Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados con fiebre persistente y neutropenia

José Miguel Cisneros[a], Ildefonso Espigado[b], Antonio Rivero[c], Fernando Lozano de León[d], Jorge Parra[e], Antonio Ramón Collado[f], José Manuel Lomas[g], Jerónimo Pachón[a] y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas

[a]Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. [b]Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. [c]Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. [d]Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. [e]Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. [f]Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Torrecárdenas. Almería. [g]Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

El tratamiento antifúngico empírico (TAE) en los pacientes con neutropenia tiene como objetivo principal mejorar el mal pronóstico de los pacientes con infección fúngica invasora, mediante el tratamiento precoz de la misma. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda iniciar el TAE en los pacientes con fiebre después de 5-7 días de tratamiento antibacteriano y en los que la resolución de la neutropenia no es inminente. Sin embargo, el TAE no ha demostrado mayor eficacia que el placebo, no obtiene mejores resultados que el tratamiento antifúngico dirigido, su efectividad es mínima, no es inocuo y, con la mayoría de los antifúngicos, es muy poco eficiente. Por todas estas razones consideramos que la citada recomendación del TAE no está justificada. En su lugar proponemos la realización del TAE en pacientes seleccionados por criterios clínicos y factores de riesgo.

Palabras clave: **Antifúngicos. Tratamiento antifúngico. Tratamiento empírico. Neutropenia.**

Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent fever and neutropenia

Empirical antifungal treatment (EAT) in neutropenia is mainly aimed at improving the poor prognosis of patients with invasive fungal infection through early treatment. The Infectious Diseases Society of America recommends initiating EAT in patients with persistent fever after 5-7 days of antibacterial treatment, and in those in whom remission of neutropenia is not imminent. Nevertheless, EAT has not been shown to be more effective than a placebo, it does not show better results than directed antifungal treatment, its effectiveness is minimal, it is not innocuous, and it is not very efficient with the use of most antifungal agents. All considered, we believe that the aforementioned recommendation for EAT treatment is unjustified. In its place we propose the application of EAT in patients selected on the basis of clinical criteria and risk factors.

Key words: **Antifungal. Antifungal therapy. Empirical therapy. Neutropenia.**

Fundamento del tratamiento antifúngico empírico

El tratamiento antifúngico empírico (TAE) tiene como principal objetivo mejorar el mal pronóstico de los pacientes con infección fúngica invasora (IFI), mediante el tratamiento precoz de la misma. Los fundamentos en los que se sustenta el TAE son: *a)* en los pacientes con neutropenia posquimioterapia el riesgo de IFI, aunque no bien cuantificado es real; *b)* el diagnóstico de las IFI es difícil, y *c)* el tratamiento de las IFI confirmadas, en general y en estos pacientes en particular, es poco eficaz.

Las directrices de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan iniciar el TAE en los pacientes que continúan con fiebre después de 5-7 días de tratamiento antibacteriano y en los que la resolución de la neutropenia no es inminente (B-II)[1]. La base de esta recomendación son dos estudios realizados en la década de 1980 que comparan el TAE con un grupo control. El primero de ellos, incluyó 50 pacientes que fueron distribuidos de forma aleatoria en tres grupos después de 7 días de fiebre persistente. En el primer grupo se suspendió el tratamiento antibacteriano, en el segundo se mantuvo y en el tercero se añadió anfotericina deoxicolato. Aunque la frecuencia de IFI resultó inferior en los pacientes que recibieron anfotericina, las diferencias no eran significativas entre los grupos de tratamiento (6% frente a 19%; p = NS)[2]. El segundo estudio, realizado por la European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), incluyó 132 pacientes aleatorizados a recibir anfotericina deoxicolato (0,6 mg/kg/día) o placebo tras 5 días de fiebre persistente. Los resultados globales mostraron una tendencia favorable hacia el uso empírico de anfotericina: menor persistencia de fiebre (69% frente a 53%; p = NS); menor frecuencia de IFI (1,5% frente a 9%; p = NS) y, menor mortalidad relacionada con las IFI (0% frente a 6%; p = 0,05). Los resultados fueron más concluyentes en el subgrupo de pacientes que no habían recibido profilaxis antifúngica (78% frente a 45% de apirexia; p = 0,04), y en el subgrupo de pacientes con diagnóstico documentado de in-

Correspondencia: Dr. J.M. Cisneros.
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: cisnerosjm@telefonica.net

Manuscrito recibido el 13-6-2005; aceptado el 22-6-2005.

fección (75% frente a 41% de apirexia; p = 0,03)[3]. Analizados de forma estricta, estos datos, sólo permiten concluir que anfotericina utilizada de forma empírica en pacientes con neutropenia febril persistente es mejor antitérmico que el placebo. Sin embargo y pese a que hasta la fecha ningún estudio haya demostrado que el TAE sea más eficaz que el placebo en reducir la frecuencia de IFI o la mortalidad, su uso se ha generalizado hasta convertirse en el tratamiento estándar de este síndrome y constituir la primera indicación de uso de antifúngicos.

Eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad del tratamiento antifúngico empírico

En esta situación se han realizando numerosos ensayos clínicos con el objetivo de definir el antifúngico de elección en el tratamiento del síndrome febril persistente en el paciente neutropénico. Sin embargo llama la atención que pese a la ausencia de evidencia anteriormente señalada, no se haya vuelto a realizar ningún estudio para conocer si el TAE es realmente eficaz. Los resultados de estos estudios en su mayoría han demostrado que los fármacos comparados (anfotericina deoxicolato, fluconazol, itraconazol, anfotericina de dispersión coloidal, anfotericina liposomal y caspofungina) son equivalentes (A-I)[4-8] y en sólo un estudio voriconazol resultó inferior a anfotericina liposomal (A-I)[9]. En cuanto a seguridad, los ensayos clínicos realizados señalan que fluconazol, itraconazol y anfotericina liposomal son mejor tolerados y más seguros que anfotericina deoxicolato[4,5,7]; anfotericina liposomal mejor tolerada que anfotericina complejo lipídico[10]; y caspofungina y voriconazol mejor tolerados que anfotericina liposomal[8,9] (tabla 1). En todos estos estudios la anfotericina deoxicolato, se administró a dosis de 0,6-0,7 mg/kg/día en un intervalo de 4-6 h[4,5,7]. Sin embargo se ha demostrado que la administración de anfotericina deoxicolato a dosis de 0,79 a 0,98 mg/kg/día en perfusión continua (24 h o, al menos a una velocidad de infusión < 0,08 mg/kg/día), reduce la frecuencia de efectos adversos relacionados con la infusión, la nefrotoxicidad y la mortalidad a los 3 meses, comparada con su administración en el tiempo de perfusión habitual (4 h), incluso en los receptores de TPH que reciben fármacos anticalcineurínicos (tabla 1) (A-I)[11,12]. Con la anfotericina deoxicolato en perfusión continua se consiguen administrar dosis muy elevadas, dosis inicial 1 mg/kg/día con incremento escalonado hasta 2 mg/kg/día, y prolongadas, 16 días (7-72), con buena tolerancia renal (B-II)[13].

Como hemos señalado anteriormente ninguno de estos estudios han respondido a la pregunta principal: ¿cuál es la eficacia del TAE en los pacientes con neutropenia? La razón principal es que en el conjunto de variables usadas para la evaluación de la eficacia se incluyen dos que son inapropiadas: la desaparición de la fiebre durante la neutropenia y la suspensión prematura del tratamiento por ineficacia y/o por efectos adversos. La desaparición de la fiebre es una variable muy inespecífica de curación fúngica, más aún en estos pacientes en los que concurren múltiples causas de fiebre. Paradójicamente es la variable más influyente en el resultado final, porque constituye un criterio de inclusión imprescindible. En cuanto a la suspensión prematura del tratamiento, sorprende su inclusión como variable de eficacia cuando es una variable de seguridad y, evidentemente, de efectividad.

A pesar de estas limitaciones, estos estudios contienen importante información sobre la neutropenia febril y los nuevos antifúngicos. Los tres estudios liderados por T. Walsh[7-9], son los más apropiados para obtener esta información ya que son los que incluyen un mayor número de pacientes, en total 2.619 pacientes, los que describen con mayor detalle el método, y los más homogéneos (tabla 2). Para aproximarnos a la eficacia del TAE, podríamos considerar que todos los pacientes con fiebre tienen una IFI y que la desaparición de la fiebre indica la curación de la misma. En este supuesto la eficacia del TAE es del 44%. Ahora consideremos que la mejor variable para medir la eficacia del TAE es la respuesta de la IFI basal. En total hubo 95 episodios de IFI basal (3,6%) y de ellos curaron 48 con el TAE. En este supuesto la eficacia del TAE sería del 50,5%. A semejanza de los criterios diagnósticos de las IFI, podríamos decir que la eficacia posible (apirexia) del TAE sería del 44% y la eficacia probada (curación de la IFI basal) del 50,5%. La eficacia probada del TAE en estos estudios resulta similar a la mejor eficacia obtenida con el tratamiento antifúngico dirigido en pacientes neutropénicos con IFI establecida; 50% de curación para la candidiasis y 53% para la aspergilosis invasiva[14,15]. Si a estos resultados añadimos que durante el TAE el 4,9% de los pacientes desarrollan una IFI de brecha (129 episodios/2.619 pacientes)[7-9] la eficacia del TAE se debilita aún más.

Analicemos ahora la efectividad del TAE. La efectividad posible del TAE es del 44% mientras que la efectividad probada cae al 1,8% (58 IFI basales curadas en 2.168 pacientes tratados). Por lo tanto sería necesario tratar

TABLA 1. **Seguridad del tratamiento antifúngico empírico en estudios comparativos**

	Discontinuación prematura por efectos adversos	Nefrotoxicidad (> 2 veces creatinina basal)	Fiebre/ escalofríos	Ref.
Anfotericina deoxicolato en perfusión continua 24 h/4 h	0 /2,5	15/28	25/53[b]	11
Anfotericina liposomal/Anfotericina complejo lipídico	12,9/32,1[b]	14,1/42,3[b]	23,5/57,7[b]	10
Anfotericina liposomal/Anfotericina deoxicolato	14,7/18,6[d]	22/40,5[b]	7/20,3[b]	7
Caspofungina/Anfotericina liposomal	4,9/8,2[b]	2,6/11,5[b]	17/19,4	8
Fluconazol/Anfotericina deoxicolato[a]	1/7[b]	1/33[b,c]	1/50[b]	4
Itraconazol/Anfotericina deoxicolato[a]	19/38[b]	19/38[b]	6/10	5
Voriconazol/Anfotericina liposomal[a]	4,5/5,4	7/7,6	13,7/29,9[b]	9

Valores en porcentaje.
[a]Estudio abierto.
[b]p < 0,05.
[c]Nefrotoxicidad definida por incremento mayor a 0,4 mg/dl de la creatinina basal.
[d]Discontinuación por efectos adversos y/o por ineficacia.

TABLA 2. **Análisis de la eficacia del tratamiento antifúngico empírico en 2.619 pacientes con neutropenia febril**

Antifúngico (días de duración del tratamiento)	IFI basal Curación/total (%)	IFI de brecha Nº (%)	Mortalidad (%) (a los 7 días fin TAE)	Referencia
Anfotericina deoxicolato (10) frente a anfotericina liposomal (11)	8/11 (73) frente a 9/11 (82)	30 (9) frente a 17 (5)	10,5 frente a 7,3	7
Voriconazol (7) frente a anfotericina liposomal (7)	6/13 (46) frente a 4/6 (67)	8 (2)* frente a 21 (5)	8 frente a 6	9
Caspofungina (13) frente a anfotericina liposomal (12,5)	14/27 (52)* frente a 7/27 (26)	29 (5) frente a 24 (4)	7** frente a 11	8
Total	***48/95 (50,5)***	***129 (4,9)***	***8***	

*p < 0,05
**p = 0,05
IFI: infección fúngica invasora.

100 pacientes para curar 1,8 pacientes con IFI (NNT). O de otra manera, para curar 1,8 pacientes, 98,2 recibirían tratamiento sin ningún beneficio[16]. Con estos datos podemos afirmar que el TAE es un tratamiento poco eficaz, y nada efectivo.

Otro aspecto debatible es la recomendación sobre el momento de inicio y duración del TAE. Se recomienda que el TAE se inicie a partir de las 96 h de fiebre persistente y neutropenia y que se mantenga durante al menos 14 días, y siempre que hayan pasado 7 desde la recuperación de la neutropenia[7-9]. Estas recomendaciones son arbitrarias y prescinden de los principios clínicos básicos, al englobar síndromes tan diferentes como la fiebre sin focalidad, la fiebre con neumonía o la fiebre con dolor abdominal, y obligan a un manejo rígido de la duración del tratamiento que no tiene en cuenta la evolución del paciente, ni los resultados de las pruebas diagnósticas.

La seguridad que debe ser prioritaria en la evaluación de cualquier tratamiento, lo es más en el TAE, porque como acabamos de ver sólo una minoría de los pacientes que lo reciben tiene realmente una IFI. En los estudios de Walsh et al[7-9], el TAE no es un tratamiento inocuo, porque hasta en el 13% de los pacientes se indica la retirada prematura del mismo principalmente por efectos adversos.

El coste económico es la diferencia más notable y objetiva entre los diferentes fármacos utilizados en el TAE como se muestra en la tabla 3. A la vista de las cifras de coste del tratamiento/día, se deduce que el TAE es una estrategia muy poco eficiente para la mayoría de los antifúngicos empleados.

En definitiva el TAE tradicional, no ha demostrado mayor eficacia que el placebo, no obtiene mejores resultados que el tratamiento antifúngico dirigido, tiene una efectividad mínima, no es inocuo y, con la mayoría de los antifúngicos, es muy poco eficiente. Por todas estas razones consideramos que el TAE universal no está justificado (D-I).

Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados

Frente al TAE universal proponemos el TAE en pacientes seleccionados por factores de riesgo y dirigido por criterios clínicos, como se recoge en la tabla 4. Para ello es necesario tener en cuenta los siguientes conceptos generales.

1. La etiología de la fiebre persistente en los pacientes con neutropenia es muy diversa, e incluye las infecciones por bacterias, hongos, virus y protozoos, los fármacos, las reacciones a los hemoderivados, y la propia neoplasia.

TABLA 3. **Coste diario del tratamiento antifúngico***

Fármaco	Coste tratamiento/ día/paciente 70 kg (€)
Anfotericina complejo lipídico (5 mg/kg/día)	347
Anfotericina deoxicolato (1 mg/kg/día)	9,5
Anfotericina liposomal (3 mg/kg/día)	605,2
Caspofungina (50 mg/día)	497,1
Fluconazol i.v. (400 mg)	12
Fluconazol v.o. (400 mg)	4,8
Itraconazol i.v. (200 mg)	75,6
Itraconazol v.o. (200 mg/12 h)	5,2
Voriconazol i.v. (200 mg/12 h)	289,4
Voriconazol v.o. (200 mg/12 h)	77,4

*Datos facilitados por el Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
v.o.: vía oral; i.v.: intravenosa.

2. La etiología principal de las IFI en estos pacientes es *Candida* spp. (51%) y *Aspergillus* spp. (40%)[8].
3. El principal factor de riesgo para que la etiología de la candidemia sea *Candida* no *albicans* es la profilaxis antifúngica[17].
4. Las manifestaciones clínicas de las infecciones por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son muy diferentes. La neumonía es la manifestación más común de la aspergilosis invasiva (79%) seguida de la sinusitis (19%), mientras que la candidemia (53%) y la candidiasis crónica diseminada (17%) lo son de la candidiasis invasora[9].

El primer paso en la evaluación clínica de los pacientes con neutropenia febril persistente sin diagnóstico tras la anamnesis, la exploración física y la radiografía de tórax, es establecer si existen o no síntomas y/o signos de infección, es decir si existe focalidad.

Pacientes con neutropenia febril persistente con focalidad

Si la fiebre tiene focalidad se iniciará el TAE con el antifúngico seleccionado según el síndrome clínico que presente el paciente, como se detalla a continuación y se expone en la tabla 5 y en la figura 1.

Neumonía. En los pacientes con neumonía el TAE de elección es voriconazol (B-III). Los hongos, particularmente *Aspergillus* spp., son la principal etiología (43%) de la neumonía en los pacientes con neutropenia[18]. Voriconazol es el tratamiento antifúngico de elección de la aspergilosis invasora (A-I)[14]. El lavado broncoalveolar mediante

TABLA 4. **Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados según el síndrome clínico**

Síndrome clínico	Etiología más probable	Prueba diagnóstica	Tratamiento de elección	Alternativo
Fiebre sin focalidad				
Sepsis	No fúngica	Galactomanano	No	No
Sepsis grave/shock séptico	*Candida*	Hemocultivos	Caspofungina	Anfotericina*
Fiebre con focalidad				
Neumonía	*Aspergillus*	BAL	Voriconazol	Caspofungina
Sinusitis	*Aspergillus*	Rinoscopia	Voriconazol	Caspofungina Anfotericina*,**
Absceso cerebral	*Aspergillus*	Biopsia cerebral	Voriconazol	Caspofungina
Abdominal	*Candida*	Ecografía	Anfotericina* Caspofungina	Fluconazol
Lesiones cutáneas	*Candida*	Biopsia cutánea	Anfotericina* Caspofungina	Fluconazol

*Anfotericinas:
– Se considera de elección la administración de anfotericina deoxicolato en perfusión lenta, idealmente en 24 h y siempre a una velocidad inferior a 0,08 mg/kg/h junto a la administración de 1 l de suero fisiológico al día[11-13].
– Si durante el tratamiento se produce deterioro de la función renal con incremento de la creatinina superior a dos veces el valor inicial se suspenderá la anfotericina deoxicolato.
– La anfotericina liposomal es la anfotericina lipídica de elección en el caso de intolerancia a la anfotericina deoxicolato.
**Anfotericina será el tratamiento de elección cuando exista sospecha de que la etiología es por mucorales.

TABLA 5. **Dosis de los antifúngicos en el tratamiento empírico en pacientes seleccionados**

Fármaco	Etiología probable	Dosis	Referencia
Anfotericina deoxicolato i.v.	*Candida*	0,7-1 mg/kg/día	26
	Aspergillus	1-2 mg/kg/día	
	Mucor:	1-2 mg/kg/día	
Anfotericina liposomal i.v.	*Candida*	3 mg/kg/día	8
	Aspergillus	5 mg/kg/día	
	Mucor:	5 mg/kg/día	
Caspofungina i.v.	*Candida, Aspergillus*	1.er día: 70 mg/i.v./día	25
		2.º día y siguientes: 50 mg/kg/día	25
Fluconazol i.v.	*Candida*	1.er día: 12 mg/kg/día	
		2.º día y siguientes: 6-12 mg/kg/día	26
Fluconazol oral	*Candida*	400 mg/día	26
Itraconazol i.v.	*Candida, Aspergillus*	48 h: 200 mg/12 h	
		> 48 h: 200 mg/dia	5
Itraconazol solución oral	*Candida, Aspergillus*	200 mg/12 h	5
Voriconazol i.v.	*Aspergillus*	1.er día: 6 mg/kg/12 h	
		2.º día: 4 mg/kg/12 h	14
Voriconazol v.o.	*Aspergillus*	200 mg/kg/12 h	14

El tratamiento antifúngico empírico se administrará por vía intravenosa (i.v.).
Las administración oral (v.o.) sólo está indicada como tratamiento secuencial tras recibir tratamiento intravenoso los primeros días.

broncoscopia es la técnica de elección para la toma de muestras sobre las que se realizarán las tinciones y cultivos para bacterias, hongos y virus; y el test del antígeno del galactomanano (B-II)[19]. La tomografía computarizada (TC) de alta resolución (TCAR) está indicada sin demora (B-II) porque es útil para el diagnóstico de la aspergilosis invasora por imagen[19,20], ayuda a dirigir la toma de muestras de la broncoscopia[21], e identifica lesiones tributarias de tratamiento quirúrgico[22].

Rinosinusitis. En los pacientes con rinosinusitis el TAE de elección es voriconazol (B-III), porque la etiología fúngica es frecuente, y *Aspergillus* spp. es el agente más común[23]. La rinoscopia anterior y la TC de senos y de órbitas son las pruebas diagnósticas inmediatas. La rinoscopia permite ver las lesiones necróticas características de la mucosa nasal y la toma de muestras para la confirmación diagnóstica. La TC determina la extensión de la infección, información fundamental para el tratamiento quirúrgico urgente.

Absceso cerebral. En los pacientes con absceso cerebral el TAE de elección es voriconazol (B-III). Los hongos (18-92%) son la principal etiología de los abscesos cerebrales en los receptores de TPH, junto a *Toxoplasma gondii*. *Aspergillus* spp. (58%) y *Candida* spp. (33%) son los más comunes[24,25].

La biopsia estereotáxica guiada por TC o la resección por craneotomía son las pruebas diagnóstico-terapéuticas de elección.

Abdominal/candidiasis hepatosplénica. En los pacientes con candidiasis hepatosplénica el TAE de elección es la anfotericina o la caspofungina (B-III)[26]. La candidiasis hepatosplénica representa el 17% de los casos de candidiasis invasora en los pacientes con neutropenia, y se manifiesta por fiebre y dolor abdominal acompañados de elevación de la fosfatasa alcalina. La ecografía abdominal o la TC abdominal son las pruebas para identificar los microabscesos múltiples en hígado y/o bazo que constituyen la marca de esta enfermedad[27].

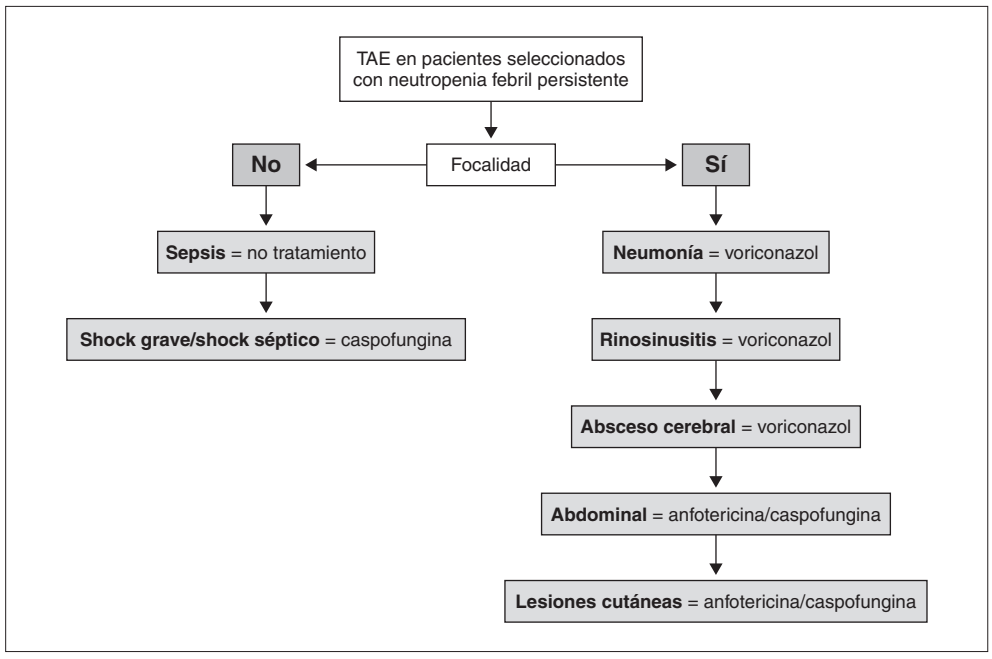

Figura 1. Algoritmo del tratamiento antifúngico empírico (TAE) en pacientes seleccionados.

Lesiones cutáneas diseminadas. En los pacientes con lesiones cutáneas diseminadas, pápulas y/o nódulos, y sin neumonía el TAE de elección es la anfotericina o la caspofungina (B-III). En este síndrome la etiología fúngica es frecuente, especialmente *Candida* spp. Con mucha menor frecuencia, *Criptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. *Fusarium* spp., y *Scedosporium* spp. entre otros, pueden causar lesiones cutáneas similares[28]. La biopsia cutánea urgente es la prueba diagnóstica de elección.

Pacientes con neutropenia febril persistente sin focalidad

En estos pacientes el primer paso es determinar con la evaluación clínica la gravedad del paciente de acuerdo a los criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico[29].

Pacientes con sepsis grave o shock séptico. Si la fiebre cursa sin focalidad y se acompaña de signos de sepsis grave o de shock séptico, el TAE de elección será caspofungina (B-III). La candidemia es la principal forma de presentación clínica de la candidiasis invasora en los pacientes con cáncer y neutropenia (53%)[9]. La candidemia se manifiesta con fiebre sin focalidad en la mayoría de los casos (88%) y en un 10% de los casos como shock séptico[17]. Además del TAE están indicadas las medidas terapéuticas recomendadas en el cuidado de los pacientes con sepsis grave o shock séptico[30].

Pacientes con sepsis. Finalmente si la fiebre cursa sin focalidad y sin signos de gravedad, que es la situación más frecuente, no está indicado el TAE (B-III) y sí una evaluación diagnóstica datallada incluyendo las siguientes exploraciones.

El test del antígeno del galactomanano se realizará inicialmente y dos veces por semana mientras persista la neutropenia y la fiebre sin diagnóstico. Si fuese positivo se indicará tratamiento con voriconazol y se repetirá para confirmar el diagnóstico (B-II). Si fuese negativo se continuará sin TAE y seguirá la evaluación diagnóstica (B-II). La especificidad y la sensibilidad de este test para el diagnóstico de la aspergilosis invasora es superior al 90% cuando se consideran dos determinaciones consecutivas positivas, y precede al diagnóstico convencional en 17 días (2-110)[19,31].

La TCAR se realizará inicialmente y siempre que aparezcan síntomas y/o signos de afectación pulmonar (B-II). La TCAR es la técnica diagnóstica de elección para identificar la presencia de lesiones pulmonares en los pacientes con neutropenia y radiografía de tórax normal, en los que revela infiltrados pulmonares en el 60% de los casos[20]. Si la TCAR es positiva proceder como en el apartado de neumonía.

La ecografía abdominal se realizará si tras las exploraciones anteriores no se ha conseguido el diagnóstico. Buscará la presencia de microabscesos característicos de la candidiasis hepatosplénica[27]. Si la ecografía es positiva proceder como en el apartado de la candidiasis hepatosplénica.

Si todo lo anterior es negativo, el paciente continúa con neutropenia y fiebre sin focalidad (8-10 días) actuar en función de la profilaxis antifúngica realizada y el tipo de enfermedad subyacente.

Si el paciente no recibe profilaxis con fluconazol o con itraconazol, iniciar tratamiento empírico con fluconazol (B-III). Fluconazol es muy eficaz en la prevención de la candidiasis invasora en los receptores de TPH alogénicos (A-I)[32,33]. Itraconazol es tan eficaz como fluconazol pero peor tolerado (B-I)[34]. En los pacientes con leucemia aguda la eficacia de estos azoles en la prevención de las IFI es menos consistente (C-I)[35-37].

Si el paciente recibe profilaxis con fluconazol o con itraconazol mantener sin TAE y continuar realizando el test del galactomanano (B-III) o bien iniciar TAE con caspofungina si se trata de un paciente de alto riesgo (C-III). Los pacientes con leucemia aguda en recaída y los receptores de TPH alogénico se consideran de alto riesgo de IFI[7-9].

Evaluación del TAE en pacientes seleccionados

Se reevaluará a las 48-72 h a la luz de los resultados de las pruebas diagnósticas y de la evolución del paciente. Si se ha establecido el diagnóstico de IFI, se deberá indicar el tratamiento antifúngico recomendado para la IFI. Si se ha establecido otro diagnóstico (p. ej., bacteriemia por *P. aeruginosa*) que justifica la clínica, indicar el tratamiento específico y suspender el TAE. Si continúa sin diagnóstico etiológico y el paciente continúa estable o con mejoría, se deberá mantener el TAE considerando su simplificación a fluconazol, itraconazol o voriconazol oral en función de la profilaxis previa y de los resultados del galactomanano, y realizar una nueva evaluación del paciente en 48-72 h. Por último si el paciente continúa sin diagnóstico etiológico y muestra signos o síntomas de progresión clínica, se deberá adoptar una decisión individualizada.

Bibliografía

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents I neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med. 1982;72:101-11.
3. EORTC international antimicrobial therapy cooperative group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med. 1989;86: 668-72.
4. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med. 2000;108:282-9.
5. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarer 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.
6. 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.
7. 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.
8. Walsh TJ, Teppler 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.
9. 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.
10. 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. Clin Infect Dis. 2000;31:1155-63.
11. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. BMJ. 2001;322:579-82.
12. Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2004;54:803-8.
13. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous Infusion of Escalated Doses of Amphotericin B Deoxycholate: An Open-Label Observational Study. Clin Infect Dis. 2003;36:943-51.
14. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408-15.
15. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002;347:2020-9.
16. Bogaty P, Brophy J. Numbers needed to treat (needlessly?). Lancet. 2005;365:1307-8.
17. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis. 1999;28:1071-9.
18. Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. Cancer. 1994;73:2296-304.
19. Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002;34:7-14.
20. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. J Clin Oncol. 1999;17:796-805.
21. Ramila E, Sureda A, Martino R, Santamaría A, Franquet T, Puzo C, et al. Bronchoscopy guided by high-resolution computed tomography for the diagnosis of pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and normal plain chest X-ray. Haematologica. 2000;85:961-6.
22. Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zerkowski HR, et al. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. Chest. 2004;126:1783-8.
23. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia. Rev Infect Dis. 1991;13:219-32.
24. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1999;23:1167-76.
25. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. Clin Infect Dis. 1994;19:402-8.
26. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;38:161-89.
27. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Learry T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the síndrome. Ann Intern Med. 1988;108:88-100.
28. Radhakrishnan R, Donato ML, Prieto VG, Mays SR, Raad II, Kuerer HM. Invasive cutaneous fungal infections requiring radical resection in cancer patients undergoing chemotherapy. J Surg Oncol. 2004;88:21-26.
29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31:1250-6.
30. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32:858-73.
31. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood. 2001;97:1604-10.
32. 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.
33. 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.
34. 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;103:1527-33.
35. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1993;118:495-503.
36. Menichetti F, Favero AD, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo controlled, double-blind, multicenter trial. Clin Infect Dis. 1999;28:250-5.
37. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Clin Infect Dis. 1999;28:331-40.