

Carlos Vallejo<sup>1</sup>,  
Montserrat Rovira<sup>2</sup>

# Profilaxis y tratamiento de la infección fúngica invasora en el paciente neutropénico

<sup>1</sup> Hospital Central de Asturias. Oviedo  
<sup>2</sup> Hospital Clinic. Barcelona

## RESUMEN

La profilaxis y el tratamiento son las dos herramientas para reducir la mortalidad de la infección fúngica invasora (IFI). La profilaxis es, en la actualidad, una práctica estándar en la mayoría de los hospitales y la recomendación de las principales guías terapéuticas. Su principal limitación es la ausencia de actividad sobre los hongos filamentosos, por lo que, en los pacientes de alto riesgo para la IFI por este tipo de hongos, es necesario el empleo de antifúngicos de espectro extendido.

Además de la profilaxis, la estrategia frente a la IFI debe incluir el tratamiento empírico, el anticipado y el dirigido (en monoterapia o combinado). En el empírico y anticipado es necesario tener en cuenta que hongos hay que cubrir y cuál es el espectro de los antifúngicos disponibles. En el dirigido de las infecciones por *Candida* spp, antes de la identificación de especie, hay que valorar una serie de factores dependientes del huésped (como la toma o no de fluconazol profiláctico) y de su clínica (como la evidencia o no de infección diseminada o criterios de sepsis grave) infección local o ha recibido previamente fluconazol. En cuanto a la aspergilosis invasora, el empleo de tratamiento combinado en primera línea debe valorarse en caso de afección del sistema nervioso central, fracaso respiratorio, criterios de sepsis grave y si hay lesión pulmonar extensa o cavitada.

**Palabras clave:** infección fúngica invasora, profilaxis, tratamiento, neutropenia

## Prophylaxis and treatment of invasive fungal infection in neutropenic patients

### ABSTRACT

Prophylaxis and treatment constitute the basis for reducing the mortality due to IFI. Prophylaxis is currently the standard practice in most hospitals and is recommended by the principal guidelines. Fluconazole has proved to be useful to prevent and reduce the mortality due to yeast IFI in several contexts. Although its use has led to the emergence of some resistant strains of *Candida*, it has not been a generalized problem and the number of lives saved has been worth it. But its major disadvantage is the lack of impact on IFI by molds. So, in patients at high risk for IFI due to filamentous fungi, it is necessary the employ of extended spectrum drugs.

Besides the prophylaxis, the strategy against the IFI must include the empirical, pre-emptive and directed (monotherapy or combination) treatment. For the empirical and preemptive approach, it is necessary to have in mind which fungi has to be covered and what is the spectrum of the available antifungal agents. For the treatment of established infection by *Candida* spp., before the identification of species, we must consider different host (like the use or not of prophylactic fluconazole) and clinical factors (like the evidence or not of disseminated infection or severe sepsis). Primary combination of antifungal agents for the treatment of invasive aspergillosis has to be considered in cases of central nervous system disease, respiratory failure, serious sepsis and extensive or cavitated pulmonary lesions.

**Keywords:** invasive fungal infection, prophylaxis, treatment, neutropenia

### PROFILAXIS

La infección fúngica invasora (IFI), tiene una elevada incidencia, se diagnostica con dificultad debido a las características del paciente y a la rentabilidad de los procedimientos microbiológicos empleados y constituye la principal causa de mortalidad en el paciente neutropénico. Así

Correspondencia:  
Carlos Vallejo  
Hospital Central de Asturias  
E-mail: carlosvallej@gmail.com

Montserrat Rovira  
Servicio Hematología, Hospital Clinic,  
Barcelona  
E-mail: MROVIRA@clinic.ub.es

lo demuestra un estudio reciente que pone de manifiesto que el 30% de los pacientes hematológicos a los que se les practicó necropsia tenían datos de IFI y que el 75% de las mismas fueron diagnosticadas postmortem<sup>1</sup>. La IFI en el paciente hematológico ha crecido en los últimos años<sup>2</sup>, alcanzando incidencias entre el 10 y el 15% en ciertas fases del alotrasplante y del tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica<sup>3</sup>. Por otro lado, hay que considerar que la mortalidad de estas infecciones, cuando ya están establecidas, que supera el 50%, sobre todo en el caso de la aspergilosis invasora (AI)<sup>4</sup>.

El objetivo de la estrategia contra la IFI es reducir su mortalidad, y la profilaxis es una de las principales herramientas para lograrlo. La profilaxis de la IFI engloba medidas no farmacológicas y quimioprofilaxis.

Entre las medidas no farmacológicas, se incluyen: 1) evitar la transmisión horizontal de patógenos por contacto directo y por vía respiratoria a través del lavado de manos y del aislamiento del paciente (habitación individual, restricción de visitas, mascarillas, batas, guantes, etc.); 2) reducir la adquisición de patógenos ambientales por vía respiratoria (habitaciones con HEPA y flujo laminar); y 3) disminuir la transmisión de patógenos desde el tracto digestivo del propio paciente (higiene oral, nasal, genital y anal; dieta baja en bacterias; descender la severidad y la duración de la mucositis; y moderar el empleo de fármacos anti H2). También se incluyen en este apartado el control de la glucemia, evitar el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento anticipado eficaz de la reactivación del citomegalovirus y la fisioterapia respiratoria<sup>5</sup>.

La quimioprofilaxis, discutida hasta no hace muchos años, es en la actualidad una práctica estándar en la mayoría de los hospitales y es recomendado por las principales guías terapéuticas<sup>6</sup>. Su uso depende de los factores de riesgo del paciente entre los que se encuentran la neutropenia profunda y prolongada, la leucemia mieloblástica en el tratamiento de inducción, las neoplasias refractarias, el trasplante hematopoyético alogénico y la enfermedad injerto contra huésped (EICH), entre otros<sup>7,8</sup>.

La nistatina y otros antifúngicos de administración oral no absorbibles no son considerados óptimos para la profilaxis por los CDC, ya que pueden reducir la colonización del área de aplicación, pero no han probado prevenir la invasión local ni diseminada por levaduras u hongos filamentosos<sup>9</sup>. Todo lo contrario sucede con fluconazol, con el que hay publicados numerosos trabajos que ponen en evidencia su beneficio en profilaxis. En el contexto del trasplante hematopoyético autólogo<sup>10</sup> y alogénico<sup>11,12</sup> hay al menos tres ensayos clínicos en los que se compara fluconazol (400 mg/día hasta el día +75) frente a placebo, demostrándose una reducción significativa del número de casos de IFI por levaduras y del de muertes atribuibles. De estos y otros trabajos deriva la recomendación del empleo de fluconazol profiláctico hasta que acontece el injerto granulocítico estable y la resolución de la mucositis en el autotrasplante no manipulado y hasta el día +75 en el

trasplante autólogo con depleción T y en el alotrasplante sin EICH.

En los pacientes neutropénicos no trasplantados hay varios trabajos (ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y metaanálisis) que comparan fluconazol frente a placebo, observándose una reducción significativa de la infección fúngica superficial, de la IFI y de la mortalidad atribuible<sup>13-16</sup>. Por tanto, en la actualidad se considera que la profilaxis con fluconazol es una herramienta muy útil en este tipo de pacientes, por haber logrado reducir de forma muy significativa la incidencia de la IFI por levaduras, así como la mortalidad derivada de la misma.

Aunque la difusión del uso de fluconazol profiláctico ha conllevado la aparición de algunas cepas de *Candida* resistentes, ésta no ha sido masiva. Por otra parte, el número de vidas salvadas con la mencionada práctica ha compensado con creces los inconvenientes. Pero su gran limitación es la ausencia de impacto sobre las IFI por hongos filamentosos<sup>17</sup>.

El empleo de anfotericina B para la profilaxis de la IFI por hongos filamentosos ha sido relativamente poco estudiado<sup>16</sup>. En un reciente trabajo, la administración inhalada de su forma liposomal supuso una reducción significativa de la aspergilosis pulmonar invasora, comparada con placebo<sup>19</sup>. El empleo de anfotericina B liposomal endovenosa en pulsos (1 ó 2 veces por semana) es otro campo que se está explorando en la actualidad en ciertos contextos, como en el de la leucemia aguda linfoblástica en tratamiento de inducción.

Un estudio aleatorizado doble ciego que comparó la profilaxis con micafungina frente a fluconazol en el trasplante hematopoyético, mostró no inferioridad de la primera en la prevención de la IFI por levaduras. Así pues, este fármaco podría estar indicado en el mencionado contexto, en casos de intolerancia a fluconazol<sup>20</sup>.

Itraconazol fue el primer azol que demostró, en varios estudios, reducir la incidencia y la mortalidad debida a IFI por hongos filamentosos<sup>13,21,22</sup>. Sin embargo, su uso está limitado por problemas de tolerancia y toxicidad<sup>22</sup>.

Posaconazol se ha comparado con fluconazol en un estudio internacional, aleatorizado y doble ciego en alotrasplante con EICH en tratamiento inmunosupresor, logrando reducir la tasa de IFI y retrasar su aparición<sup>23</sup>. En otro trabajo, en pacientes neutropénicos con leucemia aguda mieloblástica o síndrome mielodisplásico, posaconazol se mostró significativamente superior a fluconazol o itraconazol en la prevención de IFI probable o probada y en la reducción de su mortalidad atribuible<sup>24</sup>. Estos dos estudios permitieron que las Agencias Europea y Española del Medicamento aprobasen la indicación de posaconazol profiláctico en receptores de trasplante hematopoyético en tratamiento con altas dosis de inmunosupresores por EICH y en pacientes con leucemia aguda mieloblástica o síndrome mielodisplásico que desarrollen neutropenia prolongada por quimioterapia. Posaconazol se convirtió, tras estas publicaciones, en el fármaco de elección en la profilaxis de la IFI por hongos filamentosos en los mencionados contextos. Las limitaciones del empleo de este

Enfermedad	Antifúngico	Grado de recomendación
Leucemia aguda mieloblástica y síndrome mielodisplásico	Posaconazol	1
	Voriconazol	2B
Leucemia aguda linfoblástica	Fluconazol	1
Trasplante alogénico con EICH	Posaconazol	1
	Voriconazol	2B
	Equinocandina	2B
Trasplante alogénico sin EICH	Fluconazol	1
	Itraconazol	1
	Micafungina	1
	Voriconazol	2B
	Posaconazol	2B

EICH: enfermedad injerto contra el huésped

Enfermedad	Antifúngico	Grado de recomendación
Trasplante alogénico con EICH	Posaconazol	AI
	Voriconazol	AI*
	Itraconazol	BI
	Fluconazol	CI
	Anfotericina B	CI
Trasplante alogénico sin EICH (fase neutropénica)	Fluconazol	AI
	Voriconazol	AI
	Itraconazol	BI
	Micafungina	CI
	Anfotericina B	CI
	Anfotericina B liposomal aerosolizada más fluconazol	BII

\*Provisional

EICH: enfermedad injerto contra el huésped

fármaco son la ausencia de presentación endovenosa y la necesidad de administrarla tras comidas ricas en grasas, lo cual no siempre es viable en el paciente hematológico.

La profilaxis primaria con voriconazol se ha empezado a explorar en los últimos años a través de varios trabajos. En un primer estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que incluyó a unos 600 pacientes sometidos a trasplante alogénico, voriconazol fue más eficaz que fluconazol en la prevención de IFI y AI, sin alcanzar significación estadística. La razón por la que las diferencias entre estos dos azoles no fueran tan marcadas como cabría esperar, parece estribar en la deficiente estratificación de los pacientes en cuanto al riesgo de infección, es decir en la inclusión de pacientes de alto y bajo riesgo de IFI por hongos filamentosos<sup>25</sup>. En otro estudio multicéntrico y aleatorizado, se comparó voriconazol frente a itraconazol en unos 500 pacientes sometidos a trasplante alogénico (Improvit). Los resultados de este estudio, en vías de

publicación, mostraron superioridad significativa de voriconazol en la prevención de IFI por hongos filamentosos<sup>26</sup>. En otro estudio retrospectivo unicéntrico que comparó voriconazol (97 pacientes) frente a itraconazol (36 pacientes) y fluconazol (36 pacientes) se objetivó ventaja significativa del primero en la profilaxis de la IFI. Además, en este último estudio no hubo ningún caso de AI entre los pacientes con voriconazol frente al 7% de AI en los pacientes con los otros azoles ( $p=0,008$ ), todos los cuales fallecieron<sup>27</sup>.

A pesar de toda la evidencia señalada, existen una serie de cuestiones abiertas sobre la profilaxis frente a los hongos filamentosos: 1) impacto económico de la reducción de la IFI probada y probable, 2) impacto sobre las pruebas de diagnóstico precoz, 3) potencial aparición de patógenos resistentes, 4) balance entre las IFI evitadas y la potencial aparición de patógenos resistentes, 5) impacto sobre la supervivencia global, y 6) necesidad y viabilidad de monitorizar los niveles de azoles<sup>16</sup>.

Por último, en las tablas 1 y 2, se detallan las recomendaciones para la profilaxis antifúngica de la IDSA (Infectious Diseases Society of America, 2008) y de la ECIL-3 (3rd European Conference on Infections in Leukemia, 2009)<sup>6, 28</sup>. Hay que tener en cuenta que las recomendaciones de la IDSA se elaboraron sin tener aún en consideración los resultados de los últimos estudios, los cuales ya se tuvieron en cuenta para la configuración de las recomendaciones de la ECIL-3.

## TRATAMIENTO

Se entiende por tratamiento antifúngico empírico en el paciente hematológico neutropénico, la administración de este tipo de fármacos ante la persistencia de la fiebre, tras el uso previo de antibióticos de amplio espectro durante al menos tres días. Se inicia por la posibilidad de una infección fúngica, cuando aún no hay documentación microbiológica. Si este mismo procedimiento se realiza cuando la infección es probable, es decir, ya existe algún dato microbiológico (PCR o galactomanano) o de imagen (TC) de infección fúngica, al tratamiento se le llama anticipado. Si la infección fúngica es probada por la positividad del cultivo o por el estudio anatomopatológico de una biopsia, el tratamiento antifúngico que se lleva a cabo en estos casos se considera dirigido<sup>29</sup>.

Cada una de estas opciones terapéuticas tiene sus debilidades. Las dos grandes del tratamiento antifúngico empírico son el sobretreatmento de las neutropenias febriles que no son por infección fúngica invasora (IFI) y el fracaso con aparición de infecciones fúngicas en brecha (durante el tratamiento). En el análisis de fallos del tratamiento empírico con antifúngicos, se ha observado que con anfotericina deoxicolato fue del 13,3%, con anfotericina liposomal del 8,2%, con caspofungina del 7,7% y con voriconazol del 3,5%<sup>30</sup>. Las debilidades del tratamiento anticipado son la complejidad logística que requiere, sobre todo de medios microbiológicos, y la escasez de estudios que demuestren su valor. Las del

**Tabla 3** Ensayos clínicos comparativos doble ciego de tratamiento empírico de IFI<sup>34-38</sup>

Autor, Año	Antifúngicos	Endpoint	Resultado	IFI de brecha	Nefrotoxicidad
White, 1998	ABCD vs. Anfo B D	NS	NS	NS	Menor
Walsh, 1999	Anfo B lipos vs. Anfo B D	NS	NS	Menor	Menor
Wingard, 2000	ABCD vs. Anfo B lipos	NS	NS	NS	Mayor
Walsh*, 2002	Vori vs. Anfo B lipos	NS	NS	Menor	NS
Walsh, 2004	Caspo vs. Anfo B lipos	NS	Mejor	NS	Menor

\*Ensayo abierto

ABCD: anfotericina B dispersión coloidal

Anfo B D: anfotericina B deoxicolato

Anfo B lipos: anfotericina B liposómica

Vori: voriconazol

NS: no significativo

tratamiento dirigido también se saben: la elevada mortalidad y conocer cuál es el papel de la terapia combinada.

En el momento de iniciar un tratamiento empírico en un paciente neutropénico con riesgo de IFI, es necesario saber por un lado que hongos hay que cubrir, que en nuestro medio, según datos de RESITRA (Red de Estudio de Infección en el Transplante), el 82% de las infecciones se deben a *Aspergillus* (58%) y *Candida* (24%)<sup>31</sup>; y por otro cuál es el espectro de los antifúngicos disponibles. La base del tratamiento empírico son dos artículos publicados en la década de los años 80, en los que se demostró, con un bajo número de pacientes incluidos, que el tratamiento empírico era mejor que no tratar<sup>32,33</sup>. Posteriormente en los años noventa y primeros del siglo XXI se han realizado varios ensayos clínicos de tratamiento empírico, la mayoría doble ciego, en los que se han comparado diferentes antifúngicos (ABCD - anfotericina B dispersión coloidal frente a anfotericina deoxicolato, anfotericina liposómica frente a anfotericina deoxicolato, ABCD frente a anfotericina liposómica, voriconazol frente a anfotericina liposómica, caspofungina frente a anfotericina liposómica e itraconazol frente a anfotericina B), no observando diferencias significativas de eficacia global entre ellos (tabla 3)<sup>34-39</sup>. Sin embargo, en el trabajo de Walsh et al. de voriconazol frente a anfotericina B liposómica, con voriconazol hubo un menor porcentaje de infecciones de brecha en los pacientes de alto riesgo, tanto con profilaxis como sin profilaxis (1,2/9,1; 1,7/9,5), y también menos efectos adversos con la excepción de las alteraciones visuales<sup>37</sup>. A pesar de ello, voriconazol no consiguió la autorización de uso empírico al no cumplir el criterio de no inferioridad, probablemente por un problema de diseño del estudio. Actualmente se considera que el tratamiento empírico nunca ha demostrado una eficacia rotunda, disminuye la urgencia de hacer un diagnóstico correcto, supone una toxicidad adicional en los pacientes de alto riesgo por lo que a veces se infradosifican, aumenta la probabilidad de interacciones con otros fármacos y que es una

terapia más emocional que racional. Por todo esto, junto al probable incremento de resistencias, el aumento de costes y la mejora que se ha conseguido en los métodos de diagnóstico, la ECIL 3 sólo le da al tratamiento empírico un grado de recomendación BII. En base a esto, las recomendaciones de la ECIL 3 para los distintos fármacos en el tratamiento empírico son: AI para anfotericina B liposómica y caspofungina, BI para ABCD, ABCL (*amphotericin B lipid complex*), voriconazol e itraconazol y BII para micafungina (tabla 4)<sup>40</sup>.

El tratamiento anticipado está indicado en el paciente neutropénico con riesgo de IFI que tiene un galactomanano positivo con o sin una TC de tórax sugestiva de AI. Hay dos estudios publicados con resultados diferentes debido, entre otras cosas, a que el punto de corte utilizado para el galactomanano es diferente<sup>41,42</sup>. Maertens et al. sólo utilizan el tratamiento anticipado cuando el galactomanano es positivo o cuando éste es negativo pero son positivos la TC de tórax y el lavado broncoalveolar. Con esta estrategia sólo trata a 9

**Tabla 4** Recomendaciones de tratamiento empírico de la IFI de la ECIL 3<sup>40</sup>

Antifúngico	Recomendación	Evidencia de eficacia
Anfotericina B liposómica	A	I
Caspofungina	A	I
ABCD	B	I
ABLC	B	I
Itraconazol	B	I
Voriconazol	B	I
Micafungina	B	I
Anfotericina B deoxicolato	B/D	I
Fluconazol	C	I

ABCD: anfotericina B dispersión coloidal

ABLC: anfotericina B complejo lipídico

pacientes de los 41 que hubieran recibido tratamiento empírico y únicamente hierra en 3 casos<sup>41</sup>. Cordonnier et al. comparan el tratamiento empírico y anticipado en neutropénicos febriles de alto riesgo en un ensayo controlado y aleatorizado, y observan que el anticipado se acompaña de un incremento de IFI sin aumento de la mortalidad y con un coste más reducido<sup>42</sup>.

En el tratamiento dirigido de las infecciones por *Candida* conviene tener en cuenta que *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* son sensibles inicialmente a todos los antifúngicos (azoles, candinas y anfotericina B), mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol<sup>43</sup>. Para la elección del tratamiento antes de la identificación de especie también hay que conocer si el paciente tiene criterios de sepsis grave, metástasis o infección local o ha recibido profaxis con fluconazol, si cualquiera de estas circunstancias está presente, el tratamiento se debe hacer con una candina, voriconazol o anfotericina B; en caso contrario se puede usar fluconazol o voriconazol (si se ha asila *C. krusei*)<sup>44</sup>. Las recomendaciones de tratamiento de la guía ECIL 3 para la candidemia antes de conocer la especie son: BII para micafungina, caspofungina, anidulafungina, anfotericina B liposómica, otras forma lipídicas de anfotericina B y voriconazol, y CIII para fluconazol (tabla 5)<sup>45</sup>. La razón de que no sea AI radica en que en la mayoría de los estudios realizados no todos los pacientes incluidos eran neutropénicos.

Antifúngico	Recomendación	Evidencia de eficacia
Anidulafungina	AI	BII
Micafungina	AI	BII
Caspofungina	AI	BII
Anfotericina B liposómica	AI	BII
Otras formas lipídicas de anfotericina B	AI	BII
Anfotericina B deoxicolato		AI / CIII
Fluconazol	AI	CIII
Voriconazol	AI	BII

Antifúngico	Recomendación	Evidencia de eficacia
Voriconazol	AI	BII
Anfotericina B liposómica	BI	BIII
ABLC	BII	BIII
Caspofungina	CII	BII
Itraconazol	CIII	CIII
ABCD	DI	-
Anfotericina B deoxicolato	DI	-
Combinación	DIII	-

ABLC: anfotericina B complejo lipídico

ABCD: anfotericina B dispersión coloidal

El tratamiento dirigido de elección de la AI es voriconazol desde la publicación del estudio de Herbrecht et al. (voriconazol frente a anfotericina B), donde este fármaco demostró superioridad significativa en la eficacia y supervivencia<sup>44</sup>. Así lo reconoce la ECIL 3 en sus recomendaciones con AI para voriconazol, BI para anfotericina liposómica, BII para ABLC, CII para caspofungina, CIII para itraconazol y DI para ABCD y anfotericina B deoxicolato<sup>45</sup>. El tratamiento de rescate de la AI no está definido por la falta de superioridad de unos fármacos sobre otros. En este caso la guía ECIL 3 da los siguientes grados de recomendación: BII para voriconazol, posaconazol y caspofungina; BIII para anfotericina B liposómica y ABLC; y CIII para itraconazol (tabla 6)<sup>45</sup>.

El tratamiento combinado de la AI probablemente está indicado en caso de afección del sistema nervioso central, fracaso respiratorio o si existen criterios de sepsis grave y quizás si hay lesión pulmonar extensa o está cavitada. Las combinaciones más recomendadas son voriconazol con caspofungina o bien anfotericina B liposómica más caspofungina<sup>45</sup>.

Por último, el tratamiento dirigido de elección de *Scedosporium* es voriconazol<sup>46</sup> y el de los mucorales anfotericina B liposómica y posaconazol<sup>47-50</sup>, a pesar de la falta de grandes series y estudios prospectivos aleatorizados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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). *Hematologica* 2006; 91: 986-9.
- 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.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematology* 2006; 91:1068-75.
- Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-917.
- Guideline for Hand Hygiene in Health-care Settings. *MMWR* 2002; vol. 51, no. RR-16.
- [www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL3%20%20Antifungal%20prophylaxis%20update%202009.pdf](http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL3%20%20Antifungal%20prophylaxis%20update%202009.pdf)
- Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br Journal Hematol* 2000; 110:273-84.
- Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1191-200.
- Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000; 49(RR10);1-128.

10. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845-51.
11. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171:1545-52.
12. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-61.
13. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 495-503.
14. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghadam N et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Fluconazole Prophylaxis for Neutropenic Cancer Patients: Benefit Based on Purpose and Intensity of Cytotoxic Therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28:331-40.
15. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94:3230-46.
16. Leather HL, Wingard JR. News strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Reviews* 2006; 20:267-87.
17. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2002;89:1611-25.
18. Monforte V, Roman A, Gavalda J, López R, Pou L, Simó M et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lungtransplanted patients *Transplantation* 2003; 75:1571-74
19. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1401-8
20. Van Burik JA, 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
21. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004, 103: 1527-3
22. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003, 21: 4615-26
23. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-47
24. Cornelly OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59
25. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR et al. Randomized double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection (IFI) after allo hematopoietic cell transplantation (HCT). *Blood* 2010 Sep 8. [En prensa]
26. Marks DI, Kibbler C, Pagliuca A, Ribaud P, Solano C, Heussel CP et al. Prospective, Open-Label, Comparative, Multi-Center Study Of Voriconazole Compared To Itraconazole For The Primary Prophylaxis Of Invasive Fungal Infection (IFI) With Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). 49th ICAAC San Francisco 2009, abstract M 1249a
27. Gergis U, Markey K, Greene J, Kharfan-Dabaja M, Field T, Wetzstein G et al. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:662-7.
28. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr., Calandra TF et al, Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ;48:503-35.
29. De Pawn B, Rubin RH. Principles of antimicrobial therapy in the transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9:1-2.
30. Klastersky J. Antifungal Therapy in Patients with Fever and Neutropenia – More Rational and Less Empirical? *N Engl J Med* 2004;351:1445-7.
31. Ruiz I, Rovira M, Gavalda J. Proven or probable invasive fungal infections (IFI) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. In: 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 27–30 September 2006; San Francisco, CA. Washington, DC: ASM Press; 2006. Abstract M-888.
32. 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.
33. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86:668-72.
34. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27:296-302.
35. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
36. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta

- A 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. *L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63.
37. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J 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.
  38. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A 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.
  39. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
  40. [www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL%203%20Empirical%20Antifungal%20Therapy%20Update%202009.pdf](http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL%203%20Empirical%20Antifungal%20Therapy%20Update%202009.pdf)
  41. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242-50.
  42. 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.
  43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Jr., Calandra TF et al, Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ;48:503-35.
  44. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:244-51.
  45. [www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL%203%20Antifungal%20therapy%20Update%202009.pdf](http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL%203%20Antifungal%20therapy%20Update%202009.pdf).
  46. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Health CH, Lutsar I et al. Treatment of scedosporiosi with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1743-1750.
  47. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 6):S401-S408.
  48. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based front-line therapy significantly increases mortality in hematologic malignancy patients with zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:503-509.
  49. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e61-e65.
  50. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1726-1734.