FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

¿Hasta cuándo mantener la profilaxis antifúngica en el trasplante hematopoyético?

How long should antifungal prophylaxis last in hematopoietic stem cell transplantation?

Autor: D. Carlos Rodríguez Pérez

Director/es: Dña. Lucrecia Yáñez San Segundo

Santander, Junio 2017

Índice

RESUMEN/ABSTRACT……..……..……....…5

INTRODUCCIÓN……6

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS……11

METODOLOGÍA. CRITERIOS EORTC……..…….12

RESULTADOS……14

Características de los pacientes……..……..14

Factores de riesgo de IFI……16

IFI: incidencia y aislamientos……..18

Análisis univariante……..19

DISCUSIÓN……..24

CONCLUSIÓN Y AGRADECIMIENTOS…….25

BIBLIOGRAFÍA……27

Resumen

El estudio de la infección fúngica invasora (IFI) y sus factores de riesgo en el paciente hematológico puede permitir identificar grupos de pacientes que puedan ser potencialmente beneficiarios de una profilaxis antifúngica dirigida e individualizada. Este es un estudio retrospectivo en el cual se han analizado 371 pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos en nuestro hospital entre el año 2008 y 2016. El análisis univariante identificó tres factores de riesgo estadísticamente significativos para el desarrollo de IFI en los 100 primeros días post-trasplante: enfermedad por citomegalovirus (CMV), enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda grave y el ingreso hospitalario prolongado (≥45 días). Con el estudio de dichos factores de riesgo se puede diseñar un score que permita adaptar la profilaxis antifúngica al paciente según su riesgo. Los resultados permiten clasificar a los pacientes en tres grupos atendiendo a su riesgo, permitiendo en aquellos de alto riesgo una profilaxis antifúngica adaptada y, a su vez, evitando fármacos en aquellos que no lo requieran.

Palabras clave: Profilaxis antifúngica, trasplante hematopoyético, infección fúngica invasora.

Abstract

The investigation of invasive fungal diseases (IFDs) and its risk factors in hematological patients may be useful to design targeted treatment strategies. This is a retrospective study in 371 patients who received a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in our hospital between 2008 and 2016. Univariate analysis identified the following risk factors as associated with early-IFDs: cytomegalovirus disease, severe (grade III-IV) acute graft versus host disease (aGVHD) and long-term hospitalization (≥45 days). Our risk-score divides patients into three groups considering their higher or lower risk of suffering early IFD. The investigation of risk factors may help in developing an accurate risk-score to make targeted treatments in our patients, making wiser decisions and therefore avoiding unnecessary antifungal drugs in low risk patients and allowing us to choose those with enough broad spectrum in high risk patients.

Key words: antifungal prophylaxis, hematopoietic transplant, invasive fungal infection.

Introducción

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una alternativa terapéutica curativa para muchas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas, siendo, en algunos casos, la única medida terapéutica (por ejemplo, en hemopatías congénitas).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento cada vez más frecuente. En el año 2010 se realizaron más de 30.000 trasplantes de progenitores hematopoyéticos en Europa y más de 17.000 en Estados Unidos[1]. Esto supone un incremento de casi 10 y 5 veces, respectivamente, si lo comparamos con el número de procedimientos realizados en el año 1990 y demuestra el creciente número de pacientes expuesto a los numerosos riesgos de este procedimiento, entre los cuales se encuentra la infección fúngica invasora (IFI).[1]

El trasplante de progenitores hematopoyéticos consta de varias modalidades y puede clasificarse atendiendo a distintos criterios: según el donante (autólogo, alogénico familiar o de donante no emparentado), la fuente de progenitores (sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical), el grado de compatibilidad HLA (idéntico, no idéntico/mismatched o haploidéntico) y la intensidad del procedimiento de acondicionamiento (mieloablativo, submieloablativo y no mieloablativo). A grandes rasgos, podríamos resumir el TPH en un proceso consistente en: colecta de progenitores, acondicionamiento, infusión de progenitores, aplasia post-quimioterapia, prendimiento, reconstitución inmunológica y, a largo plazo, el seguimiento.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) es la variante en la cual un donante genéticamente no idéntico al receptor es la fuente de las células. Las indicaciones actuales del Alo-TPH son variadas e incluyen todas las neoplasias hematológicas, leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos, síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos crónicos y gammapatías monoclonales así como enfermedades no malignas tales como las insuficiencias medulares, inmunodeficiencias congénitas, drepanocitosis y talasemias.

El Alo-TPH conlleva mayores riesgos para el paciente que el trasplante autólogo (Auto-TPH) pero permite la cura de más enfermedades y con tasas de recaída menores. Sin embargo este trasplante conlleva importantes riesgos para el paciente, destacando dos sobre el resto: la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y las infecciones. Éstas últimas puede ser víricas, bacterianas y/o fúngicas, siendo estas últimas las analizadas en este estudio.

Infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas pueden ser causadas por levaduras y por hongos filamentosos, se asocian a una elevada morbimortalidad y en ocasiones el diagnóstico y tratamiento es difícil y complejo.

En los pacientes hematológicos, estas infecciones suelen ser diseminadas o invasoras (IFI) y suelen estar más frecuentemente causadas por hongos filamentosos. Aunque la IFI ha aumentado en frecuencia a lo largo de los últimos años[2], en los pacientes que reciben un TPH la incidencia ha disminuido desde los años noventa gracias al uso de profilaxis antifúngica, inicialmente con fluconazol y posteriormente con azoles de espectro extendido (posaconazol y voriconazol)[3]. Aun así, en el paciente hematológico, su mortalidad sigue siendo elevada (entre 20 y 50% según series)[2]; la supervivencia a 1 año en pacientes con trasplante hematológico que sufren una IFI por Cándida es del 33%, mientras que en caso de una IFI por Aspergillus es del 25%.[4] Aun con la mejora en el diagnóstico y el desarrollo de nuevos antifúngicos, la posibilidad de IFI post-trasplante sigue siendo importante y continúa asociando un pronóstico pobre.[5]

La candidiasis y la aspergilosis suponen el 28 y 43% de las IFIs, respectivamente[4]. Los hongos más frecuentemente causantes de IFI post-trasplante hematopoyético varían según en qué momento del periodo post-trasplante estemos, de forma que posteriores al día +100 (límite del periodo que será estudiado) del trasplante hematopoyético aparecen la fusariosis y la mucormicosis (media de aparición día +123 y +135, respectivamente [4]).

De igual forma que la profilaxis primaria, la profilaxis secundaria (esto es, qué antifúngico emplear en un paciente que ya sufrió una IFI previa) es también un procedimiento sin consenso. Los estudios en los que dicho procedimiento se realizó con anfotericina B o azoles de primera generación concluyeron mayores tasas de recaída de IFI (29-33%) y de mortalidad (88%) en pacientes con neoplasias malignas e IFI previo al trasplante; además, el uso de anfotericina B se asoció a mayores tasas de deterioro de función renal.[6,7]

Con respecto a la IFI previa, es indudable que es un importante factor de riesgo. De hecho, la IFI previa era, en el pasado, una contraindicación relativa de Alo-TPH.[8,9] Sin embargo, en la actualidad la mayor parte de pacientes con IFI previa recibirán un Alo-TPH si así lo requieren (recibiendo una profilaxis antifúngica secundaria).[10-13]

Se han desarrollado numerosas guías clínicas de tratamiento de la IFI y algunas dirigidas en concreto al paciente hematológico, sin que ninguna haya sido estandarizada.[14] Por tanto, puede concluirse que el seguimiento de protocolos de profilaxis antifúngica en pacientes tratados con trasplante hematopoyético es complicado y probablemente requiera de un estudio del riesgo particular de dicho paciente y de una adaptación a lo largo del periodo de inmunodepresión.[15]

a) IFI por hongos levaduriformes.

En general, las IFI por levaduras suelen estar causadas por hongos de diversas especies del género *Candida.* En general, la más frecuentemente aislada es *C. albicans*, seguida de *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* y otras. En pacientes hematológicos, estas infecciones suelen estar causadas por especies no *C.albicans,* probablemente en relación con el uso de azoles profilácticos.[16]

La IFI por *Candida spp.* puede presentarse de distintas formas, siendo la más frecuente la candidemia, esté o no asociada a síntomas de diseminación. Otras formas de aparición incluyen la candidiasis crónica diseminada (CCD), característica del paciente hematológico cuando recupera la neutropenia y distintas formas focales (ocular, cardiaca, sistema nervioso central, urinaria etc.) De igual forma, la clínica que presente el paciente es altamente variable, oscilando desde fiebre sin focalidad aparente hasta sepsis (prácticamente indistinguible de la bacteriana).

Los factores de riesgo de candidemia en enfermos oncohematológicos pueden dividirse en tres grupos[17]: relacionados con el huésped, relacionados con la enfermedad y tratamiento y los relacionados con las complicaciones.

- Dentro de los relacionados con el huésped, se incluyen: mucositis y colonización previa por *Candida.*
- Los factores relacionados con la enfermedad y tratamiento incluyen: neutropenia, catéter venoso central (CVC), nutrición parenteral, cirugía abdominal y corticoterapia.
- En relación a las complicaciones, se incluyen: EICH e infección por CMV.

El hemocultivo tiene una pobre sensibilidad (alrededor del 50%) y, sin embargo, sigue siendo la mejor técnica para diagnosticar una candidemia. Es posible la detección de anticuerpos contra mananos de *C. albicans* y contra micelio de *C. albicans*, si bien están actualmente en ensayo y hay poca experiencia en pacientes oncohematológicos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ADN fúngico ha sido ya desarrollada pero no estandarizada para su uso en la clínica habitual.[18]

Si se detecta una candidemia, debe procederse a la retirada del CVC y sondas urológicas si se consideran foco de la infección y plantearse la administración de antifúngicos [19,20]. La elección del fármaco depende del hospital, la gravedad del paciente, la enfermedad de base y si hubo o no profilaxis previa con azoles. Una vez conocida la especie de Cándida y su fungigrama, debe hacerse un tratamiento dirigido [21]. Actualmente, la CCD es considerada un síndrome de reconstitución inmune en relación con el hongo, por lo que suele recomendarse añadir corticoides al tratamiento antifúngico [22]. La duración del tratamiento no ha sido determinada.

b) IFI por hongos filamentosos

En el paciente hematológico, y debido a un descenso en los casos de candidemia, las IFI por hongos filamentosos son más frecuentes que por hongos levaduriformes.[23-26]

Las IFI por hongos filamentosos (IFI-HF), siguen siendo un importante problema de morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes con leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y en pacientes sometidos a un Alo-TPH.[23]

La forma más frecuente de IFI-HF es la causada por el género Aspergillus, Aspergilosis invasora (AI), y la especie de Aspergillus más frecuentemente aislada es *A. fumigatus*, seguida de *A. flavus* y *A. terreus*.

Se cree que la AI está infradiagnosticada, pues los métodos diagnósticos disponibles no son suficientemente sensibles para detectarla en un paciente inmunodeprimido. Esto se demostró con unos resultados publicados por el *MD Anderson Cancer Center* en los cuales se probaba que el porcentaje de IFI probada por necropsia fue del 31%, la mayoría de los cuales (75%) no habían sido diagnosticadas en vida del paciente[23]. Algunos estudios piloto han sugerido que programas de diagnóstico temprano (galactomanano) y tratamiento pueden disminuir la morbi-mortalidad de la aspergilosis invasora (AI).[27]

Los principales factores de riesgo para desarrollar una AI en el paciente hematológico pueden dividirse en[17]: dependientes del paciente y su situación clínica (factor huésped), relacionados con el tratamiento recibido y, por último, los específicos del trasplantado. A éstos se suman factores dependientes de las condiciones ambientales y de la patogenicidad de cada especie de *Aspergillus*.

El factor de riesgo más importante es la neutropenia severa y prolongada en el tiempo (de ahí su importancia en el Alo-TPH). También es un factor de riesgo la linfopenia (sobre todo de linfocitos T) y alteraciones del sistema mononuclear fagocítico. Otros factores que asocian un riesgo relativo superior son ciertas enfermedades hematológicas (leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicos, aplasia medular, mieloma múltiple), enfermedad avanzada y mayor edad del paciente. En caso de aspergilosis pulmonar invasora (API), que haya patología pulmonar previa facilita su aparición. Si hay antecedente de AI, se recomienda profilaxis secundaria pues el riesgo de una segunda AI es elevado.

También deben destacarse como importantes factores de riesgo la quimioterapia de inducción o de rescate en las leucemias agudas y SMD, así como la corticoterapia, tanto por ser prolongada en el tiempo como por ser a altas dosis. El riesgo de la corticoterapia aumenta si se asocia a factores como la neutropenia severa y/o prolongada en el tiempo.[23]

En un paciente sometido a trasplante hematopoyético, debemos distinguir la AI precoz y la AI tardía. Para la AI precoz, los factores de riesgo más

determinantes son: enfermedad y edad del paciente, infección por CMV y si se utilizó como fuente de células la sangre de cordón umbilical. Para la AI tardía, el factor de riesgo más importante es la presencia de EICH crónica grave.[23]

Es importante señalar que, a diferencia de la mayoría de infecciones en el paciente hematológico, la AI es, generalmente, de origen exógeno (nosocomial o adquirido en la comunidad); por esto, es importante que, durante las fases de mayor inmunodepresión en un trasplante, el paciente esté en una habitación con filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air).

En el paciente hematológico, la AI tiende a diseminarse vía hematógena o por contigüidad, pues el sistema inmune es incapaz de controlar la infección local. La puerta de entrada más habitual es la vía respiratoria, por lo que las dos formas clínicas más frecuentes son la aspergilosis rino-sinusal aguda y la aspergilosis pulmonar invasiva (API). La AI, en el paciente hematológico, puede también afectar al sistema nervioso central, tracto gastrointestinal y otros órganos (peritoneo, ojos, piel, corazón, tracto urinario, suprarrenales, hígado, bazo, tiroides, hueso, oídos y ganglios linfáticos). Es controvertido si es posible realizar el trasplante en un paciente con API activa.

Para prevenir la AI, se deben tomar medidas no farmacológicas y farmacológicas (profilaxis). Ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del itraconazol para reducir el riesgo de infección por Aspergillus demostraron disminuir el número de casos, pero no lograron demostrar claros beneficios en términos de supervivencia, además de asociar problemas de tolerabilidad y toxicidad para el paciente.[28]

Actualmente, en el Alo-TPH se recomienda una profilaxis con fluconazol (400mg/día) durante los 100 primeros días post-trasplante, sustituyendo el fluconazol por azoles de espectro extendido (voriconazol o posaconazol) si apareciese enfermedad de injerto contra huésped (EICH); algunos centros hospitalarios utilizan dichos azoles de espectro extendido desde el inicio del acondicionamiento o en el momento de la infusión de las células progenitoras, independientemente de la aparición de EICH aguda. La EICH es un factor de riesgo demostrado y la profilaxis antifúngica en pacientes que la desarrollen está recomendada desde el inicio de terapia inmunosupresora.[29-31] Se ha demostrado que el riesgo de IFI es significativamente mayor en pacientes con EICH aguda grados III y IV (grave) que aquellos con grado II (menos grave).[28]

Dicha recomendación proviene de dos amplios estudios (aleatorizados y con placebo) realizados en la década de los años 90 que concluyeron que 400mg/día de fluconazol disminuía el riesgo de infecciones fúngicas (superficiales e invasivas) tanto en el Alo-TPH como Auto-TPH. Sin embargo, tan solo uno de esos dos estudios fue capaz de demostrar una reducción en mortalidad global en aquellos pacientes que recibían fluconazol [32]; de hecho, esta reducción en mortalidad no parecía ser debida a una menor tasa de infecciones fúngicas. Posteriores estudios confirmaron los resultados (la profilaxis con fluconazol sí que disminuye la mortalidad a largo plazo); curiosamente, el estudio que lo demostró utilizó la profilaxis tan solo los primeros 75 días post-TPH [32]. Este estudio también demostró que la profilaxis con fluconazol disminuía la tasa de EICH intestinal severo, mientras que la tasa

de EICH global era idéntica entre el grupo placebo y el grupo con profilaxis antifúngica. La causa por la cual se reduce la tasa de EICH intestinal severo en los pacientes que reciben profilaxis antifúngica es desconocida, si bien se plantean hipótesis tales como la disminución de estímulo antigénico como resultado de una "descontaminación bacteriana" del intestino.[33,34] De esta forma, se estandarizó la profilaxis con fluconazol [35]. Curiosamente, dosis de fluconazol de 400mg no demostraron ser más eficaces en la profilaxis de IFI que 200mg.[36]

Un estudio más reciente ha demostrado que el posaconazol es tan efectivo como el fluconazol en la prevención de cualquier tipo de infección fúngica invasora y superior a fluconazol en prevenir la aspergilosis invasiva probable y probada.[37] Esta superioridad es debida a la escasa eficacia del fluconazol ante hongos filamentosos, que son los hongos patógenos más frecuentes en el paciente con enfermedad injerto contra huésped (EICH).[38] Curiosamente, este estudio no fue capaz de demostrar una menor mortalidad global con posaconazol, sino que la reducción aparecía exclusivamente en aquella mortalidad debida a IFI (es decir, los pacientes tratados con posaconazol fallecían en menor cuantía por IFI pero, globalmente, fallecían en igual tasa que aquellos tratados con fluconazol). Este hallazgo también fue demostrado en otros estudios.[39,40]

Se deben recalcar ciertos factores de riesgo para sufrir IFI que son específicos del paciente hematopoyético post-trasplante hematopoyético, como son el uso de globulina anti-timocítica (ATG)[41] y la enfermedad injerto contra huésped (EICH o GVHD).[42] Otros factores de riesgo (corticoterapia acumulada, EICH aguda, EICH crónica e infección por CMV) se han relacionado con IFI tardía.[43] El uso de determinados antifúngicos (voriconazol) se ha asociado a un aumento de infecciones por zigomicetos.[44]

La profilaxis secundaria ha demostrado mejorar el pronóstico de pacientes con IFI previa en el Alo-TPH [45,46]. Posibles factores de riesgo de sufrir una segunda IFI son: status de la enfermedad hematológica, fuente de progenitores (médula ósea o cordón umbilical), uso de acondicionamiento de tipo mieloablativo, EICH aguda grave, no remisión de la IFI previa y, por último, intervalo corto de tiempo entre el inicio de la terapia antifúngica y el trasplante propiamente dicho.[47] Parece ser que la cirugía (pre-trasplante hematopoyético) puede disminuir el riesgo de recaída de la IFI en un paciente con aspergilosis pulmonar previa si esta se acompaña de nódulos de importante tamaño o cavitación.[48]

Hipótesis y objetivos

Hipótesis: Tras la evaluación de los factores de riesgo de desarrollo de IFI, en determinados pacientes es posible la retirada de la profilaxis antifúngica antes del día +100 post-trasplante sin que ello signifique mayor tasa de infecciones y/o morbimortalidad en el paciente. De este modo, se podrá reducir la administración de fármacos con potenciales interacciones farmacológicas y efectos adversos en el paciente, así como disminuir el riesgo de resistencias antimicrobianas.

Objetivo primario:

- Analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de IFI durante los 100 primeros días de trasplante y realizar una estratificación de riesgo en base a los mismos.

Objetivos secundarios:

- Analizar la incidencia, tipos y mortalidad de la IFI probada o probable en pacientes que reciben un aloTPH en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Analizar los tipos de antifúngicos que se utilizan durante los primeros 100 días de trasplante y la duración de los mismos.

Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se han analizado 372 pacientes que han recibido un trasplante hematopoyético en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria), entre marzo del 2008 y noviembre del 2016. Se incluyen tan solo trasplantes alogénicos (tanto de médula osea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical), de donantes HLA idénticos y no idénticos. Los criterios de exclusión fueron la realización del trasplante en régimen domiciliario y la necesidad de profilaxis antifúngica secundaria.

Para realizar los análisis descriptivos e inferenciales, las variables incluidas son: fecha de nacimiento y sexo del paciente, fecha de la realización del trasplante, fecha del último seguimiento clínico, estado del paciente (exitus/vivo), causa de exitus, enfermedad hematológica, régimen de acondicionamiento pretrasplante, profilaxis de la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) utilizada, duración de la estancia hospitalaria, duración del periodo de neutropenia (definiéndose neutropenia grave como <500/mm3 y neutropenia severa como <100/mm3), antibioterapia y antifúngicos recibidos, uso de corticoides previa a la infección fúngica, nutrición parenteral (y, si utilizada, su duración), presencia de mucositis (y, si existente, su grado), comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal crónica, desarrollo y grado de EICH agudo, reactivación de CMV (infección y/o enfermedad), aparición o no de IFI (en caso afirmativo, se aplican los criterios EORTC para probable o probada) y sus características (tipo de hongo aislado y en qué muestra). El estudio analizará los primeros 100 días post-trasplante.

El procesamiento de datos y análisis estadísticos se realizará con SPSS. Para el estudio descriptivo se utilizarán medidas de frecuencia y dispersión. Para realizar el análisis comparativo se utilizará la Chi-cuadrado y la T de Student según las variables sean cualitativas y/o cuantitativas. Se tomará significativa aquellas diferencias con una $p < 0.05$.

Para establecer el diagnóstico de IFI se utilizarán los criterios de la EORTC *(European Organization for Research and Treatment of Cancer).* [49]

- Factores de huésped
  - Neutropenia de <500 neutrófilos/mm3 durante más de 10 días
  - Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
  - Corticoides a dosis de 0,3mg/kg/día o más (equivalentes a prednisona) durante más de 3 semanas
  - Inmunosupresores anti-linfocitos T como ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab o análogos nucleósidos durante los 3 meses previos
  - Inmunodeficiencia grave congénita (IDSC, enfermedad granulomatosa crónica)
- Criterios clínicos
  - Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior:
    - Presencia de 1 de los 3 signos en el TAC torácico:
      - Lesión densa bien definida con o sin signo del halo
      - Signo de la media luna *(air crescent sign)*
      - Cavitación
  - Traqueobronquitis:
    - Úlceración traqueobronquial, nódulos, pseudomembranas, placas o escaras vistas en la broncoescopia
      - Infección sinonasal
  - Imagen de sinusitis más 1 de los 3 signos siguientes:
    - Dolor agudo localizado
    - Úlcera nasal con escara negruzca
    - Invasión ósea, incluida la órbita
  - Infección del SNC:
    - 1 de los 2 signos:
      - Lesiones focales en la radiología
      - Refuerzo meníngeo en la RMN o TAC
  - Candidiasis diseminada:
    - Uno de los 2 hallazgos después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas:
      - Pequeños abscesos (en ojo de buey) en hígado o bazo
      - Exudados retinianos
- Criterios micológicos
  - Tests directos (citología, examen microscópico directo, cultivos). Hongos filamentosos en esputo, LBA, cepillado bronquial o aspirado sinusal
  - Tests indirectos (detección de Ag o constituyentes de la pared celular). Aspergilosis: galactomanano + en plasma, suero, BAL o LCR. IFI (excepto criptococosis y zigomicosis): beta glucano + en suero.

Se definen tres posibles situaciones:

- <u>IFI probada:</u> histología positiva con hifas o esporas a partir de una biopsia o aspiración con aguja, con evidencia de lesión tisular asociada

o bien con cultivo positivo de una zona estéril con clínica o bien radiología compatible con infección.

- IFI probable: la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico más un criterio clínico.
- IFI posible: si hay factores del huésped y evidencia clínica de IFI sin criterios micológicos positivos y existe, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor o dos menores.

Resultados

a) Características de los pacientes

Veintiseis pacientes cumplían al menos uno de los factores de exclusión, por lo que finalmente se analizaron 346 pacientes. Las características de los mismos se recogen en la *tabla 1*. Brevemente, destacar que la mediana de edad al trasplante es de 50,8 años, la patología más frecuentemente trasplantada es la leucemia mieloide aguda (35,5%) y el 57% de los pacientes llegan al trasplante en remisión de su enfermedad. Las células progenitoras se obtienen en el 69,4% de los trasplantes de médula ósea, siendo los donantes HLA idénticos, familiar (36,7%) y no emparentado (33,2%), los más utilizados.

Tabla 1. Características de los 346 pacientes incluidos

Característica	*n (%)*
Hombre	195 (56,4%)
Edad, años, mediana (rango intercuartil)	50,8 años, (36,5-58,7)
Enfermedad hematológica	
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	123 (35,5%)
Linfoma no Hodgkin	33 (9,5%)
Mieloma	20 (5,8%)
Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)	9 (2,6%)
Enfermedad de Hodgkin	22 (6,4%)
Mielofibrosis	9 (2,6%)
Aplasia	14 (4,0%)
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	39 (11,3%)
Síndrome Mielodisplásico	56 (16,2%)
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)	2 (0,6%)

Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	12 (3,5%)
Prolinfocítica	1 (0,3%)
Síndrome MieloProliferativo Crónico (SMPC)	1 (0,3%)
Otros	5 (1,4%)
Status de la enfermedad	
≤ 2ª remisión completa	179 (51,8%)
≥ 3ª remisión completa	18 (5,2%)
Remisión parcial	46 (13,3%)
Refractaria	77 (22,3%)
Sin tratamiento	26 (7,5%)
Compatibilidad HLA	
Familiar HLA idéntico	127 (36,7%)
Donante HLA idéntico	115 (33,2%)
Donante HLA no idéntico	75 (21,7%)
Familiar HLA no idéntico	29 (8,4%)
Fuente de progenitores hematopoyéticos	
Médula ósea	240 (69,4%)
Sangre periférica	99 (28,6%)
Cordón umbilical	7 (2,0%)
Régimen de acondicionamiento	
BUCY	31 (9,0%)
CY + TBI	24 (6,9%)
FLUBU (X4)	116 (33,5%)
FLUMEL1	57 (16,5%)
FLU-TREO	25 (7,2%)
OTROS	93 (26,9%)
Uso de ATG	96 (27,7%)
Profilaxis de la EICH	

CSA + MTX CSA + MMF FK + MTX FK + MMF CICLOFOSFAMIDA POST OTROS	123 (35,5%) 119 (34,4%) 30 (8,7%) 34 (9,8%) 24 (6,9%) 16 (4,6%)
Tiempo de ingreso, días, mediana (rango intercuartil)	30 (26-41)
Tiempo de seguimiento, meses, mediana (rango intercuartil)	25,3 (6,03-66,37)

b) Factores de riesgo de IFI

El prendimiento inicial de las células progenitoras se logró en 328 de los 346 pacientes incluidos en el estudio (94,8%). La duración de la neutropenia se consideró de riesgo para IFI en 201 pacientes (58,1%). Treinta y dos pacientes (9,2%) requirieron ingreso en UCI, precisando ventilación mecánica invasiva 5 de ellos (15,2%). Trescientos cuatro pacientes (89,7%) recibieron antibiótico durante los primeros 100 días de trasplante y 294 (84,9%) al menos un antifúngico, siendo fluconazol el más utilizado (56,1%). Se documentó mucositis en 304 pacientes (87,9%), siendo grave en 149 de ellos (43,1%). Durante el período de riesgo analizado, el 36,4% de los pacientes requirieron NPT, siendo la mediana de duración de la misma de 9 días. La presencia de comorbilidades de riesgo para IFI fue baja (Diabetes mellitus 5,5%, Insuficiencia renal 0,6%), por lo contrario, el 41,9% de los pacientes presentaron en los 100 primeros días de trasplante infección de CMV y el 12,7% enfermedad por CMV. De 328 pacientes evaluables, 164 pacientes (50,0%) presentaron algún dato de EICH aguda, siendo grado III-IV en 45 de ellos (13.7%). El tratamiento administrado inicialmente para el 88% de los pacientes que desarrollaron EICH aguda fueron los corticoides sistémicos.

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de IFI en los 346 pacientes.

Variable de riesgo de IFI	***n (%)***
Duración de la neutropenia Neutropenia < 100 cel/mm3 durante ≥ 7 días Neutropenia < 500 cel/mm3 durante ≥ 10 días	 145 (41,9%) 201 (58,1%)
Ingreso en UCI	32 (9,2%)
Uso de ventilación mecánica en UCI	5 (15,6%)

Uso de antibióticos	304 (89,7%)
Número de antifúngicos/paciente	
0	51 (14,7%)
1	167 (48,3%)
≥ 2	128 (37,0%)
Primer antifungico empleado	
Fluconazol	194 (56,1%)
Caspofungina	88 (25,4%)
Otros (Voriconazol. Anfotericina B, Micafungina, Anidulafungina)	12 (4,9%)
Mucositis	
Leve (grado I-II)	149 (43,1%)
Grave (grado III-IV)	155 (44,8%)
No desarrolla mucositis	42 (12,1%)
Uso de Nutrición parenteral (NPT)	126 (36.4%)
Tiempo de duración de la NPT, días, mediana (rango)	9 (6-15)
Diabetes Mellitus	19 (5,5%)
Insuficiencia renal	2 (0,6%)
Infección por CMV	145 (41,9%)
Enfermedad por CMV	44 (12,7%)
EICH aguda y Grado	
Sí	164 (50,0%)
Grado I	24 (14,6%)
Grado II	95 (57,9%)
Grado III	22 (13,4%)
Grado IV	23 (14,0%)
Tratamiento de la EICH aguda inicial	
Corticoide tópico	19 (11,6%)

Corticoide sistémico	145 (88,4%)

c) Infecciones fúngicas invasoras antes del día + 100: incidencia y aislamientos

De los 346 pacientes incluidos en el estudio, 22 pacientes (6.3%) desarrollaron durante los 100 primeros días post-trasplante hematopoyético una IFI probada (12) o probable (10).

De las 22 IFI detectadas en el periodo de estudio, 7 (31,8%) fueron causadas por hongos levaduriformes y 15 (68,2%) por hongos filamentosos, dato que era ya esperable pues son éstos últimos los más frecuentes en el paciente oncohematológico. Todas las infecciones por hongo levaduriforme fueron documentadas en hemocultivos. De los 7 pacientes con una IFI por hongo levaduriforme, 2 (28,6%) fallecieron. De los 15 pacientes con una IFI por hongo filamentoso, 12 (80%) fallecieron, siendo la propia infección fúngica la causante del fallecimiento en 4 de ellos (33,3%) *(Tabla 3)*.

Tabla 3. Características de las infecciones fúngicas observadas.

IFI en 100 primeros días	22 (6,3%)
IFI según criterios EORTC	
Probada	12 (54,5%)
Probable	10 (45,5%)
Lugar de aislamiento	
Hemocultivos	7 (31,8%)
Lavado Broncoalveolar (BAL)	4 (18,2%)
Histología	4 (18,2%)
Suero (Galactomanano)	7 (31,8%)
Documentación microbiológica	
Levaduras	7 (31,8%)
Candida parapsilosis	3 (42,9%)
Candida orthopsilosis	1 (14,3%)
Candida krusei	1 (14,3%)
Candida tropicalis	1 (14,3%)
Criptococo laurentii	1 (14,3%)

Filamentosos	15 (68,2%)
Aspergillus fumigatus	2 (13,3%)
Aspergillus spp	4 (26,6%)
Galactomanano	7 (46,7%)
Mucor	1 (6,7%)
Alternaria	1 (6,7%)
Día de aislamiento, días, mediana (rango)	
Levaduras	21 (13-45)
Filamentosos	34 (12-64)
Exitus	14 (63,6%)
Secundaria a infección por levaduras	0 (0%)
Secundaria a infección por filamentosos	4 (26,7%)

d) Análisis univariante de los factores de riesgo de desarrollo de IFI.

Analizando los factores de riesgo en aquellos pacientes que sufrieron una IFI antes del día + 100 post-trasplante, tres resultan estadísticamente significativos: la enfermedad por CMV, la EICH grave (grados III-IV) y el ingreso prolongado (≥45 días).

Tabla 4. Análisis univariante de los Factores de riesgo.

Variable	IFI antes del dia 100	P
Hombre vs. Mujer	5.7% vs 6.8%	0.658
L. aguda o SMD vs.otros	5.0% vs. 8.3%	0.216
Refractario vs. Otra	6.3% vs. 6.2%	0.957
DnE vs. Familiar	6.9% vs. 5.4%	0.541
HLA dispar vs. HLA idéntico	9.0% vs. 5.0%	0.143
Fuente MO vs. SP vs. SCU	6.6% vs. 4.8% vs. 14.3%	0.544
Ablativo vs. RIC	7.3% vs. 4.0%	0.220
ATG vs. No ATG	6.9% vs. 5.9%	0.721

Ingreso en UCI, si vs. No	11.8% vs. 5.8%	0.179
Uso de VM, si vs. No	20.0% vs. 0%	0.408
NPT si vs. No	8.3% vs. 5.0%	0.216
Mucositis leve vs. Grave	5.0% vs. 7.9%	0.285
DM si vs. No	15.0% vs. 5.7%	0.093
IR si vs. No	0% vs. 6.3%	0.715
Fluconazol vs. Otros	7.1% vs. 7.3%	0.962
Infección por CMV, si vs. No	7.4% vs. 5.6%	0.487
Enfermedad por CMV, si vs. No	13.6% vs. 4.4%	0.033
Infección por virus respiratorios, si vs. No	12.5% vs. 3.2%	0.098
EICHa III-IV vs EICH ≤ 2 o no EICH	13.3% vs. 5.2%	0.048
Ingreso ≥45d vs.< 45d	18.1% vs. 3.2%	< 0.001
Neutropenia < 500 durante 15 días, si vs. No	7.4% vs. 6.0%	0.690
Neutropenia < 100 durante 10 días, si vs. No	5.1% vs 6.3%	0.650
Edad < o igual a 46 años Vs. 47 años o más	7.6% vs 7.1%	0.855

De los pacientes que sufrieron una enfermedad por CMV, el 15,6% desarrollaron una IFI, a diferencia de aquellos que no la habían desarrollado, los cuales tenían una incidencia de IFI del 4,4%, demostrando que este factor conlleva un importante riesgo y que, probablemente, sean pacientes que requieran una profilaxis antifúngica y monitorización estrecha.

Del mismo modo, los pacientes que desarrollaron una enfermedad injerto contra huésped severa (grados III-IV), el 14,3% desarrollaron una IFI, a diferencia del 5,2% de aquellos pacientes que desarrollan una EICH de menor grado o no la desarrollan.

En cuanto al ingreso prolongado, es posible que se trate de un factor de confusión, pues los pacientes que desarrollen una IFI realizarán un ingreso hospitalario con fines terapéuticos.

Como factor de riesgo, la neutropenia probablemente tenga mayor relevancia en centros hospitalarios que no dispongan de filtros HEPA y/o medidas de aislamiento estrictas, en los cuales el paciente con tales cifras de neutrófilos esté expuesto a riesgos de carácter infeccioso. En nuestro centro, todos los pacientes tratados con un trasplante hematopoyético disponen de filtros HEPA

en su habitación y la familia y profesionales que están en contacto con el paciente llevan a cabo medidas de aislamiento de contacto y respiratorio.

Tomando los dos factores de riesgo más importantes, el desarrollo de enfermedad por CMV y EICH grave (III-IV), y asignando a cada variable un punto, podemos estratificar a los pacientes en tres niveles de riesgo *(Tabla 5).*

Tabla 5. SCORE riesgo IFI.

SCORE	n	IFI	Levaduras	Filamentosos
0	274	13 (4,7%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)
1	55	5 (9,1%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)
2	17	4 (23,5%)	0 (0)	4 (100%)

Con este score podemos estratificar los pacientes según el riesgo de desarrollar una IFI, decidiendo si es necesaria la administración prolongada de una profilaxis antifúngica y, de serlo, cuál es la más adecuada. De este modo, aquel paciente que presente una enfermedad por CMV o un EICH grado III-IV debería recibir profilaxis antifúngica con un azol de espectro extendido ya que la probabilidad de desarrollar una IFI, siendo esta mayoritariamente (80%) causada por un hongo filamentoso, es cercana a un 10%. En el caso de que el paciente desarrolle EICH severa (III-IV) y al mismo tiempo presente una enfermedad por CMV, la probabilidad de desarrollar una IFI es del 23,5%. En este grupo de pacientes, no hay ninguna discusión de la necesidad de realizar una profilaxis antifúngica desde el comienzo y con un antifúngico cuyo espectro cubra tanto levaduras como hongos filamentosos.[31]

Sin embargo, es en estos 274 pacientes (79,2%), que no presentan ninguno de estos dos factores de riesgo, debemos planteamos el debate de si realizar o no una profilaxis antifúngica y, en caso de realizarla, con qué antifúngico y durante cuánto tiempo. Con los datos de nuestro estudio, un paciente que vaya a tratarse con un trasplante hematopoyético y que, durante los primeros 100 días, no presente ni EICH aguda grave (grados III-IV) ni enfermedad por CMV, tiene una baja probabilidad de desarrollar una IFI (4,4%). Es más, analizando los 7 pacientes que en este último grupo de “no riesgo” desarrollan una IFI por hongo filamentoso, se observa que sí tenían otros factores de riesgo conocidos para IFI como son, una neutropenia profunda muy prolongada por un fallo de implante (2), una leucemia en actividad (3) y antecedentes de un trasplante de órgano sólido un año antes (1), Tabla 6. Teniendo en cuenta estos datos, la probabilidad de IFI, la cual mayoritariamente es por hongos levaduriformes, en un paciente sin más riesgo que la presencia de un CVC, el desarrollo de mucositis y la necesidad de NPT, la neutropenia inicial y el tipo de trasplante, es del 2,0%. La mediana de duración del tratamiento antifúngico, en los 274 pacientes que no desarrollaron enfermedad por CMV ni EICH aguda grave, y que no tuvieron una IFI, fue de 5 días (rango 0-15).

Tabla 6. Características de los 13 pacientes que desarrollan una IFI en ausencia de enfermedad por CMV y/o EICH aguda grave.

ID	Sexo	Patología	Estado al TPH	Donante	Fuente	Mucositis	NPT	IFI
1	Hombre	Otros	Sin tto	Familiar identico	MO	Grave	Si	Filamentoso
2	Mujer	LMA	Ref	Familiar identico	SP	Grave	Si	Filamentoso
3	Hombre	LLA	RC	Familiar identico	MO	Grave	Si	Levadura
4	Hombre	HPN	Ref	DnE dispar	MO	Grave	No	Levadura
5	Mujer	Mielofibrosis	Sin tto	DnE identico	MO	Leve	Si	Levadura
6	Hombre	LMA	RC	DnE dispar	SCU	Grave	No	Filamentoso
7	Mujer	LNH	RC	DnE dispar	SP	Leve	No	Levadura
8	Hombre	Mielofibrosis	Sin tto	DnE dispar	SP	Grave	No	Filamentoso
9	Hombre	SMD	Sin tto	Haplo identico	MO	Leve	No	Filamentoso
10	Mujer	SMD	RC	DnE dispar	MO	Grave	No	Levadura
11	Hombre	LLA	RC	Familiar identico	MO	Grave	No	Levadura
12	Mujer	LMA	Ref	DnE identico	SP	Leve	No	Filamentoso
13	Mujer	LMA	RC	Haplo identico	MO	Grave	No	Filamentoso

Es bien sabido que los fármacos utilizados habitualmente como profilaxis antifúngica, aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas, efectos adversos, resistencias microbianas y, por último, lugar, un aumento innecesario del coste sanitario.

Las interacciones farmacológicas son especialmente importantes entre azoles y los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina). Esto es debido a que los antifúngicos azoles son fuertes inhibidores de izoenzimas CYP3A; ketoconazol e itraconazol también inhiben P-gp, aumentando los niveles del inhibidor de la calcineurina empleado y, por tanto, aumentando el riesgo de efectos adversos y tóxicos. El inhibidor más potente es el ketoconazol, seguido de itraconazol, posaconazol, voriconazol y, en último lugar, el fluconazol.[50-52]

Al emplear un fármaco antifúngico de primera línea, en nuestro centro se escogió la mayor parte de veces fluconazol (18,9% de casos), y al ser comparado con el uso de otros antifúngicos de mayor espectro, no se halla diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, con los datos de este estudio, utilizar de forma generalizada azoles de espectro extendido u otros antifúngicos de amplio espectro como primera línea parece no tener ventajas sobre el fluconazol. Además, conlleva los riesgos anteriormente mencionados.

Los protocolos de profilaxis antifúngica en el paciente oncohematológico deben basarse en una individualización de cada paciente, de forma que se evalúen los factores de riesgo y el estado de dicho paciente y, con dichos datos, se introduzca o no un antifúngico profiláctico. Generalizar protocolos no parece ser acertado, teniendo en cuenta que el riesgo de desarrollar una IFI se basa en la presencia o no de determinados factores de riesgo que son fácilmente evaluables en el paciente.

Con respecto al tratamiento antifúngico administrado, los datos obtenidos son los siguientes (Tabla 7):

Tabla 7. Antifúngicos utilizados.

	1ªlínea, n (%)	2ªlínea, n (%)	3ªlínea, n (%)	Duración total, días Mediana (RIC)
n	294	129	49	----
Fluconazol	194 (56,1)	8 (6,2)	10 (20,4)	5 (0-9)
Posaconazol	0 (0)	11 (8,5)	12 (24,5)	0 (0-0)
Voriconazol	1 (0,3)	5 (3,9)	7 (14,3)	0 (0-0)
Caspofungina	88 (25,4)	81 (62,8)	3 (6,1)	3 (0-10)
Anidulafungina	5 (1,4)	16 (12,4)	7 (14,3)	0 (0-0)
Micafungina	2 (0,6)	3 (2,3)	0 (0)	0 (0-0)

Anfotericina B	4 (1,2)	5 (3,9)	10 (20,4)	0 (0-0)

El primer antifúngico empleado en la mayor parte de pacientes es el fluconazol (antifúngico profiláctico de elección en paciente de bajo riesgo de IFI), mientras que antifúngicos como las equinocandinas y los azoles de mayor espectro como el posaconazol o el voriconazol se reservan para segunda o tercera línea terapéutica.

Discusión

A pesar de que la duración del tratamiento antifúngico en la mayoría de nuestros pacientes es inferior a una semana, y de iniciar el tratamiento antifúngico coincidiendo con el inicio de la antibioterapia y en pacientes con EICH grave, de los 346 pacientes incluidos en este estudio, 22 desarrollaron una IFI en los 100 primeros días post-trasplante (tasa de 6,3%), similar a la encontrada en otros estudios[37,53,54]. Aproximadamente dos tercios de estas IFI fueron causadas por hongos filamentosos y el tercio restante por levaduras, dato que también concuerda con otros estudios[53]. Por tanto, el uso de la profilaxis primaria con fluconazol presenta las mismas tasas de IFI que centros que realizan la profilaxis con otros antifúngicos de mayor espectro, lo cual apoya nuestra hipótesis de reservar dichos fármacos para profilaxis secundaria o pacientes de alto riesgo (score 1 o 2).

En las IFI por *Aspergillus*, se pudo demostrar en 4 casos (44,4%) mediante autopsia que la causa del fallecimiento fue dicho cuadro, tasa de mortalidad que concuerda con otro estudio que empleaba posaconazol[37]. Esto sugiere que realizar profilaxis generalizada con posaconazol no presenta menores tasas de mortalidad que aquella realizada con fluconazol.

Como ya se mencionó anteriormente, los distintos cuadros de infección fúngica concuerdan con los resultados de otros estudios, siendo la candidemia la forma más frecuente de IFI por *Cándida*; además, como es habitual en el paciente oncohematológico, son más frecuentes las especies de *Candida no albicans* (presumiblemente por el uso de azoles).[17]

De igual forma, las IFI por hongos filamentosos más frecuentes en este estudio resultaron ser aquellas causadas por *Aspergillus spp.* y *A. Fumigatus*, dato que concuerda con otros estudios.[17]

Una vez realizado el análisis univariante de los posibles factores de riesgo para desarrollar una IFI, tres factores resultaron ser de riesgo estadísticamente significativo.

La EICH aguda es un factor de riesgo ya demostrado en otros estudios[55], si bien es verdad que es necesario diferenciar la EICH aguda leve-moderada (grados I y II) de la severa (grados III y IV), como se hizo en este estudio; en otros estudios de profilaxis secundaria, en cambio, la EICH aguda grados III y IV contra I y II no resulta estadísticamente significativa.[56]

La enfermedad por CMV se asocia a mayor riesgo de IFI en nuestro estudio, resultado ya obtenido en otros estudios.[5,47,57] La infección por CMV no resulta un factor de riesgo estadísticamente significativo en nuestro estudio, si bien es verdad que sí lo es en otros[53].

Otro factor de riesgo de creciente interés es el uso de ATG; algunos estudios sugieren que es un importante factor de riesgo de desarrollo de IFI. En nuestro análisis univariante no aporta un riesgo estadísticamente significativo.

La limitación de nuestro estudio consiste en la única realización de un análisis univariante. El futuro análisis multivariante que realizaremos permitirá determinar con mayor exactitud el peso real de cada una de las variables en el riesgo de desarrollo de una IFI.

Un score pronóstico como el diseñado en este estudio (que incluye los dos factores de riesgo claramente asociados), podría utilizarse para diseñar una profilaxis antifúngica adaptada al riesgo individual de cada paciente y mejorar los resultados en un futuro.

Los pacientes con un score de 2 requieren una profilaxis antifúngica desde el comienzo y, además, con un antifúngico de amplio espectro que cubra tanto hongos levaduriformes como filamentosos; por tanto, no debe ser de elección fluconazol, pues carece de actividad suficiente contra hongos filamentosos[38].

En cambio, en pacientes con un score de 1, el riesgo de IFI precoz es suficientemente bajo como plantearse la retirada del antifúngico profiláctico de elección (fluconazol) antes del día +100; de esta forma, evitamos los inconvenientes ya mencionados anteriormente. Un estudio más detallado de este grupo de pacientes, incluyendo análisis multivariante, permitiría acotar de forma más exacta hasta cuándo debe mantenerse la profilaxis.

El análisis multivariante permitiría, también, un mayor conocimiento del verdadero riesgo que aporta cada factor (incluso algún factor que en el análisis univariante no logra ser estadísticamente significativo puede resultar serlo en el multivariante).

Conclusiones

En nuestra opinión, el distinto riesgo de cada paciente atendiendo a su score (cuántos de estos factores de riesgo padece) indica la necesidad de realizar cambios en las estrategias a seguir en cuanto a profilaxis y terapia antifúngica se refiere. La duración de la profilaxis antifúngica ha de venir determinada por el riesgo “real” del paciente, y no por el simple hecho del procedimiento al que se está sometiendo. La falta de consenso en la profilaxis antifúngica del paciente con trasplante hematopoyético probablemente se deba al gran desconocimiento aun existente sobre este cuadro y el impacto de los distintos factores. Todo hace indicar que generalizar qué antifúngico profiláctico administrar es incorrecto, pues el riesgo de IFI es altamente variable entre pacientes. Nuestra experiencia y la aplicación de scores de riesgo nos puede permitir identificar grupos de pacientes sobre los cuales pueda realizarse una terapia antifúngica dirigida e individualizada.

Agradecimientos

Mi agradecimiento a la Doctora Yáñez por la constante ayuda y apoyo desde el comienzo de este estudio hasta la corrección final; hubiese sido imposible realizar este trabajo sin todo lo que me ha enseñado a lo largo de estos meses.

Agradecer especialmente al resto de médicos adjuntos y residentes del servicio de hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por enseñarme tanto durante mi rotatorio clínico con ellos.

Por último, gracias a mi familia por apoyarme durante estos seis años de carrera.

Bibliografía

1. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*. 2006;162:1-15.

2. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, etc al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study-Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis. 2007;45:1161-70

3. Nivoix Y, Nelton M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2008;47(9):1176-1184.

4. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Data base. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-110.

5.Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, Theunissen K, Ho *et al.* Impact of the intensity of the pretrasplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108: 2928-2936.

6. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 1998;26:1098-1103.

7. Cahauyme-Zuniga L, Lewis RE, Mulanovich VE, Kontoyiannis DP. Weekly liposomal amphotericin B as secondary prophylaxis for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Med Mycol 2011 (e-pub ahead of print).

8. Cordonnier C, Beaune J, Offner F, et al. Aspergillosis prior to bone marrow transplantation. Infectious Diseases Working party of the EBMT and the EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16:323-324.

9.Kruger WH, Russmann B, de Wit M, et al. Haemopoietic cell transplantation of patients with a history of deep or invasive fungal infection during prophylaxis with liposomal amphotericin B. *Acta Haematol*. 2005;113:104-108.

10.Cordonnier C, Rovira M, Martens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica*. 2010;95:17621768.

11.De Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P, et al. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:245-249.

12.Xuan L, Huang F, Fan Z, et al. Effects of intensified conditioning on Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *J Hematol Oncol. 2012;5:46.*

13.Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as an initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial compared a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-1297.

14.Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:E343-E353.

15.Girmenia C, Barosi G, Aversa F, et al. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin Infect Dis.* 2009;49:1226-1236.

16.Ruiz I, Puig M, Muñoz P, Fernández-Ruiz M, Degado-Iribarren A, Valerio M, et al., on behalf of CANDIPOP project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC) and REIPI, Barcelona, Spain. CANDIPOP <<Increase of Candidemia due to non-*albicans Candida* Species in Oncohematological Patients in Spain>>. ICAAC 2012, San Francisco. Poster.

17.Vallejo C, Ruiz Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(9): 572-579.

18.Ruiz Camps I. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoetic stem cells transplantation. Int J Antimicrobial Agents. 2008;32 Suppl. 2:111-2.

19.Rodríguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al. Barcelona Candidemia Project Study Group. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. Clin Microbiol Infect. 2007;13:788-93.

20.Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of CV catheters in patients with cancer and candidemia. Clin Infect Dis. 2004;38:1119-27.

21.Mensa J, Cámara R, Carreras E, Cuenca-Estrella M, García JA, Gobernado M, et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. Med Clin (Barc). 2009;132:507-21.

22.Legrand F, Lecuit M, Dupong B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlich PS, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. Clin Infect Dis. 2008;46:696-702.

23.Vallejo C, Len O. Infección fúngica invasora producida por *Aspergillus spp.* En: Pahissa A, editor. La infección fúngica invasora. Madrid: Entheos;2010. P161-183

24.Robensthok E, Gafter-Givili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007;25:5471-5489.

25.Ziakas PD, Kourbeti IS, Voulgarelis M, Mylonakis E. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2010;32:2316-2336.

26.Marr KA, Seidel K, Slavin MA, 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;96:2055-2061.

27.Maertens JA, Verhaegen J, Lagrou K, et al. 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 (6):1604-1610.

28.Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplant. *Blood*. 2004; 103 (4):1527-1533.

29.Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cel transplant recipients: changes in epidemioogy and risk factors. *Blood.* 2002;100:4358-4366.

30.Wingard JR. Gundal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5:55-68.

31.Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, 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*. 2001;46:709-718.

32.Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis*. 1995;171:1545-1552.

33.Jones JM, Wilson R, Bealmear PM. Mortality and gross pathology of secondary disease in germ-free mouse radiation chimeras. *Radiat Res*. 1971;45:577-588.

34.Van Bekkum, Roodenburg J, Heidt PF, van der Waaij D. Mitigation of secondary disease mouse radiation chimeras by modification of intestinal microflora. J Natl Cancer Inst. 1974;52:401-404.

35.Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-851.

36.MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, Weisdorf DJ. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. Am J Med. 2002;112:369-379.

37.J.Ullmann A, H.Lipton J, H.Vesole D, Chandrasekar Pranatharthi, Langston A, R. Tarantolo S, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H., Durrant S. Posaconazole or Fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 2007:356:335-47.

38.Marr KA, Carter RA, Crippa F, Walf A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.

39.Marr Ka, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.

40.Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-851.

41.Blennow O, Remberger M, Klingspor L, Omazic B, Fransson K, Ljungman P et al. Randomized PCR-based therapy and risk factors for invasive fungal infection following reduced-intensity conditioning and hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1710-1718.

42.Omar Ak, Ziakas PD, Anagnostou T, et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell trasplantation: a singel center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;19:1190-1196.

43.Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:361-370.

44.Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005;191 (8):1350-1360.

45.Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:943-948.

46.De Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P, et al. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients urdergoing allogeneic stem cell

transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:345-249.

47.Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006;108:2928-2936.

48.Gow KW, Hayes Jordan AA, Billups CA, et al. benefit of surgical resection of invasive pulmonary aspergillosis in pediatric patients undergoing treatment for malignancies and immunodeficiency syndromes. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1354-1360.

49.De Pauw B, Walsh TJ, Donnally JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46(12): 1813-1821.

50. Back DJ, Tjia JF. Comparative effects of the antimycotic drugs ketoconazole, fluconazole, itraconazole and terbinafine on the metabolism of cyclosporine by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32:624-626.

51.Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin: an update. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:141-179.

52.Robert L., Geraldine G. Miller,JoAnn Lindenfield Drug therapy in the heart transplant recipient: Part IV: Drug-Drug interactions. *Circulation*. 2005;111:230-239.

53.Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu Li, Huang He, Wu D, Ren H, Wang C, Shen Z, Ji Yu, Huang X. Epidemiology, Management, and Outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Bioq Blood Marrow Transplant.* 21 (2015) 1117-1126.

54. Corrado G, Raiola Maria A, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L et al. Incidence and outcome of invasive gungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the gruppo italiano trapianto midollo osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 20 (2014) 872-880.

55. Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lancharro A, Sanz J, Arilla MJ, López-Chuliá F, Navarro I, Lorenzo I, Salavert M, Pemán J, Calvillo P, Carpio N, Jarque I, Sanz GF, Sanz MA. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplantation* (2015) 50, 1465-1472.

56. Qifa Liu, Ren Lin, Jing Sun, Yang Xiao, Danian Nie, Yu Zhang, Fen Huang, Zhiping Fan, Hongsheng Zhou, Qianli Jiang, Fuhua Zhang, Xiao Zhai, Dan Xu, Yongqiang Wei, Jiayin Song, Yiqing Li, Ru Feng. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 1198-1203.

57. Zhang P, Song A, Wang Z, Feng S, Qiu L, Han M. Hematopoietic SCT in patients with a history of invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:533-537.