

Protocolo

Profilaxis antifúngica en Hematología

Hospital Donostia

36

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN HEMATOLOGÍA

HOSPITAL DONOSTIA
Osakidetza
Pº Dr. Beguiristain s/n.
20014 Donostia-San Sebastián

José Javier Ferreiro Martínez

Servicio de Hematología y Hemoterapia
2008

Diseño y maquetación:
Unidad de Comunicación

Depósito Legal: SS-888-2008

**PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN
HEMATOLOGÍA**

2008

ÍNDICE

Introducción	5
Protocolo de profilaxis antifúngica actual	5
Razones de la profilaxis antifúngica	6
Utilidad del antígeno galactomanano	6
Fármacos en profilaxis	8
Estratificación del riesgo	11
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Propuesta de actuación	16

INTRODUCCIÓN

La infección fungica es frecuente en los enfermos en tratamiento oncohematológico y en particular en aquellos sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La infección fungica, sin embargo, no es más que el final de un proceso que se puede entender como un todo, empezando desde la colonización del enfermo, momento en el que no existe clínica y el diagnóstico puede ser difícil por una baja carga del patógeno. A medida que aumenta la carga infecciosa, los pacientes van demostrando síntomas e históricamente esto ha llevado el uso de tratamientos antifúngicos debido a la alta mortalidad que conlleva la infección fungica invasiva (IFI).

Teniendo esto en cuenta, son varias las estrategias que se han utilizado para evitar el desarrollo de una IFI, la profilaxis que evitaría la colonización, el tratamiento anticipatorio, dirigido a evitar el desarrollo de una infección sintomática en un enfermo que sabemos colonizado por marcadores biológicos y el tratamiento de la enfermedad, supuesta por la fiebre prolongada (tratamiento empírico) o ya dirigida a una enfermedad completamente desarrollada o diagnosticada¹.

A continuación, se expone:

- la práctica habitual en nuestro servicio en cuanto a la infección fungica.
- las razones para hacer profilaxis antifúngica.
- el valor de la detección precoz del antígeno galactomanano en poblaciones a riesgo de IFI
- la experiencia clínica con la profilaxis con fármacos antifúngicos.
- los diferentes modelos de estratificación del riesgo de IFI en diferentes poblaciones de enfermos.
- se valorará a la vista de todo ello si es necesario y posible realizar un cambio en la práctica diaria de la profilaxis antifúngica de los enfermos que se atienden en nuestro servicio.

PROTOCOLO DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA ACTUAL

Actualmente en nuestro servicio tenemos estratificado la profilaxis antifúngica en tres supuestos²:

1. AloTPH: utilizamos aislamiento en cámara de flujo laminar (CFL), fluconazol 400 mg/ev/día, identificación semanal de *Candida* en heces, *Aspergillus* en frotis nasal y antígeno galactomanano sérico dos veces por semana.
2. AutoTPH: utilizamos aislamiento revertido simple o con aire filtrado a presión positiva, sin profilaxis antifúngica. En caso de AutoTPH en leucemia aguda mieloide (LAM) o si se presume una neutropenia superior a 16 días utilizamos CFL y fluconazol.
3. Quimioterapia de inducción o intensiva en LAM: utilizamos CFL asociado a fluconazol, con los métodos de vigilancia descritos.

RAZONES DE LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA

Clásicamente, los enfermos tratados con quimioterapia intensiva morían con frecuencia de procesos infecciosos. Con el desarrollo de la antibioterapia de amplio espectro, se consiguió reducir la mortalidad por infecciones bacterianas, permitiendo aumentar la intensidad del tratamiento quimioterápico y de forma paralela, aumentando la incidencia de infecciones fúngicas, en particular de candidiasis y aspergilosis. La incidencia varía en función del tipo de paciente, pero habitualmente se observa en torno al 10% de los pacientes con LAM y 10-20% entre los receptores de un AloTPH³. El uso beneficioso de los antifúngicos en la neutropenia febril prolongada está demostrado, como también lo están el beneficio del inicio precoz de los mismos, la dificultad diagnóstica que suponen las IFI y la alta morbilidad y mortalidad a la que se asocian a pesar de un tratamiento activo.

El patrón de la infección fúngica en el enfermo hematológico se asocia por una parte al periodo de neutropenia subsiguiente a un tratamiento con quimio o quimioradioterapia, asociado o no a TPH. Además, se conoce que aquellos pacientes sometidos a un AloTPH y en tratamiento con inmunosupresores por una enfermedad injerto contra el huésped (EICH) también presentan un riesgo aumentado de IFI tanto por *Candida* como por *Aspergillus*^{4,5}. Con el aumento en la utilización de nuevas terapias con gran efecto inmunosupresor (anticuerpos monoclonales, análogos de las purinas...), es posible que la incidencia de IFI aumente asociada a estos nuevos tratamientos.

Así, es en este terreno donde la profilaxis antifúngica tiene sentido, intentando en lo posible aplicarla a un grupo de enfermos especialmente predispuestos y en los que una IFI puede suponer un episodio potencialmente mortal. No obstante, será un porcentaje menor de enfermos el que definitivamente desarrolle una IFI, por lo que se han intentado desarrollar métodos de detección precoz de colonización, como el antígeno galactomanano y otros (beta-glucano o métodos basados en PCR), a fin de evitar una exposición universal a un antifúngico, fármacos no exentos de efectos secundarios y que potencialmente pueden, como en general todos los antibióticos, generar selección de cepas resistentes.

UTILIDAD DEL ANTÍGENO GALACTOMANANO

El galactomanano es un componente de la pared de *Aspergillus* y su detección en suero mediante una técnica de ELISA (Platelia® *Aspergillus*; Laboratorios Bio-Rad, Marnes-La Coquette, France) se ha utilizado para el diagnóstico de IFI por este agente, habida cuenta de las dificultades diagnósticas que en ocasiones presenta el cuadro y se ha demostrado valioso en establecer el diagnóstico antes incluso del inicio de la clínica y de la instauración de los clásicos signos radiológicos.

La técnica está sujeta a múltiples variables, entre otras la selección de un punto de corte adecuado para definir la positividad. Inicialmente, en Europa se utilizaron puntos de corte de 1,5 ng/mL para definir la positividad, tal y como indicaba el fabricante, otros utilizaban un punto de corte de 1,0 ng/mL⁶, si bien se habían sugerido como útiles puntos de corte inferiores, como el autorizado por la FDA en 2003, de 0,5 ng/mL⁷. Si bien un corte más bajo puede resultar en un diagnóstico más precoz, también podemos obtener un mayor número de resultados falsos.

Para intentar aclarar dicho problema, Maertens et al llevaron a cabo un estudio prospectivo para evaluar la fiabilidad de niveles bajos de antígeno galactomanano en una población con alta probabilidad pre-test de padecer una aspergilosis invasiva (AI)⁸. Estudiaron 1.642 sueros (dos muestras semanales mínimo) pertenecientes a 104 pacientes, durante 124 cursos de tratamientos, todos ellos con una neutropenia esperada de 14 o más días durante un tratamiento para LAM, Síndrome Mielodisplásico (SMD), Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en tratamiento de inducción que incluyera altas dosis de corticoides (CS), o Alo-TPH mieloablativo. Se trataba de enfermos en régimen de aislamiento revertido simple, en profilaxis con itraconazol cápsulas o fluconazol en caso de intolerancia al primero. Estudiaron 866 sueros estudiados en pacientes sin signos ni síntomas de AI, 507 muestras en pacientes con AI probada/probable y 269 sueros de episodios con AI posible. Proponen dos nuevos puntos de corte para definir la positividad del antígeno galactomanano, uno de ellos único o estático de 0,8 ng/mL (valor predictivo positivo de 93,3%), y un segundo dinámico, considerando la positividad como una lectura igual o superior a 0,5 ng/mL en dos muestras (valor predictivo positivo de 98,6%). Observan además que estos puntos de corte se adelantan más que los clásicos al desarrollo de clínica de IFI (5 días frente a 2 días). Cualquiera de estos resultados justifica en su opinión el inicio de tratamiento antiaspergilótico. La eficacia de los diferentes puntos de corte se expone en la tabla 1.

Tabla 1. Puntos de corte de galactomanano y eficacia diagnóstica⁸

Galactomanano (ng/ml)	1,5	1,0	0,80	2 x 0,5
S (%)	82,7	93,1	96,5	96,5
E (%)	100	100	97,3	98,6
VPP (%)	100	100	93,3	98,6
VPN (%)	93,7	97,4	98,6	98,4
Eficacia (%)	95,1	98	97	98

S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

La determinación de antígeno galactomanano como predictor precoz de aspergilosis se ha realizado en pacientes con riesgos diferentes de padecer AI. Es lógico pensar que la información que nos aporta esta prueba es diferente según la probabilidad pre-test de AI de la población en estudio. Un reciente meta-análisis lo confirma. Así Pfeiffer et al⁹ determinaron que la sensibilidad es mayor en pacientes sometidos a TPH (82%), algo menor en pacientes con neoplasias hematológicas (70%), y que era baja en pacientes sometidos a transplante de órgano sólido (22%). La especificidad fue alta en todos los grupos (85%, 92% y 84% respectivamente). Importante aportación de este estudio es que el Valor Predictivo Negativo no dependió de la prevalencia de AI, siendo en todos los casos superior al 90%.

Se han reportado casos de falsos positivos para galactomanano con el uso de Piperacilina-Tazobactam, Amoxicilina-Clavulánico, en infecciones por *Histoplasma* o *Penicillium*, durante fluidoterapia intravenosa con Plasma-Lyte (Baxter®) en el ámbito pediátrico con determinados alimentos (arroz, bifidobacterium). También se han descrito falsos negativos para galactomanano con el uso del tratamiento aspergilótico. La utilidad del galactomana-no en muestras de otros líquidos biológicos no está establecida para la práctica diaria.

FÁRMACOS EN PROFILAXIS

Se comentarán los estudios considerados más significativos de profilaxis antifúngica en pacientes onco-hematológicos con fluconazol, itraconazol, micafungina, voriconazol y posaconazol. Además, se hará mención de una reciente revisión sobre el tema y de un meta-análisis. Se citarán asimismo las recomendaciones europeas de 2007 promovidas, entre otros, por el European Blood and Bone Marrow Transplantation Group (EBMT) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en la 1st European Conference on Infection in Leukemia (ECIL-1) y americanas de la National Comprehensive Cancer Network.

Profilaxis con fluconazol

Existen varios trabajos demostrando la utilidad de fluconazol para prevenir IFI en el contexto del TPH. Entre ellos, en 1992 Goodman et al¹⁰ demostraron mediante un estudio randomizado, doble ciego e internacional, llevado a cabo en 356 TPH, que fluconazol 400 mg/día hasta el prendimiento prevenía la IFI y prevenía más muertes que placebo. Existen varios trabajos que han comparado el fluconazol con placebo, en dosis variables (50 a 400 mg/día), o anfotericina. Podemos concluir que fluconazol 400 mg/día hasta el prendimiento es la profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos más extensamente utilizada y recomendada¹¹. El beneficio más demostrado se centra en los pacientes con Alo-TPH.

Un Meta-análisis sobre profilaxis con fluconazol en neutropenia ha sugerido que para que dicho beneficio sea real, la población en profilaxis debe tener un riesgo de IFI superior al 15%¹², por lo que se hace importante determinar el riesgo de IFI en pacientes con neutropenia.

El grupo de Seattle publicó un importante y clásico trabajo¹³ sobre la utilidad de prolongar el fluconazol hasta el día +75 de un TPH (autólogo, alogénico familiar y no relacionado) frente a placebo, y observó que la incidencia de Candidiasis invasora, su mortalidad y la supervivencia global era mayor en el grupo con tratamiento prolongado, y que este beneficio se mantenía tras suspender fluconazol. Además, observó una menor incidencia de EICH intestinal en el grupo de fluconazol (tabla 2).

Tabla 2. Fluconazol prolongado vs Placebo¹³

	Fluconazol	Placebo	p
Candidiasis	2,6%	20%	<0,001
RIP por <i>Candida</i>	0,6%	8,8%	0,001
SG	2 años	1 año	0,0018
EICH aguda ≥2	63%	55%	ns
EICH aguda >2	6%	14%	0,019
EICH crónica extensa	21%	28%	ns

RIP: muerte. SG: supervivencia global.

Profilaxis con itraconazol

Puesto que el fluconazol no tiene actividad antiaspergilótica, tiene sentido, habida cuenta de la frecuencia y mortalidad de dicha infección, intentar algún tipo de profilaxis frente a *Aspergillus*. Se han utilizado formas farmacéuticas orales y parenterales, estando clara hoy en día la superioridad de la forma oral en forma de solución frente a las cápsulas, ante la errática absorción intestinal de éstas últimas.

De los diferentes trabajos publicados en que se ha utilizado solución de itraconazol en comparación con fluconazol, podemos extraer en síntesis que el primero parece más efectivo en prevenir la IFI, que es peor tolerado por los efectos secundarios a nivel digestivo, y que no existen diferencias en cuanto a la mortalidad de los pacientes tratados con cualquiera de los dos fármacos. Parece una alternativa razonable utilizar itraconazol en pacientes con alto riesgo de aspergilosis, pero su utilidad puede verse mermada por los efectos secundarios¹⁴.

En 2004, el mismo grupo de Seattle que demostró la utilidad del fluconazol prolongado en el contexto del TPH (tabla 3), publicó un trabajo que comparó en pacientes con Alo-TPH mieloaablutivo, una profilaxis con fluconazol frente a itraconazol solución, durante 180 días o tras un mes sin corticoterapia en aquellos que desarrollaron una EICH. Fluconazol fue mejor tolerado, se suspendió en menos ocasiones y provocó menos toxicidad hepática. Itraconazol previno mejor la IFI durante el tiempo de tratamiento y aquellas provocadas por *Aspergillus*. No se observaron diferencias en la supervivencia, en la incidencia de cualquier tipo de IFI.

Tabla 3. Fluconazol vs Itraconazol prolongado en TPH¹⁵

	Fluconazol	Itraconazol	p
Bilirrubina x >3	86%	95%	0,02
Suspensión precoz	16%	36%	< 0,001
IFI	16%	13%	0,46
IFI con tratamiento	15%	7%	0,03
IFI por hifas	12%	5%	0,03
SG a 250 días	69%	61%	0,11

IFI: infección fungica invasiva. SG: supervivencia global

Profilaxis con micafungina

Las equinocandinas son una nueva clase de antifúngicos con actividad frente a *Candida* y *Aspergillus*. La micafungina se ha testado y aprobado por la FDA en 2005 para la profilaxis antifúngica en el contexto inmediato del TPH. El trabajo que avala dicha indicación estudió el efecto de micafungina o fluconazol en 889 pacientes con una neoplasia hematológica y que fueron sometidos a un TPH (54% alogénico), de forma prospectiva, randomizada y a doble ciego (tabla 4). Se administraron hasta el prendimiento o un máximo de 42 días. Con el fármaco experimental se observó un descenso en la incidencia de IFI, menor utilización de antifúngico empírico, sin diferencias en la supervivencia.

Tabla 4. Micafungina vs fluconazol en TPH ¹⁶			
	Micafungina	Fluconazol	p
Éxito	80%	73,5%	0,03
AF empírico	15%	21%	0,024
Muertes	4,2%	5,7%	0,322
Stop precoz	4,2%	7,2%	0,058

AF: antifúngico

Profilaxis con voriconazol

Existen pocos datos sobre el valor de este agente en profilaxis primaria. Uno de ellos incluye a 25 pacientes con LAM asignados a recibir placebo o voriconazol y se ha publicado de forma electrónica¹⁷, incluyendo 25 pacientes afectos de LAM. Ante los resultados obtenidos en esta patología con posaconazol, se suspende precozmente el reclutamiento de enfermos por no considerar ético una rama control con placebo.

Profilaxis con posaconazol

El posaconazol es una fármaco del grupo de los azoles, con actividad frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycetos* y *Fusarium*. Actualmente sólo está disponible en solución oral. Recientemente se han publicado dos artículos evaluando su utilización en pacientes hematológicos con diferente perfil de riesgo para IFI.

El primero de ellos se trata de un trabajo multicéntrico (tabla 5) que estudió de forma prospectiva y randomizada el efecto de una profilaxis oral posaconazol frente a un grupo control que recibió fluconazol (240 pacientes) o itraconazol (58 pacientes)¹⁸. Los pacientes debían tener una neutropenia prevista superior a 7 días y estaban en tratamiento con quimioterapia por LAM o SMD. Se permitía un máximo de 4 días de tratamiento endovenoso, que en el caso de posaconazol se hizo con anfotericina B convencional a 0,3-0,5 mg/kg/día. La neutropenia fue superior a una semana en el 97% de los enfermos, y superior a 21 días en el 47%. Con posaconazol se observó menos IFI (NNT 16), fallo terapéutico, mortalidad (NNT 14) y mortalidad por IFI, precisando sustituto endovenoso por intolerancia oral en menos ocasiones. Los efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento fueron más numerosos con posaconazol (3% vs 1%), en particular a nivel cardíaco. Tras este trabajo se ha recomendado con el máximo nivel de evidencia el posaconazol como profilaxis en LAM/SMD en tratamiento de inducción¹⁹.

Tabla 5. Posaconazol vs Fluco/Itraconazol en LAM ¹⁸						
	n	IFI	Fallo	RIP	RIP por IFI	Stop
Posaconazol	304	2%	36%	16%	2%	3%
Fluco/Itraconazol	298	8%	46%	22%	5%	<1%
P		<0,001	0,009	0,04	0,01	0,02
NNT		16		14		

RIP: muertes. Stop: suspensión precoz del tratamiento. NNT: número de pacientes que se deben tratar para prevenir un determinado evento

El segundo de estos trabajos (tabla 6) evalúa de forma prospectiva, randomizada y con doble ciego, el efecto de posaconazol o fluconazol en un grupo multinacional de pacientes con EICH de alto riesgo, aguda o crónica y en tratamiento inmunosupresor²⁰. El tratamiento se prolongó 16 semanas, siendo el seguimiento total previsto de 24 semanas, y se reclutaron 600 pacientes. En el grupo de posaconazol se observó un descenso de IFI, un retraso en su aparición, menos aspergilosis invasora, menos muertes por IFI, y no hubo diferencias entre ambos tratamientos en cuanto a muertes, efectos adversos severos o cumplimiento del tratamiento. Tras este trabajo, posaconazol obtuvo una recomendación con el máximo nivel de evidencia en la profilaxis de infección fúngica en pacientes con tratamiento inmunosupresor con EICH¹⁹.

Tabla 6. Posaconazol vs Fluconazol en EICH ²⁰									
	n	IFI	T a IFI	AI	RIP	RIP por IFI	SAE	Stop	Tto
Posaconazol	301	5,3%	112d	2,3%	25%	3%	13%	34%	46%
Fluconazol	299	9%	88d	7%	28%	9%	10%	38%	41%
P		0,07	0,048	0,006		0,046			

T a IFI: tiempo a la aparición de IFI. RIP: muertes. SAE: evento adverso serio. Stop: suspensión precoz del tratamiento. Tto: pacientes que completa el tratamiento asignado

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

No todos los pacientes en tratamiento con quimioterapia presentan el mismo riesgo de padecer una IFI. No obstante, esta apreciación es subjetiva y no se trasladado a un modelo pronóstico que haya sido validado, que pueda predecir dicho riesgo y que permita, por lo tanto, realizar profilaxis en grupos seleccionados de pacientes. A continuación se exponen propuestas que existen en la literatura.

Prentice et al²¹ publica un trabajo en el que propone incluir en el grupo de bajo riesgo a los pacientes afectos de linfomas, pacientes pediátricos en tratamiento por leucemia linfoblástica y a pacientes sometidos a un auto-TPH. Son pacientes de alto riesgo aquellos con neutropenias inferiores a 100/microL de duración superior a 3 semanas o inferior a 500/microL de 5 semanas, previamente colonizados, el AloTPH no relacionado o haploidéntico, la presencia de EICH o su tratamiento con altas dosis de CS, y la quimioterapia con fludarabina o altas dosis de citarabina. Quedarían en el grupo intermedio los pacientes con neutropenias de menor duración, enfermos mayores, con catéter venoso central, diagnosticados de LAM, sometidos a un AloTPH familiar idéntico, o en los que se utiliza como tratamiento la radioterapia corporal total.

Por su parte, Martino et al²² también han propuesto un sistema de clasificar el riesgo basado en su experiencia, considerando pacientes con alto riesgo de candidasis a aquellos que están en las tres primeras semana de un TPH intensivo, o en tratamiento con altas dosis de citarabina u otra que provoque daño gastrointestinal, o en los que se observe colonización por levaduras durante la neutropenia; por el contrario, tendrían bajo riesgo de candidasis los que no presentaran ninguno de estos factores y no tuvieran un catéter venoso central. Por otro lado, serían pacientes con alto riesgo de aspergilosis invasora los pacien-

tes en tratamiento con CS por EICH, el fallo del implante en el Alo-TPH, el tratamiento del LAM con neutropenia inferior a 200/microL de 21 o más días, una neutropenia menor junto a CS, un episodio de aspergilosis previa y la exposición a esporas ambientales durante la neutropenia; el Auto-TPH se considera un procedimiento de bajo riesgo de aspergilosis. Finalmente, propone que son pacientes a **riesgo de nefrotoxicidad** por anfotericina los pacientes sometido a Alo-TPH en tratamiento con ciclosporina A o tacrolimus, los que presentan una alteración basal, o los que reciben varios nefrotóxicos (ciclosporina, tacrolimus, glicopéptidos, aminoglucosidos, cidofovir...).

CONCLUSIONES

- 1.- La IFI es frecuente en oncohematología y se asocia a una alta mortalidad.
- 2.- La profilaxis con fármacos ha demostrado disminuir la incidencia de IFI.
- 3.- No todos los grupos de enfermos se benefician por igual de la profilaxis. Los grupos con mayor incidencia de IFI son los más beneficiados. No existen modelos predictivos del riesgo de IFI validados.
- 4.- Los enfermos con LAM en inducción, Alo-TPH y EICH en tratamiento inmunosupresor tiene un riesgo elevado de padecer IFI. La profilaxis con fluconazol se considera actualmente estándar en estos pacientes.
- 5.- El itraconazol no ha demostrado beneficio en la supervivencia frente al fluconazol. Podría utilizarse en enfermos con alto riesgo de IFI por aspergillus, si bien la mala tolerancia podría limitar su uso.
- 6.- Existe una experiencia limitada con voriconazol en profilaxis primaria.
- 7.- La micafungina se ha demostrado superior a fluconazol en el contexto inmediato del TPH en cuanto a menos IFI y menor utilización de antifúngicos empíricos, sin afectar a la supervivencia.
- 8.- El posaconazol se ha demostrado superior a fluconazol o itraconazol en pacientes neoplasia mieloide y con neutropenia severa y prolongada, por disminuir IFI y mejorar la supervivencia.
- 9.- El posaconazol se ha demostrado superior a fluconazol en pacientes con EICH y tratamiento inmunosupresor, disminuyendo la incidencia de IFI y mejorando la mortalidad por IFI.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wingard JR. New approaches to invasive fungal infections in acute leukaemia and haematopoietic stem cell transplant patients. Best Prac & Res Clin Haematol 2007; 20:99-107
- 2.- Marín J et al. Revisiones y actualizaciones en protocolos hematológicos. Depósito legal SS-401/02.
- 3.- O'Brien SN et al. Infections in patients with haematological cancer: recent developments. Haematology Am Soc Hematol Educ Program 2003; 438-72
- 4.- Marr KA et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factor. Blood 2002; 100:4358-66.
- 5.- Wald A et al. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997;175:1459-66.
- 6.- Herbrecht et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. J Clin Oncol 2002; 20: 1898-1906.
- 7.- Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. Transplant Infectious Disease 2003;5:158-166.
- 8.- Maertens J et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. Br J Haematol 2004;126:852-60.
- 9.- Pfeiffer CD et al Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. Clin Infect Dis 2006;42:1417-27.
- 10.- Goodman JL el al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-51.
- 11.- Guidelines for preventing opportunistic infections among haematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of the Center for Disease Control and Prevention, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2000;6:659-734.
- 12.- Kanda Y et a. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. Cancer 2002;89:1611-25
- 13.- Marr KA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplants recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo controlled trial. Blood 2000; 96:2055-61.
- 14.- Vardakas K et al. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Haematol 2005;131:22-8

- 15.- Marr et al. Itraconazol versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527-33.
- 16.- Van Burik JA 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.
- 17.- Jörg J Vehreschild et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. *J Infect* 2007, doi:10.1016/j.jinf.2007.07.003
- 18.- Cornely OA et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59
- 19.- Maertens JA et al. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Hematol* 2007;Supl 5:43-8
- 20.- Ullmann et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-Host disease. *N Engl J Med* 2007;356:325-47.
- 21.- Prentice HG et al. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110:273-84.
- 22.- Martino R et al. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol* 2005;132:138-54

PROPUESTA DE ACTUACIÓN

Utilidad del antígeno galactomanano

- 1.- Determinar el antígeno galactomanano durante neutropenia por
 - LANL/SMD/LAL>1^a línea, siempre
 - Alo-TPH siempre
 - Auto o LAL 1^a línea fuera de habitación con filtro HEPA o flujo laminar
 - De forma individual en otros pacientes con previsible larga neutropenia
- 2.- Determinar el antígeno galactomanano durante tratamiento inmunosupresor por EICH
- 3.- En caso de galactomanano positivo:
 - Paciente con fiebre y/o neutropénico: tratamiento antiaspergilótico específico + TAC-AR.
 - Paciente sin fiebre no neutropénico: TAC-AR. Individualizar el inicio del tratamiento

Propuesta de fármacos en profilaxis según diagnóstico

- 1.- LANL/SMD/LAL >1^a línea:
 - Ubicados en habitación con flujo laminar o filtro HEPA: fluconazol 400 mg/día.
 - Otras ubicaciones: posaconazol 200 mg/8horas.
- 2.- LAL 1^a línea: fluconazol 400 mg/día.
- 3.- Auto-TPH
 - No profilaxis, excepto
 - Si se prevé mucositis severa o neutropenia prolongada: fluconazol 400 mg/día
- 4.- Alo-TPH:
 - fluconazol 400 mg/día, valorando además prolongarlo hasta el día +75
- 5.- EICH con tratamiento inmunosupresor
 - Posaconazol 200 mg/8horas
- 6.- De forma individualizada, en grupos de pacientes con otros diagnósticos, pero en los que se prevea una neutropenia prolongada, utilizaremos también profilaxis.