

Lourdes Vázquez López¹
Teresa Villaescusa de la Rosa²
Rafael de la Cámara³
Ildefonso Espigado⁴
Santiago Grau Cerrato⁵
Manuel Jurado⁶
Montserrat Rovira⁷
Miguel Salavert⁸
David Serrano Simonneau⁹
Carlos Solano Vercet¹⁰
Isabel Ruiz Camps¹¹

Posicionamiento y actitudes de manejo sobre la profilaxis antifúngica en el paciente hematológico (proyecto PROMIC)

¹Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

²Fundación Jiménez Díaz. Madrid

³Hospital La Princesa. Madrid

⁴Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁵Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

⁶Hospital Virgen de las Nieves. Granada

⁷Hospital Clinic. Barcelona

⁸Hospital La Fe. Valencia

⁹Hospital Gregorio Marañón. Madrid

¹⁰Hospital Clínico Universitario. Valencia

¹¹Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Introducción. La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una importante causa de morbimortalidad en pacientes hematológicos. La profilaxis antifúngica (PAF) está indicada en muchos episodios de este grupo de pacientes. El objetivo de este trabajo fue alcanzar un consenso sobre el abordaje profiláctico de las EFI en el paciente hematológico con el fin de optimizar su manejo.

Métodos. Un comité de expertos en hematología y enfermedades infecciosas planteó un cuestionario de 79 ítems con aspectos controvertidos sobre la profilaxis antifúngica en el paciente hematológico. El cuestionario fue evaluado en dos rondas por un panel de expertos siguiendo una metodología Delphi modificada.

Resultados. El cuestionario fue respondido por 44 expertos en hematología y enfermedades infecciosas. Tras dos rondas de evaluación se consensaron 48 ítems en el acuerdo (60,7%) y 19 en el desacuerdo (24%) por lo que hubo consenso en 67 de los 79 ítems planteados (84,8%). Se consensaron los perfiles de pacientes candidatos a profilaxis y se dilucidaron cuestiones relacionadas con indicaciones, mecanismos de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacciones de los antifúngicos. Se analizó particularmente la utilidad de micafungina como profilaxis de EFI. Se consensó que micafungina es un antifúngico a considerar en este contexto. Puede presentar ventajas sobre otros antifúngicos por su seguridad y menor potencial de interacciones.

Conclusiones. Se encontró un alto nivel de consenso en el manejo de la profilaxis de la EFI en el paciente hematológico. Este consenso ofrece indicaciones prácticas sobre su manejo

óptimo y puede ayudar a determinar el perfil de los pacientes idóneos a recibir este tipo de intervención.

Palabras clave: Antifúngicos; Quimioprevención; Neoplasias Hematológicas; Consenso; Técnica Delfos

Consensus opinion on antifungal prophylaxis in haematologic patients: Results of the PROMIC project

ABSTRACT

Introduction. Invasive fungal disease (IFD) is an important cause of morbidity and mortality in haematological patients. Antifungal prophylaxis (AFP) is indicated for a number of clinical scenarios in this group of patients. The aim of this study was to reach a consensus on IFD prophylaxis in haematological patients in order to optimize their management.

Methods. A committee of experts in haematology and infectious diseases compiled a survey of 79 items with controversial aspects about antifungal prophylaxis in haematological patients. The survey was evaluated in two rounds by a panel of experts following a modified Delphi methodology.

Results. Forty-four experts in haematology and infectious diseases answered the survey. After two evaluation rounds, consensus was reached in 67 of the 79 items (84.8%), specifically 48 items were consensually agreed on (60.7%) and 19 were disagreed on (24.0%). Consensus was reached on prophylaxis candidates profiles and questions related to indications, mechanisms of action, spectrum of activity, toxicity and interactions of antifungal were elucidated. The usefulness of micafungin in IFD prophylaxis was particularly analysed. The consensus reached was that micafungin is an antifungal to be considered in this context as its safety profile and lower interaction potential may be advantageous.

Conclusions. A broad consensus was found in the management of IFD prophylaxis in the haematological patient.

Correspondencia:
Lourdes Vázquez López
Hospital de Salamanca. Salamanca
E-mail: lvazlo@usal.es

This consensus provides practical indications about its optimal management and can help determine the profile of patients eligible for this type of intervention.

Key words: Antifungal Agents; Chemoprevention; Hematologic Neoplasms; Consensus; Delphi Technique

INTRODUCCIÓN

La enfermedad fúngica invasora (EFI) es una de las principales causas de mortalidad en los enfermos inmunodeprimidos¹. *Candida* y *Aspergillus* originan un 95% de las EFI en esta población. En la fase de inducción de la leucemia aguda, y distintos periodos del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la incidencia de candidiasis invasiva a veces supera el 5% y la mortalidad está entorno al 30-40%. Asimismo, la aspergilosis invasiva tiene una incidencia del 4-15% o incluso superior y una mortalidad del 40-80%². A ello se une la dificultad que conlleva la realización de un diagnóstico precoz y de certeza de esta enfermedad, el desarrollo de resistencias a los antifúngicos y la aparición de cepas emergentes^{3,4}.

Hasta hace aproximadamente 15 años el arsenal terapéutico para prevenir y tratar este tipo de infecciones era muy limitado. En los últimos años se han desarrollado moléculas que mejoran el manejo de las EFI. Resulta difícil alcanzar el equilibrio respecto a la eficacia, seguridad y coste de estos tratamientos, por lo que la toma de decisiones en esta enfermedad resulta cada vez más compleja⁵. La evidencia apoya el uso de profilaxis antifúngica en ciertos pacientes hematológicos dependiendo de sus características clínicas⁶; aunque, dada la heterogeneidad de los pacientes y la epidemiología de la enfermedad en los distintos hospitales, resulta complicado realizar recomendaciones que sean aplicables a todos los ámbitos.

Existen numerosas directrices publicadas que ayudan en la toma de decisiones relacionadas con la profilaxis antifúngica de los pacientes hematológicos⁶⁻⁹. Estas guías tienen una utilidad práctica indudable, pero pueden tener algunas limitaciones al tener diferente grado de actualización o al no incluir avances científicos recientes. Además, existen determinadas individualidades de los pacientes (comorbilidades, exposición previa o actual a fármacos) que pueden no estar contempladas en las guías¹⁰. Por todo ello, la opinión de expertos reconocidos en el tema puede generar una información valiosa para guiar la actuación de los profesionales sanitarios.

El objetivo de este proyecto fue explorar las distintas formas de profilaxis antifúngica en los pacientes hematológicos, así como el uso de micafungina en el mismo grupo de pacientes. Cada vez hay más experiencia acumulada de utilización de micafungina en profilaxis antifúngica, se recomienda en las guías de evidencia científica y se utiliza en la práctica clínica, pero la opinión de los clínicos sobre su uso en nuestro medio no ha sido nunca analizada¹¹.

El objetivo de este trabajo es conocer la opinión técnica de un panel clínico experto y alcanzar un consenso de criterio profesional sobre el abordaje profiláctico de las infecciones fúngicas en el paciente onco-hematológico, evaluando especí-

ficamente el papel de micafungina en determinados perfiles de pacientes. Este consenso de expertos puede ser de utilidad para optimizar el perfil de los pacientes candidatos a recibir este tipo de intervención, clarificar posibles dudas relativas a mecanismos de acción, toxicidad e interacciones de los antifúngicos, y concretar la utilidad, eficacia y seguridad de micafungina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fases del proyecto. Se buscó el consenso utilizando una metodología Delphi modificada^{12,13} mediante una encuesta telemática en dos rondas. Este proceso se desarrolló en dos fases:

Primera fase: nombramiento de un comité científico compuesto por un grupo de médicos con prestigio profesional en el ámbito de la hematología y enfermedades infecciosas que presentó el proyecto a expertos en el tema en reuniones de ámbito local. En estas reuniones se realizaron ponencias sobre aspectos controvertidos sobre la profilaxis antifúngica de la EFI distribuidos en tres bloques: 1º perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica; 2º indicaciones, mecanismos de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacción de los antifúngicos [perfil farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD)], y 3º micafungina: utilidad, eficacia, seguridad y ventajas. Con la información obtenida tras estos debates el comité científico elaboró el cuestionario Delphi.

Segunda fase: envío del cuestionario Delphi al panel de expertos seleccionado por el comité científico coordinador. Se solicitó la opinión individual y anónima de cada panelista mediante una encuesta telemática. Tras difundir entre los participantes los resultados grupales del primer cuestionario, la encuesta se repitió en una segunda ronda. De esta forma se permitió la reconsideración de las posturas manifiestamente divergentes entre el grupo. Los especialistas participantes seleccionados por el comité científico para formar parte del panel fueron profesionales hematólogos e infectólogos de reconocido criterio profesional en el ámbito de la profilaxis antifúngica y de amplia representatividad geográfica. La mayoría de estos profesionales participaron en los grupos de discusión locales celebrados para debatir en torno a preguntas clínicas de interés relacionadas con los bloques temáticos del cuestionario. Un equipo técnico externo al comité científico y al panel de expertos dirigió y supervisó el proceso y realizó el análisis estadístico.

Evaluación del cuestionario. Para la valoración de los ítems del cuestionario se utilizó una escala ordinal tipo Likert de nueve puntos. Se utilizó la siguiente escala de valoración: 1-3: estoy en desacuerdo con la afirmación (cuanta menor puntuación, mayor grado de desacuerdo); 4-6: ni acuerdo ni desacuerdo; 7-9: estoy de acuerdo con la afirmación (cuanta mayor puntuación, mayor grado de acuerdo).

Análisis e interpretación de resultados. Se consideró consensado un ítem cuando los expertos que puntuaron fuera de la región de tres puntos que contenía la mediana [(1-3), (4-6), (7-9)] fueron menos de la tercera parte de los encuestados. En tal caso, el valor de la mediana determinó el consenso

grupal alcanzado: desacuerdo con el ítem, si la mediana era ≤ 3 , o acuerdo con el ítem si la mediana era ≥ 7 . Los casos en los que la mediana se encontró en la región 4-6 se consideraron como no consensuados. Para considerar un ítem como consensuado, además del criterio anterior, se tuvo en cuenta que no hubiera mucha dispersión de las respuestas por lo que hacía falta que el rango intercuartílico de las medianas de respuestas fueran menores a 4. Todos los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso a favor o en contra de la cuestión planteada en una primera ronda fueron reconsiderados por el panel en una segunda ronda de evaluación. La encuesta ofreció la posibilidad de añadir observaciones libres a cada ítem. Estos comentarios se tuvieron en cuenta entre rondas para reformular algún ítem que resultara confuso o ambiguo. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas del grupo en la primera encuesta (mediante gráficos de barras), facilitándose los comentarios y aclaraciones aportadas por cada participante. Los resultados se presentan en forma de medianas con intervalo intercuartílico (IIQ) y porcentaje de panelistas que votaron fuera del rango (1-3, 4-6, o 7-9) donde estaba la mediana de respuestas.

RESULTADOS

La encuesta constó de 79 ítems divididos en 3 bloques temáticos (tablas 1-3). Fue respondida por 44 panelistas. Tras una primera ronda se consensuaron 50 ítems: 40 en el acuerdo y 10 en el desacuerdo. Tras la segunda ronda se consensuaron 48 ítems en el acuerdo (60,7%) y 19 en el desacuerdo (24%), por lo que finalmente hubo consenso en 67 de los 79 ítems planteados (un 84,8%).

El bloque I relacionado con los perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica constaba de 37 ítems. En este bloque hubo consenso en el acuerdo en 23 ítems (62,1%), hubo consenso en el desacuerdo en 7 ítems (18,9%) y no se alcanzó el consenso en otros 7 (18,9%) (tabla 1). El segundo bloque sobre el uso de los antifúngicos (indicaciones, mecanismos de acción, etc.) incluyó 23 ítems (tabla 2). Se alcanzó el acuerdo en 10 (43,4%), hubo desacuerdo en otros 10 (43,4%) y no hubo consenso en 3 (13%). El tercer bloque que versaba sobre el uso en concreto de micafungina constó de 19 ítems y hubo acuerdo en 15 de ellos (78,9%) siendo el bloque con una mayor proporción de acuerdo. Hubo consenso en el desacuerdo en 2 (10,5%) y no se alcanzó el consenso en otros 2 (10,5%) (tabla 3).

DISCUSIÓN

La EFI constituye en la actualidad una de las principales causas de morbimortalidad por infección en pacientes hematológicos de alto riesgo, fundamentalmente en aquellos con neutropenia inducida por quimioterapia y en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos^{14,15}. Estas infecciones son debidas fundamentalmente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.¹⁶. En el caso de la aspergilosis invasora las tasas de mortalidad continúan siendo muy elevadas, variando

entre un 30% y un 90%, aunque en los últimos años se observa una tendencia descendente¹⁷⁻¹⁹.

Entre los pacientes hematológicos existen diferentes grupos de riesgo para el desarrollo de una EFI. Algunos factores se han ido modificando a lo largo del tiempo, pero en general se considera que los pacientes de mayor riesgo son los que presentan una neutropenia grave y prolongada, como es el caso de los diagnosticados de una leucemia aguda mieloblástica en tratamiento de inducción o de rescate tras recidiva y en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, sobre todo en el caso de que presenten enfermedad injerto contra huésped en tratamiento con esteroides a altas dosis^{20,21}. Por otra parte, existen una serie de factores emergentes como las infecciones víricas y su tratamiento, la linfopenia o el aumento de los depósitos de hierro. Además, han aparecido nuevos fármacos que son usados tanto para el control de la enfermedad de base, como son determinados anticuerpos monoclonales (alemtuzumab), como para la terapia de acondicionamiento en diferentes tipos de trasplante que, dado su efecto inmunosupresor, vendrían a incrementar el número de sujetos en riesgo para esta clase de infecciones²². El Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) ha desarrollado un proyecto Delphi intentado estratificar el riesgo de desarrollar una infección fúngica dividiendo a los pacientes hematológicos en 3 grupos. Este trabajo permite modular el riesgo de infección fúngica en base a diferente comorbilidades, inmunosupresores y factores ambientales, permitiendo que pacientes, que a priori serían considerados de riesgo bajo o intermedio, puedan llegar a ser considerados pacientes de alto riesgo²³.

El manejo de la infección fúngica es complejo. El diagnóstico de estas infecciones, sobre todo el precoz, es difícil, ya que el cultivo es poco sensible y el crecimiento del hongo muy lento. La aparición de nuevas técnicas de diagnóstico rápido ha venido a mejorar el pronóstico de estos pacientes; sin embargo, la frecuencia de la infección fúngica esta infraestimada, como muestra un estudio en el que se analizaron las autopsias realizadas a pacientes con hemopatías, demostrando que un 75% de las infecciones fúngicas no fueron diagnosticadas en vida del paciente²⁴.

A partir del año 2000 han aparecido nuevos fármacos con actividad antifúngica probada, por lo que se ha planteado la estrategia de administrar una profilaxis frente al patógeno que queremos cubrir con la máxima eficacia y la mínima toxicidad. En este momento, como la probabilidad de tener una infección fúngica es muy remota, probablemente, se esté sobre-tratando a pacientes que nunca desarrollarán dicha infección. A pesar de que la profilaxis es un tema controvertido por la heterogeneidad de los pacientes sometidos a esta estrategia²⁵, diferentes estudios han demostrado que cuando la incidencia de la infección fúngica es mayor de un 5%, la profilaxis es coste-efectiva. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones como la tolerabilidad, las interacciones medicamentosas, la reducción de la sensibilidad de los test biológicos, la posible necesidad de monitorización de fármacos y las resistencias que pueden crear²⁶.

Tabla 1 Resultados del bloque 1: Perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica.

	Mediana (IIQ)	% fuera de la mediana	Resultado
Los siguientes pacientes tienen un riesgo lo suficientemente alto de infección fúngica invasora (IFI) para justificar la profilaxis antifúngica primaria de rutina:			
1. Pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) tratada con quimioterapia intensiva.	7 (2,5)	29,55	ACUERDO
2. Pacientes con leucemia aguda mieloide (LAM) tratada con quimioterapia intensiva.	9 (1)	2,27	ACUERDO
3. Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo.	3 (1)	15,91	DESACUERDO
4. Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.	8 (2)	11,36	ACUERDO
5. Pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) con < 500 neutrófilos / mm3 tratado con terapia de soporte o bien 5-azacitidina (no con quimioterapia intensiva).	3 (2)	43,18	NO CONSENSO
6. Pacientes con aplasia medular grave con < 500 neutrófilos / mm3 bajo tratamiento inmunosupresor.	7 (1,5)	25	ACUERDO
7. El riesgo de IFI en la LAM varía según las fases de tratamiento, siendo mayor en el tratamiento de inducción a la remisión que en la fase de tratamiento post-remisión (consolidación, intensificación).	8 (2)	9,09	ACUERDO
8. Todos los pacientes afectados de LAL del adulto tienen el mismo riesgo de desarrollar una IFI. No hay subgrupos establecidos de mayor riesgo de IFI en la LAL del adulto.	3 (0)	15,91	DESACUERDO
Los siguientes pacientes receptores de TPH alogénico tienen un riesgo suficientemente alto de IFI para justificar la profilaxis antifúngica primaria de rutina:			
9. Pacientes con donante hermano HLA idéntico.	7 (0)	20,45	ACUERDO
10. Pacientes con donante no emparentado HLA idéntico (10/10).	8 (1)	18,18	ACUERDO
11. Pacientes con donante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante sin depleción T.	8 (2)	9,09	ACUERDO
12. Pacientes con donante haploidéntico con depleción masiva de células T.	9 (1)	0	ACUERDO
13. Pacientes con TPH de sangre de cordón umbilical.	9 (1)	2,27	ACUERDO
14. Pacientes con TPH alogénico con depleción de células T (<i>in vitro</i> o <i>in vivo</i>).	9 (1)	6,82	ACUERDO
15. Pacientes con donante HLA idéntico con acondicionamiento de intensidad reducida.	7 (2)	31,82	ACUERDO
16. Pacientes con donante HLA idéntico mieloablatoivo.	7 (1)	22,73	ACUERDO
17. Paciente de edad ≥ 40 años.	7,5 (2,5)	31,82	ACUERDO
18. Paciente de < 40 años.	7 (2)	47,73	NO CONSENSO
19. En los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) emplearía profilaxis antifúngica de forma rutinaria sólo en determinados subgrupos, no en todos.	3 (4)	36,36	NO CONSENSO
20. En los pacientes receptores de un TPH autólogo emplearía profilaxis antifúngica de forma rutinaria sólo en determinados subgrupos, no en todos.	7 (2)	27,27	ACUERDO
En relación con la duración de la profilaxis antifúngica primaria, en los pacientes con LAM tratados con quimioterapia intensiva se debería mantener:			
21. Hasta alcanzar una determinada cifra de neutrófilos (por ejemplo > 500/mm3 o > 1000/mm3).	8 (2)	9,09	ACUERDO
22. Durante un tiempo determinado (hasta comenzar la siguiente fase).	3 (2)	27,27	DESACUERDO
En relación con la duración de la profilaxis antifúngica primaria en los pacientes con TPH alogénico, se debería mantener en general:			
23. Sólo hasta alcanzar el injerto leucocitario/día 30.	3 (0)	20,45	DESACUERDO
24. Hasta el día +100 post-TPH.	7 (1)	20,45	ACUERDO
25. Hasta el día +180 post-TPH.	3 (0)	18,18	DESACUERDO
26. Mientras los linfocitos CD4+ en sangre periférica estén por debajo de determinada cifra.	5 (4)	59,09	NO CONSENSO

Tabla 1 Resultados del bloque 1: Perfiles de pacientes candidatos a profilaxis antifúngica (cont.).

La estrategia de tratamiento anticipado, sin profilaxis previa, sería preferible sobre el empleo de profilaxis antifúngica primaria en los siguientes grupos de pacientes:			
27. Pacientes con LAM en tratamiento quimioterápico intensivo de inducción.	3 (2)	18,18	DESACUERDO
28. Pacientes con LAM en tratamiento quimioterápico post-remisión.	7 (2)	36,36	NO CONSENSO
29. Pacientes con TPH autólogo en la fase pre-injerto.	7 (1,5)	25	ACUERDO
30. Pacientes con TPH alogénico en la fase pre-injerto.	3 (2)	34,09	NO CONSENSO
31. Pacientes con TPH alogénico en la fase post-injerto.	3 (3,5)	36,36	NO CONSENSO
La estrategia de tratamiento anticipado, comparada con el tratamiento empírico, presenta las siguientes ventajas:			
32. Es más efectiva (menos IFIs).	3 (1)	11,36	DESACUERDO
33. Es más eficiente (ahorra costes).	7 (2)	31,82	ACUERDO
34. Disminuye el número de pacientes que reciben antifúngicos.	7 (1)	11,36	ACUERDO
35. Disminuye el uso de tratamiento antifúngico empírico.	7 (1)	20,45	ACUERDO
36. El uso de profilaxis antifúngica disminuye la utilidad/aplicabilidad del tratamiento anticipado.	7 (1)	13,64	ACUERDO
37. En relación con la profilaxis antifúngica secundaria solo se considera como IFIs subsidiarias de este tipo de profilaxis a las IFIs catalogadas como probadas o probables, pero no a las clasificadas como posibles.	8 (1)	18,18	ACUERDO

Los estudios sobre profilaxis antifúngica son muy heterogéneos. La epidemiología de las infecciones es cambiante y hay que considerar los factores de riesgo de ese paciente concreto en ese momento de su enfermedad, pero también se debe contar con la epidemiología local del centro y de los medios, tanto logísticos (ej. filtros HEPA) como diagnósticos de los que se vale esa unidad concreta y que puede ofrecer al paciente.

En este trabajo se ha intentado lograr un consenso para optimizar el perfil de los pacientes candidatos a recibir profilaxis, clarificar posibles dudas respecto a los mecanismos de acción, toxicidad e interacciones de los antifúngicos, y concretar la utilidad, eficacia y seguridad de los nuevos antifúngicos como micafungina.

El primer bloque trató de determinar el perfil óptimo del paciente candidato a profilaxis antifúngica (tabla 1). Hubo consenso en determinar que, en general, son candidatos a profilaxis antifúngica los pacientes diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica. Sin embargo, se planteó la necesidad de diferenciar entre las diferentes situaciones y tratamientos que recibe este grupo tan diverso de pacientes. Algunos miembros del panel consideraron que la profilaxis en este grupo debería realizarse especialmente a aquellos casos con neutropenia prolongada o con enfermedad en recaída o refractaria. Además, dado que estos pacientes suelen recibir tratamientos prolongados con esteroides, se planteó la importancia de realizar una buena profilaxis frente a *Candida* spp.

Con respecto a la leucemia aguda mieloblástica hubo consenso en determinar la necesidad de realizar profilaxis antifúngica. El panel también consensuó que el riesgo de la IFI varía a lo largo del tratamiento, siendo mayor en la inducción a la

remisión que en la fase de tratamiento post-remisión (consolidación e intensificación). También fue consensuada la necesidad de realizar profilaxis a los pacientes con aplasia medular grave con un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. En el caso de los síndromes mielodisplásicos con un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ tratados con 5-Azacitidina o con soporte no se llegó a consenso, aunque la mayor parte de los panelistas no apoyaban la profilaxis habitual en este tipo de pacientes. Algunos miembros del panel plantearon la posibilidad administrar profilaxis a algunos pacientes en tratamiento con 5-Azacitidina seleccionados en el caso de que asociaran otros factores de riesgo. También fue consensuado que los pacientes sometidos a un trasplante autólogo, en general, no deberían recibir profilaxis frente a hongo filamentosos, si bien ésta se puede plantear en determinados subgrupos. Todo ello está acorde con las recomendaciones de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

En cuanto al trasplante hematopoyético alogénico, también fue consensuada la necesidad de realizar en general profilaxis antifúngica. No obstante, se establecieron una serie de consideraciones especiales imprescindibles para este diverso grupo de pacientes. De este modo, se consensuó la necesidad de realizar profilaxis a los siguientes tipos de pacientes 1) sometidos a un trasplante alogénico emparentado y no emparentado HLA idénticos, 2) con donantes haploidenticos (tanto con depleción masiva de células T sin depleción T y utilizando ciclofosfamida post-trasplante), 3) sometidos a trasplante alogénico con depleción de células T, 4) sometidos a trasplante de cordón umbilical, 5) HLA idénticos tanto con acondicionamiento estándar como de intensidad reducida y 6) todos aque-

Tabla 2 Resultados del Bloque 2: Indicaciones, mecanismo de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacción de los antifúngicos (perfil PK-PD).

	Mediana (IIQ)	% fuera de la mediana	Resultado
Sobre el uso de equinocandinas en la profilaxis de la IFI en el paciente hematológico:			
38. Micafungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico.	8 (1)	4,55	ACUERDO
39. Caspofungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico.	3 (0)	20,45	DESACUERDO
40. Anidulafungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico.	3 (0)	11,36	DESACUERDO
41. La monitorización plasmática de los antifúngicos utilizados en PROFILAXIS es necesaria.	3 (2)	27,27	DESACUERDO
42. El perfil de interacciones debe ser considerado en la elección de un antifúngico en profilaxis.	8 (1)	2,27	ACUERDO
43. El perfil de toxicidad es un condicionante en la selección del fármaco para la profilaxis antifúngica.	8 (1,5)	2,27	ACUERDO
Sobre la toxicidad hepática en pacientes que reciben profilaxis antifúngica:			
44. Las anfotericinas B (formulaciones lipídicas) suelen producir hepatotoxicidad.	3 (1)	25	DESACUERDO
45. Voriconazol suele producir hepatotoxicidad.	7 (2)	27,27	ACUERDO
46. Posaconazol suele producir hepatotoxicidad.	7 (2,5)	43,18	NO CONSENSO
47. Micafungina suele producir hepatotoxicidad.	3 (1)	18,18	DESACUERDO
48. Caspofungina suele producir hepatotoxicidad.	3 (2)	31,82	DESACUERDO
49. Anidulafungina suele producir hepatotoxicidad.	2,5 (3)	31,82	DESACUERDO
50. Los polienos presentan una frecuencia elevada de interacciones.	3 (5)	36,36	NO CONSENSO
51. Posaconazol presenta una frecuencia elevada de interacciones.	7 (1)	20,45	ACUERDO
52. Voriconazol presenta una frecuencia elevada de interacciones.	8 (1)	6,82	ACUERDO
53. Micafungina presenta una frecuencia elevada de interacciones.	2,5 (1)	13,64	DESACUERDO
54. Caspofungina presenta una frecuencia elevada de interacciones.	3 (1)	20,45	DESACUERDO
55. Anidulafungina presentan una frecuencia elevada de interacciones.	3 (1,5)	22,73	DESACUERDO
56. La vía oral no es adecuada para la profilaxis antifúngica en un paciente que presenta diarrea y/o mucositis.	7 (1,5)	13,64	ACUERDO
57. El conocimiento de las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas es importante para la elección de un antifúngico en la profilaxis de un paciente hematológico.	8 (1)	20,45	ACUERDO
58. La monitorización plasmática de los antifúngicos en profilaxis es necesaria para un mejor uso de los mismos.	3 (2)	43,18	NO CONSENSO
59. Es importante disponer de distintas vías de administración, para un mismo antifúngico, cuando se emplea en profilaxis.	7 (1)	22,73	ACUERDO
60. En la estrategia de profilaxis con antifúngicos, es conveniente contar con pautas y posologías de administración diferentes (2 a 3 veces por semana, por ejemplo).	7 (1)	13,64	ACUERDO

llos mayores de 40 años. Sin embargo, no se llegó a consenso en los pacientes menores de 40 años. Con respecto a este punto varios miembros del panel plantearon la dificultad de establecer el riesgo de IFI sólo en base a la edad, y la necesidad de conocer otras características del paciente como la situación de la enfermedad, antecedentes de IFI y tipo de trasplante. Todo ello está nuevamente en línea con las recomendaciones de la SEHH/SEQ que considera a los pacientes sometidos a un

trasplante alogénico de riesgo alto como candidatos a recibir profilaxis. Sólo en aquellos pacientes menores de 40 años y sometidos a un trasplante alogénico HLA idéntico son considerados de riesgo intermedio, siempre y cuando no cumplan otros criterios que aumenten su riesgo a alto (uso de esteroides a altas dosis de forma prolongada, mucositis, depleción de células T, selección de células CD34+ o uso reciente de análogos de purinas o alentuzumab). Los pacientes con enfermedad injerto

Tabla 3 Resultados del bloque 3: Micafungina; utilidad, eficacia, seguridad y ventajas.

	Mediana (IIQ)	% fuera de la mediana	Resultado
61. Las recomendaciones de las guías ECIL, NCCN, IDSA, etc., sobre profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos de riesgo son útiles y aplicables en la práctica clínica.	7 (1)	15,91	ACUERDO
62. Cuando se evalúa o selecciona un antifúngico para regímenes de profilaxis, debe ceñirse a la indicación aprobada en ficha técnica.	5 (4)	72,27	NO CONSENSO
63. El espectro de actividad de micafungina la hace útil para la profilaxis de las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes con trasplante hematopoyético (<i>Aspergillus</i> y <i>Candida</i>).	7 (1)	18,18	ACUERDO
Considerando los fármacos aprobados para la profilaxis antifúngica en pacientes onco-hematológicos:			
64. Micafungina es uno de los más seguros y con menos interacciones.	8 (1)	6,82	ACUERDO
65. En pacientes ambulatorios micafungina es un fármaco cómodo y útil.	3 (0,5)	25	DESACUERDO
66. Micafungina podría ser coste-eficaz, al disminuir la necesidad de tratamiento empírico o anticipado, el coste de métodos diagnósticos y la duración de la estancia hospitalaria.	7 (0)	20,45	ACUERDO
67. En pacientes con fármacos que provocan alargamiento del QT, micafungina es el fármaco de elección para la profilaxis antifúngica.	7 (1,5)	25	ACUERDO
68. En un paciente hematológico que ha desarrollado EICH hepática y precisa profilaxis antifúngica, micafungina es una opción terapéutica.	7 (1)	15,91	ACUERDO
69. Micafungina es uno de los fármacos de elección en un paciente hematológico que ha desarrollado insuficiencia renal de cualquier origen y precisa profilaxis antifúngica.	8 (1)	13,64	ACUERDO
70. En un paciente hematológico con intolerancia oral y/o ingesta disminuida que precisa profilaxis antifúngica, micafungina es uno de los fármacos de elección.	8 (1)	13,64	ACUERDO
71. Micafungina es uno de los fármacos de elección en un paciente que recibe rapamicina como profilaxis/tratamiento de la EICH y precisa profilaxis antifúngica.	7,5 (1)	18,18	ACUERDO
72. En un paciente que está en tratamiento con quimioterapia de forma intermitente (LAL) y se precisa profilaxis antifúngica, micafungina es una buena opción terapéutica.	7 (2)	31,82	ACUERDO
73. En un paciente onco-hematológico con inhibidores de calcineurina que precisa profilaxis antifúngica, micafungina es el fármaco que tiene menos interacciones.	7,5 (1)	6,82	ACUERDO
74. Micafungina es uno de los fármacos de elección en un paciente pediátrico onco-hematológico de menos de 1 año que precisa profilaxis antifúngica.	8 (3)	11,36	ACUERDO
75. En un paciente con antecedentes de candidiasis hepato-esplénica que va a continuar tratamiento por su enfermedad de base y precisa profilaxis antifúngica secundaria, micafungina puede ser considerado uno de los fármacos de elección.	8 (1)	11,36	ACUERDO
76. La dosis adecuada de micafungina en la profilaxis antifúngica es de 50 mg/día.	8 (2)	11,36	ACUERDO
77. La dosis adecuada de micafungina en la profilaxis antifúngica es de 100 mg/día.	3 (0)	18,18	DESACUERDO
78. Es necesario el ajuste de la dosis de micafungina según el peso del paciente.	3 (3)	38,64	NO CONSENSO
79. Las reacciones adversas durante la infusión de micafungina son excepcionales.	8 (2)	4,55	ACUERDO

contra huésped son de alto riesgo de infección fúngica, y por ello está indicada la profilaxis según las recomendaciones de la SEHH/SEQ. Sin embargo, algunos miembros del panel de expertos puntualizaron que es imprescindible el conocimiento del grado y la extensión de la enfermedad injerto contra huésped, así como el tratamiento inmunosupresor administrado para valorar el riesgo real.

Sobre la duración recomendada de la profilaxis antifún-

gica se llegó al consenso de que debería administrarse hasta alcanzar una cifra determinada de neutrófilos (por ejemplo $>500/\text{mm}^3$) en el caso de la leucemia aguda mieloblástica y no durante un tiempo determinado (por ejemplo, hasta comenzar la siguiente fase). En el caso del trasplante alogénico se llegó al consenso de mantener la profilaxis hasta el día +100 post-trasplante, descartando tanto la posibilidad de retirarlo tras el injerto leucocitario como mantenerlo de forma rutinaria

hasta el día +180. Sin embargo, algunos miembros del panel de expertos insistieron en la necesidad de individualizar cada caso y mantener o suspender la profilaxis en función del tipo de trasplante, la calidad del injerto o la presencia de enfermedad injerto contra huésped. La duración de la profilaxis es un tema controvertido, sobre todo en el contexto del trasplante alogénico. En el trasplante existen dos momentos en el que el paciente está en mayor riesgo de una infección fúngica. El primero viene marcado por la neutropenia que sigue a la terapia de acondicionamiento y tras recuperarse la neutropenia decrece el riesgo, pero existe otro momento, más alejado de la infusión, caracterizado por la presencia de enfermedad injerto contra huésped, y sobre todo por el tratamiento con altas dosis de esteroides que esta requiere²⁷. En este contexto, la recomendación es mantener el tratamiento profiláctico independientemente del día post-trasplante en el que se encuentre el paciente. En los últimos años la linfopenia T CD4+ que en el contexto del trasplante puede tener una duración de meses, está teniendo una importancia cada vez mayor como factor de riesgo de aspergilosis invasora²⁰.

Una serie de preguntas versaban sobre el tratamiento anticipado *versus* el tratamiento empírico. El tratamiento empírico se basa en la administración de un tratamiento antifúngico, en general con amplia cobertura antifúngica en pacientes con fiebre persistente de 3 a 7 días de duración sin documentación microbiológica. Esta estrategia está apoyada por dos estudios de la década de los años 80 y revisada en múltiples estudios más actuales que demostraron la reducción en la incidencia y la mortalidad de la infección fúngica^{28,29}. En el momento actual el tratamiento empírico está recomendado en pacientes de riesgo de infección fúngica alto o intermedio, con fiebre persistente de más de 3 días a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Sin embargo, los grados de recomendación difieren según las diferentes guías, siendo de BII en las guías ECIL-3, y variando en las guías IDSA desde AI si la neutropenia es mayor de 7 días a AIII si el riesgo de infección fúngica es bajo^{7,8}. La intención de esta estrategia es tratar la infección en un periodo temprano, cuando el único síntoma es la fiebre. Sin embargo, puede tener limitaciones importantes, como en los pacientes que no presentan fiebre, por ejemplo aquellos que están bajo tratamiento con altas dosis de esteroides. Además se sobre-trata a pacientes sin que tengan una infección fúngica, con los costes tanto económicos como de toxicidad sobre el propio paciente que ello conlleva²⁶. Por otra parte, el tratamiento anticipado se basa en realizar pruebas para un diagnóstico precoz de la infección y administrar un tratamiento en el caso de que estas pruebas tengan un resultado positivo. Algunas de estas pruebas son microbiológicas y otras de imagen, siendo la combinación de ambas la estrategia más utilizada. Puede ser útil en aquellos pacientes de alto riesgo que no presenten fiebre, a diferencia de la estrategia de tratamiento empírico. Es evidente que el inicio precoz del tratamiento es esencial³⁰. Sin embargo, existen diferentes opiniones sobre si la estrategia terapéutica ideal es la anticipada o la empírica. Un estudio aleatorizado intentó comparar ambas estrategias, no encontrando diferencias significativas entre ellas³¹. Pero tam-

bién se debe tener en cuenta que la estrategia de tratamiento empírico somete a más pacientes a la posible toxicidad inducida por fármacos que es probable que no precisen. Así, en este estudio un 61% de los pacientes del brazo de tratamiento empírico recibió antifúngicos, comparado con un 39% en el brazo de tratamiento precoz³¹. La estrategia de tratamiento precoz ha sido defendida mostrando ser eficaz y segura, con unas tasas de infección fúngica invasora y mortalidad relacionada con ésta asumibles³². Además esta estrategia tiende a asociarse con un menor uso antifúngicos empíricos sin que esto tenga una clara desventaja en la supervivencia de los pacientes, por lo que podría ser la estrategia de elección en pacientes hematológicos de alto riesgo siempre y cuando se disponga de los medios diagnósticos necesarios^{33,34}. No obstante, la estrategia de tratamiento anticipado tiene múltiples limitaciones. Un problema importante es el tiempo que el clínico tarda en recibir los resultados de las pruebas diagnósticas y los conocidos problemas de la sensibilidad de las diferentes técnicas diagnósticas. Otro problema es la escasa especificidad de los estudios radiológicos. Ninguna de las guías actuales da una gradación para la estrategia de tratamiento antifúngico anticipado.

Dada esta controversia se consideró oportuno preguntar sobre esta cuestión al panel de expertos, que de manera general opinó que el tratamiento anticipado ofrece ventajas en comparación con el tratamiento empírico como su eficiencia, al ahorrar costes y disminuir el número de pacientes que reciben antifúngicos empíricos. Sin embargo, no se consideró más efectiva en cuanto a la reducción de EFI y hubo consenso al considerar que el uso de profilaxis antifúngica disminuye su utilidad/aplicabilidad. Además, se preguntó sobre diversas situaciones clínicas en las que la estrategia de tratamiento anticipado sería preferible al uso de profilaxis primaria. En este sentido sólo se acordó que sería preferible esta estrategia en paciente en la fase pre-injerto de un trasplante autólogo, siendo el panel de expertos contrario a la preferencia de anticipado sobre profilaxis en el contexto del paciente con leucemia aguda mieloblástica en tratamiento de inducción. En otras situaciones como la leucemia aguda mieloblástica en tratamiento post-remisión y en el trasplante alogénico, tanto en la fase pre-injerto como en la fase post-injerto, no hubo consenso, insistiendo varios miembros del panel de expertos en la necesidad de individualización de este tipo de pacientes. Son necesarios más estudios para optimizar el uso de la estrategia de tratamiento anticipado, así como el desarrollo de líneas de investigación en nuevos factores de riesgo y nuevas técnicas de diagnóstico precoz que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Una vez analizados los perfiles de pacientes, en el bloque II se preguntó sobre indicaciones, mecanismo de acción, espectro de actividad, toxicidad e interacción de los antifúngicos (tabla 2). El objetivo era detectar beneficios y fortalezas de los tratamientos existentes para dilucidar las mejores opciones terapéuticas.

Sobre el uso de equinocandinas, se consideró que micafungina tiene suficiente evidencia científica para justificar su uso en la profilaxis del paciente hematológico; no siendo así

para el uso de caspofungina ni anidulafungina. A la hora de seleccionar un fármaco en profilaxis, se consideró fundamental el perfil de interacciones y la toxicidad del mismo. No hubo consenso en la necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos de antifúngicos, lo que coincide con las recomendaciones de la *British Society for Medical Mycology*³⁵. Con respecto a la toxicidad hepática de los pacientes que reciben profilaxis antifúngica, hubo consenso al reconocer que voriconazol suele producirla. No así micafungina, caspofungina, anidulafungina y las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Sin embargo, no hubo consenso en este sentido con respecto a posaconazol. Hubo consenso en cuanto a la elevada frecuencia de las interacciones, medicamentosas de voriconazol y posaconazol, y no con las candidas. En cuanto a las vías de administración, se consideró de especial relevancia disponer de distintas vías de administración para un mismo antifúngico cuando se emplea en profilaxis, así como la posibilidad de contar con pautas y posologías de administración diferentes.

Finalmente, el tercer bloque del cuestionario trataba concretamente sobre micafungina, intentando consensuar la opinión de los panelistas sobre su utilidad, eficacia, seguridad y ventajas cuando se emplea como profilaxis antifúngica en el paciente hematológico (tabla 3). La micafungina intravenosa es una equinocandina que ha demostrado su utilidad en profilaxis en los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Cuando se ha comparado con fluconazol se ha observado que es al menos tan efectiva como éste³⁶. Micafungina también se ha comparado con posaconazol en pacientes con leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica y síndromes mielodisplásicos en tratamiento quimioterápico intensivo, demostrando ser superior con respecto al número de pacientes que completaban la profilaxis y al menos tan efectiva³⁷. Además, es un fármaco seguro con una baja tasa de efectos adversos³⁸.

Hubo amplio consenso a la hora de considerar que el espectro de actividad de micafungina la hace útil para la profilaxis de las infecciones fúngicas más frecuentes del paciente con trasplante hematopoyético. Además, se consideró a micafungina como uno de los antifúngicos más seguros y con menos interacciones farmacológicas, por lo que podría ser una buena opción en pacientes que recibe fármacos que alarguen el periodo QT, con quimioterapia intermitente, como en el caso de la leucemia aguda linfoblástica, en profilaxis de EICH con rapamicina o inhibidores de calcineurina, o con insuficiencia renal o afectación hepática. Además, hubo consenso a la hora de considerar a micafungina como uno de los fármacos de elección en pacientes onco-hematológicos menores de un año. Sin embargo, la mayoría de los panelistas consideraron que una limitación de este fármaco es su falta de comodidad en cuanto a la administración en el caso de pacientes ambulatorios dada su formulación intravenosa.

Por último, resaltar que hubo consenso en aceptar que las recomendaciones de las guías (ECIL, NCCN, IDSA, etc.) sobre profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos de riesgo son útiles y aplicables en la práctica clínica. Sin embargo, no hubo consenso con respecto a la obligación de ceñirse a la in-

dicación aprobada en la ficha técnica a la hora de evaluar o seleccionar un antifúngico profiláctico individualizando al paciente y a la evidencia científica de la que se disponga.

Las limitaciones de este estudio son las propias de su diseño como consenso Delphi. En este modelo de trabajo no se pueden puntualizar los detalles de los ítems, aunque a la hora de discutir los resultados se han tenido en cuenta los comentarios que los panelistas hacían de cada uno de ellos. Además, este diseño no está exento de una posible influencia de los patrocinadores, especialmente a la hora de elegir a los panelistas o redactar los resultados. Sin embargo, el modelo de elección de los panelistas de "bola de nieve" (permitiendo la nominación de los panelistas por otros ya seleccionados) y el hecho de que los resultados hayan sido analizados por una agencia externa pueden limitar esta influencia.

En resumen, en este consenso se ha propuesto la identificación de los perfiles de pacientes hematológicos más adecuados para realizar una profilaxis antifúngica, así como la estrategia más adecuada para realizarla. Se han consensuado algunos de estos perfiles y los fármacos a usar en función de sus indicaciones, mecanismos de acción, espectro de actividad, propiedades PK-PD, toxicidad e interacción medicamentosas. Micafungina tiene evidencia suficiente para justificar su uso en la profilaxis antifúngica del paciente hematológico destacando su falta de interacciones medicamentosas. En definitiva, micafungina es un antifúngico de utilidad en la profilaxis antifúngica de pacientes hematológicos por su demostrada eficacia, seguridad y ventajas sobre otros antifúngicos.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto promovido por Astellas Pharma SA

BIBLIOGRAFÍA

1. Drgona L, Khachatryan A, Stephens J, Charbonneau C, Kantecki M, Haider S, et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:7-21.
2. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia*. 2009;168:299-311.
3. Maertens J, Lyon S. Meeting the challenge of invasive fungal infections: part 1. *Future Microbiol*. 2013;8:1063-5.
4. Maertens J, Lyon S. Meeting the challenge of invasive fungal infections: part 2. *Future Microbiol*. 2013;8:1245-7.
5. Drew RH, Townsend ML, Pound MW, Johnson SW, Perfect JR. Recent advances in the treatment of life-threatening, invasive fungal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2361-74.
6. Cámara R de la, Mensa J, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. [Antifungal prophylaxis in oncohematologic patients: Literature review and recommendations]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:222-33.

7. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, 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.
8. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-e50.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
10. Vázquez L, Carreras E, Serrano D, Jarque I, Mensa J, Barberán J. Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25:299-304.
11. Scott LJ. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections. *Drugs*. 2012;72:2141-65.
12. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311:376-80.
13. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual | RAND [Internet]. [citado 16 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
14. Horn DL, Fishman JA, Steinbach WJ, Anaissie EJ, Marr KA, Olyaei AJ, et al. Presentation of the PATH Alliance registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:407-14.
15. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.
16. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:909-17.
17. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Brückner G, Invasive Aspergillus Surveillance Network of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect*. 2002;51:288-96.
18. Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M. Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:115-21.
19. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis*. 2006;42:955-63.
20. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 2000;110:273-84.
21. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100:4358-66.
22. Jantunen E, Nihtinen A, Anttila V-J. Changing landscape of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2008;10:156-61.
23. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: what have we learnt in the past 10 years? *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:378-86.
24. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91:986-9.
25. 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.
26. Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 1:i45-53.
27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.
28. 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;72:101-11.
29. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med*. 1989;86:668-72.
30. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103:1103-13.
31. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1042-51.
32. Schneider T, Halter J, Heim D, Passweg J, Stern M, Tichelli A, et al. Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections--evaluation of a single-centre policy. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:189-94.
33. Maschmeyer G, Heinz WJ, Hertenstein B, Horst H-A, Requadt C, Wagner T, et al. Immediate versus deferred empirical antifungal (IDEA) therapy in high-risk patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:679-89.
34. Tan BH, Low JGH, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RTP, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e350-356.
35. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1162-76.

36. van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, 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.
37. Halton E, Chung D, Xiao K, Quintanilla H, Baldwin C, Baird P, et al. Micafungin Versus Posaconazole Anti-Fungal Prophylaxis in Adult Patients with Acute Leukemia Undergoing Induction Chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2012; 120: 3556.
38. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:71-97.