



Protocolo

**Neutropenia febril
prolongada
Papel de los nuevos
antifúngicos**

Hospital Donostia

27

**NEUTROPENIA FEBRIL
PROLONGADA
PAPEL DE LOS NUEVOS ANTIFÚNGICOS**

ÍNDICE

Introducción	4
Diseño de los estudios	5
Resultados	8
Conclusiones. Comentarios	12
Propuesta terapéutica	13
Bibliografía	14

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas en el paciente hematológico son un hecho frecuente, muchas de ellas en el contexto de una neutropenia por la enfermedad de base o inducidas por el tratamiento quimioterápico. El manejo de esta situación, la neutropenia febril, ha sido recientemente revisado y actualizado en nuestro servicio en cuanto a las medidas encaminadas a prevenirlas y al tratamiento antimicrobiano que deben recibir.

En una parte de estos enfermos, a pesar del tratamiento antibiótico instaurado, la fiebre persiste más allá de 3 a 5 días. En este escenario, el riesgo de una infección fúngica justifica el empleo de antifúngicos de forma empírica. Hasta hace bien poco, la elección del fármaco a añadir al tratamiento se centraba entre las diversas formas de anfotericina existentes (deoxicolato o en diversas formulaciones lipídicas), pero recientemente se han publicado trabajos extensos que valoran nuevos antifúngicos como alternativa a la anfotericina B.

El motivo de esta revisión es analizar los resultados del tratamiento de la neutropenia febril prolongada con los nuevos antifúngicos disponibles en cuanto a eficacia, seguridad, coste económico, y de todo ello proponer unas pautas de actuación que se puedan aplicar a la mayoría de los enfermos de nuestra unidad.

Para la selección de los artículos a realizar se han utilizado archivos personales, Up to Date, y se han realizado búsquedas bibliográficas en Pub Med generales y bajo términos "MESH" (neutropenia, fever, antifungal therapy), limitando la búsqueda finalmente a trabajos randomizados y controlados.

Ya que en nuestro servicio los pacientes reciben por regla general profilaxis antifúngica con fluconazol, no se han incluido en esta revisión aquellos trabajos en los que se compara dicho fármaco. En lo referente a las diversas formulaciones disponibles de anfotericina, se han analizado los trabajos en los que se utilizó anfotericina B deoxicolato (ANFB), anfotericina B en complejo lipídico (ACL), y la anfotericina liposomal (AMB), por ser las tres presentaciones generalmente disponibles en nuestro centro. Como nuevos antifúngicos utilizados en la neutropenia febril prolongada (NF), y que en un trabajo randomizado se han comparado a alguna forma de anfotericina, se han identificado el itraconazol, el voriconazol y la caspofungina.

Finalmente, la revisión se ha centrado en el análisis de cinco trabajos. Cuatro de ellos estaban enfocados en la eficacia de anfotericina en diversas formulaciones¹, o frente a itraconazol³, voriconazol⁴ o caspofungina⁵, y uno de ellos en el análisis de la seguridad entre dos formulaciones diferentes de anfotericina en formulación lipídica². La correspondencia que ha suscitado la publicación de estos trabajos ha sido numerosa y muchos de ellos se han acompañado de editoriales que también se han analizado.

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Todos los trabajos son estudios prospectivos y multicéntricos en varios hospitales de EEUU^{1,2} o internacionales³⁻⁵. Asignan enfermos (ver **tabla 1**) en situación de NF postquimioterapia (neutrofilos < 500/microL) de 3 a 5 días de duración, a recibir dos antifúngicos endovenosos en formato doble ciego^{1,2,5}, o anfotericina endovenosa frente a un azol en principio endovenoso pero que se podía continuar por vía oral^{3,4}, algunos de ellos excluyendo a pacientes en edad pediátrica³⁻⁵, tratados con antibioterapia según el protocolo de cada centro, y sin infección fúngica invasiva.

Tabla 1. Pacientes incluidos			
	Edad (años)	Neutrofilos (/microL)	AB previos (días)
ANFB vs AMB ¹	2	<500	5
ACL vs AMB ²	2	<500	3
Itra vs ANFB ³	18	<500	3
Vori vs AMB ⁴	12	<500	4
Caspo vs AMB ⁵	16	<500	4

La **randomización** fue central y se **estratificó** de diferente forma en cada trabajo, según variables como el centro en todos los casos, la utilización o no de profilaxis antifúngica^{4,5} (la utilización y el agente eran de libre elección), el riesgo de infección fúngica^{1,4,5} (eran de riesgo alto los Alo-Transplante de Progenitores Hematopoyéticos o Alo-TPH y las leucemias agudas en recaída), la utilización de antifúngicos en episodios de NF previa¹ o el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos².

Fueron **motivo de exclusión** presentar una infección fúngica invasiva. En todos los trabajos se excluyeron los pacientes que presentaban diversos grados de hepatopatía (alteración de transaminasas, bilirrubina o fosfatasa alcalina), afectación con insuficiencia renal, datos de presentar una infección bacteriana activa como responsable de la fiebre, o en caso de que se considerase como insuficiente en tratamiento antibiótico que recibían. El trabajo que compara ANFB y AMB excluyó aquellos pacientes que habían recibido antifúngicos en episodios de NF previos. No se incluyeron pacientes que recibían ciclosporina A cuando se compararon caspofungina y AMB⁵, a pesar de que la NF era en el contexto de un Alo-TPH en dicho trabajo en el 7% de los pacientes; con posterioridad, se ha reportado la seguridad del uso conjunto de ambos fármacos⁷. En este mismo trabajo se excluyeron los pacientes que debían recibir Rifampicina, o con un Karnofski <30. Los pacientes sometidos a Alo-TPH, o VIH positivos no se incluyeron en el trabajo que valoró itraconazol³. Los pacientes con una esperanza de vida inferior a 2 semanas se excluyeron en la comparación directa entre las anfotericinas en formulación lipídica².

Las **dosis administradas** en cada estudio, así como las **modificaciones** al alza (ante empeoramiento clínico o infección fúngica) o a la baja (por toxicidad atribuida al fármaco) se exponen en la **tabla 2**. En general, AMB se inició a dosis de 3 mg/kg/día, con posible modificación posterior en la dosis, excepto en el trabajo que comparó ambas anfotericinas lipídicas en el que se establecieron tres grupos de dosis fijas, dos de ellos con dosis de 3 y 5 mg/kg/día de AMB en un estudio encaminado a valorar la seguridad de ambos frente a ACL a 5 mg/kg/día. La dosis de ANFB varió, y ha sido motivo de comentario la dosis inicial de

0.6 mg/kg/día utilizada en algún trabajo, valorada por algunos como baja⁸, y defendida por los autores como reflejo de la práctica en numerosos hospitales y argumentando como prevista la escalada de dosis si así lo indicaba la situación del paciente⁹. Los trabajos que examinaron el valor de los azoles eran abiertos y se podía cambiar la vía de administración a oral en caso de que el paciente lo tolerase. Para estos, así como para caspofungina, se destaca en la **tabla 2** la dosis diaria tras la de carga inicial, que fue mayor, tal y como se recomienda en ficha técnica.

Tabla 2. Dosis y duración del antifúngico.				
	Dosis*	↑ dosis*	↓ dosis*	Duración hasta
ANFB vs AMB ¹	0,6 3	0,9-1,2 4,5-6	0,3 1,5	Neu>1.500
ACL vs AMB ²	5 3 ó 5			Neu>500 + 3días
Itra vs ANFB ³	200mg/12h** 0,7-1			Neu>500 y afebril
Vori vs AMB ⁴	3 cada 12h*** 3	4 cada 12h 6	1,5	Neu>250 + 3días
Caspo vs AMB ⁵	50 mg/día 3	70mg/día 6		Neu>500 + 3días

* dosis en mg/kg/día si no se especifica

** Itraconazol podía administrarse vía oral a 400 mg/día desde el 7º día

*** Voriconazol podía administrarse vía oral a 200 mg/12h desde el 4º día

En general, **el tratamiento se mantiene** varios días tras la recuperación granulocitaria. En aquellos casos en los que durante el estudio se demostró algún tipo de infección fúngica, éste se prolongó hasta la resolución de la clínica y la radiología.

Los trabajos valoraron como **primer objetivo la eficacia**^{1,3-5} y se diseñaron como estudios de equivalencia, excepto el trabajo entre formulaciones lipídicas², cuyo primer objetivo fue la incidencia de reacciones en relación a la infusión. La no inferioridad o equivalencia se demostraba si la diferencia entre las tasas de respuesta entre los dos grupos no era mayor a un 10% (intervalo de confianza de -10 a +10)^{1,4,5} o a un 15% en la comparación entre itraconazol y ANFB³. Este detalle fue importante, como veremos más adelante, en las conclusiones del trabajo que valoró el voriconazol. Se analizaron los pacientes por **intención de tratamiento modificado**; es decir, los randomizados y que recibieron una dosis del fármaco^{1,4,5}, o tres días del mismo³.

Tres de estos trabajos fueron publicados por el grupo de Walsh^{1,4,5}, quien aplica un diseño similar a los mismos, definiendo como objetivo principal la combinación de cinco variables, que además valora luego por separado como objetivos secundarios. El trabajo de Itraconazol frente a ANFB³ definió como objetivo principal la eficacia con criterios diferentes (se consideró la respuesta como favorable cuando un paciente quedaba afebril y se recuperaba de la neutropenia y se consideraron fallos al tratamiento cuando se documentaba una IF invasiva, el paciente moría durante el tratamiento o antes de tres días de finalizarlo, no quedaba afebril con la recuperación medular o tras 28 días, se cambiaba el tratamiento por persistir la fiebre o se suspendía el tratamiento por intolerancia), pero también incluyó como análisis adicional el éxito por los criterios de Walsh.

Según este autor, el **tratamiento se consideró exitoso** si se cumplía un objetivo compuesto de cinco criterios:

- 1) no se desarrollaba una infección fúngica en "brecha" (la que aparece tras el segundo día de tratamiento).
- 2) estar vivo a los 7 días de finalizar el antifúngico.
- 3) no suspender prematuramente el tratamiento por toxicidad o intolerancia.
- 4) resolución de la fiebre durante la neutropenia.
- 5) tratamiento exitoso de una infección fúngica basal (aquella que aparece hasta el segundo día de tratamiento).

Este objetivo compuesto ha sido criticado como método de valorar la eficacia del tratamiento, bien porque en esta situación los pacientes pueden permanecer febriles sin que se deba a un hongo o morir por otras causas o porque la suspensión por toxicidad no es una medida real de la eficacia de un fármaco. La ausencia de infección fúngica en brecha se ha considerado como un buen indicativo de la actividad del fármaco y algunos autores proponen esta variable como la más importante ya que las infecciones fúngicas basales, aquellas que se diagnostican antes del tercer día, podrían estar presentes antes del inicio del antifúngico y no relacionarse con fallo del tratamiento. Con todo, es de destacar que si bien complejo, el análisis por este objetivo compuesto ha sido utilizado en los cuatro trabajos¹⁰.

En todos los trabajos también se analizaron de forma prospectiva variables de seguridad de administración de los fármacos, (efectos secundarios clínicos relacionados con la infusión del fármaco o analíticos entre los grupos de tratamientos), y se valoraron estadísticamente las diferencias entre ellos.

RESULTADOS

El número de pacientes incluidos en los estudios globalmente es de 3.247 pacientes. El trabajo menos numeroso corresponde a la comparación sobre la seguridad entre anfotericinas lipídicas. Los trabajos que analizaron la eficacia entre dos tratamientos incluyen un gran número de pacientes (desde casi 400 a más de 1.000).

Las **características generales** de los enfermos se reseñan en las **tablas 3 y 4**, y no hubo diferencias significativas entre los grupos asignados a cada tratamiento en cada uno de los trabajos. Son pacientes jóvenes, y gran parte de ellos reciben algún tipo de profilaxis antifúngica, aplicada según los protocolos de cada centro participante, y que fue heterogénea, aunque el fármaco más empleado fue el fluconazol. Walsh et al estratificaron en sus tres comparaciones^{1,4,5} a los pacientes según el riesgo de infección fúngica, que consideraron como alto si los pacientes estaban en programa de Alo-TPH, o eran pacientes en recaída de una Leucemia aguda y que comprendían entre un cuarto y una tercera parte del total. El tratamiento antifúngico en estudio se prolongó en todos los casos cuando menos una semana.

Tabla 3. Características generales de los enfermos en cada trabajo					
	ANFB vs AMB¹	ACL vs AMB²	Itra vs ANFB³	Vori vs AMB⁴	Caspo vs AMB⁵
N	687	244	384	837	1.095
Mediana de Edad	41	42	48	46	50
Alto Riesgo	34%			34%	24%
Antifúngicos Profilácticos	46%	88%	75%	56%	56%
Días con Neu <500			9d	15d	*
Duración del Tratamiento	10,5d	8d	8d	7d	13d

* Duración de la neutropenia balanceada entre los grupos, 9 días para los que no se suspende el tratamiento, y >8 días para los que se suspende, en los que no se conoce la duración por censurarse los datos al final del tratamiento.

Por diagnósticos, todos los trabajos incluyen un número elevado de pacientes con neutropenia secundaria al tratamiento de una hemopatía, siendo los pacientes con leucemia aguda los más numerosos en todos ellos. Todos los trabajos incluyen pacientes sometidos a dosis alta de quimioterapia con soporte de progenitores hematopoyéticos alogénicos excepto el que testó el itraconazol frente a anfotericina B. En tres de ellos se destacan los resultados de aquellos sometidos a Alo-TPH, si bien en ninguno se reseña si el acondicionamiento utilizado fue o no mieloablativo, ni el régimen de inmunosupresión que se utilizó (en la comparación entre caspofungina y ambisome se excluyeron los pacientes que recibieron ciclosporina A).

Tabla 4. Distribución por diagnósticos de los enfermos en cada trabajo					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	687	244	384	837	1.095
TPH	46%	49%	37%	49%	
ALO-TPH		15%	Excluidos	18%	7% *
LANL			56%		64%
LA	49%	30%	63%	51%	75%
Hemopatía	88%	95%	90%	67%	94%

* Inmunosupresión sin ciclosporina A

En la **tabla 5** se intenta resumir los resultados en cuanto a **eficacia** obtenidos en los cinco trabajos, si bien el objetivo de la comparación entre dos formulaciones lipídicas de anfotericina fue valorar la seguridad de ambos tratamientos. En primer lugar, **en cuanto al objetivo principal** en todas las comparaciones se comprobó la equivalencia o no inferioridad de los tratamientos comparados, a excepción del trabajo que comparó AMB y voriconazol, en el que el criterio estadístico de no inferioridad no se cumplió (la diferencia de 26% vs 30,6% tuvo un intervalo de confianza superior al 10%). Cuando analizamos las variables secundarias por separado, ANF y AMB fueron en todo comparables. Itraconazol se suspendió en menos ocasiones que ANFB. Con voriconazol se produjeron menos infecciones en brecha en el conjunto de los pacientes y también en los pacientes de alto riesgo (en este caso con voriconazol 1,4% frente a 9,2% con AMB), y no hubo diferencias en el resto de las variables. Finalmente, los pacientes tratados con caspofungina tuvieron mejor supervivencia a 7 días que los que recibieron AMB aunque las muertes se debieron tanto a la enfermedad de base como a infección, se suspendió en menos ocasiones el tratamiento y cuando se constató una infección fúngica basal ésta se controló mejor que con AMB. Si bien no se detalla en la tabla, la profilaxis antifúngica no afectó al pronóstico de los pacientes y los pacientes de alto riesgo no obtuvieron beneficio con ningún antifúngico sobre otro.

Tabla 5. Respuesta al tratamiento					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	344 vs 343	78 vs 166***	179 vs 181	837	1.095
Éxito según criterios de Walsh* (%)	49,4 vs 50,1		47 vs 38	26 vs 30,6	33,9 vs 33,7
Ausencia de IF en brecha (%)	89,2 vs 90,1	96,2 vs 96,9	97,2 vs 97,2	98,1 vs 95	94,8 vs 95,5
Vivo tras 7 días sin tratamiento (%)	89,5 vs 92,7		89 vs 86	92 vs 94,1	92,6 vs 89,2
No stop precoz del tratamiento (%)	81,4 vs 85,7	68 vs 88	81 vs 62	90,1 vs 93,4	89,7 vs 85,5
Defervescencia en neutropenia (%)	58,1 vs 58		73 vs 70	32,5 vs 36,5	41,2 vs 41,4
Tratamiento exitoso de IF Basal** (%)	72,7 vs 81,8			46,2 vs 66,7	51,9 vs 25,9
Éxito según criterio de cada trabajo (%)		33 vs 41	53 vs 46		

Se destacan en negrita aquellos resultados en los que se observó una diferencia estadísticamente significativa.

* Objetivo compuesto quintuple descrito en el texto, y aplicado en los cuatro trabajos que investigan la eficacia de los tratamientos.

** El número de pacientes con IF Basal (hasta 48 horas de inicio del tratamiento) fue en cada uno de los trabajos en que se detalla: 17 pacientes, 19 pacientes y 54 pacientes

*** Trabajo que examinó la seguridad de tres grupos de tratamiento, uno con ACL 3 mg/kg/d, y dos con AMB a 3 y 5 mg/kg/d. Los resultados de estos dos grupos fueron similares y se han valorado en conjunto.

Los resultados del análisis de la seguridad de los fármacos se destacan en la **tabla 6**. Así como no se han demostrado diferencias en la actividad antifúngica, sí hay diferencias en cuanto a la tolerancia de estos tratamientos. Utilizando Caspofungina es necesario suspender en menos ocasiones el tratamiento y son menos frecuentes las reacciones a la infusión, la hipopotasemia o el trastorno de la función renal que en el grupo que utilizó Ambisome. Voriconazol fue igual o mejor tolerado que Ambisome, observándose menos reacciones con la infusión, menos hipopotasemia y menos aumento de la bilirrubina; toxicidad exclusiva de voriconazol fueron las alteraciones de la percepción de la luz durante la infusión y alucinaciones visuales, distintas ambas, y que no se produjeron con Ambisome. De la comparación entre formulaciones lipídicas de anfotericina se puede deducir que la formulación liposómica es mejor tolerada que el complejo lipídico durante la infusión, que produce menos insuficiencia renal y, lo que es más importante, se suspende por toxicidad en menos ocasiones. Cuando se compara la anfotericina B convencional con Itraconazol o con Ambisome, se observa que es necesario bajar la dosis o suspender por toxicidad con más frecuencia cuando utilizamos la primera, siendo también es más frecuente la hipopotasemia, la insuficiencia renal y las reacciones con la infusión con anfotericina B convencional. Itraconazol produjo en más pacientes aumento de la bilirrubina frente a anfotericina B convencional.

Tabla 6. Analisis de seguridad					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	344 vs 343	78 vs 166*	179 vs 181	837	1.095
No stop precoz del tratamiento (%)	81,4 vs 85,7	68 vs 88	81 vs 62	90,1 vs 93,4	89,7 vs 85,5
Stop por toxicidad (%)		32 vs 12,7	19 vs 38		4,9 vs 8,2
Reducción de dosis (%)	29 vs 10				
Reacción a la infusión (%)		66 vs 49		52 vs 80	35 vs 52
Escalofrio/tiritona con la infusión (%)	54 vs 18	50 vs 20	10 vs 40	14 vs 30	14 vs 25
Disnea con la infusión (%)	4,7 vs 7,3		9 vs 11	0,7 vs 8,8	2 vs 4,2
Hipokaliemia (%)	11,6 vs 6,7	37 vs 22	18 vs 31	19 vs 36	7,3 vs 11,8
Duplicación de la creatinina (%)	18 vs 33	42 vs 14	5 vs 24	7 vs 7,6	2,6 vs 11,5
Hiperbilirrubinemia (%)	8,4 vs 7,3	11,5 vs 11,5	10 vs 5	17,6 vs 23	3 vs 5,2

Se destacan en negrita aquellos resultados en los que se observó una diferencia estadísticamente significativa.

* Trabajo que examinó la seguridad de tres grupos de tratamiento, uno con ACL 3 mg/kg/d, y dos con AMB a 3 y 5 mg/kg/d. Los resultados de estos dos grupos fueron similares y se han valorado en conjunto.

Por último, en la **tabla 7** se presentan una comparativa del coste del tratamiento con los antifúngicos disponibles en nuestro centro para un paciente tipo de 70 kilogramos de peso. Como es fácil observar, los antifúngicos diferentes a la anfotericina B convencional son mas caros que esta.

Tabla 7. Coste diario del tratamiento para un paciente de 70 kilogramos de peso			
	Dosis	€/día	Pts/día
Anfotericina B	1 mg/kg/d	3,44	573
Abelcet	5 mg/kg/d	347	57.879
Ambisome	3 mg/kg/d	496	82.558
	5 mg/kg/d	827	137.597
Voriconazol	3 mg/kg/12h	304	50.570
	200/po/12h	77	12.888
Caspofungina	50 mg/kg/d	487	81.059

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

- 1- Los trabajos analizados y las conclusiones que se extraen de ellos podrían aplicarse a los enfermos de nuestra unidad con Leucemia Aguda en inducción o Alo/Auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- 2- El diseño de los diferentes estudios no es idéntico y, por lo tanto, no es posible la comparación de los resultados entre ellos.
- 3- Todos los tratamientos analizados son, según un criterio estadístico, igual de eficaces en el tratamiento de la neutropenia febril prolongada, a excepción de voriconazol. Voriconazol no cumplió los criterios estadísticos de equivalencia definidos en el propio trabajo, pero disminuyó las infecciones en brecha, en particular en el grupo de alto riesgo.
- 4- A medida que se van ensayando nuevos antifúngicos, a pesar de no mejorar los resultados de eficacia, sí se observa que los tratamientos son progresivamente menos tóxicos.
- 5- Con respecto a las anfotericinas, independientemente de su formulación, la toxicidad principal es la nefrotoxicidad y la directamente relacionada con la infusión. A este respecto las formulaciones lipídicas son menos tóxicas que la anfotericina convencional, y la formulación liposomal es menos tóxica que el complejo lipídico. Ambisome a dosis de 3 ó 5 mg/kg/día son comparables en toxicidad y eficacia en un contexto de neutropenia febril idiopática.
- 6- Los nuevos antifúngicos se comparan preferentemente con la anfotericina en forma liposomal.
- 7- Voriconazol produce menos reacciones infusionales y menos hipotasemia que ambisome, puede producir alucinaciones y es posible continuar el tratamiento con la forma oral.
- 8- Itraconazol es claramente menos tóxico que su fármaco comparativo, en su caso anfotericina B convencional, en todos los aspectos. También ofrece la posibilidad de continuar el tratamiento por vía oral.
- 9- Caspofungina ofrece frente a ambisome ventajas en todos los apartados de toxicidad, sin más beneficio en cuanto a eficacia. No existe forma oral.
- 10- A medida que se ensayan nuevos tratamientos antifúngicos, el coste de los mismos se incrementa.

PROPUESTA TERAPÉUTICA

1.- En el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y en casos de disfunción renal o hepática, utilizaremos:

- Caspofungina 70 mg/día el 1º día y luego, 50 mg/día.
- Ambisome 3 mg/kg/día.

2.- Si esperamos una neutropenia severa (inferior a 100/microL) de más de 7 días, o ante situaciones en las que se puede desarrollar toxicidad renal, utilizaremos:

- Caspofungina 70 mg/día el 1º día y luego, 50 mg/día.
- Voriconazol 6mg/kg/día el 1º día y luego, 3-4 mg/kg/día. Es posible el paso a la vía oral a dosis de 200 mg/12 horas.
- Ambisome 3 mg/kg/día.
- Itraconazol 200 mg/12 horas durante 2 días, y luego 200 mg/día. Es posible el paso a la vía oral a dosis de 400 mg/día.

3.- Cuando esperemos una neutropenia severa de menos de 7 días de duración y no se espere deterioro de la función renal, utilizaremos:

- Anfotericina deoxicolato 1 mg/kg/día.
- Los fármacos del punto anterior

BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh TJ et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
2. Wingard JR et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
3. Boogaerts M 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. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
4. Walsh TJ 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.
5. Walsh TJ 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.
6. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente onco-hematológico. Sociedad Española de quimioterapia y Asociación española de Hematología y Hemoterapia. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15:387-401
7. Sanz-Rodríguez C et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplan* 2004;34:13-20.
8. Fischer T et al. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341:1152.
9. Walsh TJ et al. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341:1152.
10. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia. More rational and less empirical?. *N Engl J Med* 2004; 351:1445-7.