide aguda, con una sobrevivida del 21 % en los pacientes oncohematológicos. Los factores predictivos de evolución desfavorable fueron: neutropenia persistente, corticoterapia y tratamiento inicial con anfotericina B [426]. Lortholay y col. describieron, en una serie de 73 pacientes con fusariosis tratados con voriconazol, una tasa de éxito del 45 % con monoterapia entre los pacientes oncohematológicos, mientras que la terapia combinada no evidenció beneficios. La mortalidad global fue del 59 %. El voriconazol es una opción terapéutica para la fusariosis invasiva [422].

El posaconazol se evaluó como terapia de rescate en un estudio retrospectivo de 21 pacientes con fusariosis probada o probable donde la mayoría de los pacientes habían sido refractarios al tratamiento con anfotericina B.

La monoterapia con posaconazol fue evaluada en un modelo experimental empleando murinos neutropénicos con enfermedad diseminada. El mismo mostró una respuesta parcial o completa del 48 %, entre los que se recuperaron de la neutropenia fue del 67 %, mientras que fue del 20 % en quienes persistieron neutropénicos [416,427].

En Argentina, el voriconazol se halla licenciado para tratamiento de infecciones graves por *Fusarium* y el posaconazol, para el tratamiento de rescate (resistencia o intolerancia a otros antifúngicos) de Fusariosis, así como terbinafina, la cual tiene escasa penetración en órganos profundos (B-III). En relación con las formulaciones lipídicas la mayor experiencia reportada es con AMB-L, seguida de AMB-CL.

La terapia combinada podría ser considerada como una alternativa cuando la monoterapia no es efectiva (30). No hay consenso acerca del uso de la misma.

Liu y col. realizaron una búsqueda en dos bases de datos de Francia (la base de datos clínica de uso de voriconazol y la base de datos del Centro Nacional de Referencia de Micosis), encontrando 19 casos reportados de terapia combinada en fusariosis en inmunocomprometidos con una respuesta del 70 %. Las tasas de respuesta favorable fueron 36 % para AMB-L más voriconazol; 15 % para AMB-d más voriconazol y 15 % para AMB-L más terbinafina [422].

La sinergia “in vitro” se demostró para AMB más voriconazol, AMB más caspofungina, y voriconazol más micafungina para *F. solani*; y voriconazol más terbinafina contra *F. solani* y *F. oxysporum* [416,420,422,425,428–430].

Fosmanogepix es un antifúngico de primera clase actualmente en evaluación en ensayos clínicos de fase 3, para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas causadas por *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y mohos raros incluidos *Fusarium* spp.. Fosmanogepix es el profármaco N-fosfonoximetileno de manogepix, un inhibidor de la enzima fúngica GwtI. Manogepix demuestra una actividad in vitro de amplio espectro contra levaduras y mohos, incluidos patógenos difíciles de tratar. Los ensayos clínicos demostraron una alta biodisponibilidad oral (>90%), lo que permite cambiar entre las formulaciones intravenosas y orales de fosmanogepix sin comprometer los niveles sanguíneos. Se observa una interacción farmacológica favorable, tolerabilidad y amplios perfiles de distribución tisular, lo que hace que fosmanogepix sea una opción atractiva para el tratamiento de IFI como Fusariosis para el futuro [431].

Respecto a la duración del tratamiento no hay un tiempo establecido, dependerá de la resolución de los signos clínicos, de las imágenes y de la fungemia.

Las terapias complementarias como desbridamiento quirúrgico de lesiones superficiales, remoción de catéteres centrales, uso de factores estimulantes e infusión de granulocitos pueden considerarse en casos individuales [422].

## Conclusión

Debido a la falta de ensayos clínicos la estrategia óptima de tratamiento de fusariosis permanece poco clara. Dada la importancia que juega el rol de la reconstitución inmune en la evolución de la enfermedad, se recomienda la reversión de la inmunosupresión siempre que sea posible (A-III).

Se sugiere identificar la especie y adaptar el tratamiento de acuerdo con la misma. Las recomendaciones de tratamiento respecto a las drogas con actividad frente a *Fusarium* spp. para este documento, coinciden con las sugeridas por las guías de ESCMID y ECMM [432]:

- Voriconazol (A-II).
- Formulaciones lipídicas de anfotericina B (B-II).
- Posaconazol como terapia de salvataje (A-II).
- Las terapias combinadas con terbinafina asociadas al desbridamiento quirúrgico según el caso son fundamentales para formas agresivas y focales para evitar la progresión y diseminación, así como la remoción de catéteres (A-III).
- La terapia combinada continúa siendo de pobre recomendación debido a la experiencia de un número limitado de casos (C-III).

Debido al mal pronóstico asociado a la fusariosis, la prevención de esta es fundamental en pacientes oncohematológicos e inmunodeprimidos con alto riesgo de infección. Por ello, se recomienda insistentemente en aplicación de Programas de control y prevención de infecciones e Higiene hospitalaria, con utilización de herramientas como el uso de habitaciones con filtros HEPA y presión positiva, limpieza exhaustiva de duchas y baños, así como la evaluación y tratamiento de lesiones cutáneas (particularmente onicomycosis) antes del inicio de la terapia antineoplásica intensiva o trasplante.

## MUCORMICOSIS

### Introducción

La mucormicosis invasiva es una infección fúngica potencialmente mortal que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con comorbilidades subyacentes que afectan la función del sistema inmune. En los pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con enfermedades hematológicas malignas o receptores de TCPH, se presenta con más frecuencia con afectación pulmonar o infección diseminada.

Un enfoque multifacético, que incluye la eliminación de factores predisponentes, un agresivo desbridamiento quirúrgico y la terapia antimicótica eficaz, son fundamentales para mejorar la supervivencia. Sin embargo, a pesar de estas intervenciones, el resultado de la mucormicosis invasiva sigue siendo ominoso [433].

### Microbiología

La mucormicosis se refiere a infecciones causadas por miembros del orden *Mucorales*. Aunque la mayoría de las infecciones humanas son causadas por *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*, otros organismos clínicamente relevantes dentro del orden *Mucorales* incluyen *Actinomucor*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Lichtheimia*, *Saksenaea* y *Syncephalastrum* [434].

Los hongos del orden *Mucorales* tienen características únicas que los distinguen de otros hongos clínicamente relevantes, las hifas son células anchas, en forma de cinta, multinucleadas, sin tabiques (hifas cenocíticas). Estas hifas típicamente se desarrollan a partir del tubo germinal por extensión apical y, durante la invasión del tejido, pueden producir ramificaciones irregulares ocasionales, representando una desviación del crecimiento apical relacionado con los recursos de nutrientes en la pared celular.

### Factores de riesgo y epidemiología

Los mucorales son hongos ubicuos que generalmente se encuentran en el suelo, materia orgánica en des-

composición, compost y alimentos contaminados. La comorbilidad subyacente más destacada en los pacientes infectados sigue siendo la diabetes y se identificó como un factor de riesgo independiente para la enfermedad rino-orbita-cerebral en un metaanálisis de 851 casos [435]. Sin embargo, durante las últimas 2 décadas, el número de casos informados en pacientes vulnerables con inmunosupresión subyacente (ya sea innata o adquirida) ha aumentado. La razón detrás de este aumento aún no está clara, pero es probable que sea multifactorial, relacionada con el mayor uso de fármacos inmunosupresores, mejora en el diagnóstico fúngico y selección por el uso generalizado de la profilaxis con voriconazol [436].

Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (particularmente aquellos con neutropenia prolongada) y los receptores de TCPH parecen infectarse a tasas más altas que los receptores de trasplantes de órganos sólidos, en particular entre los que reciben tratamiento para la EICH [437]. La infección pulmonar es más frecuente que la rino-orbita-cerebral en esta población.

Los casos de mucormicosis también se han relacionado con la inoculación directa en el contexto de un trauma (principalmente por infección cutánea), sobrecarga de hierro, uso de drogas por vía intravenosa y desnutrición, incluso en ausencia de diabetes e inmunosupresión. Brotes de mucormicosis relacionados con la atención médica (lavanderías, vendajes infectados o construcciones de hospitales) o infección en el escenario de desastres naturales también han sido descritos.

### **Manifestaciones clínicas**

Las personas con mucormicosis pueden tener diversas manifestaciones clínicas dependiendo del estado inmunario del huésped, la extensión de la infección y los órganos afectados. Se caracteriza por presentar infarto y necrosis de los tejidos comprometidos como resultado de la invasión de la vasculatura por las hifas [433].

- **Rino-orbita-cerebral:** es la presentación distintiva descrita en pacientes hematológicos[438] y diabéticos. Cuando las esporas de hongos se inhalan en los senos paranasales, la infección puede permanecer localizada, con síntomas compatibles con sinusitis aguda (fiebre, dolor de cabeza y en senos y congestión nasal) o, en huéspedes vulnerables, puede producirse invasión de la órbita, paladar y cerebro. La invasión del tejido local puede dar lugar a varias anomalías clínicas importantes, como pérdida de la visión, parálisis de los nervios craneales y cambios en el estado mental. La progresión clínica y la invasión por lo general ocurre rápidamente durante días sin el tratamiento adecuado, aunque se ha reportado progresión de semanas o meses [433]. La mortalidad es de entre el 25 al 62%, sin mejoría en la supervivencia en los últimos 20 años, a pesar del tratamiento médico-quirúrgico precoz y agresivo[263].
- **Pulmonar:** la infección pulmonar es más común entre pacientes con neutropenia debido a neoplasias malignas o receptores de TCPH y en presencia de EICH[439]. Se produce luego de la inhalación de las esporas con afectación de bronquios y alvéolos. Las manifestaciones clínicas son fiebre, dolor torácico, disnea y hemoptisis (potencialmente masiva y fatal) debido a la invasión de las hifas a los vasos sanguíneos. La propagación contigua puede llevar al compromiso de los tejidos circundantes, incluidos corazón y el mediastino. La mortalidad de la mucormicosis pulmonar ha sido reportada entre 48% y 87% [433].
- **Cutánea:** se puede observar tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, pero es la forma de infección con menor probabilidad de estar asociada con una enfermedad subyacente. Puede presentar antecedente de traumatismo previo [440]. La infección puede permanecer localizada o extendida a estructuras más profundas, incluyendo huesos, músculos y tendones. Se ve con menos frecuencia como un sitio de infección diseminada. Las lesiones comienzan con eritema doloroso e induración y se vuelven progresivamente necróticas a medida que evolucionan durante varios días, a menudo con progresión a fascitis necrotizante [263]. La mortalidad es menor (25%) que la observada en otras formas de mucormicosis.
- También hay formas más raras de enfermedad. La presentación gastrointestinal se produce secundaria a la ingestión de esporas y puede involucrar múltiples componentes del tracto gastrointestinal (como úlcera gástrica o perforación intestinal). Cabe destacar que la infección del sistema nervioso central puede también ocurrir sin afectación de los senos paranasales y extensión directa. Se cree que la infección es secundaria a la siembra hematógena y es más frecuente en pacientes con antecedente de uso de drogas endovenosas o SIDA.

## Diagnóstico

El diagnóstico precoz de mucormicosis es clave para un tratamiento rápido y adecuado y la obtención de mejores resultados. Se requiere de métodos por imágenes disponibles, personal capacitado y posibilidad de análisis microbiológico e histopatológico.

### 1. Imágenes:

El diagnóstico de infección pulmonar tiene un espectro de apariencias radiográficas inespecíficas, similares a otras neumonías fúngicas, particularmente aspergilosis. Los hallazgos más comunes en la TC son consolidación focal, derrame pleural y nódulos pulmonares. La presencia de derrame pleural o múltiples nódulos pulmonares (> 10) junto con la evidencia clínica de sinusitis o signos de oclusión vascular y galactomananos negativos en LBA podrían hacer sospechar mucormicosis [441]. El signo de “halo invertido” también ha sido descrito como hallazgo. Se representa como una opacificación central en vidrio esmerilado rodeada por un anillo de consolidación, reflejo de infarto pulmonar central rodeado de hemorragia periférica densa [442].

Las imágenes radiográficas también se han utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento. Después de una terapia adecuada, puede ocurrir una disminución de la extensión de las opacidades en vidrio esmerilado. Sin embargo, puede observarse un aparente empeoramiento de las lesiones luego de la recuperación de los neutrófilos en pacientes previamente neutropénicos sin correlación con un empeoramiento clínico, debido a reconstitución inmune [263].

En caso de sospecha de afectación rino-orbito-cerebral se debe realizar una evaluación endoscópica de los senos para buscar necrosis tisular y tomar muestras. Por otro lado, se debe adicionar una para evaluar afectación de estructuras contiguas (TC para evaluar estructuras óseas y RMN para detectar afectación intracraneal, intraorbitaria y del seno cavernoso) [443].

### 2. Histopatología:

La mucormicosis generalmente se sospecha en base a los resultados de la microscopía directa de muestras clínicas, preferiblemente teñidas con calcoflúor o blancoflúor. Para confirmar el diagnóstico de infección, se deben ver las hifas no pigmentadas que invaden el tejido teñido con hematoxilina-eosina, PAS o GMS. Las hifas de *Mucorales* tienen un ancho variable de 6 a 16  $\mu\text{m}$ , pero pueden tener hasta 25  $\mu\text{m}$  y son no septadas o pauci-septadas. En el tejido, las hifas parecen una cinta con un patrón irregular de ramificación. Pueden parecer tener tabiques porque el tejido puede plegarse sobre sí mismo durante el procesamiento, que puede crear líneas artificiales que se pueden confundir con los tabiques. Del mismo modo, puede presentar un ángulo de las ramificaciones a 90° en el tejido contra el ángulo de ramificación de 45° de los hongos septados; esto puede ser difícil de identificar en el tejido debido a las presiones intersticiales ejercida sobre los hongos por el tejido y las alteraciones en la arquitectura tisular durante el procesamiento. Se puede realizar un diagnóstico morfológico erróneo a través de la histomorfología, confundiendo *Mucorales* con *Aspergillus* spp, por eso es importante confirmar el diagnóstico con el cultivo o técnicas moleculares.

### 3. Cultivo:

El cultivo es esencial para el diagnóstico, ya que permite la identificación de especie y pruebas de susceptibilidad antifúngica. Un cultivo positivo de un sitio estéril confirma el diagnóstico, mientras que un cultivo positivo de un sitio no estéril debe combinarse con la evidencia clínica y radiológica. Por otro lado, hasta la mitad de los casos de mucormicosis presenta cultivo negativo. Algunas cepas crecen mejor a 30° que a 37°, por lo tanto, en crecimiento a dos temperaturas puede aumentar el rédito del cultivo. Presentan crecimiento rápido como colonias algodonosas; la identificación del género se puede lograr con la formación de esporangios que le confiere la coloración grisácea.

### 4. Biomarcadores:

Actualmente, no se dispone de marcadores serológicos específicos para detectar *Mucorales*. Se recomienda el uso de galactomananos para excluir mucormicosis, aunque pueden producirse infecciones mixtas [444]. Otros ensayos como ELISA; inmunoensayo *lateral flow* y espectrometría aún requieren validación [445].

## 5. Métodos moleculares:

Actualmente no existen pruebas estandarizadas de PCR, la mayoría son *in house*, por lo tanto carecen de validación clínica extensa. La detección de ADN en sangre y otros fluidos se ha investigado también como un método no invasivo de diagnóstico precoz [446,447].

## Tratamiento

El reconocimiento clínico temprano y el diagnóstico rápido son clave en el manejo de la micosis. Aunque la presentación clínica y las características radiológicas pueden ser indicativas, siempre que sea posible se debe realizar un diagnóstico tisular urgente (patología y cultivo). El inicio temprano de antifúngicos sistémicos tiene un impacto directo en los resultados y no parece alterar el rendimiento diagnóstico de tejidos ni los cultivos. También se debe intentar eliminar o modificar el factor predisponente, como en pacientes con neoplasias hematológicas malignas o receptores de trasplantes, la inmunosupresión debe reducirse tanto como sea posible.

**1. Tratamiento quirúrgico:** el desbridamiento quirúrgico es fundamental en el tratamiento de esta enfermedad y produce mejoras en la supervivencia. Por lo tanto, un desbridamiento agresivo de todo el tejido necrótico debe llevarse a cabo de manera expeditiva, a pesar de que en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas o receptores de TCPH puede dificultarse debido a trombocitopenia severa. La resección debe repetirse en caso de ser necesario [448].

### 2. Tratamiento antifúngico:

- **Primera línea:** El tratamiento de primera línea con anfotericina B liposomal 5-10 mg/kg por día es el tratamiento recomendado para la afectación de todos los órganos. Si se desarrolla toxicidad renal, la dosis se puede reducir hasta 5 mg/kg por día, al igual que si no hay afectación del SNC. Se debe administrar la dosis diaria completa desde el primer día de tratamiento.
- Otra opción como primera línea de tratamiento son el isavuconazol y posaconazol; el primero demostró eficacia similar comparada con un grupo control bajo tratamiento con anfotericina [264,449]. Posaconazol en tabletas de liberación retardada presenta una absorción más estable con menos interacciones y efectos adversos que la suspensión oral, sin embargo, es necesario el monitoreo de la droga.
- **Tratamiento combinado de primera línea:** no hay datos definitivos para orientar el uso de la terapia combinada [450]. Datos limitados admiten combinaciones de polienos y azoles o polienos y equinocandinas [451,452]. Podría ser utilizada de manera racional teniendo en cuenta los efectos adversos, interacciones y costos.
- **Fracaso terapéutico:** Existen dos razones por las cuales puede existir fracaso terapéutico: mucormicosis refractaria o toxicidad a los fármacos de primera línea. Existen algunos casos reportados que han demostrado que algunas especies de *Mucorales* presentan diversos grados de sensibilidad a isavuconazol, por eso se debería realizar identificación de especie y CIM antes de iniciar esta droga [453,454]. La toxicidad renal para la anfotericina y la hepática para los azólicos son los efectos adversos de mayor prevalencia; en caso de presentarse, se debería cambiar de clase de fármaco. El tratamiento de rescate con isavuconazol fue exitoso en ambos escenarios clínicos [453,454] como también con posaconazol.
- **Duración del tratamiento:** Se desconoce la duración de la terapia necesaria, pero generalmente varía de semanas a meses dependiendo del tipo de órgano afectado y de la persistencia de los factores de riesgo subyacentes. Son necesarias evaluaciones clínicas y radiológicas secuenciales para determinar la respuesta al tratamiento antifúngico y se debe llevar a cabo un manejo personalizado.

**Tabla I:** drogas antifúngicas utilizadas para el tratamiento de Mucormicosis

Droga antifúngicas	Dosis y vía	Efectos adversos
<b>Terapia inicial</b>		
AMB-L AMB-d	5-10 mg/kg/d EV (AII) 1-1,5 mg/kg/d EV (DII)	Reacciones infusionales (fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos) Flebitis Injuria renal aguda Hipomagnesemia e hipopotasemia Anemia
Posaconazol	<b>EV:</b> 300 mg dos veces por día el día 1, seguido de 300 mg/día <b>Tabletas de liberación modificada:</b> 300 mg dos veces por día el día 1, seguido de 300 mg/día. (BII) <b>Suspensión oral:</b> 200 mg 4 veces por día seguido de 400 mg dos veces por día luego de estabilidad clínica. (CII)	Náuseas, vómitos, diarrea y cefalea Prolongación del QT Hepatotoxicidad
Isavuconazol	<b>EV:</b> 200 mg cada 8 horas por 6 dosis, seguido de 200 mg/día (BII) <b>Comprimidos:</b> 200 mg (2 capsulas) cada 8 horas por 6 dosis, seguido de 200 mg (2 cápsulas) por día. (BII)	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y rash Edema, hipopotasemia Hepatotoxicidad Acortamiento del intervalo QT Reacciones infusionales

# Capítulo 5

## Profilaxis

sadi

## RECOMENDACIONES GENERALES

---

Dra. Ines Roccia Rossi.

### INTRODUCCIÓN

Si bien los trastornos del sistema inmune determinan el tipo de infección que tiene más probabilidades de adquirir un paciente, en el huésped inmunocomprometido (HIC) se debe minimizar la exposición tanto a otros pacientes con enfermedades transmisibles, así como los factores endógenos y exógenos [455].

El CDC (*Center for Disease Control* de EE. UU.) incorpora el uso de un ambiente protegido para pacientes con neutropenia severa y/o sometidos a trasplante de órganos, especialmente TCPH. El objetivo del mismo es prevenir y controlar la transmisión de hongos medioambientales, particularmente esporas de *Aspergillus* spp. Las bases para definir las características del ambiente protegido surgen de las Recomendaciones para el control de infecciones originadas en el medio ambiente de los hospitales del CDC del año 2007 [455], las recomendaciones para el diseño y construcción de hospitales efectuadas por el Instituto Americano de Arquitectos (AIA) y las recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes con trasplante de médula ósea en 2009 [456].

Los pacientes neutropénicos no necesitan un aislamiento en particular, sino la aplicación de las medidas estándares expandidas y aquellas que apliquen según sea el caso, por ejemplo, aislamiento respiratorio para varicela.

Las precauciones estándares requieren que la sangre, fluidos corporales (excepto la sudoración), secreciones, excreciones, mucosas y piel no intacta de todos los pacientes sean considerados como potencialmente infecciosos.

Los establecimientos de salud deben proveer una atención segura y con estándares normalizados de calidad para minimizar los riesgos propios de este grupo de pacientes y también los inherentes a la hospitalización, entendiendo que los hospitales y recintos asistenciales son un riesgo en sí mismos. El solo hecho de ingresar a un hospital conlleva siempre una probabilidad estimada entre el 5 y 10 % de adquirir una infección durante la estancia hospitalaria. Esta probabilidad puede reducirse al gestionar el riesgo e implementar una atención más segura [457].

### I. PRECAUCIONES ESTÁNDARES:

Utilizar las precauciones estándares en todos los pacientes (A-III):

- Higiene de manos antiséptica con solución hidroalcohólica respetando los 5 momentos del lavado de manos. [456]. De pobre acción sobre las esporas y algunos virus no encapsulados. Posee baja actividad residual, esta última puede ser incrementada a partir del agregado de otros antisépticos que sí cuenten con esta capacidad, por ej. solución de clorhexidina.
- Equipo de protección, guantes, antiparras y barbijos (cuando se prevé contacto con sangre o fluidos corporales). Sin embargo, algunos centros recomiendan el uso rutinario de medidas adicionales con barbijo y guantes en periodos de influenza estacional o a lo largo de todo el año. (2) La comisión sugiere el uso de barbijo en todo el personal de salud durante todo el año [456]. Los trabajadores de la salud o visitantes que estén cursando enfermedades transmisibles no deben asistir a este grupo de pacientes. [455,458,459].

No se requiere el uso rutinario de camisolín; el personal de salud podrá ingresar con ropa de calle limpia. En caso de vestir ambo, debe usar camisolín.

Se prefiere la internación en habitación individual con baño privado [455,456,459].

El equipo médico debe ser de uso individual (termómetro, saturómetro, estetoscopio, etc) no debiendo trans-

ferirse su uso de paciente a paciente [460].

## 2. SUPERFICIES:

- La limpieza y desinfección de superficies no críticas son parte de las precauciones estándares. Un incremento en la frecuencia de limpieza es necesario para minimizar la acumulación de polvo ambiental[456,460].
- No deben existir superficies que presenten roturas o fisuras [455,461].
- Se debe realizar una limpieza diaria de las superficies horizontales utilizando paños húmedos. No utilizar métodos de limpieza que generen polvo ambiental [455,462]. No utilizar escobas o plumeros.
- No utilizar alfombrados en las habitaciones o pasillos [455].
- No utilizar mobiliario tapizado.
- No colocar plantas, flores frescas o secas en la habitación del paciente o áreas cercanas [455,456,463].
- 

## 3. JUGUETES, ÁREAS DE JUEGO, DIARIOS Y REVISTAS.

Las áreas de juego deben limpiarse y desinfectarse diariamente y cada vez que sea necesario.

Solo están permitidos los juegos, videos, y juguetes que puedan ser sometidos a limpieza y desinfección. Se permiten juguetes nuevos.

Los juguetes que no puedan ser lavados, desinfectados y secados luego de su uso, no deben ser utilizados.

Los juguetes de peluche solo están permitidos si previamente fueron lavados y secados utilizando lavarropas y secarropas respectivamente y para ser utilizados por un único paciente.

En el caso de correspondencia, se permite el ingreso de la misma pero previamente debe removerse el sobre externo.

El ingreso de libros, diarios y revistas a la habitación del paciente neutropénico es un tema aún no resuelto. Se sugiere permitir su acceso si son de reciente adquisición (nuevos y preferiblemente envueltos) y si son de uso individual.[455,456,460,464]

## 4. VISITAS.

Se recomienda la restricción para el acceso de visitantes que presenten enfermedades infecciosas o síntomas tales como exantema, fiebre, síndrome gripal, rash que aparece dentro de las 6 semanas post vacunación frente a varicela, e historia de inmunización con vacuna polio oral dentro de las 3-6 semanas previas [455].

Las instituciones deben tener una política escrita en relación al acceso rutinario de niños por potenciales patologías infecciosas. No hay un mínimo de edad requerida para el ingreso, sin embargo los visitantes deben ser capaces de cumplir con las precauciones de aislamiento requeridas y con el lavado de manos [455,456,464].

## 5. HIGIENE BUCAL.

El cepillado de dientes debe realizarse al menos dos veces al día con cepillo suave. El uso de pasta dental es opcional dependiendo de la tolerancia [456].

Los pacientes neutropénicos que presentan mucositis deben mantener una buena higiene oral mediante buches 4-6 veces / día con agua estéril, solución salina o solución de bicarbonato de sodio. Es conveniente que las prótesis dentarias tengan higiene adecuada y, luego de retirarlas, conservarlas limpias y secas. Utilizarlas solo en el momento de la ingesta mientras exista mucositis. Referirse al capítulo de “Prevención y manejo de mucositis” para ampliar información.

## 6. UTENSILIOS PARA ALIMENTOS.

La combinación de agua caliente y detergente es suficiente para descontaminar los platos y utensilios de comer. Puede utilizar vajilla y utensilios reusables (vasos, platos, tazas, etc) [456].

## 7. COMIDA SEGURA.

Las variaciones de la dieta para el paciente neutropénico incluyen la “dieta estéril” (donde todos los alimentos deben ser envasados, horneados o procesados en autoclave), la “dieta con baja carga bacteriana” (sólo alimentos cocidos), o una dieta que evite los frutos frescos y vegetales crudos [465].

Diversos estudios en pacientes neutropénicos han evaluado el riesgo de infección comparando el consumo de alimentos cocidos y no cocidos, los mismos no han demostrado disminuir el riesgo de infección y muerte [466], así como tampoco sus beneficios han sido científicamente probados [465,467]. Si bien aún no se ha establecido la definición de la dieta para estos pacientes [465] la tendencia actual es la “dieta segura” con adecuada manipulación de los alimentos. La comisión mantiene la recomendación de prescribir una dieta con baja carga microbiana, minimizando los riesgos de exposición frente a bacterias, hongos, virus y parásitos, debido a que muchos pacientes provienen de un medio socio-económico desfavorable [468,469]. Quién prepare los alimentos deberá ejecutar una práctica segura: lavarse las manos antes y después de manipular alimentos, preparación de los alimentos sobre superficies limpias, elementos de cocina limpios, no dejar fuera de la heladera alimentos preparados por más de 2 h [469].

Se recomienda no ingerir alimentos provistos por venta ambulante o de entrega en domicilio. Asimismo, durante la internación, deberá consumir los alimentos provistos por la institución. Los condimentos pueden utilizarse, pero deben ser presentados en envases individuales. Hierbas y especias deben ser agregadas a la preparación durante la cocción. El té u otras infusiones deben prepararse con agua hervida, y poner a hervir 2 minutos posteriormente. Por este motivo, no se permite consumir mate.

En la Tabla 1 se listan los alimentos de consumo más frecuente.

## 8. AGUA.

El agua para consumo debe ser microbiológicamente segura; el agua corriente debe haber sido testeada para descartar contaminación bacteriana y hallarse libre de *Cryptosporidium* spp. Para beber o realizar cepillado dentario, cocinar una preparación o realizar hielo puede utilizarse agua previamente hervida por  $\geq 1$  minuto o agua mineral envasada, de marca reconocida; la misma debe ser procesada para remover *Cryptosporidium* spp. por uno de los 3 procesos: osmosis inversa, destilación o filtración de partículas  $\leq 1 \mu\text{m}$ . En el caso de utilizar filtros, los mismos deben ser capaces de remover partículas  $\geq 1 \mu\text{m}$  de diámetro.

Definición de agua segura: bacterias coliformes en 100 ml  $< 3$  UFC, ausencia de *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* en 100 ml [455].

## 9. MASCOTAS.

Se debe minimizar el contacto directo con animales, especialmente si están enfermos. Se recomienda delegar el cuidado y limpieza de sus elementos a otra persona, así como no colocarlos en el sector donde se preparan

los alimentos. Se recomienda el uso de productos comerciales para su alimentación.

Los pacientes no pueden tener contacto con heces de animales a fin de reducir el riesgo de adquirir una infección por *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Salmonella* spp. o *Campylobacter* spp. [458,464].

Se recomienda higiene de manos luego de tener contacto con mascotas o sus elementos.

## 10. CONSTRUCCIÓN Y VENTILACIÓN.

La necesidad sobre el uso del filtro de alta eficacia en este tipo de pacientes no ha sido aún establecida; sin embargo, debe considerarse cuando el paciente tenga neutropenia prolongada [455]. Se debe prevenir que las aves puedan acceder a los conductos de aire en la institución y se recomienda que los pacientes no sean expuestos a áreas en construcción o renovación, y de ser necesario el traslado del paciente fuera de la habitación, se le colocará un barbijo de alta eficacia [456,470,471].

## 11. TRABAJADORES DE LA SALUD [455,456,464].

Todos los trabajadores con enfermedades transmisibles por aire o contacto directo no podrán tener contacto con el paciente hasta que su cuadro infeccioso esté resuelto.

Asimismo, deben tener el calendario de vacunación completo, incluyendo la vacuna antigripal anual [460] y en el marco de pandemia por COVID-19, las dosis de vacuna correspondiente.

**Tabla 1. Lista de alimentos permitidos y no permitidos.**

<b>Alimentos</b>	<b>Permitidos</b>	<b>Excluidos</b>
Lácteos	Leche y sus derivados pasteurizados. Crema artificial. Flan Quesos pasteurizados envasados en origen. Preferiblemente quesos duros Manteca Helados a base de crema industrializados asegurando la cadena de frío. Yogurt Iloley o Ser Postres: Si tienen cremas o similares deben conservar la cadena de frío. Siempre hechos con productos pasteurizados y cocidos.	Leche cruda Productos lácteos no pasteurizados Quesos tipo azul, brie. Queso con moho visible Yogurt con probióticos pasteurizado Yogurt Lactimel, Griego, Yogurísimo entero, Dahi, Tregar, Danone, Yakult y Activia.

Vegetales y frutas	<p>Vegetales frescos o congelados cocidos.</p> <p>Jugos de fruta o de vegetales pasteurizados.</p> <p>Vegetales frescos o congelados cocidos.</p> <p>Jugos de fruta o de vegetales pasteurizados</p> <p>Futas de cascara gruesa.</p> <p>Verduras Cocidas</p> <p>Verduras crudas correctamente lavadas (bajo indicación médica)</p> <p>Frutas lavadas adecuadamente y peladas (bananas, naranjas, melones, duraznos, pera, manzana, todas aquellas que se puedan pelar)</p> <p>Hierbas y especias siempre que sean cocidas con los alimentos</p> <p>Margarinas</p> <p>Nueces, almendras, avellanas almacenados adecuadamente No seguros en periodo de neutropenia. No son seguros aquellos expendidos a granel. Si los que están sellados al vacío.</p> <p>Dulces envasados de cualquier fruta y pasteurizados . Una vez abiertos conservar la cadena de frío. Preferible envases pequeños.</p>	<p>Brotos crudos (soja),</p> <p>Frutas y verduras precortadas.</p> <p>Kimchi o Chucrut no pasteurizado.</p> <p>Frutos secos: almendras , nueces , castañas etc. sin hornear o expendidos a granel.</p> <p>Semillas crudas como lino, chía, amapola, nueces con cascara o alimentos a granel crudos</p> <p>Dulces caseros</p> <p>Miel no pasteurizada</p>
Panificados y cereales	<p>Panes, budines. Galletitas.</p> <p>Cereales cocidos</p> <p>Arroz. Pastas secas</p>	<p>Panificados rellenos con crema, , crema pastelera.</p> <p>Barras de cereal y frutos secos artesanales</p>
Carnes y productos derivados	<p>Vacuna, pollo, pescado, y jamón cocidos.</p> <p>Huevos frescos cocidos.</p> <p>Fiambres industrializados.</p>	<p>Mariscos. Pescado crudo.</p> <p>Carnes crudas.</p> <p>Carnes poco cocidas.</p> <p>Fiambres, embutidos, chacinados no pasteurizadas.</p> <p>Huevos crudos y alimentos a base de huevo crudo</p>
Bebidas	<p>Agua corriente potable de grandes municipios.</p> <p>Agua hervida durante 15-20 min almacenada y refrigerada por no más de 24 hs .</p> <p>Agua mineral. Preferente baja en sodio. Glaciar, Ser o Nestlé</p> <p>Embotelladas o enlatadas. (Vino, cerveza, terma, etc.)</p> <p>Jugos pasteurizados y jugos en polvo.</p> <p>Café en saquitos, cápsulas, té o mate cocido en saquitos, siempre prepararlos con agua hirviendo.</p>	<p>Agua de pozo o no potable</p> <p>Hielo comercializado (se desconoce la calidad del agua)</p> <p>Kombucha.</p> <p>Mate cebado</p> <p>Kefir</p> <p>Jugos exprimidos</p> <p>Té en hebras.</p>

## PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA MUCOSITIS

Dra. Patricia Costantini y Dra. Mariana Rodríguez Raimondo.

### INTRODUCCIÓN:

La mucositis oral y gastrointestinal es la inflamación y ulceración que puede producirse a lo largo del tracto digestivo como resultado de los tratamientos quimio y radioterapéuticos [472–474]. Se puede presentar también en los pacientes que reciben terapias *target* e inmunoterapia [475]. Es un proceso que puede comprometer la mucosa y submucosa de la cavidad oral, faríngea, laríngea y esofágica, como así también otras áreas del tracto gastrointestinal.

El riesgo de sufrir mucositis es variable de acuerdo al régimen utilizado; ocurre aproximadamente en el 20 a 40 % de los pacientes que reciben quimioterapia convencional, 80% de los que reciben quimioterápicos en altas dosis como acondicionamiento de TCPH y en casi todos los pacientes que realizan tratamiento radioterápico en cabeza y cuello [476,477].

La ocurrencia de mucositis incrementa la morbimortalidad, empeora la calidad de vida e incrementa los costos. Produce disconfort y dolor en los pacientes pudiendo alterar la alimentación, hidratación, capacidad de recibir medicación oral e incrementa el riesgo de sufrir complicaciones infecciosas tanto locales como sistémicas. Otra consecuencia de la mucositis oral y gastrointestinal severa es la necesidad de la reducción, interrupción o incluso suspensión definitiva del tratamiento con la consiguiente reducción de las chances de remisión o curación de la enfermedad de base.

En la evolución se reconocen, según Sonis y colaboradores [478] cinco etapas biológicas, definidas como: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de la señal, ulceración y curación.

Si bien hay múltiples modalidades que se han estudiado, tanto para la prevención como para el tratamiento, solo se recomiendan en la presente guía aquellas para las que existe suficiente evidencia o consenso de expertos [473,476,477,479–481].

### I. MUCOSITIS ORAL:

La mucositis oral es un efecto adverso secundario a los tratamientos no quirúrgicos del cáncer, que incluye quimioterapia, terapias *target* y radioterapia. Es una entidad que perjudica fuertemente la calidad de vida de los pacientes, pudiendo causar intenso dolor y dificultad para comer y tragar.

#### La clasificación de la mucositis oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [474,478]

Grado 0	No mucositis
Grado 1	Eritema y dolor
Grado 2	Úlceras y dolor, pero puede ingerir sólidos
Grado 3	Úlceras y dolor; puede ingerir solo dieta líquida
Grado 4	Úlceras; incapacidad para alimentarse

Esta clasificación combina los síntomas (dolor), signos (eritema y úlceras) y función (capacidad de alimentación). Los grados 3 y 4 se consideran severas y siempre requieren hidratación parenteral [482].

El desarrollo de mucositis oral, también depende de los regímenes quimioterápicos utilizados. En los protocolos que utilizan 5-fluoracilo y platino, se reportan casos más severos de mucositis oral. La administración de dichos agentes en bolo se asoció con mayor toxicidad que la infusión continua. Con drogas como la ifosfamida y doxorubicina se observó mayor severidad de la mucositis oral en infusión continua [483].

La toxicidad oral asociada a los regímenes de acondicionamiento para TCPH, está bien documentada en la literatura. Tanto el melfalán y busulfán, como el Protocolo BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) se asocian a mucositis oral.

En las últimas décadas, aparte de la QMT y radioterapia, se utilizan en forma creciente terapias target e inmunoterapia. Entre ellas, los inhibidores de m-TOR como el everolimus, tensesolimus o ridaforolimus son los que producen mucositis con mayor frecuencia, afectando hasta al 67% de los pacientes [475,484]. Entre 25 a 40% de los pacientes tratados con inhibidores de tirosin quinasa, particularmente aquellos multi target como afatinib, lapatinib, sunitinib, sorafenib o cabozantinib sufren esta complicación.

Entre los anticuerpos monoclonales, los inhibidores del factor de crecimiento epitelial cetuximab y panitumumab producen mucositis oral cuando se combinan con quimioterapia [475].

El manejo de la mucositis oral es multidisciplinario (médicos, enfermeros, odontólogos, farmacéuticos, etc.) y consiste en una serie de intervenciones destinadas a controlar el dolor, mantener la hidratación y alimentación y tratar las sobreinfecciones.

Se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial de las lesiones orales las infecciones candidiásicas y virales. Se deben tomar muestras para realizar diagnóstico diferencial e indicar tratamiento antifúngico y antiviral cuando se documenten estas sobreinfecciones [61].

La profilaxis antiviral con aciclovir o valaciclovir no modifica la mortalidad o duración de tratamientos antibióticos (ATB), pero reduce la morbilidad. Se recomienda solo en pacientes de alto riesgo, LMA y TCPH entre otros [485–487]. En aquellos pacientes que presentaron reactivaciones se recomienda profilaxis secundaria en los sucesivos ciclos de quimioterapia. (véase “Profilaxis antiviral”).

En el año 2020, se actualizaron las Guías MASCC/ISOO de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology para la prevención y manejo de la mucositis oral [481]. Se agruparon las diferentes intervenciones, evaluaron la intención preventiva o terapéutica, el tipo de tratamiento oncológico y la vía de administración. Basados en estas guías y otras publicaciones recientes se recomiendan las siguientes medidas:

#### **A. Cuidado oral básico (en todos los tratamientos A-II):**

Antes del inicio de la quimio y/o radioterapia, se debe realizar la consulta odontológica con la intención de eliminar o controlar las potenciales fuentes de injuria de la mucosa oral (superficies afiladas de los dientes, ortodoncia, prótesis innecesarias, etc.). Si fuera necesario, se debe proceder a la extracción de piezas dentarias insalvables. Esto último es crítico para pacientes con tumores de cabeza y cuello y aquellos que recibirán bifosfonatos, ya que es importante evitar extracciones luego de iniciado el tratamiento para prevenir la aparición de necrosis ósea. Un reservorio importante de microorganismos en la cavidad oral es la placa supra y subgingival. Por lo tanto, el manejo profesional de la placa bacteriana es esencial para reducir el riesgo de mucositis de la cavidad oral [481,484,488].

Están contraindicadas las maniobras invasivas, tales como extracciones dentarias, durante los períodos de neutropenia y plaquetopenia severas.

Es imprescindible contar con un equipo interdisciplinario para implementar protocolos de cuidados orales. Si bien no hay un protocolo específico que haya demostrado superioridad, hay consenso en mantener un cuidado oral básico en todos los grupos etarios y en todos los tratamientos (A-II) que incluya cepillado suave por lo menos 2 a 3 veces en el día, uso de hilo dental y enjuagues bucales [477,481,488,489].

Otro aspecto a tener en cuenta es la dieta; se debe eliminar de la misma el alcohol, tabaco, alimentos ácidos, condimentados, y azucarados. El dolor asociado a la mucositis oral puede dificultar o hacer imposible la ingesta de alimentos, por lo que pueden ser necesarias dietas blandas y líquidas.

## **B. Crioterapia oral:**

Consiste en tener hielo en la boca durante una hora; reduce los síntomas de la mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia por la vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo; es efectiva para la prevención de la mucositis en pacientes que reciben drogas de corta vida media, tales como 5-fluorouracilo en bolo y altas dosis de melfalán [474,480,490]. La crioterapia está por lo tanto recomendada 30 min antes de quimioterapia con 5- fluorouracilo en bolo para prevenir la mucositis oral (A-I) y en pacientes que reciben melfalán en dosis altas, con o sin irradiación corporal total como condicionante para el TCPH (A-I) para prevenir la mucositis oral.

## **C. Factores estimulantes de crecimiento y citoquinas:**

Palifermina o factor-I estimulante de crecimiento queratinocítico (KGF-I/palifermina) a una dosis de 60 µg/kg/día endovenoso, por 3 días antes del acondicionamiento y tres días postrasplante ha demostrado que reduce la incidencia y el grado de mucositis, las infecciones sistémicas y el uso de opiáceos en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia con irradiación corporal total para TCPH autólogo. En receptores de TCPH alogénicos no demostró aumento de fallo de injerto, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda ni crónica, así como tampoco aumento de la mortalidad relacionada al tratamiento. Si bien en algunos trabajos pequeños han demostrado beneficio en pacientes con tumores de cabeza y cuello, y TCPH alogénico, revisiones recientes consideran que la evidencia no es suficiente para indicarla en estos escenarios [481,491]. La droga aún no está disponible en nuestro medio y su costo es elevado. Además, debe tenerse en cuenta que los estudios publicados no han demostrado hasta el momento beneficios en términos de sobrevida. En los países en que está disponible, se recomienda su uso en receptores de TCPH autólogo cuyo régimen de acondicionamiento incluye radioterapia corporal total (A-I) para prevenir la mucositis oral.

No han demostrado beneficio los buches con **factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos** [481].

## **D. Terapia con láser de baja energía:**

Denominada actualmente **fotobiomodulación**, consiste en la aplicación tópica de una fuente de luz monocromática, la cual presenta un efecto citoprotector, analgésico y antiinflamatorio, acelerando la cicatrización de las heridas.

Es efectiva para la prevención de la mucositis en pacientes que reciben TCPH, y en pacientes con tumores de cabeza y cuello que reciben radioterapia con o sin QMT. En centros que disponen de esta tecnología está recomendado su uso como preventivo (A).

La fotobiomodulación también ha demostrado beneficios como terapéutica para reducir los síntomas de mucositis oral y el uso de analgésicos[474,492,493].

## **E. Antiinflamatorios:**

La **bencidamina** es un antiinflamatorio con propiedades de analgésico y anestésico local cuando se usa en forma de buches. Se recomienda la utilización de buches con bencidamina para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia de moderada intensidad (hasta de 50 Gy) y RT/QMT (A-I) [481,494].

## **F. Antimicrobianos, agentes tópicos y analgésicos:**

- a. Enjuague bucal con morfina al 2%** puede ser eficaz para tratar el dolor debido a la mucositis oral en pacientes que reciben quimiorradiación para cáncer de cabeza y cuello (B-II) [481,495–497].

Si bien hay consenso en indicar analgesia para el control del dolor asociado con la mucositis, no existe suficiente evidencia para recomendar un esquema analgésico en particular.

- b. El sucralfato** no se recomienda para la prevención de mucositis en pacientes que reciben RT o RT/QMT para tratamiento tanto de tumores de cabeza y cuello como otros tumores sólidos. Tampoco ha demostrado reducir los síntomas de mucositis cuando se lo compara con placebo [497].
- c. Los buches con clorhexidina** no han demostrado ser eficaces para la prevención o el tratamiento de la mucositis. Se la puede usar para otras indicaciones por un efecto preventivo de la formación de placa, de preferencia, en soluciones sin alcohol por su mejor tolerancia [498].
- d. Se desaconseja el uso de antibióticos y antifúngicos tópicos** como terapia preventiva (D-I) [481,497,499,500].

### G. Naturales y misceláneos:

La **miel**, producto natural que se compone de una mezcla de azúcares, agua, vitaminas y enzimas ha sido estudiada tanto para la prevención como el tratamiento de la mucositis. Se la puede administrar en forma de buches o suplemento [501]. Se sugiere su utilización para prevenir la mucositis oral en pacientes con tumores de cabeza y cuello que reciben RT o RT/QMT (B-I) [481].

## 2. MUCOSITIS GASTROINTESTINAL:

La mucositis gastrointestinal es una complicación frecuente de los tratamientos antineoplásicos y tiene múltiples consecuencias para el paciente: deterioro de la calidad de vida, desnutrición, deshidratación y disminución de la sobrevida. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea [473].

Entre el 11 y el 44 % de los pacientes que reciben inmunoterapia presentan algún grado de toxicidad gastrointestinal, particularmente diarrea. Estos síntomas son secundarios a la inflamación del colon que puede progresar en los cuadros más severos a megacolon tóxico y perforación intestinal [502].

El equipo que asiste a los pacientes oncológicos debe contar con un protocolo para la prevención y manejo de esta complicación. Son fundamentales los cuidados básicos, las medidas higiénico-dietéticas y la educación del paciente. Siempre se debe ofrecer al paciente tratamiento sintomático.

Se debe educar a los pacientes para que mantengan una adecuada hidratación e ingesta de una dieta adecuada y consulta precoz.

Se recomienda la administración de amifostina endovenosa: 340 mg/m<sup>2</sup> para prevenir la proctitis en pacientes que reciben radioterapia (A-I) [477,503].

Se recomienda el uso de sulfasalazina 500 mg dos veces por día para prevenir enteropatía, en casos de irradiación pelviana (B-I) [481].

Los probióticos que contienen *Lactobacillus* spp. son efectivos para prevenir la diarrea en pacientes con tumores pelvianos que reciben RT y combinación de RT y QMT (B-II) [479,481].

En caso de diarrea se debe indicar loperamida y si ésta no fuera efectiva se recomienda utilizar octeotride, 100 µg subcutáneos cada 12 horas (A-I) [477]. Se debe descartar siempre la diarrea por *Clostridioides difficile* previo a la indicación de estas drogas que inhiben la motilidad intestinal.

Los pacientes que reciben inmunoterapia deben ser evaluados con celeridad ante la presencia de diarrea, el manejo de ésta es multidisciplinario e incluye loperamida, corticoides y biológicos como infliximab o vedolizumab. Se deben descartar infecciones, particularmente *Clostridioides difficile* y CMV [502]. En caso de requerir corticoides y/u otras terapias inmunosupresoras se deberá indicar profilaxis para *P. jirovecii* y mantener un alto índice de sospecha de otras infecciones oportunistas.

En caso de proctitis secundaria a radioterapia se recomienda la utilización de enemas de sucralfato y cámara hiperbárica (B-II) [481,504].

## CONCLUSIONES:

La mucositis es una complicación frecuente de los tratamientos antineoplásicos y tiene múltiples consecuencias para el paciente. El equipo que asiste a estos pacientes debe contar con un protocolo para la prevención y el manejo de esta complicación. Son fundamentales los cuidados básicos y las medidas higiénico-dietéticas. Siempre se debe ofrecer al paciente tratamiento sintomático, especialmente para el control del dolor.

Se necesitan más estudios aleatorizados controlados y doble ciego para evaluar la efectividad de las medidas preventivas y terapéuticas.

## PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS ADULTOS

---

Dr. José Benso y Dr. José Cozzi.

La duración y profundidad de la neutropenia secundaria al tratamiento son los factores más importantes para el desarrollo de complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer. A mayor duración y profundidad, mayor riesgo de presentarlas. Se han utilizado y estudiado diferentes estrategias para disminuir este riesgo, entre ellas el uso de antibióticos (ATB) profilácticos, siendo controversial su uso en la actualidad. Las fluoroquinolonas (FQ) han sido probablemente las drogas más utilizadas y estudiadas en este escenario [1,505].

Cuando consideramos la mortalidad total relacionada al tratamiento como objetivo principal, la eficacia de la profilaxis por Gafer-Gvili A y col en el año 2005, y actualizada posteriormente por nuestra comisión en el año 2012 [1,506].

Es complejo establecer una recomendación general con respecto al uso universal de profilaxis antibiótica primaria, teniendo en cuenta la problemática actual de la resistencia creciente a antimicrobianos en Enterobacteriales, tanto en infecciones como en colonizaciones, y la posibilidad incluso de contribuir a la emergencia de dichos gérmenes multirresistentes. Múltiples estudios recientes han demostrado que dichas infecciones se asocian con mayores tasas de mortalidad [507–515]. Otros problemas reportados con su uso son el aumento de la incidencia de diarrea causada por *Clostridioides difficile*, y la aparición de efectos adversos como tendinitis, neuropatía y arritmias [516].

Debido a estos motivos, es fundamental replantearse nuevamente la utilidad de esta estrategia y actualizar la evidencia disponible hasta el momento.

Existen recomendaciones vigentes como ASCO/IDSA 2018, ASTCT 2021 y NCCN 2022 que consideran el uso de profilaxis con FQ en aquellos pacientes en los que se prevé una neutropenia profunda y prolongada (<100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y por > 7-10 días), siendo los ejemplos más habituales los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénicos y autólogos, y las leucemias agudas [9,505,511,512,517]. Estos pacientes presentan mayor probabilidad de tener eventos febriles, bacteriemias y mortalidad relacionada al tratamiento, siendo el uso de FQ como profilaxis antibiótica primaria eficaz para prevenir eventos febriles [1,506].

Hay consenso en la no utilización de FQ como profilaxis en pacientes de bajo riesgo (<100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y por < 7 días; como por ejemplo quimioterapia en tumores sólidos y linfomas)[518], dada la baja probabilidad de presentar eventos febriles en este escenario (15% rama control en el estudio de Cullen M y col, del 2005), lo que conduciría a un sobretreatmento y el consecuente riesgo de desarrollo de resistencia ATB y eventos adversos [519]. Una consideración individualizada requieren aquellos pacientes que presentan comorbilidades asociadas como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, EPOC, edad avanzada, enfermedad avanzada al diagnóstico, o mal *performance status* durante el 1° ciclo de quimioterapia [9,505,517,519,520].

Recientemente, Kern W y col. publicaron un estudio observacional prospectivo multicéntrico multinacional (Alemania, Austria, y Suiza) evaluando la eficacia del uso de FQ como profilaxis ATB en pacientes de alto riesgo. Demostraron reducción significativa de la mortalidad relacionada al tratamiento en leucemias agudas, efecto marginal significativo en TCPH alogénico, y ningún efecto en TCPH autólogo. Además, reportaron reducción significativa de las bacteriemias por BGN. No obstante, los pacientes que recibieron FQ presentaron aumento significativo de las bacteriemias por BGN productores de BLEE [521].

Averbuch D y col. en un estudio observacional prospectivo multicéntrico intercontinental (Europa, Australia, Asia) en pacientes receptores de TCPH demostraron que el 50,4% de las bacteriemias por BGN eran resistentes a FQ (BGN-FQ-R,) siendo el uso de profilaxis con estas drogas, un factor de riesgo independiente para presentar las mismas [522,523].

Herrera y col. presentaron en 2021 los resultados de un estudio observacional prospectivo multicéntrico en Argentina (Registro ROCAS) de bacteriemias en pacientes portadores de neoplasias hematológicas y TCPH, la incidencia de BGN con resistencia a FQ fue de 46 % y 51,2 % respectivamente [524].

Gudiol C y col. demostraron que el uso de quinolonas como profilaxis ATB en pacientes neutropénicos oncohematológicos se asoció significativamente con el riesgo de desarrollar bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (PAE-MR) [134]. Hakki M y col. reportaron en pacientes oncohematológicos y TCPH la emergencia de infecciones bacteriémicas de brecha por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a meropenem, siendo el uso previo de FQ un factor predictor independiente [525].

Se han realizado diferentes metaanálisis para evaluar la eficacia de la profilaxis con quinolonas y el impacto de estos ATB en la resistencia antibiótica.

En la revisión de la *European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL-6), Mikulska M y col. demostraron que hubo disminución de los episodios de bacteriemia y eventos febriles, pero sin impacto en la mortalidad relacionada al tratamiento [526] (Tabla I). En este estudio, no se evidenció aumento significativo en la colonización ni infecciones por gérmenes resistentes a FQ ni productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Sin embargo, estos datos son limitados, dado que la mayoría de los estudios no fueron aleatorizados y se obtuvo eficacia en un contexto de baja o moderada resistencia a FQ en aislamientos tanto de la comunidad (< 28%) como en el hospital (< 20%). Similar a lo que fuera publicado por el estudio GIMEMA en el año 2005 [527].

Distintas revisiones sistemáticas posteriores al año 2012 tampoco pudieron demostrar reducción significativa de la mortalidad relacionada al tratamiento (Kimura S y col. en receptores de TCPH, Egan G y col. en pacientes con cáncer y TCPH, Owattanapanich W y col. en pacientes con leucemias agudas y Lehrnbecher T y col. en pacientes con cáncer y TCPH). En todos los estudios mencionados se reportó reducción significativa de eventos febriles y bacteriemias [528–531]. Egan G y col, así como Lehrnbecher T y col. en sus respectivos metaanálisis documentaron un aumento significativo de la resistencia ATB y BGN-FQ-R en los aislamientos de bacteriemias [529,531] (Tabla I). No se reportó aumento significativo de diarrea por *Clostridioides difficile*, ni aumento significativo de infecciones fúngicas invasivas en estas revisiones [514,529,531]. Tampoco se demostró aumento significativo de efectos adversos musculoesqueléticos [514,529,531].

**Tabla I.** Estudios clínicos donde se investigó la profilaxis antibiótica.

	Mortalidad	Fiebre	Bacteriemia	Resistencia FQ
<b>Kimura</b> [528]	<b>OR 0,89 (IC 95% 0,48-1,66)</b>	OR 0,16 (IC 95% 0,09-0,30)	OR 0,31 (IC 95% 0,16-0,59)	-
<b>Mikulska</b> [526]	<b>OR 1,01 (IC 95% 0,73-1,41)</b>	OR 0,32 (IC 95% 0,20-0,50)	OR 0,57 (IC 95% 0,43-0,74)	-
<b>Egan</b> [529]	<b>RR 0,85 (IC 95% 0,65-1,11)</b>	RR 0,78; (IC 95% 0,66-0,93)	RR 0,56 (IC 95% 0,41-0,76)	<b>RR 3,35 (IC 95% 1,12-10,03)</b>
<b>Owattanapanich</b> [530]	<b>OR 0,67 (IC 95% 0,34-1,33)</b>	OR 0,43 (IC 95% 0,32-0,58)	OR 0,45 (IC 95% 0,31-0,66)	-
<b>Lehrnbecher</b> [531]	<b>RR 0,86 (IC 95% 0,62-1,17)</b>	RR 0,70; (IC 95% 0,57-0,86)	RR 0,56 (IC 95% 0,41-0,76)	<b>RR 3,35 (IC 95% 1,12-10,03)</b>

Drayson MT y col. realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de levofloxacina versus placebo en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) de reciente diagnóstico que recibían terapia de inducción. La intervención se realizó durante las primeras 12 semanas. Hubo reducción significativa de

los eventos febriles y muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo que recibió profilaxis durante el periodo de estudio. A los 12 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en sobrevida entre las ramas. No hubo aumento significativo de aislamiento de microorganismos multirresistentes o de *Clostridioides difficile*. Tampoco se observaron diferencias en la toxicidad asociada al tratamiento [532].

Mohyuddin GR y col. reportaron recientemente una revisión sistemática del uso de profilaxis antibiótica en MM de reciente diagnóstico, donde demostraron menor incidencia de infecciones a los 3 meses, sin beneficio en la sobrevida [533].

Chai KL y col. publicaron recientemente un metanálisis en el que se incluyeron estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de la profilaxis antibiótica, entre otras estrategias de prevención, en pacientes con neoplasias hematológicas que generan hipogammaglobulinemia como son MM, Leucemia Linfática Crónica y Linfoma no *Hodgkin*. Los autores concluyen que el uso de profilaxis antibiótica no reduce la mortalidad global [534].

Debido a la presión de selección de microorganismos multirresistentes y toxicidades asociadas al uso de FQ como profilaxis distintos autores evaluaron la suspensión de esta estrategia.

En el estudio de Verlinden A y col. [535] fueron evaluados tres periodos, uno con uso de profilaxis con FQ, el siguiente sin profilaxis y el último con la reintroducción de la misma. No se encontraron diferencias en la incidencia de bacteriemias, sepsis o shock séptico, ni tampoco en la respuesta a los tratamientos habituales en los episodios de neutropenia febril. Se observó disminución de la resistencia a FQ al suspender la profilaxis y su aumento una vez reintroducida la misma, tanto en aislamientos en bacteriemias como en colonizaciones. Asimismo, se observó incremento en los aislamientos de bacterias productoras de BLEE, en los periodos de utilización de profilaxis con FQ. Posterior a este estudio abandonaron el uso de esta pauta de prevención primaria en pacientes oncohematológicos y en receptores de TCPH, con un período de seguimiento de 9 años. Al compararlo con controles históricos mostraron mayor incidencia de eventos febriles, similar incidencia de bacteriemias, pero mayor prevalencia de BGN, menor incidencia de sepsis severa y shock séptico con admisión a unidades de cuidados críticos, y no hubo diferencias significativas en relación a la mortalidad asociada. Además, observaron menor incidencia tanto de bacteriemias como de colonización por BGN-FQ-R y BGN-BLEE [536].

Heidenreich y col. tampoco demostraron aumento en la mortalidad al suspender la profilaxis con FQ en receptores de TCPH alogénicos [537]. Similares resultados fueron reportados recientemente por Clerici D y col. en receptores de TCPH con la suspensión de levofloxacina como profilaxis ATB en un área con alta prevalencia de BGN resistentes a carbapenemes, no hubo diferencias significativas en la mortalidad, aunque aumentaron significativamente las bacteriemias pero hubo reducción significativa de la resistencia ATB en los BGN [538].

## RECOMENDACIONES:

En conclusión, múltiples estudios recientes muestran que la profilaxis con fluoroquinolonas no reduce la mortalidad relacionada al tratamiento en diversas poblaciones de pacientes oncohematológicos de alto riesgo como Leucemias agudas, TCPH y MM. Múltiples reportes además asocian el uso de profilaxis con la selección de microorganismos multirresistentes. Las infecciones por BGN multirresistentes se asocian a mayor mortalidad. En nuestro medio hay una alta prevalencia de resistencia a las quinolonas tanto en aislamientos de infecciones adquiridas en la comunidad [539] como asociadas a los cuidados de la salud [540] y en pacientes oncohematológicos en particular (Herrera y col). Por lo tanto, el uso de profilaxis ATB primaria debe considerarse solo en pacientes puntuales, dependiendo de sus circunstancias clínicas; esto significa realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta los patrones epidemiológicos de resistencia ATB en cada centro, el potencial efecto de desarrollo de resistencia ATB, como así también los efectos adversos asociados con el uso de estas drogas.

## PROFILAXIS ATB CON FQ EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS SEVEROS:

### C-II (OPCIONAL)

#### Momento de la Indicación:

Desde el comienzo de la quimioterapia: **B-II**

#### Droga de elección:

Levofloxacina o Ciprofloxacina: -

En caso de utilizarse esta estrategia de prevención primaria deberá realizarse el monitoreo de las siguientes variables Pre y Post-Intervención :

- Mortalidad relacionada al tratamiento.
- Eventos febriles.
- Bacteriemias.
- Uso de tratamiento ATB empírico inicial.
- Resistencia ATB absoluta a FQ en bacteriemias por BGN.
- Cultivos de vigilancia epidemiológica (BGN-BLEE, BGN-RC, PAE-MR)(**A-II**).

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA

---

Dr. Fabián Herrera, Dr. Diego Torres y Dr. Javier Afeltra.

### INTRODUCCIÓN:

La infección fúngica invasora (IFI) en pacientes oncohematológicos y con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituye un desafío diagnóstico y terapéutico por su alta incidencia, elevada morbimortalidad y altos costos para el sistema de salud. Por este motivo, en las últimas décadas numerosos ensayos clínicos han evaluado la profilaxis antifúngica (PAF) primaria como estrategia de prevención.

### FUNDAMENTOS PARA EL USO DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA:

La epidemiología de las IFI en esta población ha cambiado en las últimas décadas, observándose mayor incidencia de infecciones por hongos filamentosos, particularmente *Aspergillus* spp. Dos estudios en pacientes con Leucemia mieloblástica aguda (LMA) reflejan esta problemática. En el primero, en una cohorte de 298 pacientes que no recibieron PAF, la incidencia de IFI probadas y probables fue de 10,7 % y posibles de 23,8 % (siendo 79 % hongos filamentosos) [541]. En tanto que en el segundo estudio en 881 pacientes donde se utilizó alguna estrategia de PAF, la incidencia de IFI probadas y probables fue de 8,7 % y posibles de 15 % (siendo 70 % hongos filamentosos) [373].

En pacientes receptores de TCPH ocurre algo similar. Tres estudios multicéntricos en diferentes regiones del mundo han documentado la incidencia acumulativa de IFI y la etiología durante el primer año postrasplante. El grupo italiano GITMO en 2014, documentó en 1858 pacientes con TCPH alogénico una incidencia acumulativa de IFI de 8,8% (siendo 81 % aspergilosis) [385]. Habían recibido PAF el 94,5% (la mayoría fluconazol) y 20,7% de los pacientes en los períodos *pre* y *postengraftment* respectivamente. En tanto que el grupo de EE.UU. TRANSNET en 2010 (15.820 pacientes) y un grupo multicéntrico de China en 2015 (1.401 pacientes), evaluaron la incidencia acumulativa según el tipo de trasplante. La incidencia en TCPH autólogo, TCPH relacionado idéntico, TCPH no relacionado y TCPH haploidéntico fue de: 1,2% y 3,5%, 5,8% y 4,3%, 7,7% y 12,8%,

8,1% y 13,2% respectivamente [371,542]. Nuevamente, Aspergilosis invasora (AI) fue la micosis más frecuente en un 43% y 70% respectivamente en ambos estudios. Cabe destacar que en TCPH alogénicos la mayor proporción de los eventos de IFI ocurre en el período *postengraftment*, reflejando la relación con la inmunosupresión post-TCPH, particularmente la presencia de Enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica y el uso de altas dosis de corticoides.

La mortalidad relacionada a IFI sigue siendo elevada tanto en pacientes con LMA como en TCPH alogénico. No obstante, respecto de AI, la mortalidad ha descendido en estos dos grupos desde 50 % y 85% respectivamente en 2001, hasta 20 % en 2015 en algunos estudios [26,270,543,544]. Esto refleja la introducción del tratamiento con voriconazol y las metodologías de diagnóstico precoz con detección de antígenos y ácidos nucleicos. A diferencia de lo que ocurre con las AI, la mortalidad por candidiasis invasora (CI), no ha descendido significativamente a lo largo de los años en pacientes con cáncer y TCPH [545,546]. Un estudio de la EORTC sobre 297 eventos de candidemia en pacientes con cáncer, documentó una mortalidad de 36 % a las 4 semanas, sin mostrar diferencias significativas según la especie involucrada [547]. Asimismo, la supervivencia libre de recaída de enfermedad de base tanto en LMA como en TCPH alogénico es significativamente inferior en los pacientes que desarrollan IFI comparada con pacientes sin IFI [541,548].

Finalmente, las IFI incrementan significativamente los costos de atención, como lo muestran algunos estudios. Los costos en US dólares y la prolongación de días de internación para pacientes con CI se calculan en USD 32.000 a USD 56.000 y 14 a 19 días respectivamente. En tanto que para AI, representan USD 95.000 y 37 días respectivamente [549–552].

## **FACTORES DE RIESGO Y POBLACIÓN QUE SE BENEFICIARÍA CON PROFILAXIS ANTIFÚNGICA:**

El riesgo de IFI depende de varios factores: el estado de inmunosupresión, la presencia de daño orgánico, la exposición epidemiológica, eventos previos de IFI, la presencia de comorbilidades, virus inmunomoduladores y polimorfismos genéticos (tabla 1). Si bien como se menciona existen múltiples factores de riesgo, la mayoría de las indicaciones de PAF primaria están determinadas por la presencia de neutropenia profunda y prolongada (leucemias mieloblásticas agudas en inducción y recaída tratadas con esquemas de quimioterapia con altas dosis de AraC + antraciclinas, o FLAGIDA) o la presencia de inmunodeficiencia celular profunda (TCPH alogénicos con EICH en tratamiento con corticoides). En los últimos años, han surgido nuevas estrategias de tratamiento para LMA como venetoclax combinado con agentes hipometilantes, que parecerían tener menor riesgo de IFI. No obstante, en el contexto de enfermedad en recaída o refractaria, y en pacientes no respondedores, el riesgo de IFI podría ser tan alto como el que presentan los esquemas convencionales [553]. Finalmente, surgieron otras moléculas como el ibrutinib, que incrementan el riesgo de IFI por otros mecanismos que no involucran la neutropenia ni el déficit inmune celular cuantitativo [554]. Sin embargo, si alguno de estos factores está presente, el riesgo de IFI es aún mayor [555].

Tomando parámetros clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de diferentes series, algunos expertos proponen una clasificación de riesgo, especialmente para IFI por hongos filamentosos, para definir la población que se beneficiará con una estrategia de PAF [369,372] (tabla 2). La PAF primaria se recomienda para grupos de riesgo alto y está dirigida fundamentalmente a *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. Con una incidencia de IFI menor o igual al 5% la implementación de PAF primaria ofrece mínimo beneficio y por lo tanto no está recomendada. Por el contrario, comienza a tener un beneficio clínico significativo con una incidencia de al menos un 6 % a 8 %, o un número necesario a tratar para prevenir una infección de 20 o menor [71,556]. Varios estudios farmacoeconómicos realizados en diferentes países de Europa, Oceanía, EE.UU. y América Latina, demostraron que es una estrategia altamente costo-efectiva y costo-beneficiosa con una incidencia de IFI mayor del 10%, aún con la utilización de azólicos de segunda generación como posaconazol y voriconazol [557–566].

## **EFICACIA DE LAS DIFERENTES CLASES DE ANTIFÚNGICOS:**

La eficacia de los diferentes antifúngicos ha sido evaluada en múltiples ensayos randomizados y controlados en TCPH, en especial alogénicos y en neutropénicos no trasplantados, fundamentalmente con LMA y mielodis-

plasias (SMD). Asimismo, se publicaron varios metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de recomendaciones. Si bien en algunos puntos existen resultados discordantes, esto probablemente se deba a diferencias de diseño, definiciones de IFI, métodos diagnósticos utilizados, estratificación del riesgo de la población de estudio, “endpoints”, número de la muestra, dosis y duración de los tratamientos, y epidemiología local. A continuación, se detallarán las conclusiones más trascendentes.

## **Polienos**

Anfotericina B deoxicolato (AMB-d) inhalatoria no demostró ser efectiva para prevención de AI y fue mal tolerada [567]. Anfotericina B Liposomal (AMB-L) inhalatoria alcanza concentraciones en pulmón 3,7 veces mayor que AMB-d y fue superior para reducir la carga fúngica en modelos animales [568]. Un estudio randomizado contra placebo en TCPH y neutropenia posquimioterapia, AMB-L inhalatoria, 12,5 mg 2 veces por semana, redujo significativamente la incidencia de AI sin cambios en la mortalidad. Todos los pacientes recibieron también profilaxis con fluconazol [569]. Sin embargo, tiene la desventaja que la terapia debe realizarse con un nebulizador especial (ProDose ADD) que genera partículas de 1,9 μm, permitiendo una llegada óptima a zonas periféricas del pulmón.

AMB-d EV en dosis bajas (0,1 a 0,25 mg/kg/día) redujo las IFI sólo en algunos estudios sin mostrar impacto en la mortalidad [570–572]. AMB-L EV en dosis de 2 a 3 mg/kg cada 48 h no mostró mayor eficacia en estudios comparada contra placebo en pacientes con TCPH, pero redujo la incidencia de IFI en un estudio randomizado abierto de dosis bajas (50 mg cada 48 h) contra no tratamiento en pacientes con TCPH y con neutropenia posquimioterapia mayor a 10 días [572,573]. Finalmente, AMB-L en dosis de 5 mg/kg 2 veces por semana contra placebo en Leucemia linfoblástica aguda (LLA) no mostró reducción de IFI [574].

Debido a la evidencia de eficacia controversial y escasa, AMB-L EV no constituye una estrategia de PAF de elección, y solo se utiliza en circunstancias excepcionales, cuando no pueden utilizarse las drogas de primera línea.

## **Azólicos**

Fluconazol en dosis de 400 mg/día en estudios contra placebo, redujo significativamente la colonización, la infección superficial, el uso de AMB-d, la incidencia de CI y la mortalidad relacionada y global [575–578]. Dos metaanálisis demostraron que el impacto fue mayor en TCPH alogénicos, y fuera de TCPH, en pacientes con neutropenias prolongadas y con incidencia de IFI > 15% en la rama control [579,580]. En TCPH alogénicos redujo la incidencia de candidiasis hepática y mejoró la supervivencia más allá del día + 100 sólo en un trabajo que prolonga el uso de fluconazol hasta el día + 75 [581,582]. Fluconazol 200 mg/día fue comparable a 400 mg/día, pero no se testeó contra placebo y en un metaanálisis se evidenció correlato de eficacia con dosis de 400 mg [583,584]. Comparado con otros azólicos, presentó menor tasa de efectos adversos [580].

Itraconazol en pacientes con neoplasias hematológicas fue eficaz en reducción de IFI por *Candida* spp. en ensayos contra placebo y reducción de AI en algunos ensayos comparados contra fluconazol [409,585]. Un metaanálisis mostró reducción significativa de AI y mortalidad relacionada en infecciones documentadas. Esto se correlacionó con dosis de 400 mg/día de solución oral o 200 mg/día EV con niveles plasmáticos > 500 ng/ml [410]. En estudios de tratamiento prolongado en TCPH hasta el día + 100 o +180 en pacientes con EICH, comparado contra fluconazol, fue similar en el grupo intención de tratar, pero más efectivo en reducción de IFI y AI en los que finalizaron el tratamiento [411,586]. Sin embargo, hubo mayor incidencia de efectos adversos y discontinuación en esta rama, sobre todo por potenciación de efectos adversos de vincristina, ciclofosfamida y busulfán. Es importante remarcar que solo la formulación en solución oral, por su mayor biodisponibilidad respecto de los comprimidos, puede utilizarse para PAF primaria.

Voriconazol en dosis de 200 mg cada 12 h fue efectivo para la reducción de AI en estudios de cohorte comparado con control histórico con otros antifúngicos en TCPH y contra no tratamiento en leucemias agudas [587,588]. Un estudio contra placebo en leucemias agudas, mostró tendencia en reducción de infiltrado pulmonar y candidiasis hepática, pero incluyó un número bajo de pacientes [589]. En ensayos randomizados en TCPH alogénicos contra fluconazol e itraconazol fue comparable en cuanto a incidencia de IFI, AI y mortalidad [590,591]. No obstante, en el estudio comparado contra fluconazol, posteriormente a la publicación, se realizó un subanálisis de los pacientes que habían recibido el TCPH por LMA. En este subgrupo, se documentó menor incidencia de IFI y menor mortalidad en los pacientes que habían recibido voriconazol [591,592]. Finalmente, en un estudio retrospectivo reciente analizaron las IFI en 285 pacientes con LMA que recibieron

profilaxis antifúngica y se documentó menor incidencia en pacientes que recibieron voriconazol comprados con los que recibieron fluconazol e itraconazol [593].

Posaconazol en dosis 200 mg de jarabe cada 8 h se testeó en dos estudios randomizados comparados con fluconazol e itraconazol. En TCPH alogénico con EICH aguda grados II-IV, EICH crónica extensa y tratamiento inmunosupresor, la rama que recibió posaconazol presentó menor incidencia de AI, menor IFI de brecha y menor mortalidad relacionada a IFI [594]. En LMA, posaconazol fue más eficaz en reducción de IFI y AI, con menor mortalidad relacionada y global, pero con mayor tasa de efectos adversos [407]. Estos resultados determinaron la inclusión de este azólico como estrategia de elección para PAF primaria en LMA/SMD y TCPH alogénico con EICH en todas las guías internacionales y nacionales [1,318,554,558,585,595]. Varios estudios retrospectivos y prospectivos no randomizados de la vida real que lo compararon con no tratamiento, polienos orales, fluconazol e itraconazol, han corroborado la eficacia de posaconazol en profilaxis primaria, tanto para la reducción de IFI como de mortalidad [331,596–604]. La eficacia de este azólico se sustenta sobre bases farmacocinéticas y microbiológicas. Es una droga altamente lipofílica que se acumula en altos niveles en membranas celulares (células del epitelio alveolar). Persiste en membranas celulares luego del descenso de la droga libre y se transfiere rápidamente (minutos) desde la membrana de la célula huésped a la membrana fúngica (conidias). Se acumula en altos niveles en la membrana fúngica y se concentra dentro del hongo en el sitio de acción: retículo endoplásmico (CYP51a). Permanece en las células fúngicas germinativas (hifas) por al menos 48 h. Estas características son propias de este azólico y podrían explicar la eficacia clínica en PAF primaria [605,606].

Un estudio retrospectivo de 229 pacientes con LMA que recibieron un TCPH alogénico, mostró que la PAF con posaconazol recibida durante la quimioterapia de inducción de la LMA podría tener un efecto protector en el período post-TCPH. Todos los pacientes recibieron PAF con fluconazol en el post-TCPH; no obstante, aquellos que habían recibido posaconazol durante la quimioterapia de inducción comparados con los que habían recibido fluconazol o itraconazol, tuvieron menor incidencia de IFI probada y probable al año post-TCPH. En el análisis multivariado, haber recibido fluconazol o itraconazol durante la inducción fue un factor de riesgo independiente de IFI [607]. Estos hallazgos si bien son muy interesantes, deberían ser comprobados en estudios prospectivos de mayor calidad.

No hay estudios randomizados que evalúen la eficacia de la PAF con la formulación de posaconazol en comprimidos de liberación modificada, que tienen una mucho mejor biodisponibilidad. No obstante, estudios farmacocinéticos de fase 3, realizados en 210 pacientes con LMA/SMD y TCPH, documentaron una incidencia de IFI menor del 1 % [608]. Por este motivo, actualmente se prefiere la utilización de comprimidos de liberación modificada.

Posaconazol y voriconazol no han sido comparados en estudios randomizados; no obstante, en tres estudios retrospectivos que incluyeron mayormente pacientes con LMA/SMD demostraron ser comparables en la prevención de IFI. Sin embargo, los pacientes que recibieron posaconazol tuvieron una menor tasa de efectos adversos sintomáticos [609–611].

Isavuconazol es el último azólico aprobado para tratamiento de AI y también para tratamiento de mucormicosis. No obstante, no hay hasta el momento estudios randomizados que hayan evaluado su utilidad como estrategia de PAF. Un estudio retrospectivo evaluó la frecuencia de IFI de brecha en pacientes con LMA en quimioterapia de inducción o recaída durante la PAF con isavuconazol, y la comparó con controles históricos que habían recibido PAF con posaconazol y voriconazol. Se observó una tendencia a mayor IFI de brecha (mayormente AI) durante la PAF con isavuconazol comparado con los que recibieron posaconazol y voriconazol. Sin embargo, en un estudio reciente que evaluó la incidencia de IFI de brecha en 277 pacientes con LMA en tratamiento de inducción que recibieron PAF con posaconazol, voriconazol e isavuconazol, no se observó diferencias entre los 3 azólicos [612].

Si bien todavía no se encuentra aprobado el uso de isavuconazol para PAF primaria, dado que posee menos interacciones y menor tasa de efectos adversos, debe considerarse en situaciones en donde no puedan utilizarse los otros triazólicos.

Dado que los azólicos son las drogas con mayor evidencia de eficacia y tienen formulaciones orales y EV, constituyen las drogas de elección para la implementación de PAF primaria.

## Equinocandinas

Dos estudios randomizados evaluaron la PAF con equinocandinas en pacientes oncohematológicos de alto riesgo. En el primero, micafungina en dosis de 50 mg/día EV en TCPH fue más eficaz que fluconazol para reducir IFI, con tendencia a reducción de AI y con igual mortalidad. En el segundo, fue comparable a itraconazol respecto a la incidencia de IFI, pero con menor tasa de efectos adversos [613,614]. Finalmente, un estudio de cohorte en TCPH y neutropénicos postquimioterapia que la comparó con no tratamiento mostró reducción significativa de IFI [615].

Dos estudios randomizados evaluaron la PAF con caspofungina en dosis de 50 mg/día. En el primero, fue comparable a itraconazol en eficacia y mortalidad en LMA y SMD [616]. En el segundo, realizado en niños y adultos jóvenes con LMA, mostró menor incidencia IFI probadas y probables y AI en la rama que había recibido caspofungina comparada con la que había recibido fluconazol, pero sin diferencias en la supervivencia [318].

La PAF con anidulafungina no ha sido evaluada en estudios randomizados.

Finalmente, un estudio prospectivo y observacional que evaluó la incidencia de IFI de brecha en 140 cursos de PAF en oncohematológicos de alto riesgo con diferentes antifúngicos, mostró mayor incidencia en los que recibieron equinocandinas comparados con los que recibieron posaconazol y voriconazol [617].

Dado que solo están disponibles en formulación EV, y no demostraron impacto en reducción de la mortalidad, comparada con los azólicos, se utilizan como drogas alternativas para PAF primaria.

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA: EVIDENCIA SURGIDA DE METAANÁLISIS

Se han publicado numerosos metaanálisis de estudios que compararon la profilaxis antifúngica sistémica contra placebo, no tratamiento o polienos orales y también estrategias de diferentes azólicos entre sí. A continuación se mencionan las conclusiones más trascendentes respecto de eficacia de la profilaxis antifúngica: reducción significativa de IFI, CI y AI [579,580,618–620], y reducción significativa de la mortalidad relacionada a IFI y de la mortalidad global en TCPH y LMA [579,580,621]. Cuando se compararon los azólicos entre sí, se documentó mayor reducción de IFI a favor de azólicos de segunda generación (en especial posaconazol y en menor medida voriconazol) [584,622] y mayor reducción de la mortalidad global a favor de posaconazol [563].

## POTENCIALES DESVENTAJAS DE LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

Los cambios epidemiológicos son algunas de las potenciales desventajas de la implementación de PAF: selección de *Candida* spp. resistentes y emergencia de especies fúngicas no habituales. Algunas series han mostrado aumento de colonización e infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata*, especialmente con uso de fluconazol y de *Candida parapsilosis* con el uso de equinocandinas [546,623,624]. Asimismo, otros estudios han documentado IFI de brecha por hongos miceliales poco frecuentes en pacientes que reciben PAF con voriconazol y posaconazol [625].

Otro potencial inconveniente son los altos costos que tienen los azólicos de amplio espectro; no obstante, estudios farmacoeconómicos han demostrado que son estrategias costoefectivas y costobeneficiosas cuando la incidencia de IFI es alta como se comentó previamente, incluyendo con el uso de posaconazol.

Algunas drogas sólo tienen formulación endovenosa (equinocandinas y AMB-L). Esto representa un problema para la administración en pacientes ambulatorios. Por otro lado, la intolerancia oral es un problema frecuente con la administración de itraconazol en solución oral que a menudo obliga al cambio de la droga.

Otro punto importante son los efectos adversos y las interacciones de los antifúngicos. En el caso de los azólicos, la toxicidad sobre todo hepática y las interacciones que presentan son problemas que deben ser tenidos en cuenta [626–628]. Las siguientes son algunas de las interacciones a considerar.

- a) Los bloqueantes H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la absorción de posaconazol jarabe e itraconazol. Por este motivo, la asociación de estos fármacos debe ser evitada siempre que sea posible, sobre todo con uso de posaconazol. En cambio, la administración conjunta de estos fármacos no modifica la absorción de posaconazol comprimidos de liberación modificada ni de fluconazol.

- b) Está contraindicada la coadministración de posaconazol, voriconazol e itraconazol con alcaloides de la vinca, dado que se potencia la toxicidad de estos últimos [629]. Debido a la prolongada vida media que poseen, no deberían administrarse azólicos hasta 5 días luego de la última dosis de alcaloides de la vinca. Algunos estudios han mostrado que el grado de interacción con fluconazol es menor y no incrementa el riesgo de neurotoxicidad, pudiendo utilizarse como PAF en pacientes que reciben vincristina [786].
- c) Los azólicos incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, en especial de este último. Por este motivo, se encuentra contraindicada la coadministración de voriconazol y posaconazol con sirolimus, y se deben reducir significativamente la dosis de ciclosporina y tacrolimus cuando se coadministran azólicos. Dado que isavuconazol es un inhibidor moderado del CYP3A4, induce un menor incremento de los niveles plasmáticos de los inmunosupresores, a diferencia de posaconazol y voriconazol. Por este motivo, puede coadministrarse con cualquiera de los tres, aunque deben monitorearse periódicamente los niveles plasmáticos de los inmunosupresores [630].
- d) Algo similar pasa con la midostaurina, droga que es utilizada para el tratamiento de pacientes con LMA con presencia de mutación FLT3. Los azólicos que son potentes inhibidores del CYP3A4 (posaconazol y voriconazol), producen un incremento muy elevado de los niveles plasmáticos de midostaurina que podría ocasionar edema pulmonar fatal; en cambio, el efecto de isavuconazol es mucho menor, haciendo segura su administración [631–633].
- e) El trióxido de arsénico utilizado para el tratamiento de LMA M3 incrementa el intervalo QT, motivo por el cual no pueden coadministrarse drogas que potencian este efecto, como voriconazol y posaconazol. A diferencia de estos últimos, isavuconazol acorta el intervalo QT y podría coadministrarse con esta droga [627].
- f) Finalmente, en los pacientes que reciben venetoclax y requieren PAF contra *Aspergillus* spp., se recomienda el uso de posaconazol, debiéndose reducir un 75% la dosis de venetoclax [595].

## MOMENTO DE INICIO, DURACIÓN, FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

En todos los casos, el inicio de la PAF será preferentemente antes del comienzo de la neutropenia: al inicio de la quimioterapia de inducción o de acondicionamiento del TCPH. En caso de no poder anticiparse, la terapia se iniciará al diagnóstico de la misma. La PAF se continuará en pacientes oncohematológicos no trasplantados o con TCPH autólogos hasta la salida de la neutropenia.

Los diferentes azólicos alcanzan niveles plasmáticos estacionarios luego de varios días de administración: itraconazol 7-14 días, posaconazol en jarabe en 5 a 7 días, posaconazol comprimidos de liberación modificada 2-4 días, voriconazol entre 5 y 7 días, pero con dosis de carga en 24 hs, y fluconazol entre 4 y 5 días pero con dosis de carga a las 48 hs [634–636].

La absorción de los azólicos se encuentra estrechamente relacionada con la ingesta (disminuye con itraconazol solución y voriconazol, y se incrementa con posaconazol, en especial comidas con contenido graso) [636–638].

La concentración plasmática en valle se correlaciona con eficacia (itraconazol: > 500 ng/ml, voriconazol: > 1000 ng/ml y posaconazol: > 700 ng/ml). Asimismo, concentraciones plasmáticas de voriconazol > 5,5 mg/L se correlacionan con mayor incidencia de efectos adversos neurológicos y hepáticos [387,595,628,639].

Existe variación interindividual de los niveles plasmáticos alcanzados de cada droga y también en una misma persona a lo largo del tiempo. En el caso de itraconazol y posaconazol depende en gran medida de factores que afectan la biodisponibilidad de las drogas, y en el caso de voriconazol de variabilidades farmacocinéticas dependientes de polimorfismos del gen CYP2C19, que determina la mayor o menor velocidad de metabolización de la droga [640–642]. Por este motivo, se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática a partir del 5to a 7mo día de iniciado el tratamiento con itraconazol, voriconazol y posaconazol jarabe [387]. Luego de la primera determinación, deberían realizarse nuevos dosajes en lo posible periódicamente, y siempre ante efectos adversos y presunción de fallo por IFI sospechada o documentada. En el caso de posaconazol en comprimidos de liberación modificada dado su alta biodisponibilidad, no está clara la necesidad de

monitoreo. No obstante, hay situaciones que se correlacionan con bajos niveles plasmáticos y es apropiado realizar el dosaje: pacientes con diarrea, ingesta de inhibidores de la bomba de protones y peso > 90 kg [643]. Isavuconazol tiene una muy buena biodisponibilidad aún en pacientes con mucositis, y también menor variabilidad intra e interindividual de los niveles plasmáticos, motivo por el cual por el momento no se recomienda realizar monitoreo [644,645]. Sin embargo, durante la administración por períodos prolongados, los niveles plasmáticos se ven incrementados con un potencial aumento de los efectos adversos gastrointestinales [646]. Por el contrario, en pacientes críticos con un alto score de SOFA y elevado índice de masa corporal, los niveles plasmáticos pueden no ser apropiados. En estas dos situaciones probablemente debería considerarse el monitoreo de la droga [646,647].

## RECOMENDACIONES:

Cada institución deberá decidir la política de PAF primaria de acuerdo con la epidemiología local, el riesgo individual, la disponibilidad de drogas antifúngicas y potenciales efectos adversos e interacciones de los tratamientos en cada paciente. No obstante, para los grupos de alto riesgo de IFI, se recomienda estrategia de PAF contra *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.

### Pacientes de riesgo alto de IFI:

#### 1. Leucemias mieloblásticas agudas en quimioterapia de inducción y recaída, síndrome mielodisplásico con neutropenia prolongada y en tratamiento quimioterápico.

##### Elección:

Posaconazol: de preferencia comprimidos de liberación modificada: 1er día 300 mg cada 12 h y luego 300 mg por día con las comidas o solución oral 200 mg cada 8 h con comidas ricas en grasa. **(A-I)**

##### Alternativas:

- Voriconazol: dosis de carga de 400 mg cada 12 h el primer día y luego 200 mg cada 12 h **(B-II)**.
- Itraconazol solución: 200 mg cada 12 h VO lejos de las comidas **(C-I)**.
- Fluconazol: dosis de carga 800 mg/día y luego 400 mg/día, solo indicado si la incidencia de *Aspergillus* spp. es baja, y debe ser realizada conjuntamente con vigilancia con galactomanano sérico al menos 2 veces por semana **(C-I)**.
- Isavuconazol 200 mg cada 8 h por 48 h, y luego 200 mg/día oral o EV **(C-II)**.
- Caspofungina 50 mg/día EV **(C-I)**.
- AMB-L 50 mg cada 48 h **(C-II)**.
- AMB-L inhalatoria 12,5 mg 2 veces por semana + fluconazol 400 mg/día **(B-I)**.

#### 2. Anemia aplásica severa:

Si bien muchos de estos pacientes pueden tener alto riesgo de IFI, no hay estudios que hayan evaluado la eficacia de PAF primaria en este escenario; no obstante, algunas guías y expertos proponen utilizar PAF primaria en esta población **(C-III)**. Los antifúngicos a utilizar serían los mismos que los indicados para LMA y SMD **(C-III)**.

#### 3. Leucemias linfoblásticas agudas en tratamiento de inducción:

Como se menciona en la tabla 2, algunos de estos pacientes presentan alto riesgo de IFI; sin embargo, la PAF primaria no se encuentra estandarizada dado que el único estudio randomizado y controlado mostró que AMB-L no fue superior al placebo. Asimismo, los triazólicos activos contra hongos filamentosos incrementan la neurotoxicidad de la vincristina, motivo por el cual no pueden coadministrarse. El único azólico que podría coadministrarse para prevención de CI es fluconazol **(C-III)**. Si bien no existe experiencia publicada con el uso de caspofungina en esta población, podría ser considerada en los pacientes de más alto riesgo de AI **(C-III)**.

## **Pacientes de bajo riesgo de IFI:**

Los pacientes con leucemias mieloblásticas agudas en remisión completa, en ciclos de consolidación o mantenimiento, no requieren PAF. Lo mismo aplica a pacientes con SMD sin tratamiento **(B-II)**.

## **CONCLUSIÓN:**

La profilaxis antifúngica es una estrategia útil y eficaz para la prevención de IFI en pacientes con enfermedad oncohematológica y TCPH, y varios antifúngicos pueden utilizarse según la micosis que se quiera prevenir. El riesgo de IFI, tanto CI como AI en las diferentes poblaciones y enfermedades de base es variable. Por este motivo, resulta fundamental estratificar a los pacientes según variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio, y adaptarlas a la necesidad de cada centro para elegir la estrategia de PAF más apropiada.

**Tabla I.** Variables de Riesgo para IFI.

### **1. Neutropenia Prolongada**

- LMA en inducción o recaída
- Mielodisplasia en tratamiento quimoterápico o inmunosupresor
- LLA en inducción o recaída
- TCPH alogénico mieloablativo
- TCPH con fallo del injerto
- Síndromes de fallo medular

### **2. Inmunosupresión celular significativa**

- TCPH alogénico no relacionado o HLA dispar
- EICH aguda y crónica
- Drogas: corticoides, fludarabina, alemtuzumab, clofarabina, infliximab

### **3. Inhibidores de Tirocin-kinasa de Bruton**

- Ibrutinib

### **4. IFI previa**

### **5. Alta exposición epidemiológica**

- Habitaciones sin filtros HEPA
- Construcciones o reformas edilicias
- Ocupación: granjeros, jardineros, trabajadores de la construcción

### **6. Coinfecciones virales en TCPH alogénico**

- Infección por CMV
- Infección por virus respiratorios

### **7. Mucositis gastrointestinal**

### **8. Colonización de múltiples sitios por *Candida* spp.**

### **9. Sobrecarga de hierro**

### **10. Comorbilidades**

- Diabetes
- EPOC

### **11. Polimorfismos genéticos**

- Dectina-1
- Toll-like receptor 4
- Genes del plasminógeno
- Déficit de Pentraxina 3

**Tabla 2.** Estratificación de Riesgo de IFI (particularmente hongos filamentosos) en Leucemias agudas y mielodisplasias.

	Riesgo Alto	Riesgo Intermedio	Riesgo Bajo
<b>LMA</b>	Inducción con factores de riesgo: neutropenia al inicio, baja probabilidad de remisión completa, $\geq 65$ años, disfunción pulmonar, score alto de mortalidad temprana. Refractaria/ recaída IFI previa	Sin factores de riesgo alto o bajo	< 45 años Primera inducción o consolidación sin FR. LMA M3 en tratamiento con ácido trans retinoico (ATRA) o trióxido de arsénico (ATO)
<b>LLA</b>	$\geq 55$ años Altas dosis de corticoides Inducción con regímenes intensivos en pediátricos Refractaria	30-54 años Inducción standard Consolidación intensiva Inhibidor de tirosin-kinasa (ITK) + quimioterapia	< 30 años Quimioterapia de mantenimiento (remisión completa) ITK + corticoides
<b>SMD</b>	Azacitidina como salvataje luego de regímenes intensivos	Primeros 2-3 ciclos con Azacitidina/ Decitabina Azacitidina en $75 \text{ mg/m}^2 \times 7$ días	SMD sin tratamiento

Adaptado de citas [369] y [372]

## PROFILAXIS ANTIFÚNGICA SECUNDARIA

Dr. Diego Torres, Dra. Mariana Rodriguez y Dr. Javier Afeltra.

### PRINCIPIOS GENERALES:

Las IFI son una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes que reciben quimioterapia, terapia inmunosupresora o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) [648–650].

La epidemiología de las IFI en los pacientes oncohematológicos y con TCPH ha sufrido modificaciones en las últimas décadas, debido a la utilización de nuevos fármacos, así como el uso de profilaxis antifúngica. Se ha documentado una disminución de las infecciones por *Candida albicans* y un aumento de especies de *Candida* no *albicans*, así como de hongos filamentosos y/o resistentes a los antifúngicos. Si bien la IFI más frecuente es la aspergilosis invasiva (AI); ha habido un incremento en el diagnóstico de mucormicosis y fusariosis en este tipo de pacientes [648].

La profilaxis antifúngica secundaria (PAS) tiene como objetivo prevenir la recaída de una IFI previa (o la aparición de una nueva), durante periodos subsecuentes de inmunosupresión y de esta manera, disminuir la mortalidad asociada [650–653].

En pacientes oncohematológicos, determinadas IFI, luego de su aparente resolución, podrían reaparecer ante un incremento de la inmunosupresión (por ejemplo, ante un TCPH, nuevos ciclos de quimioterapia, neutropenias prolongadas, presencia de EICH, etc.). Esta recurrencia de la IFI trae aparejada un incremento de la tasa de mortalidad, que podría ser incluso superior a la IFI inicial [405,654,655].

El mecanismo por el cual se produce dicha reactivación podría deberse a la falta de erradicación completa de todas las células fúngicas viables durante el tratamiento inicial de la IFI como resultado de los microinfartos tisulares secundarios a la angioinvasión producida por el hongo. Por otro lado, la resolución de las anomalías tomográficas no necesariamente indica la curación completa de la IFI, ya que podrían persistir micro focos de infección cuyo tamaño se sitúa por debajo de la resolución de las técnicas radiológicas [655,656].

## **RIESGO DE REACTIVACIÓN DE IFI Y EVIDENCIA A FAVOR DE LA UTILIZACIÓN DE PAS:**

En la década de los 80, la tasa de reactivación de neumonía fúngica en pacientes con leucemia que no recibían PAS era del 75% de los pacientes o del 52% de los episodios de neutropenia [657]. Este valor disminuyó a cifras entre 50 y 60% [658–660] en la década de los 90 en pacientes con historia de AI que se sometieron posteriormente a TCPH sin recibir PAS [654]. A partir del año 2000, una sola publicación reportó una recaída de IFI del 21% (9/42) en ausencia de PAS [659]. De todas maneras, queda claro que la incidencia y la gravedad de las IFI post-TCPH son mayores en pacientes con historia de haber padecido estas infecciones previamente. En una revisión de 2.319 pacientes con TCPH, al día +100, la incidencia de AI (22%) y la mortalidad (38%) fueron significativamente mayores en pacientes con historia de estas infecciones comparados con aquellos que nunca tuvieron AI previamente (7 % y 21 %, respectivamente,  $p=0.001$ ) [661].

Existen pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de la PAS. Si bien algunos son prospectivos (16,17), la mayoría de ellos son retrospectivos con escaso número de pacientes, diferentes criterios de inclusión (IFI curada o en tratamiento con respuesta variable), diferentes criterios de evaluación (recaída, o recaída más aparición de nueva IFI) y diferentes tratamientos inmunosupresores subsiguientes (quimioterapia, TCPH o ambos). Es improbable que puedan realizarse estudios randomizados y controlados para evaluar la eficacia de la PAS debido a conflictos éticos al no ser admisible un grupo sin PAS. Por otra parte, se agrega la dificultad debida a la baja incidencia de las IFI, que incluso es esperable que siga decreciendo con el uso incrementado de la profilaxis antifúngica primaria.

En las últimas décadas, en receptores de TCPH que reciben PAS se han reportado tasas de reactivación de las IFI muy variables, que oscilan entre el 14 y 32 % [661–667].

Tomando en cuenta los estudios retrospectivos, con mayor número de pacientes (de 51 a 166 pacientes) de los últimos 20 años, la tasa de reactivación oscila entre el 16 al 32 % [659,663,665–668].

Con respecto a los estudios prospectivos, uno de ellos, que incluyó 45 pacientes bajo PAS con voriconazol, mostró una incidencia de IFI acumulada al año del TCPH de 6,7% [669]. En otro estudio multicéntrico que enroló 136 pacientes con TCPH alogénicos y AI previa, en los cuales la droga indicada como PAS fue la misma que la utilizada para el tratamiento de la IFI primaria, la tasa de éxito de esta estrategia fue de 91,2%; con 12 IFI de brecha (8,8%) que se presentaron en una mediana de 41 días post-TCPH [670]. Mientras tanto, otra serie más reciente, realizada en China y publicada en 2016, que incluyó 88 pacientes bajo PAS, mostró que la incidencia de IFI global en este grupo fue del 38,6%, aunque fueron IFI probadas y probables en 0% y 11,4%, respectivamente [671]. Comparado con los pacientes que no recibieron profilaxis, este estudio demostró que la PAS fue beneficiosa para reducir la incidencia de IFI y mejorar la sobrevida de los pacientes trasplantados.

Datos similares fueron descriptos en fusariosis diseminadas. En una serie retrospectiva de pacientes oncohematológicos con esta IFI, el riesgo de reactivación fue significativamente superior en el grupo que no recibió PAS (25% vs 9,4%,  $p=0.03$ ), con una mortalidad del 100% en todos los que tuvieron recidiva de la IFI [672].

Numerosas guías y consensos de expertos consideran la indicación de PAS altamente recomendada (A-II) en pacientes adultos oncohematológicos que recibirán subsecuentes ciclos de inmunosupresión por quimioterapia o TCH [651,673–676].

En pediatría, a pesar de los escasos datos, también se debe implementar PAS o continuar el tratamiento antifúngico luego de una IFI, debido a la alta tasa de recaída (30-50%). El antifúngico seleccionado debe ser el mismo que se utilizó para el tratamiento y la PAS debe continuar mientras el paciente permanezca neutropénico o inmunosuprimido (A-II) [677].

## FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA DE IFI POST-TCH:

Las variables que aumentan la probabilidad de progresión de la IFI post TCPH son[663]:

- Mayor duración de la neutropenia post-TCPH.
- Estado avanzado de la enfermedad de base.
- Menos de 6 semanas de tratamiento de la IFI en el momento del TCPH.
- Acondicionamiento mieloablativo versus no mieloablativo.
- Enfermedad por citomegalovirus (CMV).
- Trasplante de médula ósea o sangre de cordón vs trasplante de células hematopoyéticas periféricas.
- Enfermedad injerto contra huésped (EICH).

En base a estas variables, ha surgido un modelo de evaluación del riesgo de IFI post-TCH que se detalla a continuación:

### Modelo de evaluación de riesgo

ALTO RIESGO	Más de 3 factores	72% de reactivación
MEDIANO RIESGO	2 a 3 factores	27% de reactivación
BAJO RIESGO	0-1 factor	6% de reactivación

## FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA DE IFI EN CICLOS SUBSECUENTES DE QUIMIOTERAPIA SIN TCPH:

Dos estudios evaluaron factores asociados a aumento de la probabilidad de recaída de la IFI post-quimioterapia. El de Cornely y col. (166 pacientes) [659] y el de Song y col. (57 pacientes que recibieron 149 ciclos de tratamiento en su mayoría de quimioterapia) [668]. El primero encontró los siguientes factores de riesgo de reactivación:

- Duración de la neutropenia.
- Altas dosis de Ara-C.
- Número de antibióticos recibidos.
- Respuesta parcial de la IFI inicial.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) de reciente diagnóstico.

El segundo estudio mostró que la incidencia de reactivación de IFI fue de 7,4/100 ciclos de quimioterapia subsiguiente. Las reactivaciones ocurrieron luego de una mediana de dos ciclos de quimioterapia o TCPH (rango 1-4). Además, se propuso un modelo para predecir el riesgo de reactivación de la IFI, dependiendo de la presencia de neutropenia y de la utilización de corticosteroides:

### Modelo de riesgo de reactivación de IFI por neutropenia y corticoides

ALTO RIESGO	Corticoides + neutropenia mayor o igual a 14 días	50%
-------------	---	-----

MEDIANO RIESGO	Corticoides + neutropenia mayor o igual a 7 días	15,4%
	Neutropenia mayor o igual a 28 días	14,3%
BAJO RIESGO	Neutropenia menor a 28 días	1,8%
	Corticoides + neutropenia menor a 7 días	0%

## MICOSIS INVASORAS CUYA REACTIVACIÓN SE DESEA PREVENIR:

Siendo la mayoría de las IFI causadas por *Aspergillus spp.* y *Candida spp.*, la evidencia se centraliza en estas infecciones, aunque las recomendaciones en la práctica clínica se extienden también a micosis menos frecuentes que se detallan a continuación:

IFI causadas por levaduras: Candidiasis diseminada crónica (CDiC). También se aplica a cuadros similares que sean causados por otros hongos levaduriformes tales como *Trichosporon spp.*, entre otros.

IFI causadas por hongos filamentosos: aspergilosis, fusariosis, y mucormicosis son las más frecuentes. También se incluyen IFI causadas por otros géneros de hongos filamentosos hialinos o pigmentados (ej: *Acremonium*, *Alternaria*, *Paecilomices*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, etc).

## ESTRATEGIAS DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA SECUNDARIA:

### 1. Pacientes con antecedente de IFI:

El objetivo es iniciar la PAS antes del inicio de la neutropenia. Más específicamente, el momento de inicio puede ser desde 48 h antes de la quimioterapia hasta 48-72 h después de la misma. Con el objeto de evitar interacciones medicamentosas con azoles, en general se prefiere iniciar la profilaxis 48 h después de finalizar la quimioterapia o el acondicionamiento del TCPH. No está establecido cuál es el punto de corte de la antigüedad de la micosis invasiva para definir la profilaxis secundaria. Es opinión de expertos que la AI puede reactivarse aún hasta 2 años después de su curación y remisión de la enfermedad hematológica. Por otra parte, este período podría extenderse ya que hay evidencia que una cepa de *Aspergillus* puede permanecer colonizando o infectando a humanos hasta 5 años. El antifúngico y la dosis a utilizar será el mismo que fue efectivo para el tratamiento de la IFI inicial [651,670]. Como alternativa, se puede utilizar otro antifúngico activo frente a la micosis que se desea prevenir [650]. La duración de la PAS será hasta la salida de la neutropenia o el fin de la inmunosupresión, con un mínimo de 100 a 180 días post-TCHP y aún más prolongado si hay EICH.

### 2. Pacientes con IFI en tratamiento o de reciente diagnóstico:

En esta situación, el paciente se encuentra recibiendo terapia antifúngica y está en plan de recibir tratamiento inmunosupresor posterior con quimioterapia o TCPH. El tratamiento antifúngico deberá continuar sin cambios durante el período de inmunosupresión, excepto que existan interacciones que puedan potenciar la toxicidad de las drogas quimioterápicas. Tal es el caso de los azólicos y las drogas que se metabolizan por la vía del CYP3A4. En estos casos, los azoles deberán ser reemplazados por polienos (AMB-L) o equinocandinas según corresponda al patrón de susceptibilidad del hongo en tratamiento. Este cambio de antifúngicos puede hacerse durante todo el ciclo de inmunosupresión o solamente durante el período de mayor riesgo de interacción (durante la administración y metabolismo de la quimioterapia en cuestión), reiniciando el tratamiento antimicótico previo, una vez que se asegure la eliminación total de la misma. Otra toxicidad importante para considerar es la prolongación del intervalo QTc, que podría potenciarse al utilizarse ciertas drogas quimioterápicas junto con triazólicos. Algunos ejemplos de interacciones clínicamente significativas entre azoles y antineoplásicos incluye:

- Vincristina con itraconazol, voriconazol y posaconazol [678,679]. La administración simultánea de alcaloides de la vinca (especialmente utilizados en tratamiento de LLA) y los azoles mencionados aumenta el riesgo de neurotoxicidad asociada a vincristina. Debido a la prolongada vida media que poseen los alca-

loides de la vinca, no deberían administrarse azólicos hasta al menos 4 a 5 días luego de la última dosis. Si bien el fluconazol también ha sido reportado, esta asociación no fue estadísticamente significativa, en concordancia con la menor actividad inhibitoria del fluconazol del metabolismo de la vincristina respecto al efecto inhibitorio del itraconazol [680].

- Acido holo-transretinoico (ATRA) con fluconazol, voriconazol y potencialmente con itraconazol y posaconazol [679,681,682]. Se ha reportado incremento de toxicidad asociada a ATRA secundario a la inhibición de su metabolismo por fluconazol y por voriconazol.
- Busulfán con itraconazol, voriconazol y potencialmente con posaconazol [679,683]. Se ha documentado que el itraconazol modifica el metabolismo del busulfano resultando en un aumento de exposición al mismo.
- Ciclofosfamida con itraconazol y potencialmente con voriconazol y posaconazol [684]. En receptores de TCPH, los pacientes que reciben itraconazol junto con ciclofosfamida como tratamiento de acondicionamiento, pueden tener mayor aumento de bilirrubina y nefrotoxicidad antes del día 20 del TCPH, que si reciben fluconazol. Este efecto se debe a mayor exposición a los metabolitos de la ciclofosfamida en los pacientes que reciben itraconazol y a un efecto protector del uso concomitante de fluconazol y ciclofosfamida [685].
- Venetoclax: la utilización de azólicos incrementa los niveles plasmáticos de la droga, potenciando su toxicidad. Solo se recomienda el uso concomitante con posaconazol e isavuconazol, debiendo reducir un 75% y un 50% la dosis de venetoclax respectivamente [595].
- El trióxido de arsénico incrementa el intervalo QTc, motivo por el cual no pueden coadministrarse drogas que potencian este efecto, como voriconazol y posaconazol. A diferencia de estos últimos, isavuconazol acorta el intervalo QTc, por lo que la coadministración es segura [686].
- Midostaurina: los azólicos que son potentes inhibidores del CYP3A4 (posaconazol y voriconazol), producen un incremento muy elevado de los niveles plasmáticos de midostaurina, con riesgo de toxicidad severa. No se recomienda la utilización de voriconazol. En el caso que se decida usar posaconazol, se sugiere un control estricto de los efectos adversos, y de ser posible realizar monitoreo terapéutico de las drogas. Una alternativa, es cambiar el azólico por isavuconazol, que presenta menor acción sobre el CYP3A4 y por lo tanto menor interacción [686–688].

La IFI no es contraindicación para TCPH ya que la recaída de la enfermedad oncohematológica se asocia a peor evolución de la micosis y del paciente. Se sugiere que transcurran al menos 30 días (4 a 6 semanas) desde el inicio del tratamiento de la micosis hasta el TCPH o cualquier otro tratamiento inmunosupresor [661,663].

## **AGENTES ANTIFÚNGICOS QUE SE UTILIZAN EN PROFILAXIS SECUNDARIA:**

No se recomienda ninguna droga antifúngica en especial, la elección será en base a la respuesta de la infección al tratamiento inicial y al agente causal [651,676].

Se ha reportado experiencia en profilaxis secundaria con anfotericina liposomal [663,689], caspofungina [653,660,664], itraconazol [664] y voriconazol [649,658,669,671]. Un estudio prospectivo en TCPH en pacientes con AI previa, mostró que no hubo diferencias significativas en la incidencia de IFI de brecha entre las distintas drogas utilizadas como PAS, basando la elección de esta en el tratamiento instaurado para la IFI inicial [670].

La caspofungina ha demostrado ser equivalente a itraconazol (solución o endovenoso) en un registro multicéntrico europeo de profilaxis secundaria. En este estudio la rama que recibió caspofungina incluyó mayor cantidad de pacientes con factores de riesgo para reactivación de IFI, por lo que se especula que, si las dos ramas hubiesen sido homogéneas, caspofungina podría haber sido superior a itraconazol [664]. Un estudio retrospectivo que comparó PAS con caspofungina versus no utilización de PAS en pacientes sometidos a quimioterapia o TCPH, demostró que este antifúngico fue efectivo para disminuir la recurrencia de IFI (9.1% vs 46.5%,  $p=0.0001$ ), siendo una droga segura y bien tolerada [653]. Además, mostró que la terapia secuencial de

mantenimiento con voriconazol oral luego de utilizar caspofungina como PAS durante la neutropenia fue tan efectiva y segura como continuar PAS con caspofungina de manera continua, con el beneficio de la reducción de la hospitalización y costos [653].

El uso de voriconazol como PAS fue inicialmente evaluado en un pequeño estudio retrospectivo en pacientes con leucemia y antecedentes de AI o candidiasis, que se sometieron a TCPH o quimioterapia subsecuente. Ninguno de los 11 pacientes enrolados presentó recaída de la IFI [690]. Un estudio posterior prospectivo, multicéntrico y de etiqueta abierta que incluyó 45 pacientes con TCPH, con antecedentes de IFI previa en los cuales se utilizó PAS con voriconazol, la incidencia acumulada a un año de IFI fue de tan sólo un 6,7% [669]. Por último, en otro estudio observacional en 15 pacientes con leucemia aguda que recibieron PAS con voriconazol, ésta fue efectiva en 93% de los casos. Con estos datos sumados a la revisión de la literatura, los autores concluyeron que voriconazol podría ser una opción útil para PAS en pacientes con quimioterapia mielosupresora [691]. A la fecha, voriconazol es el antifúngico que más ha sido estudiado para PAS [405,659,663,668,669,671,690,691]. Por este motivo un grupo de expertos de Europa, Canadá y EE. UU. ha consensuado que el voriconazol es altamente recomendado (A-II) como profilaxis secundaria de AI [674].

Con respecto a posaconazol, un estudio retrospectivo publicado en 2022, evaluó la utilización de solución oral de esta droga comparando 30 pacientes que lo recibieron como PAS versus 93 que lo utilizaron como profilaxis antifúngica primaria. La incidencia acumulada de IFI a un año post-TCPH fue similar en ambos grupos, postulando que posaconazol podría ser una opción segura y efectiva para ser utilizada como PAS [692].

Existen pocos datos publicados acerca de la utilización de profilaxis antifúngica con isavuconazol. Un estudio retrospectivo que incluyó 126 pacientes con LMA, mielodisplasia o TCPH, en donde se comparó isavuconazol con posaconazol y voriconazol como profilaxis (la mayoría fue profilaxis secundaria en pacientes con TCPH y EICH) la incidencia de IFI de brecha fue similar en ambos grupos (16.7% vs 10.7%,  $p=0.67$ ), lo que sugiere que isavuconazol podría ser una alternativa útil para PAS, aunque se necesitan más estudios que confirmen esta hipótesis [693].

Itraconazol en general no se recomienda en nuestro medio por no disponer de la forma endovenosa. En caso de usar itraconazol en solución, se sugiere realizar monitoreo de los niveles terapéuticos de la droga.

## TRATAMIENTOS ADYUVANTES:

Cirugía de lesiones micóticas pulmonares: está recomendada cuando la lesión está cerca de grandes vasos y/o arterias o en caso de hemoptisis masiva. La cirugía electiva de lesión única no demostró mayor beneficio que la terapia antifúngica secundaria [654,661], incluso en un trabajo que incluyó 129 pacientes donde el 22 % realizó cirugía, en su mayoría lobectomía [663].

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

- La IFI no es contraindicación para la realización de terapias inmunosupresoras posteriores. Si es posible, se esperarán 4 a 6 semanas de tratamiento antifúngico. Se tratará de tener la IFI bajo control antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y se intentarán disminuir los factores de riesgo asociados a reactivación. También se tendrán en cuenta las posibles interacciones medicamentosas entre el tratamiento antifúngico y las próximas drogas inmunosupresoras.
- Es altamente recomendable dar PAS en pacientes con IFI resueltas que recibirán tratamientos inmunosupresores posteriores. La droga de elección será la misma con la que el paciente superó el evento primario, excepto que las drogas inmunosupresoras presenten interacciones con el antifúngico que incrementen su toxicidad. En ese caso se evaluará el cambio de familia de antifúngico.
- La PAS podrá iniciarse concomitantemente o a partir de las 48 h posteriores al fin de la quimioterapia o acondicionamiento.
- La duración de la PAS será hasta que termine el período de inmunosupresión. En TCPH hasta 6 meses post trasplante, o incluso más prolongada si se desarrolla EICH.

## PROFILAXIS ANTIVIRAL

---

Dra. Patricia Costantini y Dra. Lorena Berruezo

### PROFILAXIS DE VIRUS HERPES

#### **Virus herpes simplex** (*Human herpesvirus 1 y 2*).

Se estima que el 90% de la población mundial ha presentado infección por HSV 1-2). La primoinfección, que ocurre generalmente en la infancia puede ser asintomática o producir lesiones mucocutáneas en el huésped inmunocompetente. Después de la infección primaria el virus permanece latente en las neuronas sensoriales de los ganglios nerviosos y puede, a partir de allí, reactivarse debido a múltiples estímulos externos y durante períodos de inmunosupresión. El HSV es un patógeno importante en pacientes que desarrollan neutropenia y mucositis. Las infecciones por HSV resultan principalmente de la reactivación del virus latente. La presencia de HSV latente puede determinarse mediante serología [694]. La reactivación ocurre en 60% a 80% de los pacientes seropositivos con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción, reinducción o consolidación y en receptores de TCPH sin profilaxis [695,696].

La infección por HSV produce lesiones orales o periorales, lesiones en piel y mucosas, incluidas las lesiones genitales, infecciones oculares y enfermedades sistémicas graves. Cuando la infección se produce en huéspedes inmunocomprometidos bajo tratamiento quimioterápico o sometidos a TCPH produce lesiones en mucosa oral que pueden agravar la mucositis, generando mayor daño mucoso con empeoramiento de la odinofagia e incapacidad para la hidratación y alimentación por vía oral. Además, estos pacientes pueden presentar sobreinfección bacteriana y/o micótica de dichas lesiones. Con menor frecuencia puede producir formas cutáneas diseminadas, extensión a capas cutáneas más profundas con necrosis tisular, neumonitis, esofagitis, hepatitis, y meningoencefalitis, entre otras [697].

Múltiples estudios y metanálisis han demostrado que la profilaxis con aciclovir disminuye la enfermedad durante la quimioterapia y previo al *engraftment*, sin embargo no se vieron cambios significativos en la mortalidad global [698–700]. Un metaanálisis publicado en 2009 demostró disminución de la mortalidad global con la utilización de profilaxis en el periodo post *engraftment* [701].

Las dosis de aciclovir más efectivas fueron de 400 mg cada 6 a 12 horas (A-I). Dado que la dosis de 400 mg cada 12 horas es igual de efectiva que dosis más altas, es el régimen de elección para la mayoría de los casos. Valaciclovir es una alternativa con menor nivel de evidencia a dosis de 250 a 500 mg cada 12 horas (B-I). Para pacientes intolerantes a la vía oral se recomienda utilizar aciclovir endovenoso 250 mg/m<sup>2</sup> o 5 mg/kg cada 12 horas (A-II) [487,698].

#### **Indicaciones**

Se recomienda utilizar profilaxis en los pacientes seropositivos en los siguientes escenarios (Véase también Tabla 1):

##### **1. Leucemia aguda (LA) en inducción y consolidación (A-I)**

**Duración:** desde inicio de quimioterapia hasta salida de la neutropenia.

##### **2. TCPH autólogo y alogénicos (A-I)**

**Duración:** Desde inicio del acondicionamiento hasta salida de la neutropenia.

##### **3. Leucemia linfática crónica en tratamiento con anticuerpos monoclonales CD52 (Alemtuzumab). (A-II)**

**Duración:** Se aconseja mantenerlo hasta dos meses luego de finalizado el tratamiento y hasta presentar recuento de CD4 igual o mayor a 200 células/mm<sup>3</sup>.

#### 4. Pacientes con riesgo intermedio de reactivación de HSV, incluidos pacientes oncohematológicos con neutropenia prolongada, uso prolongado y de dosis altas de corticoides y agentes deplecionantes de células T (fludarabina) [702]. (A-II)

Si no se cuenta con el resultado de la serología, dada la alta seroprevalencia en la población general se debe considerar a todos los pacientes seropositivos.

Para todo paciente que ha tenido una reactivación por HSV que requiriese tratamiento, se recomienda la profilaxis secundaria durante todos los episodios futuros de neutropenia inducida por terapia citotóxica.

##### **Drogas utilizadas**

1. Aciclovir 400-800 mg cada 12 horas vía oral (VO); en caso de intolerancia oral aciclovir 5 mg/kg cada 12 horas endovenoso (EV) **(A-I)**.
2. Valaciclovir 250 a 500 mg cada 12 horas (VO) **(B-I)**.
3. Famciclovir 250 mg cada 12 horas (VO) [71,703] **(C-II)**.

Los huéspedes severamente inmunocomprometidos tienen mayor probabilidad de desarrollar infecciones por HSV resistentes al aciclovir, siendo los mecanismos más frecuentes mutaciones a nivel de la timidinquinasa y más raramente de la ADN polimerasa. Los factores de riesgo implicados han sido: TCPH alogénico, enfermedad injerto versus huésped (EICH), profilaxis prolongada con aciclovir, reactivaciones frecuentes con tratamientos intermitentes, donante seronegativo e injerto con depleción de linfocitos T [704,705].

Por lo tanto, la persistencia de las lesiones por más de 5 días, a pesar del tratamiento antiviral con dosis adecuadas, debe hacer sospechar la existencia de resistencia. En este escenario se recomienda utilizar para su tratamiento dosis elevadas de aciclovir, foscarnet o cidofovir [705,706]. En pacientes que requieran profilaxis prolongadas por antecedentes de herpes a repetición o inmunosupresión prolongada y severa se sugiere utilizar dosis altas, aciclovir 800 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg cada 12 horas, para prevenir la emergencia de resistencia [707].

En pacientes que reciben profilaxis con ganciclovir, valganciclovir o foscarnet para prevención de reactivación de CMV, no es necesaria una profilaxis adicional dado que estos agentes son activos contra el HSV 1-2 [703].

##### **Virus Varicela Zoster (*Human varicella virus*)**

La primoinfección por el virus varicela zoster (VZV) produce varicela, su reactivación produce herpes zóster. El deterioro de la inmunidad celular es el principal factor de riesgo de enfermedad severa por VZV.

Los pacientes inmunocomprometidos seronegativos presentan formas severas de varicela con compromiso visceral, especialmente en los primeros dos años post-trasplante alogénico o por períodos más prolongados si hay EICH. Otros factores de riesgo son el diagnóstico previo de enfermedad linfoproliferativa o un recuento de CD4 menor de 200/mm<sup>3</sup>.

Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar formas de zóster hemorrágico con mayor número de dermatomas afectadas y otras complicaciones que incluyen el zóster oftálmico, formas viscerales que comprometen: hígado, pulmón y sistema nervioso central (SNC) [708,709].

Los receptores de TCPH alogénicos con antecedentes de infección por VZV y sin profilaxis antiviral, pueden presentar reactivación de la enfermedad en un 30% de los casos [699]. Una revisión reciente muestra que la incidencia acumulativa de VZV, en receptores de TCPH autólogo fue de 18% (RIC: 11 a 23%) y para TCPH alogénico de 9% (RIC: 4 a 25%) y una incidencia para TCPH tanto autólogo como alogénico, que va de 43 a 95 episodios por 1000 pacientes/año [710].

Todos los receptores de TCPH deben ser testeados para IgG VZV (A-I). A los receptores seronegativos se les debe recomendar evitar la exposición a pacientes con varicela (A-II). Todos los trabajadores de la salud y los convivientes o contactos cercanos de pacientes que van a recibir TCPH, que no tienen historia de varicela y que son seronegativos deben recibir la vacuna para varicela. Si se presenta erupción postvacunación, la misma

puede ser causada por el virus vaccinal o por el virus salvaje. Por lo tanto, deben evitar tener contacto con el paciente. Si esto hubiera ocurrido, se debe proceder como con un contacto con un caso de varicela.

Los pacientes con TCPH que presenten varicela o herpes zóster que compromete varios dermatomas o diseminado deben permanecer en aislamiento respiratorio hasta que todas las lesiones se encuentren en estadio de costra (A-II). El herpes zóster localizado requiere precauciones de contacto.

Los pacientes seronegativos expuestos a un caso de varicela deben recibir inmunoglobulina específica (VariZIG93) 125U/10 kg; máximo 625 U, dentro de las 96 horas de ocurrido el contacto (A-II). Si la misma no estuviera disponible, se puede utilizar aciclovir 800 mg, 5 veces por día, o valaciclovir 1 g cada 8 horas por siete días, a partir del séptimo día postexposición (C-III). Debido a que algunos pacientes seropositivos pueden perder su inmunidad post-TCPH y hay múltiples casos reportados de reinfección, algunos expertos recomiendan profilaxis postexposición con aciclovir o valaciclovir en los primeros seis meses pos trasplante autólogo y doce meses pos trasplante alogénico (C-III) [711,712].

Varios estudios han demostrado consistentemente el beneficio de la profilaxis antiviral a largo plazo en receptores de TCPH, tanto alogénico como autólogo [710,713–715]. Los pacientes que recibieron profilaxis con aciclovir o valaciclovir durante un año posterior al TCPH tuvieron una reducción significativa de la enfermedad por VZV en comparación con los que no recibieron profilaxis a largo plazo (9% frente a 25%;  $p < 0,001$ ); no se observó evidencia de enfermedad por VZV luego de discontinuar la profilaxis [694,713]. La profilaxis a largo plazo (1 año posterior al TCPH alogénico) con dosis más bajas de aciclovir o valaciclovir se asoció con una incidencia acumulada del 19% al 35% de reactivación del VZV, pero evitó la aparición de enfermedad grave por VZV [716,717].

## Indicaciones

Se recomienda utilizar profilaxis en los pacientes seropositivos en los siguientes escenarios (véase también tabla 2)

### 1. TCPH autólogos y alogénicos (A-I)

#### Duración mínima de profilaxis:

Alogénico 1 año post TCPH. Considerar extender la profilaxis en pacientes que continúan tratamiento inmunosupresor [487,694,699,707,713,718].

Autólogo la duración de la profilaxis es controvertida, algunos autores consideran que se debe recomendar un mínimo de 6 meses post-TCPH [694,719] y otros 1 año [713,715,718].

**2. Pacientes oncohematológicos con neutropenia prolongada o aquellos que reciben fludarabina, alentuzumab, inhibidores de proteosoma como bortezomib, carfilzomib e ixazomib (A-II), bendamustina y daratumumab (anti CD38)(B-II) también están asociados con reactivación de VZV y requieren profilaxis [487,708,709,720–723].**

**Duración mínima de profilaxis:** en aquellos pacientes medicados con alentuzumab, hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento o bien hasta alcanzar un recuento de CD4 igual o mayor a 200 cel./mm<sup>3</sup>. Los pacientes que reciben bortezomib o bendamustina, hasta dos meses luego de finalizada dicha medicación.

**3. Otros pacientes oncohematológicos (LLC, mieloma múltiple, linfomas) deben ser evaluados individualmente. En particular, pacientes mayores de 60 años, que reciben líneas avanzadas de tratamiento o con utilización de esteroides (C-II) [487,694].**

## Drogas utilizadas

1. Aciclovir 400 a 800 mg cada 12 horas **(A-I)**
2. Valaciclovir 500 mg cada 12 horas **(C-II)**
3. Famciclovir 250 mg cada 12 horas **(C-II)**

## VACUNAS PARA VZV:

La vacuna para VZV a virus atenuado, se encuentra contraindicada en huéspedes inmunocomprometidos. La vacuna recombinante contra el zóster que contiene el antígeno de glicoproteína E del virus de la varicela zóster adyuvada con el sistema ASO1B, ha sido autorizada en nuestro país para su uso en personas mayores de 50 años o mayores de 18 años con riesgo incrementado de herpes zoster. Esta última recomendada en todos los receptores de TCPH mayores de 18 años (Capítulo Vacunación en adultos y niños receptores de Células progenitoras hematopoyéticas) y en pacientes oncohematológicos. Hasta que se cuente con más datos sobre inmunogenicidad y duración de la protección se recomienda continuar con la profilaxis farmacológica en los grupos de riesgo mencionados [487].

## CONCLUSIONES

La profilaxis de HSV 1-2 y VZV está indicada en pacientes seropositivos sometidos a TCPH y en aquellos pacientes que realizan regímenes intensivos de quimioterapia y terapias biológicas. También en pacientes que, si bien no realizan este tipo de tratamiento, tienen antecedentes previos de herpes a repetición.

Se propone no utilizar dosis bajas de antivirales (aciclovir –valaciclovir) en aquellos pacientes con inmunosupresión severa que requerirán profilaxis prolongada o aquellos con antecedentes de herpes a repetición, debido al riesgo de desarrollo de resistencia a aciclovir.

**Tabla I** Profilaxis para Virus Herpes Simplex (HSV 1-2).

Riesgo de infección	Enfermedad de base/ droga	Profilaxis/Duración mínima
Bajo	Quimioterapia estándar para tumores sólidos Neutropenia esperada $\leq 7$ días	No indicada. Solo con antecedentes de HSV 1-2 a repetición
Intermedio	Linfoma Mieloma LLC Neutropenia esperada 7 a 10 días	No indicada. Solo con antecedentes de HSV 1-2 a repetición
	TCPH autólogo	Durante la neutropenia. o bien hasta el día + 30 postrasplante
	Utilización de análogos de purinas Fludarabina	Hasta 2 meses de suspendida la medicación o con $CD4 > 200$ células/mm <sup>3</sup>
Alto	LA (inducción o consolidación) SMD en tratamiento QMT Neutropenia esperada más de 10 días	Durante la neutropenia.
	TCPH alogénico Enfermedad injerto versus huésped (EICH) tratada con altas dosis de esteroides	En caso de TCPH durante neutropenia o bien hasta el día + 30 postrasplante. Podría prolongarse con HSV 1-2 a repetición
	Alemtuzumab	Hasta 2 meses de suspendida la medicación o con $CD4 > 200$ células/mm <sup>3</sup>

**Tabla 2.** Profilaxis contra Virus Varicela Zoster (VZV).

Riesgo de infección	Enfermedad de base/ droga	Profilaxis/Duración mínima
Bajo	Quimioterapia estándar para tumores sólidos Neutropenia esperada ≤ 7 días	No indicada.
Intermedio	TCPH autólogo	Hasta 6 a 12 meses postrasplante y mientras dure inmunosupresión
	Linfoma Mieloma múltiple LLC Neutropenia esperada 7 a 10 días	Grupo heterogéneo de pacientes individualizar: > 60 años, uso concomitante esteroides, líneas avanzadas de tratamiento.
Alto	LA (inducción consolidación)	Mantenimiento con AntiCD20 Durante el tratamiento
	Bortezomib Carfilzomib Ixazomib	Hasta 2 meses después de finalizado el tratamiento
	Ruxolitinib	Hasta 2 meses después de finalizado el tratamiento
	Alemtuzumab	Hasta 2 meses después de finalizado el tratamiento o CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>
	Daratumumab	Hasta 3 meses postmedicación
	TCPH alogénico	Durante un año postrasplante y mientras dure inmunosupresión
	Bendamustina	Hasta 2 meses después de finalizado el tratamiento

## PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI.

Dra. Andrea Nenna y Dra. Claudia Salgueira

### INTRODUCCIÓN

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) es una infección causada por un hongo oportunista que puede presentarse en pacientes con HIV/SIDA, cuya frecuencia ha disminuido desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficiencia. Por el contrario, la incidencia de PJP ha ido en aumento en pacientes inmunocomprometidos sin HIV durante las últimas décadas, con el advenimiento de nuevas terapias inmunosupresoras para patologías como el cáncer, las enfermedades autoinmunes y el aumento del número de pacientes trasplantados. [724–726]. La tabla 1 resume las principales características diferenciales de PJP entre pacientes con y sin HIV.

Diferentes series muestran una tasa de mortalidad significativamente más alta en pacientes no HIV (34-39%) en comparación con pacientes con HIV (6-7%). Liu y col. en un estudio multicéntrico de 867 pacientes no HIV con PJP reportó una mortalidad del 30,6%. [724–728].

Las causas identificadas son variadas y están asociadas a las alteraciones inmunes de la enfermedad de base y el régimen de tratamiento. PJP ocasiona un tipo de neumonía que puede ser potencialmente fatal, e incluye a pacientes que reciben tratamiento con esteroides, oncohematológicos, TCPH, oncológicos y trasplantados de órganos sólidos [729–731].

**Tabla I.** Cuadro comparativo de PJP en pacientes con y sin HIV.

<b>Clínica, diagnóstico y tratamiento</b>	<b>HIV</b>	<b>No HIV</b>
Pródromo (días)	28	≤ 7 (3 a 14)
PaO <sub>2</sub> media (mmHg)	69	58 (50 a 70)
Requerimiento de ARM (%)	+	+++ (19,6 a 70%)
Carga de <i>P. jirovecii</i>	+++	+
Neutrófilos	Escasos	Abundantes
Tratamiento adyuvante con corticoides	Útil	Sin datos concluyentes
Mortalidad	10 a 30%	20 a 50%

PaO<sub>2</sub> : presión arterial de oxígeno, ARM: Asistencia respiratoria mecánica.

### **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PJP:**

El riesgo de infección por PJP depende de la enfermedad de base, del régimen de drogas utilizadas, del número de líneas de tratamiento, de los defectos de células T o del bajo recuento linfocitario [520].

Un metaanálisis de ensayos randomizados de profilaxis en pacientes sin infección por HIV, concluyó que en adultos la profilaxis debe emplearse cuando el riesgo de PJP es mayor al 3,5% [732].

En pacientes con tumores sólidos, el factor de riesgo más frecuentemente identificado es el uso prolongado de corticoides [729–731,733,734].

Los análogos de las purinas, son un factor de riesgo independiente en pacientes oncohematológicos debido a que producen una disminución del recuento de linfocitos T CD4, que puede llegar a prolongarse de 6 meses a 2 años luego de finalizado el tratamiento [728,729,731,733,735].

Los pacientes con linfoma tratados con R-CHOP 14 [736–738] y BEACOPP escalado tienen indicación opcional de profilaxis cuando hay factores de riesgo individuales [728,731,736,737,739].

La temozolamida, indicada para tumores cerebrales, produce linfopenia (<800/mm<sup>3</sup>) en el 60 % de los pacientes [740], con un tiempo estimado de duración de 101 días, el 7 % desarrollará neutropenia y disminución de los CD4. Esta droga, actuaría sobre los precursores de la progenie linfocítica y sobre el timo [733,741,742].

Con respecto al recuento de CD4 y su correlación con el riesgo de desarrollar PJP, no hay estudios bien diseñados en pacientes no HIV; los reportes de casos que cuentan con medición de CD4 son escasos y contradictorios, incluso hay series de casos de PJP con recuentos superiores a 200 cel/mm<sup>3</sup> [726]. Algunos expertos han sugerido monitorizar el recuento de CD4 como un método para cuantificar el riesgo desarrollar enfermedad y guiar la duración de la profilaxis, tomando como límite 200 cel/mm<sup>3</sup> para suspender la profilaxis, pero no para iniciarla (C-III) [734,743–746].

## PROFILAXIS

La ausencia de profilaxis o el cumplimiento deficiente son los principales factores de riesgo para el desarrollo de PJP en las poblaciones de alto riesgo.

La administración de profilaxis se ha estudiado ampliamente en pacientes con HIV, mientras que las guías sobre profilaxis frente a PJP en otros inmunocompromisos son a menudo basadas en estudios retrospectivos y en controles históricos. Más comúnmente, hay datos relacionados con condiciones específicas donde la PJP puede tener una mayor prevalencia y donde podría utilizarse la profilaxis [520,725,741].

### I. Drogas disponibles:

#### a. Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMS) (A-I):

Los resultados estadísticamente significativos de profilaxis para PJP vienen de pacientes que recibieron TMS, a través de 10 estudios con un total de 1000 pacientes. Se observó una reducción del 85% (RR 0,15; IC 95% 0,04-0,62) en pacientes con diagnóstico de PJP que recibieron placebo o otra medicación [731]. Es la droga más efectiva para prevenir la infección por PJP [730,733,747] en comparación con pentamidina y dapsona, las cuales tienen menor y similar eficacia, respectivamente [731,733,748]. Con el uso de profilaxis la incidencia de PJP disminuyó un 91 % (IC 95% 68-98%) y la mortalidad relacionada a neumonía en un 83 % (IC 95%, 6-97%), mientras el número necesario a tratar (NNT) es de 15 pacientes [724,725,749].

Los efectos adversos son raros (3,1 %) y reversibles al suspender droga [724,725,749,750]. La tolerancia en general es buena aunque pacientes que reciben cuidados paliativos y con náuseas y/o disfgia pueden presentar intolerancia. Se recomienda monitoreo de la función hepática y renal [730,731].

Las contraindicaciones son hipersensibilidad severa a sulfas, insuficiencia hepática o renal, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) [724,730,748]. La mielosupresión se incrementa al asociar el metotrexate con el sulfametoxazol, en este caso se sugiere el uso de una droga de 2° línea [730].

La desensibilización es efectiva en más del 65 % de los pacientes con alergia, a menos que haya anafilaxia o anemia megaloblástica por déficit de folatos [724,730,734,749]. Se sugiere indicar un escalamiento de dosis para reducir efectos adversos: TMP 40 mg/SMX 200 mg/ml: días 1-3 = 1 ml; días 4-6 = 2 ml; días 7-9 = 5 ml; días 10-12 = 10 ml, día 15 = 1 comprimido 160/800 mg [730].

Efectos adversos:

- Mielosupresión [724].
- Reacciones alérgicas como rash (es el más común) puede ser leve a severo incluyendo el síndrome de Steven Johnson.
- Nefritis eosinofílica [748,751].
- Hepatitis [742,751].
- Intolerancia gástrica.

#### b. Pentamidina aerosolizada (C-III):

Para su uso se requiere un nebulizador especial (Respigad II™) [748]. La dosis de pentamidina se disuelve en 3 ml de agua estéril o solución salina y se aplica con el nebulizador conectado a una fuente de aire con flujo de 8 l/min [748,752].

Los efectos adversos se ven en hasta un 7,5 % de los pacientes [748], e incluyen:

- Tos y disnea (30 % - 40 %). El broncoespasmo puede prevenirse con una nebulización previa con agonista beta-2-adrenérgico [748].
- Náuseas.

- Infección por PJP a nivel de lóbulos pulmonares superiores o extrapulmonar (0,3 %) [748].

Tener presente que es teratogénico, por lo que la administración de esta droga debe realizarse en un medioambiente protegido, evitando el contacto con personas gestantes.

**c. Dapsona (C-III): Presenta regular tolerancia y se ven efectos adversos en el 40 % de los casos [748]:**

- Hipersensibilidad: desde alergia cutánea hasta anafilaxia.
- Anemia y anemia hemolítica por déficit de G6PHD.
- Nefritis.
- Hepatitis.
- Síndrome sulfona: rash, hepatitis, linfadenopatía, metahemoglobinemia [742].
- Mielosupresión.

Se sugiere no rotar de TMS a dapsona en pacientes que tuvieron efectos adversos severos con la primera [748].

**d. Atovaquone (C-III) (no disponible en el país):**

Es una droga con buena tolerancia; la ingesta con alimentos grasos mejora la biodisponibilidad [724,742].

Efectos adversos [724,748]:

- Erupción cutánea.
- Náuseas, intolerancia digestiva, diarrea.
- Aumento de las transaminasas.

e-Pentamidina intravenosa: (CIII)

Dosis: 4 mg /k cada 28 días.

La dosis de pentamidina debe ser diluida después de su reconstitución, en 50-250 ml de solución de dextrosa al 5% para perfusión o en 150-200 de cloruro de sodio. Realizar la infusión en decúbito supino. Efectos adversos:

- Hipotensión severa: realizar control de la presión arterial basal, monitorizar durante la infusión y post infusión.
- Prolongación del intervalo QT
- Pancreatitis aguda
- Hipoglucemia.
- Realizar un examen de laboratorio al finalizar la infusión de urea, creatinina, hemograma con recuento de plaquetas, glucemia, hepatograma, magnesio y calcio .

La tabla 2 resume las drogas disponibles y esquemas utilizados como primera elección y las alternativas para la prevención de PJP en adultos.

**Tabla 2.** Profilaxis para PJP en pacientes adultos – Nivel de Riesgo Intermedio. [748]

Primera elección (A)	Alternativas (C)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMS 80/400 mg/día</li> <li>• TMS 160/800 mg/día</li> <li>• TMS 160/800 mg trisemanal* (elección)</li> <li>• TMS 160/800 mg c/12 h bisemanal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapsona 50 mg c/12 h ó 100 mg/día</li> <li>• Pentamidina aerosolizada (Respigard II™) 300 mg en 6 ml de sol fisiológica c/ 4 semanas.</li> <li>• Atovaquone 750 mg c/12 h o 1500 mg/día</li> </ul>

TMS 160/800 mg/día es equivalente a TMS 160/800 mg trisemanal\* (esquema recomendado) [748]

**2. Indicaciones de profilaxis para PJP en adultos y duración recomendada:** ver tabla 3.

**Tabla 3.** Recomendaciones de profilaxis para PJP según enfermedad y/o tratamiento.

Enfermedad o grupo de drogas	Duración de la profilaxis y momento de la indicación	
<b>NIVEL DE RIESGO ALTO - PROFILAXIS RECOMENDADA</b>		
Leucemia linfocítica aguda (LLA)	Desde la inducción hasta finalizar el tratamiento.	A-III
Uso de esteroides $\geq$ 20 mg/d de prednisona por > 2 semanas	Durante el tratamiento y hasta 4 semanas de finalizado.	A-III
Análogos de purinas y depresores de células T	Continuar al menos 6 meses luego de completar el tratamiento o hasta CD4 > 200 cel/mm <sup>3</sup> .	A-III
Altas dosis de metotrexate (>1500mg/ m <sup>2</sup> /24 h)	Desde la inducción hasta finalizar el tratamiento.	A-III
Alemtuzumab	Desde el inicio del tratamiento hasta 9 meses si los CD4 > 200 cel/mm <sup>3</sup> . Sin recuento, hasta 12 meses.	A-III
Idelalisib	Durante el tratamiento.	A-III
Temozolamida + radioterapia	Durante el tratamiento hasta 3 meses de finalizado y CD4 >200 cel/mm <sup>3</sup> .	A-III
Anti CD-19 / Células CART	Durante el tratamiento y por al menos 6 meses. En Linfomas depende de los factores de riesgo para PJP	A-III
<b>NIVEL DE RIESGO INTERMEDIO – CONSIDERAR PROFILAXIS</b>		
Linfoma / Mieloma/ LLC	Considerar tipo de enfermedad y tratamiento	C-III
Inhibidores de Proteasomas	Considerar en mielomas con factores de riesgo adicionales (ej: altas dosis esteroides).	C-III

Inhibidores de la Tirocin Kinasa de Bruton	Considerar dependiendo de factores de riesgo adicionales	
Inhibidores de la JAK		C-III
Inhibidores de BCR-ABL quinasa		
Anti CD 20 (Rituximab/ Obinotuzumab/ Ofatumumab)	Profilaxis con R-CHOP 14 (opcional) o con factores de riesgo adicionales como esteroides	C-III
Anti CD 22 Inotuzumab	Pts de reciben esteroides	C-III
Anti CD 30 Brentuximab	Pts de reciben esteroides	C-III
Anti CD 38 Daratumumab	Pts de reciben esteroides o Bortezomib	
Inhibidores de Checkpoint	Considerar si reciben altas dosis de esteroides por > 2 semanas	C-III

## Conclusiones

La PJP es una complicación en aumento en pacientes con cáncer, debido a distintos factores de riesgo relacionados a los actuales tratamientos oncológicos, como corticoides en pacientes con tumores sólidos y alteraciones del sistema inmune como linfopenia y bajos CD4 que generan las enfermedades oncohematológicas y sus tratamientos.

La presentación clínica es más abrupta y con mayor mortalidad que en los pacientes con HIV y, a su vez, en aquellos que la adquirieron en el ámbito nosocomial en comparación al comunitario. Esto acentúa la importancia de la identificación de poblaciones con riesgo para indicar la administración de profilaxis y revisar las guías de control de infecciones sobre la necesidad de implementar medidas de aislamiento y profilaxis para pacientes de riesgo internados [739], así como también, tener un alto nivel de sospecha clínico ante la presencia de síntomas para facilitar arribar a un diagnóstico temprano [725,730,741,749].

En cuanto al rol del recuento de CD4 como factor de riesgo, si bien no está claramente determinado en pacientes con cáncer, se utiliza el valor de 200 cel/mm<sup>3</sup> solo para suspender la profilaxis, siempre y cuando no haya otros factores de riesgo que mantengan la inmunosupresión [736].

El agente más efectivo como profilaxis es TMS, por lo que se considera la droga de elección por tener alta efectividad (91 %) y baja toxicidad (3,1%).

Se desconoce el significado clínico de la colonización respiratoria por *P. jirovecii* y se sugiere el aislamiento respiratorio de los pacientes con PJP. No hay guías que avalen la indicación de profilaxis en pacientes colonizados, ya que esto podría favorecer la aparición de mutaciones de la dihidrofolatosintetasa (DHPS) que generen resistencia a sulfas [741,749,752,753].

Dra. Carolina Epelbaum y Dra. María Andrea Mónaco.

### INTRODUCCIÓN:

Los niños con enfermedades oncológicas sometidos a tratamientos quimioterápicos están expuestos a padecer neutropenias febriles (NF), lo que trae aparejado mayor incidencia de infecciones invasivas y mortalidad relacionada con infecciones en general. En la edad pediátrica, los pacientes con cáncer de mayor riesgo infectológico son aquellos con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA) y linfoblástica (LLA) recaída, y los niños sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas (TCPH), los cuales presentan mayor riesgo de neutropenia profunda, bacteriemias y mortalidad.

Es fundamental, en este grupo de pacientes, determinar las medidas profilácticas a tomar para reducir la posibilidad de episodios de infección y la morbimortalidad asociada a los mismos.

### I. PROFILAXIS ANTIBACTERIANA:

Las bacterias son los agentes causales de una gran proporción de las infecciones en pacientes oncológicos y una de las principales causas de morbimortalidad relacionadas con el tratamiento de la enfermedad de base, asociándose, además, a mayores costos económicos y disminución de la calidad de vida.

Una de las estrategias para disminuir los episodios de infecciones bacterianas es el uso de profilaxis antibiótica, debiendo sopesar, al momento de decidir su indicación, los riesgos y los beneficios que esta puede aportar. Los objetivos fundamentales son reducir los episodios febriles, las bacteriemias y sepsis, y disminuir la mortalidad [531].

Por otra parte, surgen preocupaciones en torno a la indicación de profilaxis antibiótica en estos pacientes [754], siendo las principales la selección y/o emergencia de patógenos resistentes, el desarrollo de infecciones fúngicas invasivas (IFI), la aparición de diarrea asociada a antibióticos y/o por *Clostridioides difficile*, considerando además que al alterar la microbiota intestinal puede conducir a una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped agudo (EICH). A su vez, se asociaron las quinolonas a toxicidad musculoesquelética en estudios realizados en individuos inmaduros de ciertas especies de animales. Sin embargo, la FDA licenció su uso en menores de 18 años para situaciones clínicas específicas.

La mayor parte de los estudios sobre profilaxis antibiótica en pacientes hematooncológicos o con TCPH se realizaron en población adulta, con inclusión de niños en algunos de estos. En adultos oncológicos neutropénicos la profilaxis antibacteriana ha demostrado eficacia en reducir la incidencia de fiebre, de infecciones microbiológicamente documentadas y del riesgo de mortalidad.

Es limitado el número de estudios realizados en niños. Ensayos sobre el uso de trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina y amoxicilina-clavulánico no mostraron beneficios significativos.

En una revisión sistemática donde se incluyeron adultos y niños [90] se observó que, en el caso de las fluoroquinolonas, estas se asociaron a una reducción significativa de los episodios de bacteriemia (RR, 0,56; IC 95% 0,41–0,76), fiebre (RR 0,70; IC 95% 0,57–0,86) y NF (RR 0,88; IC 95% 0,82–0,95). A su vez, no se observó un aumento significativo de las infecciones por *C. difficile*, IFI o toxicidad musculoesquelética. Sin embargo, se constató un aumento significativo de las bacteriemias por gérmenes resistentes a fluoroquinolonas (RR 3,35; IC 95% 1,12 - 10,03).

En un estudio más reciente que evaluó el uso de levofloxacina *preengraftment* en pacientes adultos y pediátricos sometidos a TCPH, se observó que el uso de profilaxis con levofloxacina, no estuvo asociado a un mayor riesgo de infección por gérmenes multirresistentes, *C. difficile* o EICH. Se constató, al igual que en los estudios previos, una reducción significativa del riesgo de bacteriemias en los primeros 100 días postrasplante [755].

Dentro de los estudios randomizados, comparativos y realizados exclusivamente en población pediátrica, solo 3 fueron llevados a cabo en los últimos 10 años. En ellos se utilizó como profilaxis quinolonas [756–758]. En el estudio realizado por Alexander y col. [758], se incluyeron 624 pacientes con LLA recaída, LMA y TCPH. Se constató una reducción de los casos de bacteriemia en los pacientes con leucemia, pero no en aquellos con TCPH, sin incremento asociado de diarrea por *C. difficile* o IFI. La proporción de bacteriemias por gérmenes resistentes fue baja, sin diferencias significativas en los diferentes grupos estudiados en cuanto a resistencia antibiótica.

Mientras que en adultos con enfermedades oncológicas la prescripción de profilaxis antibacteriana es una práctica frecuente, en pacientes pediátricos no es una indicación de rutina, exceptuando situaciones de alto riesgo que superen el riesgo que acarrea el uso profiláctico de antibióticos [90,531,759]. Por lo tanto, y considerando previamente los patrones de resistencia de cada institución, podría indicarse el uso de profilaxis antibiótica en las siguientes situaciones:

- TCHP alogénicos: no se aconseja la profilaxis en forma rutinaria, sin embargo, en pacientes con enfermedades previas que conllevan periodos largos de neutropenia (LLA recaída, LMA, aplasia medular severa) puede considerarse la profilaxis antibacteriana durante los periodos de neutropenia y hasta el *engraftment* (recomendación B-II).
- En base a la evidencia bibliográfica, podría considerarse su uso en niños con expectativa de neutropenia prolongada (mayor a 7 días), durante los episodios de neutropenia severa secundarios a QMT de alto riesgo, tales como LLA recaída y LMA (C-I).

En caso de indicarse profilaxis antibiótica se recomienda el uso de levofloxacina (A-II).

No se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en caso de:

- Niños con diagnóstico reciente de LLA durante la terapia de inducción.
- Niños sin expectativa de neutropenia severa por más de 7 días post-QMT.
- Pacientes con TCPH autólogos.

## 2. PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

(ver sección correspondiente)

## 3. PROFILAXIS ANTIVIRAL:

Las infecciones virales son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con TCPH [760], siendo los virus respiratorios los responsables de cerca de un tercio de los episodios de NF en los pacientes pediátricos [91,759]. Se resumen a continuación las principales medidas de prevención y profilaxis de las infecciones virales que con mayor frecuencia se presentan en esta población:

**Virus Influenza:** la vacunación del paciente y de su entorno familiar es la principal medida preventiva (vacuna inactivada), junto con el lavado de manos y las medidas de aislamiento de gota y de contacto (A-II).

En el caso de pacientes expuestos a personas enfermas los antivirales no se encuentran indicados de rutina. Sin embargo, en un estudio realizado en niños con TCPH haploidéntico, se observó que la profilaxis con oseltamivir durante la temporada de influenza fue segura y efectiva para prevenir la infección por virus Influenza H1N1 [761]. Podría indicarse profilaxis postexposición, dentro de las 48 h del contacto, en pacientes seleccionados con TCPH con alto riesgo de infección y de complicaciones relacionadas a la misma (A-III). La droga de elección en estas situaciones es oseltamivir.

**Otros virus respiratorios (no Adenovirus):** es fundamental adecuar las medidas de aislamiento de los casos confirmados de acuerdo al patógeno, para prevenir la propagación de las infecciones dentro de la unidad hospitalaria. Estas medidas deben extenderse considerando que la excreción viral en los pacientes inmunocomprometidos es prolongada.

- **Virus SARS-CoV-2:** en los casos de pacientes con infección confirmada deberán tomarse medidas de precaución respiratoria (aérea), de gota y de contacto (A-I). Se recomienda, como medida preventiva, la vacunación del grupo familiar. En los pacientes se sugiere completar el esquema de vacunación contra COVID-19 luego de transcurridos 3 meses desde el trasplante, tanto para los TCPH autólogos como para los TCPH alogénicos que no presenten EICH agudo severo, tratamiento dentro de los últimos 6 meses con anti CD20, timoglobulina o alemtuzumab[762,763]. En niños con LLA se recomienda la vacunación cuando el paciente se encuentre en fase de mantenimiento con signos de recuperación medular.
- **Otros Coronavirus:** mantener precauciones estándar, de gota y de contacto. No hay antivirales actualmente recomendados para su profilaxis.
- **Virus Sincicial Respiratorio (RSV):** se recomiendan precauciones estándar y de contacto para los casos confirmados (*recomendación A-II*) [763]. La profilaxis con palimizumab no ha demostrado mayores beneficios para prevenir la infección en niños con TCPH, por lo cual no está recomendado de rutina en todos los pacientes. Podría considerarse su uso en niños menores de 2 años con alto riesgo de infección (inmunocompromiso profundo) durante periodos de alta incidencia de RSV (A-III)[762,764].
- **Virus Parainfluenza y Metapneumovirus:** se recomienda mantener precauciones estándar y de contacto en los casos confirmados. No hay antivirales actualmente recomendados para su profilaxis.
- **Rinovirus:** se recomienda además de las precauciones estándar, mantener precauciones de gota y de contacto, sobre todo en niños muy pequeños. No hay antivirales actualmente recomendados para su profilaxis.

**Adenovirus (ADV):** deben mantenerse precauciones estándar y de gota de los casos confirmados (A-I). Por otra parte, debe considerarse que los niños con TCPH alogénicos no relacionados o de sangre de cordón umbilical presentan mayor riesgo de reactivación endógena del ADV y de desarrollar una enfermedad diseminada [765]. En estos casos se aconseja la vigilancia activa semanal de las cargas virales (A-II), tanto en sangre como en materia fecal, para determinar la necesidad de tratamiento precoz antiviral [766,767]. En caso de requerir tratamiento (*preemptive therapy*) es de elección el uso de cidofovir junto con hidratación y probenecid (A-II) [765,768]. Se indicará reducción de la inmunosupresión (de ser posible). Dicha vigilancia deberá prolongarse hasta el día + 100 o de acuerdo al grado de inmunosupresión. No existe evidencia que apoye el uso de medicamentos antivirales para la profilaxis de la infección por ADV, por lo cual la profilaxis no se encuentra actualmente recomendada.

**Citomegalovirus (CMV):** en el caso de los pacientes con TCHP existen estrategias no farmacológicas para prevenir la infección por CMV[769]. Dentro de estas se encuentran:

- Priorizar, de ser posible, un donante seronegativo en caso de que el receptor también presente serología negativa para CMV, para evitar la infección primaria (A-II).
- Utilizar productos filtrados e irradiados para reducir la posibilidad de infección a través de hemoderivados (A-I).
- Reforzar la higiene de manos para evitar la transmisión comunitaria y hospitalaria (A-I).
- Por otra parte, en el periodo post-TCPH en pacientes con alto riesgo de infección la prevención puede realizarse a través de la profilaxis antiviral o de la terapia anticipada (*preemptive therapy*)[758,767]. Debido a que la profilaxis universal conlleva el riesgo de efectos adversos asociados a la medicación en pacientes que pueden no desarrollar la infección, se elige priorizar la terapia anticipada. La misma se realiza a través de controles en plasma o sangre entera de carga viral, realizados en forma semanal o bisemanal, con indicación de iniciar el tratamiento precoz en caso de positivización de la carga viral. Se consideran pacientes con alto riesgo de infección los que presentan las siguientes condiciones:
  - Receptores seropositivos.
  - EICH aguda.

- Tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día (o equivalente).
  - Depresión de células T (ej. tratamiento con alemtuzumab o timoglobulina).
  - Donante haploidéntico.
  - Trasplante de células de cordón umbilical.
  - Donante no relacionado o “*mismatched*”.
- En pacientes de alto riesgo, con antecedentes de enfermedad previa, reactivaciones recurrentes y/o muy alto grado de inmunosupresión se considera la indicación de profilaxis primaria o secundaria con ganciclovir o foscarnet (C-III), de acuerdo a la función medular (en dosis iniciales de inducción y posteriormente de mantenimiento ante descenso de carga viral y hasta su negativización, siempre que no se evidencie enfermedad por CMV)[767]. Debe tenerse en cuenta que la profilaxis antiviral puede disminuir la incidencia de infección y enfermedad por CMV, pero no se ha asociado a una disminución de la mortalidad de estos pacientes[770].
  - Dentro de las opciones farmacológicas para tratamiento preventivo o profilaxis se encuentran: ganciclovir y valganciclovir. Foscarnet no ha sido estudiado en estudios controlados para profilaxis y su uso se encuentra limitado por su toxicidad renal. No está recomendado el uso de aciclovir en altas dosis o valaciclovir como profilaxis de infección por CMV[767]. En situaciones especiales puede considerarse el uso de cidofovir.
  - En algunas publicaciones recientes, con escaso número de pacientes, se describe el uso de letermovir como profilaxis para CMV en pacientes pediátricos con TCPH alogénico de alto riesgo[771]. Debe tenerse en cuenta que letermovir no tiene actividad contra VZV o HSV, en caso de requerirse profilaxis contra estos últimos virus.

**Virus Epstein-Barr (EBV):** Los pacientes con TCPH alogénico presentan un riesgo aumentado de presentar enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) como consecuencia ya sea de la infección primaria o de la reactivación del EBV. En una revisión sistemática publicada recientemente se observó que en estos pacientes el tratamiento previo con inmunoglobulina antitimocito fue el principal factor de riesgo para el desarrollo de la infección postrasplante por EBV y de PTLD[772]. En los niños el riesgo es mayor, ya que muchos de ellos no han presentado la infección en forma previa al trasplante[773]. En estos casos, en los cuales el receptor es seronegativo para EBV es recomendable, de ser posible, seleccionar un donante seronegativo (B-II)[774].

Por otra parte, se recomienda realizar el monitoreo semanal de la carga viral en caso de pacientes que presenten alto riesgo para el desarrollo de PTLD, tales como: receptores de trasplante alogénico no relacionado, depleción de células T, donante relacionado con dos o más HLA-mismatch, EICH agudo o crónico que requiera inmunosupresión intensa, esplenectomía (*recomendación A-II*). Se indicará reducción de la inmunosupresión (de ser posible) y tratamiento con rituximab (A-II) en caso de que el paciente presente un aumento sostenido de las cargas virales[775].

**Virus Herpes Simple (HSV):** la infección por HSV habitualmente se produce en las primeras 4 semanas postrasplante por reactivación de una infección previa. En los casos en los que la infección es primaria, esta suele ser clínicamente más severa. En una revisión sistemática con metaanálisis, que incluyó adultos con TCPH, se observó que la profilaxis con aciclovir o valaciclovir fue efectiva para prevenir la reactivación y la enfermedad por HSV [776]. En el caso de niños no trasplantados con patología hemato-oncológica y serología positiva para HSV 1-2 no se recomienda la profilaxis antiviral ya que las reactivaciones son menos frecuentes que en los adultos, siendo más razonable el tratamiento de los episodios de infección. Podría considerarse su indicación en pacientes con recurrencias frecuentes de herpes simple, hasta el fin de la quimioterapia. Por otra parte, en los pacientes con TCPH se recomienda el uso de profilaxis con aciclovir (A-I) desde el inicio del acondicionamiento, manteniéndose hasta 30 días posteriores al trasplante con salida de la neutropenia. Debe tenerse en cuenta que las drogas activas contra CMV también presentan actividad contra HSV, por lo cual la profilaxis con aciclovir sólo debe indicarse en aquellos pacientes que no reciban profilaxis contra CMV.

**Virus herpes 6 (HHV-6):** la infección por este virus es muy frecuente en los niños, siendo el pico de infección entre los 6 meses y los dos años de edad. Posteriormente permanece en estado de latencia, pudiendo reactivarse y producir enfermedad. El riesgo de reactivación es mayor en pacientes con TCPH alogénico, células provenientes de sangre de cordón umbilical, TCPH haploidéntico, *mismatch* o donante no relacionado, depleción de células T, EICH y uso de corticoides a altas dosis. La detección del ADN viral durante el periodo postrasplante en los pacientes con alto riesgo no es aconsejable, ya que habitualmente la reactivación del mismo coincide con el inicio de la enfermedad [777]. Al momento no hay estrategias recomendadas de tratamiento preventivo o profilaxis para evitar la infección por HHV-6. Se sugiere realizar monitoreo en caso de fiebre sin causa que lo justifique o ante la presencia de compromiso cutáneo (rash), hematológico (citopenias) o neurológico (encefalitis).

**Virus varicela zóster (VZV):** La varicela en los huéspedes con linfopenia o pobre respuesta de la inmunidad celular puede evolucionar a una forma clínica severa con compromiso visceral. La morbimortalidad es particularmente alta, sobre todo en niños con TCHP. Por otra parte, las reactivaciones (herpes zoster), son habituales en este tipo de pacientes pudiendo también dar lugar a formas diseminadas. Las infecciones a través de donantes son raras, pero han sido reportadas. Es por este motivo que la vacunación contra varicela está contraindicada para los donantes dentro de las 4 semanas previas a la donación, por el riesgo de transmisión del virus Varicela vaccinal.

- **Profilaxis secundaria:** puede optarse por realizar profilaxis secundaria con aciclovir en pacientes que presenten más de un episodio de reactivación de VZV. Se sugiere mantener la misma hasta la suspensión de la inmunosupresión.
- **Profilaxis post-exposición:** existen varias estrategias destinadas a reducir el riesgo de varicela moderada o grave en las personas susceptibles expuestas. Entre ellas se encuentran la profilaxis con aciclovir, el uso de gammaglobulina y la vacunación, las cuales demostraron una efectividad similar, del orden del 80-85%[778].
- La vacuna contra varicela no debe aplicarse en huéspedes con inmunocompromiso grave, por lo cual solo se encuentra recomendada en inmunocompetentes y en casos muy seleccionados de pacientes con antecedente de patologías hematológicas o de TCHP (ver luego).
- Previo a decidir la estrategia a utilizar debe tenerse en cuenta que se considera expuesto a un niño cuando[779]:
  - Es conviviente o compañero de juegos cara a cara en un espacio interior durante un mínimo de cinco minutos.
  - Se encuentra internado en un hospital y comparte habitación con un paciente con varicela o herpes zóster o tuvo contacto cara a cara con personal, un paciente o un visitante infectado.

#### *Estrategias de profilaxis post exposición:*

- **Gammaglobulina anti-VZV:** Se ha demostrado que la administración de inmunoglobulina contra Varicela-zóster (VariZIG93) 125 U/10 kg; máximo 625 U en los pacientes inmunocomprometidos es útil tanto para prevenir la infección como para mejorar el pronóstico de la varicela sintomática. Se administra por vía intramuscular en las primeras 96 h, aunque podría ser eficaz hasta los diez días postexposición. Debe tenerse en cuenta que la administración de VariZIG puede prolongar el período de incubación de la enfermedad.
- **Gammaglobulina polivalente:** En caso de no disponer de la gammaglobulina específica, puede utilizarse una dosis única de gammaglobulina polivalente o estándar endovenosa de 400 mg/kg. Si el paciente recibe regularmente gammaglobulina endovenosa en dosis  $\geq 400$  mg/kg, se considera protegido si recibió la dosis en las últimas tres semanas. En ambos casos, posterior a recibir gammaglobulina el paciente deberá permanecer aislado hasta el día +28 post exposición.
- **Quimioprofilaxis con aciclovir:** es una alternativa accesible y de bajo costo para prevenir o modificar la evolución de la infección por VZV en personas susceptibles expuestas [780]. Se utiliza en dosis de 80 mg/kg

día por vía oral, fraccionado en cuatro tomas y durante siete días a partir del séptimo día post exposición. Estos pacientes deben permanecer aislados desde el día +7 al +21 post exposición.

- **Vacunación:** idealmente dentro de las 72 h del contacto, con un máximo de 5 días. En caso de pacientes con antecedentes de inmunosupresión, debe evaluarse cada situación en particular, tales como:

**a. Pacientes hemato oncológicos:** La recomendación varía según el tipo de tratamiento que realicen los pacientes para su enfermedad de base. En líneas generales, no debe vacunarse contra varicela a los pacientes bajo tratamiento quimioterápico. La vacunación se puede realizar post remisión completa de la enfermedad y habiendo finalizado el tratamiento quimioterápico por lo menos 3 meses antes. En el caso puntual de niños susceptibles con LLA, la vacunación puede recomendarse si se cumplen las siguientes condiciones:

- Remisión completa > 1 año.
- Recuento de linfocitos > 700/mm<sup>3</sup> y plaquetario  $\geq$  100.000/mm<sup>3</sup>, 24 horas previas a la vacunación.
- QMT de mantenimiento suspendida una semana previa y una posterior a la vacunación.
- Sin tratamiento radioterápico.

**b. TCHP:** No deben recibir la vacuna de Varicela los pacientes dentro de las 4 semanas previas al TCHP. Pueden recibir la vacuna si:

- Transcurrieron al menos 24 meses desde el trasplante.
- El paciente no presenta EICH.
- No presenta recaída de la enfermedad de base.
- No recibe inmunosupresión.
- No recibe tratamiento antiherpético.
  - Presenta un recuento de linfocitos T  $\geq$ 200/mm<sup>3</sup>.
  - Transcurrieron más de 8 a 11 meses desde la última dosis de tratamiento con gammaglobulina.

#### 4. PROFILAXIS CONTRA PNEUMOCYSTIS JIROVECI (PJP):

La mayoría de los casos ocurren por reactivación de una infección latente, aunque se han reportado casos de transmisión persona a persona.

La eficacia de trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) en prevenir la infección en niños con compromiso de la inmunidad celular (secundaria a QMT o uso prolongado de corticoides) ha sido demostrada tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, por lo cual es la droga de elección [750,781].

Se observó que la administración de TMS tres veces por semana presentaba la misma efectividad que su administración diaria, por lo cual se recomienda la administración trisemanal por su menor toxicidad (A-I).

Algunos estudios recientes indican que TMS administrado una vez por semana sería igual de efectivo [782] (B-II).

En caso de toxicidad o intolerancia pueden utilizarse las siguientes drogas alternativas: pentamidina aerosolizada (B-II), atovacuona (B-II) o dapsona (C-II). La pentamidina endovenosa es menos efectiva que la forma aerosolizada (C-II).

Las patologías con mayor riesgo de infección, y que por lo tanto requieren profilaxis son:

- LLA: se debe indicar profilaxis hasta la finalización de la QMT de mantenimiento. Se recomienda prolongar la misma hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor (B-II).
- TCHP alógeno: se recomienda realizar profilaxis desde el *engraftment* hasta un mínimo de 6 meses o mientras persista la inmunosupresión (B-II).

- Tratamiento con corticoides mayor a 4 semanas (>0.4 mg/kg o 16 mg/día prednisona).
- Algunas inmunodeficiencias primarias (inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott–Aldrich, agammaglobulinemia ligada al X, déficit de expresión de HLA II): profilaxis de por vida o hasta la resolución del defecto inmune.

Se considera opcional su indicación en las siguientes patologías:

- Linfomas no Hodgkin.
- Leucemias mieloblásticas agudas.
- Tumores sólidos.

**Profilaxis secundaria:** se recomienda realizar profilaxis secundaria en pacientes con antecedentes de infección por PCP, manteniendo la misma mientras persista la inmunosupresión.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

AJ recibió financiación de KNIGHT (Biotoscana), CP recibió financiación de ABB-IE y Takeda, EC recibió financiación de TEVA, HF ha recibido financiación de MSD, Pfizer, Gador, Gilead, KNIGHT (Biotoscana) y TEVA, JR recibió financiación de Gador y Takeda, LA recibió financiación de GSK, LS recibió financiación de Pfizer y de MSD, MA recibió financiación de Montpellier, PL recibió financiación de KNIGHT (Biotoscana) y Gador. PH recibió financiación de PSI/Pulmocide, RRI ha trabajado en PSI-CRO. RRM ha sido Subinvestigador en ensayos clínicos para Debiopharm Group, SC ha sido advisory board para SANOFI. TD ha sido advisory board para GSK y ha recibido financiación de MSD y KNIGHT (Biotoscana). TL ha recibido financiación de MSD y VA ha recibido financiación de Gador y GSK. Todos los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

# Capítulo 6

## Bibliografía

sadi

## BIBLIOGRAFÍA

1. Infectología SA de. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013: consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. *Rev Argent Microbiol* **2014**; 46.
2. Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. [Epidemiology of infections in neutropenic patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2005**; 23 Suppl 5:7–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6857150>.
3. Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* **2005**; 40 Suppl 4:S239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768328>.
4. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **2019**; 98:1051–1069. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796468>.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression : ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* **2018**; 36:3043–3054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30179565>.
6. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **2017**; 96:1775–1792. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856437>.
7. Naeem D, Alshamrani MA, Aseeri MA, Khan MA. Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharm (Basel, Switzerland)* **2018**; 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30103459>.
8. Rolston KVI. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia : salient features and comments. *Clin Infect Dis* **2004**; 39 Suppl 1:S44-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250020>.
9. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2023. 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf).
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2011**; 52:427–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205990>.
11. Lee D-G, Kim S-H, Kim SY, et al. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* **2011**; 26:220–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716917>.
12. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:798–806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890754>.
13. Peseski AM, McClean M, Green SD, Beeler C, Konig H. Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2021**; 19:359–378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32892669>.
14. Carena AA, Laborde A, Rocchia-Rossi I, et al. Proposal of a clinical score to stratify the risk of multi-drug-resistant Gram-negative rods bacteremia in cancer patients. *Braz J Infect Dis* **2020**; 24:34–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851901>.
15. Tessier J, Sifri CD. Epidemiology and prevention of bacterial infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Disord Drug Targets* **2011**; 11:11–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303336>.

16. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis* **2021**; 21:636. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34215207>.
17. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* **2016**; 7:280–97. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1156821>.
18. Ghosh S, Chakraborty M, Samanta S, et al. Analysis of blood stream infections, antibiograms and clinical outcomes in haematological patients with febrile neutropenia: data from a tertiary care haematology institute in India. *Ann Hematol* **2021**; 100:395–403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33140134>.
19. Kara Ali R, Surme S, Balkan II, et al. An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality. *Ann Hematol* **2020**; 99:1925–1932. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32564194>.
20. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:761–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106864>.
21. Montagna MT, Giglio O De, Napoli C, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (aurora project): lights and shadows during 18-months surveillance. *Int J Mol Sci* **2012**; 13:774–787. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312285>.
22. Rabagliati B R, Fuentes L G, Orellana U E, et al. [Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clinico Universidad Catolica, Santiago-Chile]. *Rev Chilena Infectol* **2009**; 26:106–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621141>.
23. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep* **2012**; 6:23–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22363832>.
24. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:561–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20658942>.
25. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* **2010**; 50:405–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20047485>.
26. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* **2010**; 95:644–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850903>.
27. Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, et al. Pathophysiological mechanism of non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir Investig* **2022**; 60:522–530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35501264>.
28. Camps Serra M, Cervera C, Pumarola T, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* **2008**; 31:618–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17959637>.
29. Ohrmalm L, Wong M, Aust C, et al. Viral findings in adult hematological patients with neutropenia. *PLoS One* **2012**; 7:e36543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570724>.
30. Vakili E, Evans SE. Viral Pneumonia in Patients with Hematologic Malignancy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* **2017**; 38:97–111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159165>.
31. Dignani MC, Costantini P, Salgueira C, et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients; a multicenter observational study. *Fl000Research* **2014**; 3:221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469231>.

32. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1300–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494906>.
33. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia* **2022**; 36:1467–1480. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35488021>.
34. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* **2016**; 27:v111–v118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664247>.
35. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:533–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421798>.
36. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* **2000**; 18:3038–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>.
37. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* **1992**; 10:316–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732432>.
38. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* **2011**; 105:612–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811253>.
39. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* **1994**; 12:107–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270967>.
40. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, et al. Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* **2011**; 29:3977–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931024>.
41. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* **2008**; 16:485–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899215>.
42. Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* **2006**; 91:215–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461306>.
43. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* **2006**; 24:4129–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943529>.
44. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela J, et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol* **2017**; 19:386–395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27525978>.
45. Ahn S, Rice TW, Yeung S-CJ, Cooksley T. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. *Support Care Cancer* **2018**; 26:1465–1470. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168032>.

46. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-an. *Crit Rev Oncol Hematol* **2020**; 149:102922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32244162>.
47. Moon H, Choi YJ, Sim SH. Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) model in febrile neutropenia patients visiting the emergency department. Can it guide emergency physicians to a reasonable decision on outpatient vs. inpatient treatment? *PLoS One* **2018**; 13:e0210019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30596803>.
48. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* **2008**; 26:606–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235119>.
49. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* **2019**; 15:19–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30629902>.
50. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin (English ed)* **2020**; 38:174–181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926172>.
51. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KVI. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* **2005**; 104:422–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937905>.
52. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* **2014**; 93:1083–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777705>.
53. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IGH, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* **2005**; 11 Suppl 5:17–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16138815>.
54. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* **2006**; 106:2258–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575919>.
55. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin Infect Dis* **2017**; 65:1884–1896. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020286>.
56. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care* **2011**; 1:22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906359>.
57. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother* **2022**; 66:e0174421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34843387>.
58. Liu C-Y, Lai Y-C, Huang L-J, et al. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* **2011**; 46:1231–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21113186>.
59. Gea-Banacloche J. Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation BT - *Transplant Infections: Fourth Edition*. In: Ljungman P, Snyderman D, Boeckh M, eds. Cham: Springer International Publishing, 2016: 81–99. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28797-3\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28797-3_6).

60. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* **2019**; 21:75–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470991>.
61. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2023. 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf).
62. Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *J Infect* **2016**; 73:336–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27404978>.
63. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* **2014**; 27:200–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573013>.
64. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* **2018**; 36:1443–1453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29461916>.
65. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**; 58:3799–803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752269>.
66. Perron T, Emará M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* **2014**; 14:162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716604>.
67. Carstensen M, Sørensen JB. Outpatient management of febrile neutropenia: time to revise the present treatment strategy. *J Support Oncol* **2008**; 6:199–208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551855>.
68. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SMH, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* **2011**; 22:2358–2365. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21363878>.
69. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane database Syst Rev* **2013**; 2013:CD003992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105485>.
70. Cooksley T, Font C, Scotte F, et al. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer* **2021**; 29:1129–1138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33230644>.
71. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* **2011**; 52:e56–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094>.
72. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* **1999**; 341:305–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10423464>.
73. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* **2003**; 89:43–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12838298>.
74. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Can. *N Engl J Med* **1999**; 341:312–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10423465>.

75. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectiou. *J Clin Oncol* **2013**; 31:1149–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358983>.
76. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol* **2004**; 79:74–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4979482>.
77. He L, Zhou C, Zhao S, Weng H, Yang G. Once-daily, oral levofloxacin monotherapy for low-risk neutropenic fever in cancer patients: a pilot study in China. *Anticancer Drugs* **2015**; 26:359–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25486597>.
78. Mogi A, Sasaki H, Nakashima Y, et al. Efficacy of oral levofloxacin monotherapy against low-risk FN in patients with malignant lymphoma who received chemotherapy using the CHOP regimen. *J Clin Exp Hematol* **2020**; 60:73–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32779614>.
79. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Navales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane database Syst Rev* **2019**; 3:CD009031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30887505>.
80. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2017**; 35:451–460. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X15002621>.
81. Lyman GH, Rolston KVI. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract* **2010**; 6:149–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808559>.
82. Goodman LM, Estfan B, Montero A, et al. Improving the Management of Patients With Low-Risk Neutropenic Fever at the Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute. *J Oncol Pract* **2017**; 13:e259–e265. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282274>.
83. Lawandi A, Yek C, Kadri SS. IDSA guidance and ESCMID guidelines: complementary approaches toward a care standard for MDR Gram-negative infections. *Clin Microbiol Infect* **2022**; 28:465–469. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35150882>.
84. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* **2013**; 98:1826–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323983>.
85. Maertens J, Lodewyck T, Donnelly JP, et al. Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clin Infect Dis* **2023**; 76:674–682. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35906831>.
86. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* **2011**; 52:1144–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467021>.
87. Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses* **2012**; 55:e74–84. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02182.x. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22360318. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360318>.
88. Ni Mhurchu E, Ospina J, Janjua AS, Shewchuk JR, Vertinsky AT. Fungal Rhinosinusitis: A Radiological Review With Intraoperative Correlation. *Can Assoc Radiol J* **2017**; 68:178–186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438285>.

89. Jorge L, Torres D, Languasco A, et al. Clinical Usefulness of Bronchoalveolar Lavage in the Management of Pulmonary Infiltrates in Adults with Hematological Malignancies and Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2020**; 12:e2020025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32395214>.
90. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* **2021**; 22:e270–e280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33811814>.
91. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, et al. [Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021]. *Rev Chilena Infectol* **2021**; 38:857–909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35506861>.
92. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2019**; 17:983–995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30686067>.
93. Moreno F. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentina 20 años. 7ma ed. 2020. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-07/07-22-Registro-oncopedi%C3%A1trico-argentino.pdf>
94. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. [Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]. *Rev Chilena Infectol* **2018**; 35:62–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29652973>.
95. Laporte-Amargos J, Gudiol C, Arnan M, et al. Efficacy of extended infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients: protocol for a randomised, multicentre, open-label, superiority clinical trial (BEATLE). *Trials* **2020**; 21:412. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423462>.
96. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford)* **2020**; 30:93–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32336983>.
97. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* **2017**; 35:2082–2094. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459614>.
98. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* **2019**; 31:35–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30461508>.
99. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* **2012**; 7:e38300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693615>.
100. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitbart PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* **1996**; 14:919–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622040>.
101. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* **2002**; 24:38–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902738>.
102. Rondinelli PIP, Ribeiro K de CB, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* **2006**; 28:665–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023827>.
103. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* **2001**; 19:3415–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454890>.

104. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* **2003**; 41:436–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14515382>.
105. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* **2016**; 34:2054–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022114>.
106. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev* **2018**; 14:204–209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737253>.
107. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol* **2023**; 41:1774–1785. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36689694>.
108. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* **2018**; 66:e1–e48. <https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916>.
109. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* **2010**; 28:2008–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231680>.
110. Loeffen EA, te Poele EM, Tissing WJ, Boezen HM, de Bont ES. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**; 2016. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008382.pub2>.
111. Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane database Syst Rev* **2019**; 1:CD012184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30605229>.
112. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* **2017**; 4:e573–e583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153975>.
113. de Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* **2022**; 9:e563–e572. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35691326>.
114. Herrera F, Laborde A, Jordán R, Berruezo L, Rocchia Rossi I, Valledor A, Lambert S, Pereyra M, Nenna A, Dictar M, Costantini P, Benso José I 2, Carena A, Gonzalez Ibañez M, Eusebio M, Baldoni N, Lovano F, Barcán L, Tula L, Racciopi A, Luck M, Pasterán TD. Current Epidemiology of Bacteremia in Patients with Hematological Malignancies and Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Impact of Antibiotic Resistance on Survival. In: ECCMID. 2021: 01245.
115. Costantini P, Torres D, Dictar M, Nenna A, Valledor A, Jordán R, Laborde A, Lambert S, Benso J, Carena A, Luck M, Racciopi A, Barcán L, Eusebio M, González Ibañez M, Tula L, Pasteran F, Corso A, Rapoport M, Bronzi M, Nicola F, Valle S, Chaves M, Greco G, M HF. Bacteriemia en pacientes con tumores sólidos: epidemiología, características clínicas y factores de riesgo de muerte. Resultados de un estudio multicéntrico argentino. In: XXI Congreso Argentino SADI. 2021: 164.
116. Herrera Fabián, Laborde Ana, Torre Valeria, Jordán Rosana, Rocchia Rossi Inés, Valledor Alejandra, Costantini Patricia, Dictar Miguel, Nenna Andrea, Caeiro Juan Pablo, Pereyra María Laura, Lambert S, Carena Alberto, Gonzalez Ibañez María, Baldoni Na TD. Bacteremia due to Enterobacteriaceae in cancer patients: etiology, clinical features and outcome depending on antimicrobial resistance. Data from RO-CAS Study. In: ECCMID. 2019: 4224.

117. Herrera F, Torres D, Laborde A, Jordan R, Mañez N, Berruezo L, Lambert S, Suchowiercha N, Costantini P, Nenna A, Dictar M, Pereyra M L, Benso J, Gonzalez Ibañez M, Eusebio M, Barcan L, Baldoni N, Tula L, Patterer A, Luck M, Racciopi A, Nicola F, Garcia Da CA. Enterobacterales bacteremias in oncohematological patients: Can we predict the outcome according to the etiology? In: ECCMID. Copenhagen, Dinamarca: 2023: Abst#P2967.
118. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2016**; 48:647–654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746102>.
119. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2018**; 320:984–994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30208454>.
120. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D CC. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. 2022. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.
121. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* **2022**; 28:521–547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34923128>.
122. Torres Diego, Herrera Fabián, Laborde Ana, Mañez Noelia, Lambert Sandra, Jordán Rosana, Costantini Patricia, Berruezo Lorena, Pereyra María Laura, Suchowiercha Nadia, Benso José, Nenna Andrea, Gonzalez Ibañez María, Barcán Laura, Tula Lucas, Eusebio Marí CA. Bacteremia in cancer patients: Has the COVID-19 pandemic changed the epidemiology? In: ECCMID. 2023: Abst#2951.
123. Herrera F, Torres D, Laborde A, Jordan R, Mañez N, Berruezo L, Lambert S, Suchowiercha N, Costantini P, Nenna A, Dictar M, Pereyra M L, Benso J, Gonzalez Ibañez M, Eusebio M, Barcan L, Baldoni N, Tula L, Patterer A, Luck M, Racciopi A, Nicola F, Garcia Da CA. Bacteriemias por Enterobacterales en pacientes oncohematológicos: Podemos predecir la evolución según el agente etiológico? In: Congreso SADI. 2022: 0322.
124. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis* **2021**; 73:1664–1676. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33618353>.
125. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* **2017**; 59:118–123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392315>.
126. Herrera Fabián, Jordán Rosana, Valledor Alejandra, Rocca Rossi Inés, Laborde Ana, Carena Alberto, Lambert Sandra, Costantini Patricia, Berruezo Lorena, Pereyra Maria, Nenna Andrea, Dictar Miguel, Benso José, Pasterán Fernando, Corso Alejandra, Pinon TD. Ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bacteremia in oncohematological patients: calm after the storm. In: ECCMID. 2020: 966.
127. Herrera Fabián, Torres Diego, Laborde Ana, Jordán Rosana, Mañez Noelia, Berruezo Lorena, Lambert Sandra, Suchowiercha Nadia, Costantini Patricia, Nenna Andrea, Pereyra María Laura, Benso José CA, Grupo ROCAS. Gonzalez Ibañez María, Eusebio María, Barcán Laura, Baldoni Nadia, Tula Lucas, Patterer Ayelen, Luck Martín, Fernández Verónica, Pasterán Fernando, Corso Alejandra, Rapoport Melina, Nicola Federico, Pennini Mgadalena, Monge Renata, Visús Mari VV. Ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenemase-producing Enterobacterales bacteremia in high-risk neutropenic patients. In: ECCMID. Copenhagen, Dinamarca: 2023: Abst#P2962.

128. Herrera F, Torres D, Temporiti E, Jorge L, Nicola F, Rearte A, Bues F, Rojas R, Relloso S, Smayevsky J BP. Ceftazidime-avibactam for the treatment of infections by KPC carbapenemase-producing gram-negative bacilli in severely immunosuppressed patients. In: ECCMID. 2021: 01020.
129. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, Castaldo N. Management of Infections Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens: Recent Advances and Future Directions. *Arch Med Res* **2021**; 52:817–827. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34583850>.
130. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis* **2021**; 72:1871–1878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3242728>.
131. Viasus D, Puerta-Alcalde P, Cardozo C, et al. Predictors of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in neutropenic patients with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* **2020**; 26:345–350. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31295551>.
132. Carena A, Torres D, Berrueto L, Laborde A, Jordán R, Rocca Rossi I, Valledor A, Lambert S, Costantini P, Dictar M, Nenna A, Pereyra M, Benso J, Poletta F, Baldoni N, Gonzalez Ibañez M, Eusebio M, Lovano F, Barcán L, Tula L, Luck M, Racciopi A, Pa HF. Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in adult patients with hematological malignancies. In: ECCMID. 2021: 00761.
133. Albasanz-Puig A, Durà-Miralles X, Laporte-Amargós J, et al. Effect of Combination Antibiotic Empirical Therapy on Mortality in Neutropenic Cancer Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Microorganisms* **2022**; 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35456784>.
134. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Laporte-Amargós J, et al. Clinical Predictive Model of Multidrug Resistance in Neutropenic Cancer Patients with Bloodstream Infection Due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; 64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32015035>.
135. Fernández-Cruz A, Alba N, Semiglia-Chong MA, et al. A Case-Control Study of Real-Life Experience with Ceftolozane-Tazobactam in Patients with Hematologic Malignancy and *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**; 63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30530598>.
136. Bergas A, Albasanz-Puig A, Fernández-Cruz A, et al. Real-Life Use of Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of Bloodstream Infection Due to *Pseudomonas aeruginosa* in Neutropenic Hematologic Patients: a Matched Control Study (ZENITH Study). *Microbiol Spectr* **2022**; 10:e0229221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35475683>.
137. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* **2018**; 18:108–120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102324>.
138. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. *Front Med* **2021**; 8:636547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33869250>.
139. Ram R, Halavy Y, Amit O, et al. Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum  $\beta$ -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial. *Clin Infect Dis* **2018**; 67:1153–1160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29608680>.
140. Herrera F, Laborde A, Jordán R, et al. Gram-Negative Bacteremia in Neutropenic Patients: Risk Factors for Mortality in the Era of Multiresistance. In: *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press US, 2018: S480–S480.
141. Herrera Fabián, Laborde Ana, Baldoni Nadia, Jordán Rosana, Rocca Rossi Inés, Valledor Alejandra, Costantini Patricia, Dictar Miguel, Nenna Andrea, Caeiro Juan Pablo, Pereyra María Laura, Lambert S, Carena Alberto, Gonzalez Ibañez María, Torre Vale TD. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Bacteremia in cancer patients: results from ROCAS Study. In: ECCMID. 2019: 4287.

142. Torres D, Carena A, Bues F, Rearte AN, Rojas R, Bonvehí P, Temporiti E, Querci M, Salgado C, Leone M, Nicola F HF. Clinical impact of the use of a clinical score to predict bacteremia by multidrug-resistant Gram-negative bacilli in oncohematological patients: a real-life experience in a university hospital. In: ECCMID. 2022: 1156.
143. Herrera F, Torres D, Laborde A, et al. Development of a Clinical Score to Stratify the Risk for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bacteremia in Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Antibiot (Basel, Switzerland)* **2023**; 12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36830136>.
144. Satyanarayana G. Work-up for Fever During Neutropenia for Both the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am* **2019**; 33:381–397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31005134>.
145. Ji J, Klaus J, Burnham JP, et al. Bloodstream Infections and Delayed Antibiotic Coverage Are Associated With Negative Hospital Outcomes in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Chest* **2020**; 158:1385–1396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32561441>.
146. Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review. *Open forum Infect Dis* **2017**; 4:ofx226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29255727>.
147. Gustinetti G, Raiola AM, Varaldo R, et al. De-Escalation and Discontinuation of Empirical Antibiotic Treatment in a Cohort of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients during the Pre-Engraftment Period. *Biol Blood Marrow Transplant* **2018**; 24:1721–1726. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578073>.
148. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* **2013**; 98:1836–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323984>.
149. Metais A, Torregrosa Diaz JM, Gallego Hernanz MP, et al. Efficacy of antibiotic short course for bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: A retrospective comparative study. *J Infect* **2022**; 84:1–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34715238>.
150. Ranganath N, Yetmar ZA, McCandless AR, et al. Evaluating antimicrobial duration for Gram-negative bacteremia in patients with neutropenia due to hematologic malignancy or hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* **2023**; e14085. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37279240>.
151. Herrera F, Torres D, Carena A, et al. Short Course of Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bacilli Bacteremia in Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Less Is Possible. *Microorganisms* **2023**; 11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36838476>.
152. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Update on infection control practices in cancer hospitals. *CA Cancer J Clin* **2018**; 68:340–355. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29985544>.
153. Organization WH. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva PP - Geneva: World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462>.
154. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* **2013**; 368:533–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388005>.
155. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1103–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12715303>.
156. Maki DG, M LA. Infections due to infusion therapy. In: Lippincott-Raven, ed. Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. Philadelphia, PA: 1998: 689–724.

157. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19489710>.
158. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**; 23:759–69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517020>.
159. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **2021**; 100:239–259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997191>.
160. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:469–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905129>.
161. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **2005**; 35:397–401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640824>.
162. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, et al. A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1096–100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791507>.
163. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* **2005**; 142:451–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767623>.
164. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet (London, England)* **1999**; 354:1071–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509498>.
165. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* **2014**; 25:936–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399078>.
166. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* **2007**; 7:645–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897607>.
167. Raad I, Kassar R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1187–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780661>.
168. Fowler VG, Justice A, Moore C, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:695–703. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714415>.
169. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:e1–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679628>.
170. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* **2017**; 102:433–444. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011902>.
171. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1119–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15095217>.

172. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 55:90–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15574481>.
173. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier M-C, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:697–710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890775>.
174. Carratalà J. The antibiotic-lock technique for therapy of ‘highly needed’ infected catheters. *Clin Microbiol Infect* **2002**; 8:282–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12047405>.
175. Rubin LG, Shih S, Shende A, Karayalcin G, Lanzkowsky P. Cure of implantable venous port-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients without catheter removal. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:102–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433571>.
176. Vogel MN, Goeppert B, Maksimovic O, et al. CT features of neutropenic enterocolitis in adult patients with hematological diseases undergoing chemotherapy. *Rofo* **2010**; 182:1076–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077023>.
177. Portugal R, Nucci M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert Rev Hematol* **2017**; 10:169–174. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2017.1280389>.
178. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* **2006**; 22:44–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319675>.
179. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* **2005**; 75:1–13. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2005.00442.x>.
180. Ortega-Chavarría María José, Jiménez-Arrieta Diana Camila, Hinojos-Armendáriz Areli Denisse, Díaz-Greene Enrique R-WF. Colitis neutropénica. *Med. interna Méx. [periódico na Internet]. Med interna Méx [online]* **2018**; 34:412–417.
181. Lebon D, Biard L, Buyse S, et al. Gastrointestinal emergencies in critically ill cancer patients. *J Crit Care* **2017**; 40:69–75. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944117300461>.
182. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* **2017**; 23:42. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i1/42.htm>.
183. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **2018**; 97:31–49. <http://link.springer.com/10.1007/s00277-017-3183-7>.
184. Abu-Sbeih H, Ali FS, Chen E, et al. Neutropenic Enterocolitis: Clinical Features and Outcomes. *Dis Colon Rectum* **2020**; 63:381–388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31842164>.
185. Barcán L, Ducatenzeiler L, Bangher MDC, et al. [Intersociety guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridioides difficile* infections]. *Medicina (B Aires)* **2020**; 80 Suppl 1:1–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31961792>.
186. Luo R, Greenberg A, Stone CD. Outcomes of *Clostridium difficile* infection in hospitalized leukemia patients: a nationwide analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2015**; 36:794–801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801085>.
187. Siddiqui NS, Khan Z, Khan MS, et al. Trends in Incidence and Outcomes of *Clostridium difficile* Colitis in Hospitalized Patients of Febrile Neutropenia: A Nationwide Analysis. *J Clin Gastroenterol* **2019**; 53:e376–e381. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30614941>.

188. Neemann K, Freifeld A. Clostridium difficile-Associated Diarrhea in the Oncology Patient. *J Oncol Pract* **2017**; 13:25–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28084880>.
189. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et al. Epidemiology and outcomes of Clostridium difficile infection in allogeneic hematopoietic cell and lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* **2018**; 20:e12855. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.12855>.
190. Revolinski SL, Munoz-Price LS. Clostridium difficile in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis* **2019**; 68:2144–2153. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281082>.
191. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Open forum Infect Dis* **2017**; 4:ofx050. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28491889>.
192. Akahoshi Y, Kimura S-I, Nakano H, et al. Significance of a positive Clostridium difficile toxin test after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* **2016**; 30:703–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27019071>.
193. Zahid U, Sagar F, Al Mohajer M, Majeed A. Management of Recurrent Clostridium difficile Infection During Intensive Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Leukemia: Case with Literature Review. *Cureus* **2018**; 10:e2413. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29872594>.
194. Kinnebrew MA, Lee YJ, Jenq RR, et al. Early Clostridium difficile infection during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One* **2014**; 9:e90158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662889>.
195. Alonso CD, Treadway SB, Hanna DB, et al. Epidemiology and Outcomes of Clostridium difficile Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:1053–1063. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir1035>.
196. Lavallée C, Labbé A-C, Talbot J-D, et al. Risk factors for the development of Clostridium difficile infection in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center study in Québec, Canada. *Transpl Infect Dis* **2017**; 19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943498>.
197. Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW, et al. Predictors of mortality attributable to Clostridium difficile infection in patients with underlying malignancy. *Support Care Cancer* **2014**; 22:2039–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595407>.
198. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* **2018**; 66:e1–e48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29462280>.
199. Revolinski SL, Munoz-Price LS. Clostridioides difficile in transplant patients: early diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Infect Dis* **2019**; 32:307–313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31116134>.
200. Alonso CD, Papamichael K, Sprague R, et al. Humoral Immune Response to Clostridioides difficile Toxins A and B in Hospitalized Immunocompromised Patients With C difficile Infection. *Open forum Infect Dis* **2021**; 8:ofab286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34258317>.
201. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20 Suppl 2:1–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118601>.
202. Erb S, Frei R, Strandén AM, Dangel M, Tschudin-Sutter S, Widmer AF. Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21:998.e9–998.e15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232535>.

203. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Up- date Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* **2021**; 73:755–757. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34492699>.
204. Alonso CD, Mahoney M V. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist* **2019**; 12:1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30588042>.
205. Cunha BA, Sessa J, Blum S. Enhanced Efficacy of High Dose Oral Vancomycin Therapy in *Clostridium difficile* Diarrhea for Hospitalized Adults Not Responsive to Conventional Oral Vancomycin Therapy: Antibiotic Stewardship Implications. *J Clin Med* **2018**; 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29642570>.
206. Dutta D, Jafri F, Stuhr D, Knoll BM, Lim SH. A contemporary review of *Clostridioides difficile* infections in patients with haematologic diseases. *J Intern Med* **2021**; 289:293–308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910532>.
207. Alonso CD, Maron G, Kamboj M, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #5-Management of *Clostridioides difficile* Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther* **2022**; 28:225–232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35202891>.
208. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2023. 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
209. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* **1982**; 72:101–111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7058815>.
210. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* **1989**; 86:668–672.
211. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* **1997**; 98:711–718. <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.1997.2473063.x>.
212. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* **2006**; 81:320–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477215>.
213. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **2004**; 351:1391–402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459300>.
214. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* **2004**; 39 Suppl 1:S38-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250019>.
215. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2001**; 135:412–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560454>.
216. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* **1998**; 105:478–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9870832>.
217. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* **2000**; 108:282–289.

218. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **2002**; 346:225–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807146>.
219. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* **2008**; 44:2192–203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706808>.
220. 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* **2011**; 66 Suppl 1:i25-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177401>. Accessed 21 January 2013.
221. Yamashita C, Takesue Y, Matsumoto K, et al. Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with hematological disease with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* **2020**; 26:596–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171659>.
222. Klastersky J, Paesmans M. Antifungal therapy in febrile neutropenic patients: review of treatment choices and strategies for aspergillar infection. *Support Care Cancer* **2007**; 15:137–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16967301>.
223. Leather HL, Wingard JR. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Rev* **2006**; 20:267–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781028>.
224. Maertens J, Groll AH, Cordonnier C, de la Cámara R, Roilides E, Marchetti O. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* **2011**; 66 Suppl 1:i37-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177402>. Accessed 21 January 2013.
225. Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP. The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica* **2012**; 97:325–327. <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2012.061952>.
226. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:373–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205443>.
227. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, et al. Contribution of Galactomannan Antigen Detection in BAL to the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients With Hematologic Malignancies. *Chest* **2010**; 137:410–415. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369210600864>.
228. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:1417–1727. 1537-6591 (Electronic).
229. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based pre-emptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1242–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206097>.
230. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus pre-emptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1042–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281327>.
231. Hebart H, Klingenspor L, Klingebiel T, 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* **2009**; 43:553–61. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2008.355>. Accessed 30 January 2013.
232. Pagano L, Cairra M, Nosari 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* **2011**; 96:1366–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565903>.

233. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, et al. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. *Bone Marrow Transplant* **2010**; 45:159–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525983>. Accessed 21 January 2013.
234. Aguilar-Guisado M, Martín-Peña A, Espigado I, et al. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach. *Haematologica* **2012**; 97:464–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058202>.
235. Girmenia C, Micozzi A, Gentile G, et al. Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study. *J Clin Oncol* **2010**; 28:667–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841328>.
236. Tan BH, Low JGH, Chlebicka NL, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis* **2011**; 15:e350–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.01.011>.
237. Morrissey CO, Chen SC-A, Sorrell TC, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* **2013**; 13:519–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639612>.
238. Kanda Y, Kimura S-I, Iino M, et al. D-Index-Guided Early Antifungal Therapy Versus Empiric Antifungal Therapy for Persistent Febrile Neutropenia: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *J Clin Oncol* **2020**; 38:815–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31977270>.
239. Kimura S-I, Kanda Y, Iino M, et al. Efficacy and safety of micafungin in empiric and D-index-guided early antifungal therapy for febrile neutropenia; A subgroup analysis of the CEDMIC trial. *Int J Infect Dis* **2020**; 100:292–297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891738>.
240. Maertens J, Lodewyck T, Donnelly JP, et al. Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clin Infect Dis* **2023**; 76:674–682. <https://academic.oup.com/cid/article/76/4/674/6652161>.
241. Macesic N, Morrissey CO, Liew D, et al. Is a biomarker-based diagnostic strategy for invasive aspergillosis cost effective in high-risk haematology patients? *Med Mycol* **2017**; 55:705–712. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131991>.
242. Barnes R, Earnshaw S, Herbrecht R, et al. Economic Comparison of an Empirical Versus Diagnostic-Driven Strategy for Treating Invasive Fungal Disease in Immunocompromised Patients. *Clin Ther* **2015**; 37:1317–1328.e2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891805>.
243. Uneno Y, Imura H, Makuuchi Y, Tochtani K, Watanabe N. Pre-emptive antifungal therapy versus empirical antifungal therapy for febrile neutropenia in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2022**; 2022. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013604.pub2>.
244. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* **1999**; 340:764–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072411>.
245. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis* **2019**; 68:1981–1989. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30289478>.
246. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J* **2021**; 51 Suppl 7:89–117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34937142>.
247. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **2002**; 347:408–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167683>.

248. Maertens JA, Raad II, Marr KA, 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* **2016**; 387:760–769. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615011599>.
249. Patterson TF, Iii RT, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2016**; :1–60.
250. Maertens JA, Rahav G, Lee D-G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* **2021**; 397:499–509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33549194>.
251. Dadwal SS, Hohl TM, Fisher CE, et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 2: Management and Prevention of Aspergillosis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Transplant Cell Ther* **2021**; 27:201–211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33781516>.
252. Bupha-Intr O, Butters C, Reynolds G, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than *Aspergillus* in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern Med J* **2021**; 51 Suppl 7:177–219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34937139>.
253. Nucci M, Carlesse F, Cappellano P, et al. Earlier Diagnosis of Invasive Fusariosis with *Aspergillus* Serum Galactomannan Testing. *PLoS One* **2014**; 9:e87784. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0087784>.
254. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJGT, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20:580–585. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14641914>.
255. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiolo. *Lancet Infect Dis* **2021**; 21:e246–e257.
256. Nucci M, Barreiros G, Akiti T, Anaissie E, Nouér SA. Invasive Fusariosis in Patients with Hematologic Diseases. *J fungi (Basel, Switzerland)* **2021**; 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34682236>.
257. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination Polyene-Caspofungin Treatment of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis. *Clin Infect Dis* **2008**; 47:364–371. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/589857>.
258. Wahba H, Truong MT, Lei X, Kontoyiannis DP, Marom EM. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:1733–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419427>.
259. Caillot D, Valot S, Lafon I, et al. Is It Time to Include CT ‘Reverse Halo Sign’ and qPCR Targeting Mucorales in Serum to EORTC-MSG Criteria for the Diagnosis of Pulmonary Mucormycosis in Leukemia Patients? *Open forum Infect Dis* **2016**; 3:ofw190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101518>.
260. Cornely O a, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20 Suppl 3:5–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479848>. Accessed 2 July 2014.
261. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* **2016**; 16:828–837. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969258>.
262. Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, et al. Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases. *Mycoses* **2018**; 61:518–533. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29611246>.
263. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* **2019**; 19:e405–e421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31699664>.

264. Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. *Mycoses* **2018**; 61:485–497. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29611227>.
265. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* **2019**; 62:716–729. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31254420>.
266. Girmenia C, Busca A, Candoni A, et al. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management. *Med Mycol* **2019**; 57:S127–S137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30816979>.
267. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clin Infect Dis* **2018**; 67:1621–1630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860307>.
268. Wasylshyn A, Linder KA, Castillo CG, Zhou S, Kauffman CA, Miceli MH. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Mycopathologia* **2020**; 185:299–306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31939052>.
269. Slavin MA, Chen Y-C, Cordonnier C, et al. When to change treatment of acute invasive aspergillosis: an expert viewpoint. *J Antimicrob Chemother* **2021**; 77:16–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34508633>.
270. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* **2015**; 162:81–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599346>.
271. Lamoth F, Kontoyiannis DP. Therapeutic Challenges of Non-Aspergillus Invasive Mold Infections in Immunosuppressed Patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**; 63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31481441>.
272. Economides MP, Ballester LY, Kumar VA, et al. Invasive mold infections of the central nervous system in patients with hematologic cancer or stem cell transplantation (2000-2016): Uncommon, with improved survival but still deadly often. *J Infect* **2017**; 75:572–580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919347>.
273. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* **2016**; 27:1207–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052648>.
274. Schwartz S, Cornely OA, Hamed K, et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol* **2020**; 58:417–424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613363>.
275. Seidel D, Meißner A, Lackner M, et al. Prognostic factors in 264 adults with invasive *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans* infection reported in the literature and FungiScope®. *Crit Rev Microbiol* **2019**; 45:1–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30628529>.
276. Maschmeyer G, Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* **2014**; 57:645–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963554>.
277. Kim S-H, Choi J-K, Cho S-Y, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med Mycol* **2018**; 56:197–206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525644>.
278. Liao Y, Lu X, Yang S, Luo Y, Chen Q, Yang R. Epidemiology and Outcome of *Trichosporon* Fungemia: A Review of 185 Reported Cases From 1975 to 2014. *Open forum Infect Dis* **2015**; 2:ofv141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566536>.

279. Chen SC-A, Perfect J, Colombo AL, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis* **2021**; 21:e375–e386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34419208>.
280. Chandrasekar P, Sirohi B, Seibel NL, et al. Efficacy of micafungin for the treatment of invasive candidiasis and candidaemia in patients with neutropenia. *Mycoses* **2018**; 61:331–336. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/myc.12748>.
281. Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* **2021**; 22:e254–e269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33811813>.
282. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2017**; 6:S3–S11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927200>.
283. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* **2005**; 27:135–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750444>.
284. Taicz M, Arias AP, Gomez S, Perez G, Trugman F, Deschutter V, Ferraro D, Picollo M, Testard J, Romero Ja BR. Candidiasis diseminada crónica en niños con cáncer. Estudio de series temporales. In: SADI. 2022.
285. Panichella M, Epelbaum C, Rosanova MT, et al. Infecciones fúngicas en pacientes hemato-oncológicos pediátricos / Fungal infections in pediatric hematology-oncology patients. *Med infant* **2016**; 23:18–23.
286. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect* **2012**; 18:E27–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22181050>.
287. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, 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* **2014**; 15:e327–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988936>.
288. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:258–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075793>.
289. 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* **2019**; 25:1096–1113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158517>.
290. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2018**; 7:191–198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549148>.
291. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:e38–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636126>.
292. Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, Salvatore CM, Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J fungi (Basel, Switzerland)* **2019**; 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30678324>.
293. Hodgman EI, Compton J, Qureshi FG, Murphy JT. Diagnosis of Invasive Fungal Infection Among Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Hematol Oncol* **2019**; 41:596–600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31135714>.

294. Alejandro A, de la Torre González C, Edgar M, Perla V. Factors associated with all-cause mortality in pediatric invasive fungal rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **2020**; 129:109734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31683190>.
295. Lauten M, Attarbaschi A, Cario G, et al. Invasive mold disease of the central nervous system in children and adolescents with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of 29 contemporary patients. *Pediatr Blood Cancer* **2019**; 66:e27806. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31066209>.
296. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* **2019**; 19:e405–e421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31699664>.
297. Nadimpalli S, Foca M, Satwani P, Sulis ML, Constantinescu A, Saiman L. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with malignant and non-malignant disorders. *Pediatr Pulmonol* **2017**; 52:820–826. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052585>.
298. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, 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* **2020**; 71:1367–1376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31802125>.
299. Anantasit N, Nuntacharruksa N, Incharoen P, Preutthipan A. Clinical and Pathological Correlation in Pediatric Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Front Pediatr* **2018**; 6:31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29515987>.
300. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, et al. Galactomannan,  $\beta$ -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* **2016**; 63:1340–1348. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567122>.
301. Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane database Syst Rev* **2015**; 2015:CD007394. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26716951>.
302. Fisher BT, Westling T, Boge CLK, et al. Prospective Evaluation of Galactomannan and (1-3)  $\beta$ -D-Glucan Assays as Diagnostic Tools for Invasive Fungal Disease in Children, Adolescents, and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia Receiving Fungal Prophylaxis. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2021**; 10:864–871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34173659>.
303. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* **2001**; 91:311–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180076>.
304. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of Molecular Biomarkers in the Diagnosis of Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2017**; 6:S32–S44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927202>.
305. Özen S, Özdemir H, Evren E, et al. The role of galactomannan test results in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. *Infect Dis (London, England)* **2022**; 54:269–276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34842498>.
306. Dinand V, Anjan M, Oberoi JK, et al. Threshold of galactomannan antigenemia positivity for early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic children. *J Microbiol Immunol Infect* **2016**; 49:66–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582464>.

307. de Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol* **2013**; 48:789–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949309>.
308. Mohammadi S, Khalilzadeh S, Goudarzipour K, et al. Bronchoalveolar galactomannan in invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study in pediatric patients. *Med Mycol* **2015**; 53:709–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229150>.
309. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* **2012**; 47:846–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927034>.
310. Gupta P, Ahmad A, Khare V, et al. Comparative evaluation of pan-fungal real-time PCR, galactomannan and (1-3)- $\beta$ -D-glucan assay for invasive fungal infection in paediatric cancer patients. *Mycoses* **2017**; 60:234–240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862370>.
311. González-Vicent M, Ramos-Amador JT. [Fungal infection in immunocompromised children]. *Rev Iberoam Micol* **2021**; 38:75–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34148786>.
312. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2017**; 6:S22–S31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927203>.
313. Gómez S, Pérez G, Taicz M, Caraballo N, Gonzalez S, Epelbaum C, Carnevale S, Caracciolo B, Sormani M BR. Invasive fungal diseases in neutropenic children with positive GM: epidemiological and clinical characteristics according to age. In: *Trabajopresentadoen I7th INFOCUS - 1st ISHAM Latin America*. 2019.
314. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* **2008**; 121:e1286–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450871>.
315. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol* **2020**; 38:3205–3216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459599>.
316. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect* **2011**; 17 Suppl 2:1–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385288>.
317. Dvorak CC, Fisher BT, Esbenshade AJ, et al. A Randomized Trial of Caspofungin vs Triazoles Prophylaxis for Invasive Fungal Disease in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2021**; 10:417–425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33136159>.
318. Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, et al. Effect of Caspofungin vs Fluconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Disease Among Children and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2019**; 322:1673–1681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31688884>.
319. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* **2010**; 29:415–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431381>.
320. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* **2012**; 158:249–255. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571507>.
321. Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ, et al. [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis]. *An Pediatr (Barc)* **2011**; 74:337.e1–337.e17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396895>.

322. Decembrino N, Perruccio K, Zecca M, et al. A Case Series and Literature Review of Isavuconazole Use in Pediatric Patients with Hemato-oncologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; *64*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31871077>.
323. Bury D, Tissing WJE, Muilwijk EW, Wolfs TFV, Brüggemann RJ. Clinical Pharmacokinetics of Triazoles in Pediatric Patients. *Clin Pharmacokinet* **2021**; *60*:1103–1147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34002355>.
324. Qiu K-Y, Liao X-Y, Fang J-P, et al. Combination antifungal treatment for invasive fungal disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with hematological disorders. *Transpl Infect Dis* **2019**; *21*:e13066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30859662>.
325. Ojeda-Diezbarroso K, Aguilar-Rascón J, Jiménez-Juárez RN, Moreno-Espinosa S, Reséndiz-Sánchez J, Romero-Zamora JL. Successful posaconazole salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis in a child with leukemia. Review of the literature. *Rev Iberoam Micol* **2019**; *36*:160–164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563327>.
326. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiol. *Lancet Infect Dis* **2021**; *21*:e246–e257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33606997>.
327. Benish M, Elitzur S, Arad-Cohen N, et al. Invasive Fusariosis in Pediatric Hematology/Oncology and Stem Cell Transplant Patients: A Report from the Israeli Society of Pediatric Hematology-Oncology. *J fungi* (Basel, Switzerland) **2022**; *8*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35448618>.
328. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* **2015**; *373*:1445–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26444731>.
329. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* **2021**; *35*:389–413.
330. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* **2006**; *91*:1068–1075.
331. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* **2012**; *97*:459–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058198>.
332. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* **2008**; *36*:2967–2972.
333. Kucharíková S, Sharma N, Spriet I, Maertens J, Van Dijck P, Lagrou K. Activities of systemically administered echinocandins against in vivo mature *Candida albicans* biofilms developed in a rat subcutaneous model. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; *57*:2365–2368.
334. Shuford JA, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against *Candida albicans* biofilms in an experimental intravascular catheter infection model. *J Infect Dis* **2006**; *194*:710–713.
335. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2017**; *64*:134–140.
336. Bhattacharya S, Das P, Goel G, et al. *Candida auris* Infection Among Patients With Cancer in an Oncology Center in Eastern India. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2020**; *41*:s146–s147. [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X20006649/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X20006649/type/journal_article).

337. Córdoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol* **2011**; 43:176–185.
338. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. Epidemiología, especies, resistencia antifúngica y evolución de las candidemias en un hospital universitario de Buenos Aires, Argentina, durante 16 años. *Rev Chil infectología* **2017**; 34:431–440. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000500431&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000500431&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
339. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* **2011**; 39:665–670.
340. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:1110–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412055>.
341. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2016**; 62:e1–e50. <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830>.
342. Dignani, M. C. (2005). Clinical syndromes by Candida species. *INFECTIOUS DISEASE AND THERAPY SERIES*, 34, 215.
343. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* **2017**; 102:433–444. <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.152900>.
344. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME.  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2011**; 52:750–770.
345. Lu Y, Chen Y-Q, Guo Y-L, Qin S-M, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1-3)- $\beta$ -D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med* **2011**; 50:2783–2791.
346. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* **2012**; 50:7–15.
347. Hall L, Le Febre KM, Deml SM, Wohlfiel SL, Wengenack NL. Evaluation of the Yeast Traffic Light PNA FISH probes for identification of Candida species from positive blood cultures. *J Clin Microbiol* **2012**; 50:1446–1448.
348. Stone NRH, Gorton RL, Barker K, Ramnarain P, Kibbler CC. Evaluation of PNA-FISH yeast traffic light for rapid identification of yeast directly from positive blood cultures and assessment of clinical impact. *J Clin Microbiol* **2013**; 51:1301–1302.
349. Neely LA, Audeh M, Phung NA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med* **2013**; 5:182ra54.
350. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2015**; 60:892–899.
351. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, et al. Detecting Infections Rapidly and Easily for Candidemia Trial, Part 2 (DIRECT2): A Prospective, Multicenter Study of the T2Candida Panel. *Clin Infect Dis* **2018**; 66:1678–1686.
352. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *J Clin Microbiol* **2016**; 54:687–698.

353. Hadrich I, Ayadi A. Epidemiology of antifungal susceptibility: Review of literature. *J Mycol Med* **2018**; 28:574–584. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29773435>.
354. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:3640–3645.
355. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* **2008**; 83:1011–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775201>. Accessed 16 August 2016.
356. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther* **2009**; 16:508–511.
357. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:1739–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423135>.
358. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis* **2021**; 73:e3647–e3655.
359. Kanji JN, Laverdière M, Rotstein C, Walsh TJ, Shah PS, Haider S. Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. *Leuk Lymphoma* **2013**; 54:1479–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113686>.
360. Herbrecht R, Conte U, Biswas P, Capparella MR AJ. Efficacy of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: analysis of pooled data from five prospective studies. In: *European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Barcelona, Spain. 2014.
361. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:1171–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575738>.
362. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cayuela-Dominguez A. Management of invasive Candida infections in non-neutropenic critically ill patients: from prophylaxis to early therapy. *Int J Antimicrob Agents* **2008**; 32 Suppl 2:S137–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013338>.
363. Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-Candida, non-Cryptococcus) yeast bloodstream infections in patients with cancer. *J Infect* **2012**; 64:68–75.
364. Mehta V, Nayyar C, Gulati N, Singla N, Rai S, Chandar J. A Comprehensive Review of Trichosporon spp.: An Invasive and Emerging Fungus. *Cureus* **2021**; 13:e17345.
365. Colombo AL, Padovan ACB, Chaves GM. Current knowledge of Trichosporon spp. and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev* **2011**; 24:682–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976604>.
366. Tokimatsu I, Kushima H, Toba S, Kadota J JTSG. Influence of voriconazole (VRC) on survival outcome of trichosporonemia: result of an epidemiological study in Japan. In: *52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, CA, EE.UU. 2012.
367. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am* **2021**; 35:415–434.
368. Thompson GR 3rd, Young J-AH. Aspergillus Infections. *N Engl J Med* **2021**; 385:1496–1509.
369. Pagano L, Busca A, Candoni A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* **2017**; 31:17–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27682882>.

370. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* **2009**; 64:1274–1281.
371. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:1091–1100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218877>.
372. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood* **2014**; 124:3858–69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339358>.
373. Caira M, Candoni A, Verga L, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010—a multicenter study). *Haematologica* **2015**; 100:284–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638805>.
374. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* **2012**; 97:1459–1470.
375. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* **2015**; 90:831–841.
376. Gründahl M, Wacker B, Einsele H, Heinz WJ. Invasive fungal diseases in patients with new diagnosed acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses* **2020**; 63:1101–1106.
377. Cattaneo C, Gramegna D, Malagola M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: a still frequent condition with a negative impact on the overall treatment outcome. *Leuk Lymphoma* **2019**; 60:3044–3050.
378. Barba P, Sampol A, Calbacho M, et al. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. *Am. J. Hematol.* 2012; 87:631–634.
379. Nosari A, Oreste P, Montillo M, et al. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* **2000**; 85:1068–1071.
380. Takaoka K, Nannya Y, Shinohara A, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. A novel scoring system to predict the incidence of invasive fungal disease in salvage chemotherapies for malignant lymphoma. *Ann Hematol* **2014**; 93:1637–1644.
381. Tisi MC, Hohaus S, Cuccaro A, et al. Invasive fungal infections in chronic lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective study. *Haematologica*. 2017; 102:e108–e111.
382. Teh BW, Teng JC, Urbancic K, et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica*. 2015; 100:e28–31.
383. Herrera F, Salgueira C, Costantini P, Jordán R. [Primary antifungal prophylaxis in oncohematological patients: who, when, and with what?]. *Medicina (B Aires)* **2021**; 81:438–451. Spanish. PMID: 34137706
384. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* **2005**; 18:44–69. 0893-8512. Accessed 1 March 2013.
385. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* **2014**; 20:872–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631738>.
386. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, 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* **2020**; 71:1367–1376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31802125>.

387. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* **2018**; 24 Suppl 1:e1–e38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544767>.
388. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* **2014**; 59:1696–1702.
389. Ku NS, Han SH, Choi JY, et al. Diagnostic value of the serum galactomannan assay for invasive aspergillosis: it is less useful in non-haematological patients. *Scand J Infect Dis* **2012**; 44:600–604.
390. Patterson TF, Donnelly JP. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies. *J fungi (Basel, Switzerland)* **2019**; 5.
391. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1762–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909264>. Accessed 13 February 2013.
392. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* **2003**; 349:2366–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668472>.
393. Vergidis P, Razonable RR, Wheat LJ, et al. Reduction in false-positive *Aspergillus* serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States. *J Clin Microbiol* **2014**; 52:2199–201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24719434>.
394. Held J, Schmidt T, Thornton CR, Kotter E, Bertz H. Comparison of a novel *Aspergillus* lateral-flow device and the Platelia® galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis following haematopoietic stem cell transplantation. *Infection* **2013**; 41:1163–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23661288>.
395. Hoenigl M, Koidl C, Duettmann W, et al. Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis diagnosis in haematological malignancy and solid organ transplant patients. *J Infect* **2012**; 65:588–591. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445312002897>.
396. Jani K, McMillen T, Morjaria S, Babady NE. Performance of the s $\square$ na *Aspergillus* Galactomannan Lateral Flow Assay in a Cancer Patient Population. *J Clin Microbiol* **2021**; 59:e0059821. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34232067>.
397. Troncoso C R, Sepúlveda F C, Sepúlveda P E, Guzmán U C, Morales G M, Tapia P C. [Evaluation of the *Aspergillus* Galactomannan agVircliaR Monotest test as an alternative to Platelia™ *Aspergillus* EIA kit]. *Rev Chilena Infectol* **2022**; 39:248–253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36156685>.
398. Calero AL, Alonso R, Gadea I, et al. Comparison of the Performance of Two Galactomannan Detection Tests: Platelia *Aspergillus* Ag and *Aspergillus* Galactomannan Ag Virclia Monotest. *Microbiol Spectr* **2022**; 10:e0262621. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35262395>.
399. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2015**; 61:1293–1303.
400. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane database Syst Rev* **2019**; 9:CD009551.
401. Rogers TR, Morton CO, Springer J, et al. Combined real-time PCR and galactomannan surveillance improves diagnosis of invasive aspergillosis in high risk patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* **2013**; 161:517–524.
402. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2015**; 61:1263–1272.

403. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* **2015**; 60:405–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25336623>.
404. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for R. *Clin Infect Dis* **2015**; 60:713–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25414266>.
405. Hicheri Y, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole. *Clin Microbiol Infect* **2012**; 18:1–15. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14610454>.
406. Marks DI, Liu Q, Slavin M. Voriconazole for prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2017**; 15:1–10. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1305886>.
407. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* **2007**; 356:348–59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251531>.
408. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:2–12. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=-Citation&list\\_uids=17143808](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=-Citation&list_uids=17143808).
409. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* **1999**; 105:901–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554799>.
410. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* **2003**; 21:4615–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673051>.
411. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* **2004**; 103:1527–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14525770>.
412. Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1448–1452. 1537-6591.
413. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* **2007**; 44:1289–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443465>.
414. Hiemenz JW, Raad II, Maertens JA, et al. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* **2010**; 29:1387–1394.
415. Kontoyannis DP, Ratanatharathorn V, Young J-A, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis an Off J Transplant Soc* **2009**; 11:89–93.
416. Raad I, Tarrand J, Hanna H, et al. Epidemiology, molecular mycology, and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**; 23:532–537.

417. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* **2007**; 20:695–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934079>.
418. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, et al. Fusariosis associated with pathogenic fusarium species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:1871–1878. 1537-6591.
419. Campo M, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies at a cancer center: 1998-2009. *J Infect* **2010**; 60:331–337.
420. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection. *Cancer* **2003**; 98:315–319.
421. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1237–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15127334>.
422. Liu J-Y, Chen W-T, Ko B-S, et al. Combination antifungal therapy for disseminated fusariosis in immunocompromised patients : a case report and literature review. *Med Mycol* **2011**; 49:872–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449694>.
423. Muhammed M, Coleman JJ, Carneiro HA, Mylonakis E. The challenge of managing fusariosis. *Virulence* **2011**; 2:91–96.
424. Córdoba S, Rodero L, Vivot W, Abrantes R, Davel G, Vitale RG. In vitro interactions of antifungal agents against clinical isolates of Fusarium spp. *Int J Antimicrob Agents* **2008**; 31:171–174.
425. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1122–1131. 1537-6591.
426. Nucci M, Vehreschild M, Velasco E, Queiroz-Telles F, Simoes B, Souza CA, Cesaro S, Hamerschlak N, Cornely O AE. The outcome of invasive fusariosis has improved in the last decade. In: ICAAC. 2012.
427. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Graybill JR, Patterson TF. Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against Fusarium solani. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54:1055–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065054>.
428. Arikian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against Aspergillus and Fusarium spp. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:245–247.
429. Heyn K, Tredup A, Salvenmoser S, Müller F-MC. Effect of voriconazole combined with micafungin against Candida, Aspergillus, and Scedosporium spp. and Fusarium solani. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:5157–5159.
430. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* **2005**; 40 Suppl 6:S401-8. 1537-6591.
431. Shaw KJ, Ibrahim AS. Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections. *J fungi (Basel, Switzerland)* **2020**; 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33105672>.
432. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20 Suppl 3:27–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548001>.
433. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am* **2021**; 35:435–452.
434. Walther G, Wagner L, Kurzai O. Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *J fungi (Basel, Switzerland)* **2019**; 5.
435. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2019**; 25:26–34.

436. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, et al. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* **2019**; 57:395–402.
437. Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Int J Clin Pract* **2009**; 63:134–139.
438. Candoni A, Klimko N, Busca A, et al. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-hematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases. *Mycoses* **2019**; 62:252–260.
439. Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, et al. Mucormycosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003-2008). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2012**; 18:E396-400.
440. Becker BC, Schuster FR, Ganster B, Seidl HP, Schmid I. Cutaneous mucormycosis in an immunocompromised patient. *Lancet Infect Dis* **2006**; 6:536.
441. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:60–66. 1537-6591.
442. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* **2012**; 141:1260–1266.
443. Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. *Skull Base* **2009**; 19:117–125.
444. Angebault C, Lanternier F, Dalle F, et al. Prospective Evaluation of Serum  $\beta$ -Glucan Testing in Patients With Probable or Proven Fungal Diseases. *Open forum Infect Dis* **2016**; 3:ofw128.
445. Mery A, Sendid B, François N, et al. Application of Mass Spectrometry Technology to Early Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol* **2016**; 54:2786–2797.
446. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F, et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2016**; 22:810.e1-810.e8.
447. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2013**; 56:e95-101.
448. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:634–653. 1537-6591.
449. Roilides E, Antachopoulos C. Isavuconazole: an azole active against mucormycosis. *Lancet Infect Dis* **2016**; 16:761–762.
450. Pagano L, Cornely OA, Busca A, et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica*. 2013; 98:e127-30.
451. Spellberg B, Fu Y, Edwards JEJ, Ibrahim AS. Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:830–832.
452. Spellberg B, Ibrahim A, Roilides E, et al. Combination therapy for mucormycosis: why, what, and how? *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2012**; 54 Suppl 1:S73-8.
453. Bellanger A-P, Berceanu A, Scherer E, et al. Invasive Fungal Disease, Isavuconazole Treatment Failure, and Death in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25:1778–1779.

454. Denis J, Ledoux M-P, Nivoix Y, Herbrecht R. Isavuconazole: A new broad-spectrum azole. Part 1: In vitro activity. *J Mycol Med* **2018**; 28:8–14.
455. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* **2007**; 35:S65–164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068815>.
456. Yokoe D, Casper C, Dubberke E, et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant* **2009**; 44:495–507.
457. Redes SCDE. Revisión de Evidencia Científica y Recomendaciones para el manejo ambiental de pacientes Transplantados de Medula Osea. 2008. <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/03/21.pdf>.
458. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* **2004**; 53:1–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15048056>.
459. Sehulster L, Chinn RYW, CDC, HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* **2003**; 52:1–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12836624>.
460. Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, et al. Supportive Care During Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention of Infections. A Report From Workshops on Supportive Care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EB. *Front Pediatr* **2021**; 9:705179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34395344>.
461. Styczynski J, Tridello G, Donnelly JP, et al. Protective environment for hematopoietic cell transplant (HSCT) recipients: The Infectious Diseases Working Party EBMT analysis of global recommendations on health-care facilities. *Bone Marrow Transplant* **2018**; 53:1131–1138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535381>.
462. Noskin GA, Bednarz P, Suriano T, Reiner S, Peterson LR. Persistent contamination of fabric-covered furniture by vancomycin-resistant enterococci: implications for upholstery selection in hospitals. *Am J Infect Control* **2000**; 28:311–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926709>.
463. Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, et al. *Aspergillus terreus* infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. *J Hosp Infect* **2000**; 46:31–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023720>.
464. Dykewicz CA. Hospital infection control in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Emerg Infect Dis* **2001**; 7:263–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294720>.
465. Jubelirer SJ. The benefit of the neutropenic diet: fact or fiction? *Oncologist* **2011**; 16:704–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471277>.
466. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* **2008**; 26:5684–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955453>.
467. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane database Syst Rev* **2016**; 4:CD006247. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107610>.

468. Sonbol MB, Jain T, Firwana B, et al. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* **2019**; 9:425–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30948447>.
469. Jakob CEM, Classen AY, Stecher M, et al. Association between the dietary regimen and infection-related complications in neutropenic high-risk patients with cancer. *Eur J Cancer* **2021**; 155:281–290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34399112>.
470. Sokol KA, De la Vega-Diaz I, Edmondson-Martin K, et al. Masks for prevention of respiratory viruses on the BMT unit: results of a quality initiative. *Transpl Infect Dis* **2016**; 18:965–967. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27632416>.
471. La Milia DI, Vincenti S, Fiori B, et al. Monitoring of Particle Environmental Pollution and Fungal Isolations During Hospital Building-Work Activities in a Hematology Ward. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2019**; 11:e2019062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31700587>.
472. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2012**; 41:225–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071451>.
473. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* **2004**; 100:2026–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108223>.
474. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* **2020**; 17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32260309>.
475. Pulito C, Cristaudo A, Porta C La, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res* **2020**; 39:210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028357>.
476. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* **2007**; 109:820–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236223>.
477. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* **2014**; 120:1453–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748>.
478. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* **2004**; 100:1995–2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108222>.
479. Bowen JM, Elad S, Hutchins RD, Lalla RV, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Methodology for the MASCC/ISOO Mucositis Clinical Practice Guidelines Update. *Support Care Cancer* **2013**; 21:303–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22960942>.
480. Elad S, Bowen J, Zadik Y, Lalla RV, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Development of the MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Mucositis: considerations underlying the process. *Support Care Cancer* **2013**; 21:309–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23064884>.
481. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* **2020**; 126:4423–4431. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32786044>.
482. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. [Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis]. *Rev Med Chil* **2011**; 139:373–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879172>.

483. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PS da S. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo)* **2018**; 16:eRW4007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29694618>.
484. Niikura N, Nakatukasa K, Amemiya T, et al. Oral Care Evaluation to Prevent Oral Mucositis in Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Everolimus (Oral Care-BC): A Randomized Controlled Phase III Trial. *Oncologist* **2020**; 25:e223–e230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32043762>.
485. Bergmann OJ, Mogensen SC, Ellermann-Eriksen S, Ellegaard J. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **1997**; 15:2269–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196140>.
486. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, Peters N, Sherlock CH. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2002**; 94:712–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464896>.
487. Henze L, Buhl C, Sandherr M, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simpl. *Ann Hematol* **2022**; 101:491–511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34994811>.
488. Sabater Recolons M del M, López López J, Rodríguez de Rivera Campillo ME, Chimenos Küstner E, Conde Vidal JM. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **2006**; 11:E497–502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072254>.
489. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane database Syst Rev* **2011**; 2011:CD000978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491378>.
490. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer* **2013**; 21:327–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22993025>.
491. Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* **2013**; 21:343–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987094>.
492. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* **2013**; 21:333–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001179>.
493. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veetil SK, Menon RK. Efficacy of Photobiomodulation in the Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Int J Environ Res Public Health* **2021**; 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34299869>.
494. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, René-Jean Bensadoun. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer* **2021**; 29:5701–5709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33649918>.
495. Cerchiatti LCA, Navigante AH, Körte MW, et al. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study. *Pain* **2003**; 105:265–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499444>.
496. Cerchiatti LCA, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* **2002**; 95:2230–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412178>.

497. Saunders DP, Rouleau T, Cheng K, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* **2020**; 28:2473–2484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32052137>.
498. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* **1994**; 12:2630–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989938>.
499. Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2001**; 50:343–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380220>.
500. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:405–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837345>.
501. Liu T-M, Luo Y-W, Tam K-W, Lin C-C, Huang T-W. Prophylactic and therapeutic effects of honey on radiochemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* **2019**; 27:2361–2370. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30919153>.
502. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother cancer* **2021**; 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34172516>.
503. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* **2013**; 21:357–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052919>.
504. Bowen JM, Gibson RJ, Coller JK, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* **2019**; 27:4011–4022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286233>.
505. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* **2018**; 14:692–695.
506. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane database Syst Rev* **2012**; 1:CD004386.
507. Garnica M, Nouér SA, Pellegrino FLPC, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis* **2013**; 13:356.
508. Satlin MJ, Chavda KD, Baker TM, et al. Colonization With Levofloxacin-resistant Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae and Risk of Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2018**; 67:1720–1728.
509. Satlin MJ, Chen L, Douglass C, et al. Colonization With Fluoroquinolone-Resistant Enterobacterales Decreases the Effectiveness of Fluoroquinolone Prophylaxis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2021**; 73:1257–1265.
510. Pergam SA, Dadwal SS. Can a Simple Stool Swab Predict Bacteremia in High-Risk Hematopoietic Cell Transplant Recipients? *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2021**; 73:1266–1267.
511. Barreto JN, Aitken SL, Krantz EM, et al. Variation in Clinical Practice and Attitudes on Antibacterial Management of Fever and Neutropenia in Patients With Hematologic Malignancy: A Survey of Cancer Centers Across the United States. *Open forum Infect Dis* **2022**; 9:ofac005.
512. Yeshurun M, Rozovski U, Shargian L, et al. Infection prevention practices among EBMT hematopoietic cell transplant centers: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant* **2023**; Apr;58(4):414-423. doi: 10.1038/s41409-023-01916-6. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36653669.

513. Falcone M, Tiseo G, Galfo V, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2022**; 28:298.e1-298.e7.
514. Girmenia C, Viscoli C, Piciocchi A, et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement. *Haematologica*. 2015; 100:e373-6.
515. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* **2010**; 116:967–973.
516. Zimmer A, Freifeld A. When to Use Prophylactic Antibiotics in Neutropenic Patients. *Oncology (Williston Park)* **2016**; 30:838-840,846.
517. Satlin MJ, Weissman SJ, Carpenter PA, Seo SK, Shelburne SA. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, I: Enterobacteriales Infection Prevention and Management after Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant. Cell. Ther.* 2021; 27:108–114.
518. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* **2016**; 14:882–913.
519. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* **2005**; 353:988–998.
520. Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Hematol* **2021**; 100:1603–1620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33846857>.
521. Kern WV, Weber S, Dettenkofer M, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: Data from a surveillance program in 8755 patients receiving high-dose chemotherapy for hematologic malignancies between 2009 and 2014. *J Infect* **2018**; 77:68–74.
522. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2017**; 65:1819–1828.
523. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Intercontinental study on pre-engraftment and post-engraftment Gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: Risk factors and association with mortality. *J Infect* **2020**; 81:882–894.
524. Herrera F, Laborde A, Jordán R, Berrueto L, Rocca Rossi I, Valledor A, Lambert S, Pereyra M, Nenna A, Dictar M, Costantini P, Benso J, Carena A, Gonzalez Ibañez M, Eusebio M, Baldoni N, Lovano F, Barcán L, Tula L, Racioppi A, Luck M, Pasterán F, Corso A, TDTAG for the S of B in C and SCT. Current Epidemiology of Bacteremia in Patients with Hematological Malignancies and Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Impact of Antibiotic Resistance on Survival. In: ECCMID. 2021.
525. Hakki M, Humphries RM, Hemarajata P, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2019**; 68:2045–2052.
526. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in hematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* **2018**; 76:20–37.
527. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* **2005**; 353:977–987.

528. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* **2014**; *69*:13–25.
529. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer Med* **2019**; *8*:4536–4546.
530. Owattanapanich W, Chayakulkeeree M. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* **2019**; *24*:362–368.
531. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* **2020**; *71*:226–236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31676904>.
532. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **2019**; *20*:1760–1772.
533. Mohyuddin GR, Aziz M, McClune B, Abdallah A-O, Qazilbash M. Antibiotic prophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* **2020**; *104*:420–426.
534. Chai KL, Wong J, Weinkove R, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* **2023**; *7*:20–31.
535. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, et al. Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol* **2014**; *93*:302–308.
536. Verlinden A, Schroyens WA, Gadisseur AP. Clinical and microbiological impact of long-term discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in haematological patients with prolonged profound neutropenia. *Eur. J. Haematol.* 2021; *107*:377–379.
537. Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Reinwald M, Hofmann W-K, Klein SA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without fluconazole and fluoroquinolone prophylaxis. *Ann Hematol* **2016**; *95*:287–293.
538. Clerici D, Galli L, Greco R, et al. Levofloxacin prophylaxis vs no prophylaxis in neutropenic patients within an endemic country for carbapenem-resistant GNB. *Blood Adv* **2022**;
539. Red WHONET Argentina. Resistencia a los antimicrobianos en aislamientos de origen comunitario. 2021. <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/12/Datos-resistencia-comunitarios-2021.pdf>.
540. Red WHONET Argentina. Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos. <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/11/Vigilancia-Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Red-WHONET-Argentina-Tendencia-2010-2021.pdf>.
541. Tang J-L, Kung H-C, Lei W-C, et al. High Incidences of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Chemotherapy without Systemic Antifungal Prophylaxis: A Prospective Observational Study in Taiwan. *PLoS One* **2015**; *10*:e0128410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061179>.
542. Sun Y, Meng F, Han M, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* **2015**; *21*:1117–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840339>.

543. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis* **2013**; 15:233–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432974>.
544. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:358–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170942>.
545. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* **1999**; 28:1071–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10452637>.
546. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* **2009**; 115:4745–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634156>.
547. Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* **2015**; 61:324–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870323>.
548. Miceli MH, Churay T, Braun T, Kauffman CA, Couriel DR. Risk Factors and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Mycopathologia* **2017**; 182:495–504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124219>.
549. Moran C, Grussemeyer CA, Spalding JR, Benjamin DK, Reed SD. Comparison of costs, length of stay, and mortality associated with *Candida glabrata* and *Candida albicans* bloodstream infections. *Am J Infect Control* **2010**; 38:78–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836856>.
550. Krueger KP, Nelson AC. Economic considerations in the treatment of invasive aspergillosis: a review of voriconazole pharmacoeconomic studies. *Clinicoecon Outcomes Res* **2009**; 1:35–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935305>.
551. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis. *Med Mycol* **2013**; 51:128–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22680976>.
552. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. The economic costs to United States hospitals of invasive fungal infections in transplant patients. *Am J Infect Control* **2011**; 39:e15–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961657>.
553. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv* **2019**; 3:4043–4049. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31816059>.
554. Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. *Eur J Haematol* **2018**; 100:325–334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29285806>.
555. Varughese T, Taur Y, Cohen N, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis* **2018**; 67:687–692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509845>.
556. Douglas AP, Slavin MA. Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2016**; 14:1165–1177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27710140>.
557. Pechlivanoglou P, De Vries R, Daenen SMGJ, Postma MJ. Cost benefit and cost effectiveness of antifungal prophylaxis in immunocompromised patients treated for haematological malignancies: reviewing the available evidence. *Pharmacoeconomics* **2011**; 29:737–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657801>.

558. Dranitsaris G, Khoury H. Posaconazole versus fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal infections in patients undergoing intensive cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia or myelodysplasia: a cost effectiveness analysis. *Support Care Cancer* **2011**; 19:1807–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972589>.
559. O’Sullivan AK, Weinstein MC, Pandya A, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. *Am J Health Syst Pharm* **2012**; 69:149–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215361>.
560. Heimann SM, Cornely OA, Vehreschild MJGT, et al. Treatment cost development of patients undergoing remission induction chemotherapy: a pharmaco-economic analysis before and after introduction of posaconazole prophylaxis. *Mycoses* **2014**; 57:90–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790060>.
561. Sung AH, Marcella SW, Xie Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States. *J Med Econ* **2015**; 18:341–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524741>.
562. Chan TSY, Marcella SW, Gill H, Hwang Y-Y, Kwong Y-L. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal diseases in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a cost-effectiveness analysis in an Asian teaching hospital. *J Med Econ* **2016**; 19:77–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366612>.
563. Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, et al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* **2016**; 60:376–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525782>.
564. Busca A, Lessi F, Verga L, et al. SEIFEM 2010-E: economic evaluation of posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving induction chemotherapy. *Leuk Lymphoma* **2017**; 58:2859–2864. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28508692>.
565. Cámara R, Gozalbo I, Jurado M, Sanz J, Aragón B, Grau S. Cost-Effectiveness of Posaconazole Tablets for Invasive Fungal Infections Prevention in Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Patients in Spain. *Adv Ther* **2017**; 34:2104–2119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28808915>.
566. Tuon FFB, Lino Florencio K, da Cunha CA, Lopes Rocha JL. Cost-effectiveness of posaconazole in private and public Brazilian hospitals. *Rev Iberoam Micol* **2018**; 35:63–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605496>.
567. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* **1999**; 93:3654–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10339471>.
568. Drew R. Potential role of aerosolized amphotericin B formulations in the prevention and adjunctive treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* **2006**; 27 Suppl 1:36–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713192>.
569. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:1401–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419443>.
570. Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, Ash RC. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive Aspergillus infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* **1991**; 91:484–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951410>.
571. Riley DK, Pavia AT, Beatty PG, et al. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med* **1994**; 97:509–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985709>.
572. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* **1992**; 165:891–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569339>.

573. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* **1999**; 23:163–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197802>.
574. Cornely OA, Leguay T, Maertens J, et al. Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. *J Antimicrob Chemother* **2017**; 72:2359–2367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28575414>.
575. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* **1993**; 118:495–503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442620>.
576. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **1992**; 326:845–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1542320>.
577. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:331–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064252>.
578. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* **1995**; 171:1545–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769290>.
579. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* **2002**; 94:3230–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115356>.
580. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* **2007**; 25:5471–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909198>.
581. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* **2000**; 96:2055–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979947>.
582. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* **1998**; 77:246–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715729>.
583. MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, Weisdorf DJ. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med* **2002**; 112:369–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904111>.
584. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* **2015**; 15:128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887385>.
585. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:250–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064240>.

586. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* **2003**; 138:705–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729424>.
587. Siwek GT, Pfaller MA, Polgreen PM, et al. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2006**; 55:209–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626917>.
588. Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. *Haematologica* **2010**; 95:996–1003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007135>.
589. Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect* **2007**; 55:445–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822770>.
590. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **2010**; 116:5111–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826719>.
591. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* **2011**; 155:318–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880032>.
592. Hicheri Y, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole. *Clin Microbiol Infect* **2012**; 18 Suppl 2:1–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409648>.
593. Rodríguez-Veiga R, Montesinos P, Boluda B, et al. Incidence and outcome of invasive fungal disease after front-line intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia: impact of antifungal prophylaxis. *Ann Hematol* **2019**; 98:2081–2088. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31240471>.
594. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **2007**; 356:335–47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251530>.
595. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Clin Ther* **2017**; 39:359–367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28161120>.
596. Vehreschild JJ, Rüping MJGT, Wisplinghoff H, et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:1466–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410061>.
597. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis* **2012**; 55:1515–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955439>.
598. Shen Y, Huang X-J, Wang J-X, et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2013**; 51:738–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924680>.
599. Dellacasa CM, Busca A, Audisio E, et al. Prevention of invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukaemia: results of a single centre retrospective observational study with the use of posaconazole versus conventional mould-active azoles. *J Chemother* **2014**; 26:315–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075616>.
600. Kung H-C, Johnson MD, Drew RH, Saha-Chaudhuri P, Perfect JR. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study. *Cancer Med* **2014**; 3:667–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644249>.

601. Cho S-Y, Lee D-G, Choi S-M, et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses* **2015**; 58:565–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214656>.
602. Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* **2016**; 96:175–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880378>.
603. Tormo M, Pérez-Martínez A, Calabuig M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections with posaconazole or itraconazole in patients with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndromes undergoing intensive cytotoxic chemotherapy: A real-world comparison. *Mycoses* **2018**; 61:206–212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29125660>.
604. Copley MS, Waldron M, Athans V, et al. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: A retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* **2020**; 55:105886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31926286>.
605. Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**; 55:5732–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930891>.
606. Campoli P, Perlin DS, Kristof AS, White TC, Filler SG, Sheppard DC. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. *J Infect Dis* **2013**; 208:1717–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908482>.
607. Busca A, Candoni A, Audisio E, et al. Long-Lasting Protective Effect of Posaconazole Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **2016**; 22:2214–2219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27667012>.
608. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* **2016**; 71:718–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612870>.
609. Hachem R, Assaf A, Numan Y, 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* **2017**; 50:384–388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694233>.
610. Tang L, Yang X-F, Qiao M, et al. Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: A retrospective study. *J Mycol Med* **2018**; 28:379–383. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29673771>.
611. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract* **2019**; 25:398–403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30319061>.
612. Rausch CR, DiPippo AJ, Jiang Y, et al. Comparison of Mold Active Triazoles as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecularly Targeted Therapies. *Clin Infect Dis* **2022**; 75:1503–1510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35325094>.
613. van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1407–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546073>.
614. Huang X, Chen H, Han M, et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* **2012**; 18:1509–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469884>.

615. Hirata Y, Yokote T, Kobayashi K, et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* **2010**; 51:853–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214445>.
616. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:143–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377679>.
617. Herrera F, Bues F, Rojas R, Torres D, Temporiti E, Rearte A, Relloso S, Carena A, Poletta F BP. Break-through invasive fungal infections in high-risk oncohematological patients with different primary antifungal prophylaxis strategies. In: 31st. ECCMID. 2021:Abst# 01017.
618. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* **2000**; 89:1611–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013378>.
619. Ziakas PD, Kourbeti IS, Voulgarelis M, Mylonakis E. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* **2010**; 32:2316–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353103>.
620. Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther* **2014**; 36:292–306.e1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439393>.
621. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* **2012**; 106:1626–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568999>.
622. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* **2013**; 92:831–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455400>.
623. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:5026–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786600>.
624. Beyda ND, John J, Kilic A, Alam MJ, Lasco TM, Garey KW. FKS mutant *Candida glabrata*: risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Clin Infect Dis* **2014**; 59:819–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879785>.
625. Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis* **2017**; 64:1619–1621. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199491>.
626. Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:410–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035021>.
627. Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, Rogers PD. Isavuconazole: Pharmacology, Pharmacodynamics, and Current Clinical Experience with a New Triazole Antifungal Agent. *Pharmacotherapy* **2015**; 35:1037–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598096>.
628. Brüggemann RJM, Alffenaar J-WC, Blijlevens NMA, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1441–58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361301>.
629. Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* **2012**; 55:290–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126626>.

630. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A drug-drug interaction study. *Transpl Infect Dis* **2019**; 21:e13007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295407>.
631. Abbas HA, Alfayez M, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Daver N. Midostaurin In Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review And Patient Selection. *Cancer Manag Res* **2019**; 11:8817–8828. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31632141>.
632. Tollkuci E. Isavuconazole therapy in an FLT3 mutated acute myeloid leukemia patient receiving midostaurin: A case report. *J Oncol Pharm Pract* **2019**; 25:987–989. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558838>.
633. Herrera F, Rojas R, Cazap N, Bonvehí P, Temporiti E QM. Tratamiento con isavuconazol en pacientes que reciben midostaurina por Leucemia mieloblástica aguda con mutación FLT3: una coadministración posible. In: XXI Congreso SADI. 2021: Abst# 214.
634. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and Posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. *Eur J Med Res* **2011**; 16:139–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486727>.
635. Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs* **2011**; 71:2405–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22141384>.
636. Thompson GR, Lewis JS. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2010**; 6:83–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19947892>.
637. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* **2011**; 86:805–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803962>.
638. Eiden C, Meniane JC, Peyrière H, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2012**; 31:161–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21611869>.
639. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* **2008**; 21:580–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978525>.
640. Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:1793–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223632>.
641. Brüggemann RJM, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* **2008**; 30:403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641555>.
642. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61:17–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999982>.
643. Tang LA, Marini BL, Benitez L, et al. Risk factors for subtherapeutic levels of posaconazole tablet. *J Antimicrob Chemother* **2017**; 72:2902–2905. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091205>.
644. Risum M, Vestergaard M-B, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic Drug Monitoring of Isavuconazole: Serum Concentration Variability and Success Rates for Reaching Target in Comparison with Voriconazole. *Antibiot (Basel, Switzerland)* **2021**; 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33922419>.
645. Kovanda LL, Marty FM, Maertens J, et al. Impact of Mucositis on Absorption and Systemic Drug Exposure of Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother* **2017**; 61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28289034>.
646. Furfaro E, Signori A, Di Grazia C, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother* **2019**; 74:2341–2346. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31119272>.

647. Höhl R, Bertram R, Kinzig M, et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: A monocentric retrospective analysis. *Mycoses* **2022**; 65:747–752. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35535740>.
648. Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C. Changing Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Fungi* **2021**; 7:848. <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/10/848>.
649. Wang J, Zhou M, Xu J-Y, Zhou R-F, Chen B, Wan Y. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw open* **2020**; 3:e2017652.
650. Liu M, Li Y, Zhang Y, et al. Secondary Antifungal Prophylaxis in Hematological Malignancy Patients with Previous Invasive Fungal Disease: A Retrospective Analysis. *PLoS One* **2014**; 9:e115461. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0115461>.
651. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant* **2011**; 46:709–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661235>. Accessed 21 January 2013.
652. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Ann Hematol* **2014**; 93:1449–1456.
653. Liu M, Li Y, Zhao X, et al. Caspofungin as secondary antifungal prophylaxis and subsequent maintenance antifungal prophylaxis therapy in hematological malignancy patients. *Int J Clin Exp Med* **2015**; 8:11794–11802.
654. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **1998**; 26:1098–1103.
655. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* **2006**; 42:1584–1591.
656. Grigg A, Slavin M. Minimizing the risk of recurrent or progressive invasive mold infections during stem cell transplantation or further intensive chemotherapy. *Transpl Infect Dis* **2008**; 10:3–12. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3062.2007.00259.x>.
657. Robertson MJ, Larson RA. Recurrent fungal pneumonias in patients with acute nonlymphocytic leukemia undergoing multiple courses of intensive chemotherapy. *Am J Med* **1988**; 84:233–239.
658. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Cornely OA, Ljungman P, Einsele H. Voriconazole as secondary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011; 96:e9-10; author reply e11.
659. Cornely OA, Böhme A, Reichert D, et al. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61:939–946.
660. de Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P, et al. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant* **2007**; 40:245–249.
661. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* **2004**; 10:494–503.

662. Pfizer. Vfend U.S. Physician prescribing information. New York. 2011. <https://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=618>.
663. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the Eur. Blood **2006**; 108:2928–2936.
664. Vehreschild JJ, Sieniawski M, Reuter S, et al. Efficacy of caspofungin and itraconazole as secondary antifungal prophylaxis: analysis of data from a multinational case registry. *Int J Antimicrob Agents* **2009**; 34:446–450.
665. Georgiadou SP, Lewis RE, Best L, Torres HA, Champlin RE, Kontoyiannis DP. The impact of prior invasive mold infections in leukemia patients who undergo allo-SCT in the era of triazole-based secondary prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* **2013**; 48:141–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22635244>.
666. Kikuchi M, Nakasone H, Mitani K, et al. Retrospective assessment of secondary prophylaxis for invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients and identification of risk factors for relapse of fungal disease. *Scand J Infect Dis* **2013**; 45:531–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23565772>.
667. Pepeler MS, Yildiz □, Yegin ZA, et al. Secondary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive fungal infection. *J Infect Dev Ctries* **2018**; 12:799–805.
668. Song A, Yang D-L, Huang Y, et al. Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancies in a tertiary medical center. *Int J Hematol* **2010**; 92:725–731.
669. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* **2010**; 95:1762–1768.
670. Liu Q, Lin R, Sun J, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant* **2014**; 20:1198–1203.
671. Gao L, Sun Y, Meng F, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *J Hematol Oncol* **2016**; 9:97.
672. Nucci M, Shoham S, Abdala E, et al. Outcomes of patients with invasive fusariosis who undergo further immunosuppressive treatments, is there a role for secondary prophylaxis? *Mycoses* **2019**; 62:413–417. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30720902>.
673. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2016**; 63:e1–e60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365388>.
674. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* **2009**; 15:1143–238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747629>.
675. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi 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* **2014**; 20:1080–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582783>.
676. Teh BW, Yeoh DK, Haeusler GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in hematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021. *Intern Med J* **2021**; 51 Suppl 7:67–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34937140>.

677. Ramos JT, Romero CA, Belda S, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Rev Esp Quimioter Publ Of la Soc Esp Quimioter* **2019**; 32:410–425.
678. Kamaluddin M, McNally P, Breatnach F, et al. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr* **2001**; 90:1204–1207.
679. Lipp H-P. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. *Br J Clin Pharmacol* **2010**; 70:471–480.
680. Teusink AC, Ragucci D, Shatat IF, Kalpatthi R. Potentiation of vincristine toxicity with concomitant fluconazole prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* **2012**; 29:62–67.
681. Vanier KL, Mattiussi AJ, Johnston DL. Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **2003**; 25:403–404.
682. Dixon KS, Hassoun A. Pseudotumor cerebri due to the potentiation of all-trans retinoic acid by voriconazole. *J Am Pharm Assoc (2003)* **2010**; 50:742–744.
683. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. *GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). Anticancer Res* **1996**; 16:2083–2088.
684. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* **2004**; 103:1557–1559.
685. Upton A, McCune JS, Kirby KA, et al. Fluconazole coadministration concurrent with cyclophosphamide conditioning may reduce regimen-related toxicity postmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* **2007**; 13:760–764.
686. Herrera F, Salgueira C, Costantini P, Jordán R. [Primary antifungal prophylaxis in oncohematological patients: who, when, and with what?]. *Medicina (B Aires)* **2021**; 81:438–451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34137706>.
687. Lindsay J, Teh BW, Micklethwaite K, Slavin M. Azole antifungals and new targeted therapies for hematological malignancy. *Curr Opin Infect Dis* **2019**; 32:538–545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31688198>.
688. Stemler J, Koehler P, Maurer C, Müller C, Cornely OA. Antifungal prophylaxis and novel drugs in acute myeloid leukemia: the midostaurin and posaconazole dilemma. *Ann Hematol* **2020**; 99:1429–1440. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32514626>.
689. Krüger W, Stockschröder M, Sobottka I, et al. Antimycotic therapy with liposomal amphotericin-B for patients undergoing bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* **1997**; 24:491–499.
690. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **2004**; 33:943–948.
691. Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M. Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother* **2011**; 23:17–23.
692. Ye P, Pei R, Hu Y, et al. Posaconazole oral suspension for secondary antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients: a retrospective study. *BMC Infect Dis* **2022**; 22:465. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35570276>.
693. Scott SA, Perry C, Mahmoudjafari Z, et al. Incidence of breakthrough fungal infections on isavuconazole prophylaxis compared to posaconazole and voriconazole. *Transpl Infect Dis* **2023**; e14045. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36856447>.

694. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* **2023**; :version 2, 2023 . [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)
695. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* **1983**;99:773–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6359995>.
696. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* **1980**; 142:338–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6255035>.
697. Westheim AI, Tenser RB, Marks JG. Acyclovir resistance in a patient with chronic mucocutaneous herpes simplex infection. *J Am Acad Dermatol* **1987**; 17:875–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/2824577>.
698. Aribi AI-Zoobae FW, Yee Shen L, Veettil SK, Gopinath D, Maharajan MK, Menon RK. Antiviral Agents for the Prevention and Treatment of Herpes Simplex Virus Type-I Infection in Clinical Oncology: A Network Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* **2020**; 17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33265920>.
699. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* **2006**; 107:1800–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16282339>.
700. Elad S, Ranna V, Ariyawardana A, et al. A systematic review of oral herpetic viral infections in cancer patients: commonly used outcome measures and interventions. *Support Care Cancer* **2017**; 25:687– 700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27853930>.
701. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* **2009**; 45:3131–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/19796930>.
702. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and be. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* **2001**; :392–421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/11722995>.
703. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2009**; 44:471–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861981>.
704. Chakrabarti S, Pillay D, Ratcliffe D, Cane PA, Collingham KE, Milligan DW. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance. *J Infect Dis* **2000**; 181:2055–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837192>.
705. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF, Shahani LR, Jang Y, Champlin RE, Mulanovich VE. Delay of alternative antiviral therapy and poor outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in recipients of allogeneic stem cell transplant - a retrospective study. *Transpl Int* **2018**; 31:639–648. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464765>.
706. Anton-Vazquez V, Mehra V, Mbisa JL, et al. Challenges of aciclovir-resistant HSV infection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Clin Virol* **2020**; 128:104421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/32417677>.
707. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* **2007**; 196:266–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570114>.

708. Kim DH, Kumar D, Messner HA, et al. Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* **2008**; 22:770–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707605>.
709. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV,VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* **2009**; 43:757–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043458>.
710. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* **2020**; 71:e125–e134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31677266>.
711. Lachiewicz AM, Srinivas ML. Varicella-zoster virus post-exposure management and prophylaxis: A review. *Prev Med reports* **2019**; 16:101016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31890472>.
712. Weinstock DM, Boeckh M, Sepkowitz KA. Postexposure prophylaxis against varicella zoster virus infection among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* **2006**; 12:1096–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084374>.
713. Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* **2007**; 110:3071–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515400>.
714. Truong Q, Veltri L, Kanate AS, et al. Impact of the duration of antiviral prophylaxis on rates of varicella-zoster virus reactivation disease in autologous hematopoietic cell transplantation recipients. *Ann Hematol* **2014**; 93:677–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24097085>.
715. Fei N, Shah N, Cumpston A, et al. Low-Dose Acyclovir Prophylaxis for Varicella zoster Reactivation in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Clin Hematol Int* **2019**; 1:101–104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34595417>.
716. Oshima K, Takahashi T, Mori T, et al. One-year low-dose valacyclovir as prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis* **2010**; 12:421–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626711>.
717. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* **2008**; 83:472–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266207>.
718. Lee CJ, Savani BN, Ljungman P. Varicella Zoster Virus Reactivation in Adult Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation: How Do We Best Protect Our Patients? *Biol Blood Marrow Transplant* **2018**; 24:1783–1787. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653205>.
719. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Socie. *Ann Hematol* **2021**; 100:321–336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33079221>.
720. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* **2009**; 115:229–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090004>.
721. Muchtar E, Gertz MA, Magen H. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. *Eur J Haematol* **2016**; 96:564–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26893241>.

722. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol* **2022**; 9:e143–e161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35114152>.
723. Kaiser M, Beksaç M, Gulbrandsen N, et al. Adverse event management in the TOURMALINE-MM3 study of post-transplant ixazomib maintenance in multiple myeloma. *Ann Hematol* **2020**; 99:1793–1804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32613281>.
724. Adler D, Chenivresse C, Similowski T, Soccacal PM. [Pneumocystis pneumonia in patients with immunosuppression other than HIV infection]. *Rev Med Suisse* **2008**; 4:2525–6, 2528–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127897>.
725. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* **2007**; 82:1052–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803871>.
726. Magne D, Angoulvant A, Botterel F, et al. Pneumocystosis: a network survey in the Paris area 2003–2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2011**; 30:673–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229281>.
727. Liu Y, Su L, Jiang S-J, Qu H. Risk factors for mortality from pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in non-HIV patients: a meta-analysis. *Oncotarget* **2017**; 8:59729–59739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938676>.
728. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother* **2021**; 22:1579–1592. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33870843>.
729. Obeid KM, Aguilar J, Szpunar S, et al. Risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with lymphoproliferative disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **2012**; 12:66–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000698>.
730. Worth LJ, Dooley MJ, Seymour JF, Mileshkin L, Slavin MA, Thursky KA. An analysis of the utilisation of chemoprophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with malignancy receiving corticosteroid therapy at a cancer hospital. *Br J Cancer* **2005**; 92:867–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726101>.
731. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother* **2016**; 50:673–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27242349>.
732. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane database Syst Rev* **2014**; 2014:CD005590. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269391>.
733. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* **2012**; 10:1412–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138169>.
734. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®): Prevention and treatment of cancer-related infections version 1.2021—July 2, 2021. 2021;
735. A V. Profilaxis en pacientes con terapias antilinfocitarias y otras. Diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer. **2008**; :117–120.
736. Isidori A, Merli F, Angrilli F, Ferrara F, Alesiani F, Visani G. The incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia is not higher in patients receiving dose-dense therapy with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisolone and adequate Pneumocystis jirovecii pneumonia pro. *Leuk Lymphoma* **2011**; 52:148–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067442>.
737. Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS. High incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* **2010**; 51:797–801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367135>.

738. Zalmanovich A, Ben-Ami R, Rahav G, et al. Rituximab identified as an independent risk factor for severe PJP: A case-control study. *PLoS One* **2020**; 15:e0239042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32915907>.
739. Zalmanovich A, Ben-Ami R, Rahav G, et al. Healthcare-associated *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP) Infection in HIV-negative Adults: a Multicenter Study. *Isr Med Assoc J* **2021**; 23:312–317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34024049>.
740. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:1098–107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914999>.
741. Calderón EJ, Gutiérrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2010**; 8:683–701. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521896>.
742. Meije Y, Lizasoain M, García-Reyne A, et al. Emergence of cytomegalovirus disease in patients receiving temozolomide: report of two cases and literature review. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:e73-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455691>.
743. Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* **2010**; 51:1816–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919860>.
744. Echavarría I, Carrión Galindo JR, Corral J, et al. SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). *Clin Transl Oncol* **2022**; 24:724–732. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35230619>.
745. Mikulska M, Lanini S, Gudíol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* **2018**; 24 Suppl 2:S71–S82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447988>.
746. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* **2016**; 71:2379–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27550990>.
747. Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest* **2007**; 132:1305–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17934116>.
748. Mora, A. (2011). 13. PROFILAXIS DE PNEUMOCYSTIS JIROVECII Y TOXOPLASMA GONDII. Guías de recomendaciones 2011 Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Hematopoyéticas., 15(3), 197.
749. Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis pneumonia*. *Semin Respir Crit Care Med* **2011**; 32:775–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167405>.
750. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* **2016**; 71:2397–404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27550992>.
751. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Miles Prince H, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab\*. *Br J Haematol* **2006**; 132:3–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371014>.
752. Fily F, Lachkar S, Thiberville L, Favennec L, Caron F. *Pneumocystis jirovecii* colonization and infection among non HIV-infected patients. *Med Mal Infect* **2011**; 41:526–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864998>.
753. Wissmann G, Morilla R, Martín-Garrido I, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest* **2011**; 41:343–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21299548>.

754. Dunn KA, MacDonald T, Rodrigues GJ, et al. Antibiotic and antifungal use in pediatric leukemia and lymphoma patients are associated with increasing opportunistic pathogens and decreasing bacteria responsible for activities that enhance colonic defense. *Front Cell Infect Microbiol* **2022**; 12:924707. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35967843>.
755. Gardner JC, Courter JD, Dandoy CE, Davies SM, Teusink-Cross A. Safety and Efficacy of Prophylactic Levofloxacin in Pediatric and Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Transplant Cell Ther* **2022**; 28:167.e1-167.e5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34875405>.
756. Widjanto PH, Sumadiono S, Cloos J, Purwanto I, Sutaryo S, Veerman AJ. Randomized double blind trial of ciprofloxacin prophylaxis during induction treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia in the WK-ALL protocol in Indonesia. *J Blood Med* **2013**; 4:1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403504>.
757. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* **2013**; 32:e94-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080291>.
758. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2018**; 320:995-1004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30208456>.
759. Fisher BT, Alexander S, Dvorak CC, Zaoutis TE, Zerr DM, Sung L. Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* **2012**; 59:11-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102619>.
760. Otto WR, Green A. Antiviral Therapeutics in Pediatric Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* **2022**; 36:125-146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35168706>.
761. Jaiswal SR, Bhagwati G, Soni M, Thatai A, Aiyer H, Chakrabarti S. Prophylactic oseltamivir during major seasonal influenza H1N1 outbreak might reduce both H1N1 and associated pulmonary aspergillosis in children undergoing haploidentical transplantation. *Transpl Infect Dis* **2020**; 22:e13309. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383345>.
762. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido C de V. Vacunación Covid-19 en huéspedes inmunocomprometidos. Versión 2. 2021. <https://drive.google.com/file/d/1hUq51blpdMfUSzTPPzKrqehPzai8l6px/view>.
763. Khawaja F, Chemaly RF. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica* **2019**; 104:1322-1331. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31221784>.
764. Committee on Infectious Diseases AA of P, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Respiratory Syncytial Virus. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH E, ed. *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, 2021: 628-636. <https://doi.org/10.1542/9781610025782>.
765. Papanicolaou GA, Dvorak CC, Dadwal S, et al. Practice patterns and incidence of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Multicenter survey of transplant centers in the United States. *Transpl Infect Dis* **2020**; 22:e13283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267590>.
766. Lopez SMC, Michaels MG, Green M. Adenovirus infection in pediatric transplant recipients: are effective antiviral agents coming our way? *Curr Opin Organ Transplant* **2018**; 23:395-399. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846196>.
767. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Ma. *Rev Med Virol* **2018**; 28:e1980. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29663594>.

768. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clin Microbiol Infect* **2015**; 21:701–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882354>.
769. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* **2021**; 27:707–719. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34452721>.
770. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* **2018**; 2:2159–2175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154125>.
771. P Daukshus N, Cirincione A, Siver M, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prevention in Adolescent Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation. *J Pediatric Infect Dis Soc* **2022**; 11:337–340. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35472147>.
772. Enok Bonong PR, Zahreddine M, Buteau C, et al. Factors Associated with Post-Transplant Active Epstein-Barr Virus Infection and Lymphoproliferative Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* **2021**; 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33808928>.
773. Enok Bonong PR, Buteau C, Duval M, et al. Risk factors for post-transplant Epstein-Barr virus events in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Pediatr Transplant* **2021**; 25:e14052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34076939>.
774. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* **2016**; 101:803–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365460>.
775. Lindsay J, Yong MK, Greenwood M, et al. Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Med Virol* **2020**; 30:e2108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32301566>.
776. Beyar-Katz O, Bitterman R, Zuckerman T, Ofra Y, Yahav D, Paul M. Anti-herpesvirus prophylaxis, pre-emptive treatment or no treatment in adults undergoing allogeneic transplant for haematological disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* **2020**; 26:189–198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536817>.
777. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* **2019**; 104:2155–2163. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31467131>.
778. Nación. M de S. Lineamientos Técnicos. Introducción de la segunda dosis de vacuna contra la varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Argentina, **2021**; <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-introduccion-de-la-segunda-dosis-de-la-vacuna-contra-varicela>.
779. Committee on Infectious Diseases AA of P, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Varicella Zoster Virus Infections. In: *Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, 2021: 831–843. <https://doi.org/10.1542/9781610025782>.
780. Ruvinsky S, Taicz M, Pérez MG, et al. Varicella at ‘Casa Garrahan’, 2008-2013: Assessment of postexposure prophylaxis measures. *Arch Argent Pediatr* **2015**; 113:237–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25996322>.
781. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **2011**; 33:e1–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102354>.

782. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, et al. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in children with cancer. *J Pediatr* **2014**; 164:389–92.e1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252793>.
783. Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, Tambyah PA, Lye DC, De PP, Lin RTP, Chew KL, Yin M, Lee TH, Yilmaz M, Cakmak R, Alenazi TH, Arabi YM, Falcone M, Bassetti M, Righi E, Rogers BA, Kanj SS, Bhally H, Iredell J, Mendelson M, Boyles TH, Looke DFM, Runnegar NJ, Miyakis S, Walls G, Khamis MAI, Zikri A, Crowe A, Ingram PR, Daneman N, Griffin P, Athan E, Roberts L, Beatson SA, Peleg AY, Cottrell K, Bauer MJ, Tan E, Chaw K, Nimmo GR, Harris-Brown T, Harris PNA; MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e3842-e3850. doi: 10.1093/cid/ciaa1479. PMID: 33106863.
784. Akahoshi Y, Kimura S, Nakano H, Harada N, Kameda K, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Nakasone H, Kikuchi M, Yamazaki R, Kanda J, Kako S, Nishida J, Kanda Y. Significance of a positive Clostridium difficile toxin test after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2016 Jun;30(6):703-8. doi: 10.1111/ctr.12737. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27019071.
785. Barcán L, Ducatenzeiler L, Bangher MDC, Barcelona L, Cornistein W, Daciuk L, De Paula J, Desse J, Dictar M, Fernández-Canigia L, Nacinovich F, Scapellato P, Martínez JV; Sociedad Argentina de Infectología (SADI); Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE); Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas (SADEBAC); Asociación de Enfermeros en Control de Infecciones (ADECI); Grupo de Trabajo Epidemiología; Grupo de Trabajo Diagnóstico; Grupo de Trabajo Tratamiento; Grupo de Trabajo Trasplante de Microbiota Fecal; Grupo de Trabajo Poblaciones Especiales; Grupo de Trabajo Control de Infecciones. Recomendaciones intersociedades para diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por Clostridioides difficile [Intersociety guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridioides difficile infections]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 1:1-32. Spanish. PMID: 31961792.
786. Madsen ML, Due H, Ejlskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Sep;84(3):471-485. doi: 10.1007/s00280-019-03884-5. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31214762; PMCID: PMC6682573.
787. Cornely OA, Vehreschild MJGT, Adomakoh N, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: EXTEND study subgroup analyses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38:1187–1194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911926>.
788. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:281–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321770>.