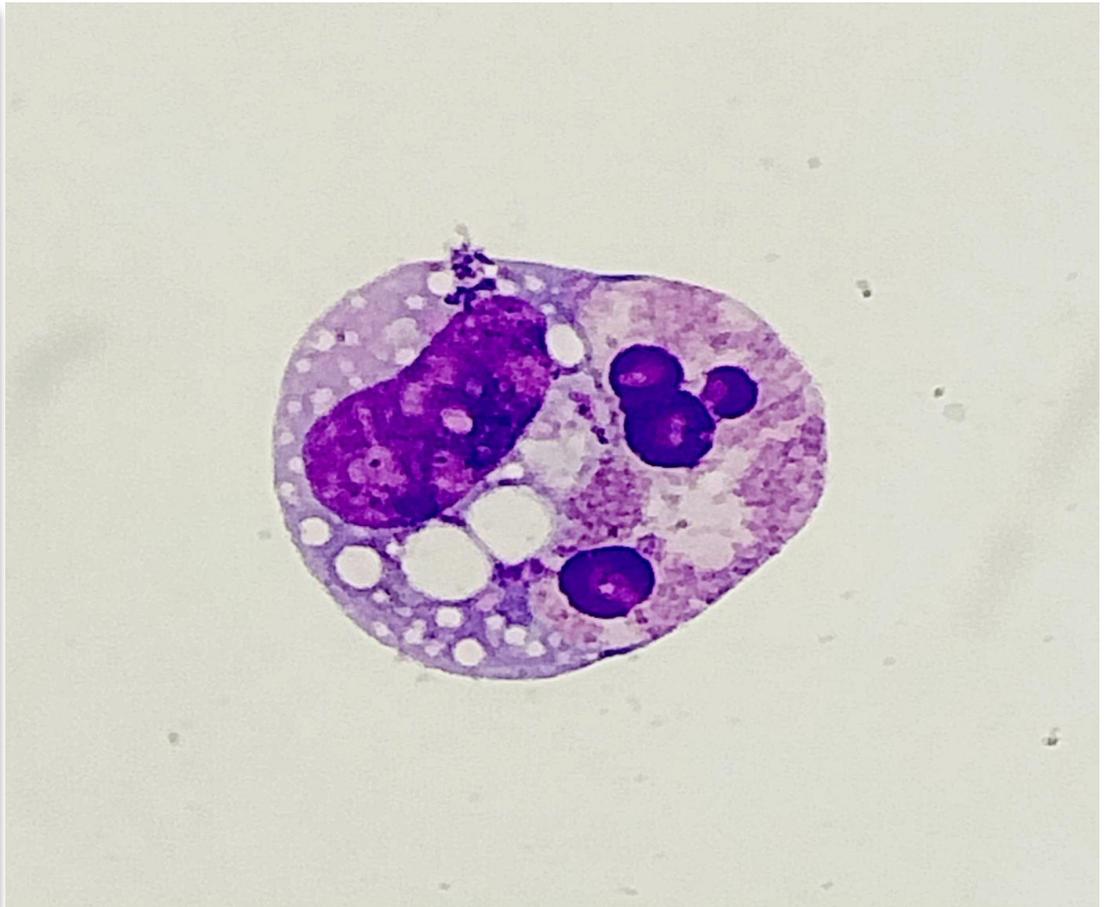


Esta es una publicación para su distribución entre los miembros de la AVHH y sus contenidos están libres de *copyright*, pudiendo ser empleados en cualquier medio y circunstancia con la condición de citar su origen.

ISSN  
2445-1010 (Internet)  
2445-1029 (Impresa)

Diciembre de 2024

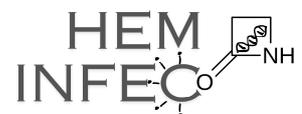
Publicación realizada por la AVHH



# Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia

Publicación oficial de la AVHH

Especial protocolos del Grupo de Infecciones de la AVHH



Grupo de trabajo de la **avhh**



<http://www.avhh.org/>

La Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia, AVHH, es una sociedad médico científica sin fines lucrativos dirigida a promover y proteger el desarrollo de la Especialidad en todos sus ámbitos y competencias, defender los intereses profesionales de sus especialistas y servir de nexo entre sus asociados. Pueden ser miembros de la AVHH los especialistas en Hematología-Hemoterapia que desarrollen su actividad profesional en el ámbito de la Comunidad Valenciana y, también, los licenciados universitarios que estén trabajando en alguna de las áreas de la especialidad.

La asociación se constituyó el 7 de abril de 2006. Está inscrita desde el 20 de julio de 2006 en el Registro de Asociaciones de la Generalitat Valenciana con el Número CV-01-039493-V de la Sección Primera.

#### **Junta Directiva de la AVHH 2024-2025**

*Presidente:* María José Terol

*Vicepresidente:* Mar Tormo

*Secretario:* Santiago Bonanad

*Tesorero:* Amando Blanquer

*Vocales:* Venancio Conesa, Raimundo García, María Guinot, Paqui López, Betina Picón, Amparo Santamaría, Fernando Benito

**Edición y dirección:** Santiago Bonanad

**Depósito Legal:** V451-2016

**ISSN:** 2445-1010 (Internet) 2445-1029 (Ed. Impresa)

**Impreso en Sollana,** Calatayud Estudi Gràfic, S.L.

**Edita:** Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia (AVHH)

Todo el material incluido en esta publicación refleja la opinión de los autores correspondientes y es propiedad de la AVHH. La utilización de esta información es libre, pero debe citarse la fuente si se emplea públicamente.

# Contenido

## 03 Editorial

## 04 Protocolos del Grupo de Infecciones de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia

### 05 Protocolo de infecciones relacionadas con catéter *Marisa Calabuig y cols*

### 13 Protocolo de infecciones bacterianas *Eva Donato y cols*

### 23 Protocolo de infecciones fúngicas *Raimundo García y cols*

# Editorial

Queridos compañeros,

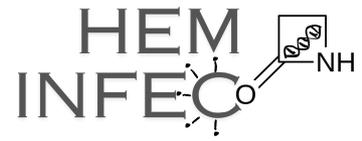
En diciembre de 2021 un grupo de hematólogos de la Comunidad Valenciana con gran interés por las infecciones decidimos crear el **grupo de infecciones de la AVHH**. Desde entonces hemos realizado reuniones, aproximadamente cada 3 meses donde hemos podido aprender de aspectos infecciosos gracias a numerosas charlas educacionales con expertos nacionales, revisiones y casos clínicos, entre otras cosas.

El grupo cuenta ya con más de 40 miembros hematólogos de hospitales de la Comunidad Valenciana y queremos invitaros a participar a todos los que estéis interesados. Entre los objetivos principales del grupo pensamos en la necesidad de redactar protocolos consensuados de infecciones que fueran útiles para todos los pacientes con enfermedades hematológicas y que sirvieran para su aplicación en cualquier hospital de la Comunidad Valenciana. Desde entonces hemos generado ya 6 protocolos de los cuales hemos querido compartir con todos vosotros este primer número especial con los **tres primeros protocolos** desarrollados: *infecciones de catéter*, *infecciones bacterianas* e *infecciones fúngicas*.

Para todos nosotros es un honor poder compartir este número especial de la revista con todos vosotros y esperamos que sea de utilidad entre toda la comunidad de hematólogos de la Comunidad Valenciana.

**Mar Tormo Díaz**  
Coordinadora del grupo de infecciones de la AVHH  
Vicepresidenta de la AVHH

# Protocolos asistenciales en infecciones



Grupo de trabajo de la **avh**<sub>es</sub>

## Protocolos asistenciales

# Protocolo de infecciones relacionadas con catéter

Versión 01 - Diciembre 2023

Marisa Calabuig, Paco Ibáñez, Pablo Lorente y Aima Lancharro  
Grupo de Infecciones de la AVHH



Grupo de trabajo de la **avhh**

## 1. OBJETIVOS

Definir el tratamiento de la infección relacionada con un catéter venoso central en los pacientes con enfermedades hematológicas.

## 2. CAMPO DE APLICACIÓN

Este procedimiento afecta a todo el personal de los servicios de Hematología que forman parte del **Grupo de Infecciones de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia**.

## 3. ABREVIATURAS

**BGN**: bacilo Gram negativo.

**CMI**: Concentración mínima inhibitoria (se refiere a la medida de sensibilidad de un antibiótico a una bacteria, concentración mínima de antibiótico que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo).

**CVC**: catéter venoso central.

**HC**: hemocultivos.

**IRC**: infecciones relacionadas con catéteres.

**IV**: intravenosa.

**MR**: multiresistentes.

**NPT**: nutrición parenteral.

**SAMS**: *S. aureus* meticilin-sensible.

**SCN**: Estafilococos coagulasa-negativo.

**UFC**: unidades formadoras de colonias.

**VO**: vía oral.

## 4. DEFINICIONES

- **Colonización del catéter**: crecimiento significativo de al menos un microorganismo en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de una punta de catéter, de un segmento subcutáneo o de una conexión.
- **Flebitis**: induración o eritema con calor y dolor en el trayecto de una vena cateterizada actual o recientemente.
- **Infección del punto de entrada**.
  - **Definición microbiológica**: crecimiento significativo de al menos un microorganismo en los cultivos del exudado el punto de entrada, con o sin bacteriemia concomitante.
  - **Definición clínica**: induración o eritema con calor y dolor en el punto de entrada o en una zona separada hasta dos centímetros,

con o sin bacteriemia concomitante, pero asociada a otros síntomas de infección, como fiebre o exudado purulento.

- **Infección del trayecto tunelizado**: induración o eritema con calor y dolor en una zona más allá de dos centímetros desde el punto de entrada, con o sin bacteriemia concomitante.
- **Bacteriemia o fungemia relacionada con el catéter**: presencia de, al menos, un hemocultivo positivo obtenido por vía periférica, en un paciente con un catéter intravascular con signos clínicos de infección (fiebre, escalofríos o hipotensión) sin otro foco identificable de infección distinto del catéter y que cumpla además al menos uno de los siguientes criterios:
  - **Aislamiento significativo** del mismo microorganismo en el cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta del catéter.
  - **Hemocultivos cuantitativos positivos** obtenidos simultáneamente por el catéter y por una vena periférica y con una relación de unidades formadoras de colonia (UFC) por mililitro de al menos 3:1 a favor del primero.
  - **Diferencia del tiempo de positividad de hemocultivos** de al menos 2 horas en sistemas automáticos obtenidos simultáneamente por el catéter y por vena periférica, con un volumen de sangre equivalente y siendo el hemocultivo obtenido por el catéter el más rápido en positivar.

## 5. CATÉTERES VENOSOS CENTRALES

### 5.1. Clasificación de los CVC

Se considera CVC cuando la punta del catéter se ubica en vena cava superior, vena cava inferior o en cualquier zona de la anatomía cardíaca.

Se pueden clasificar según:

#### **Situación anatómica:**

- Implantación torácica y yugular interna
- Implantación inguinal (femoral)
- Implantación abdominal (poco común)
- Implantación de acceso periférico (PICC)

#### **Duración:**

- Corta duración: teflón, poliuretano.
- Duración larga: poliuretano 3º generación, silicona.

#### **Número de lúmenes:**

- Unilumen, bilumen, trilumen.

**Técnica de implantación:**

- No tunelizados: este tipo de catéter se puede implantar tanto por vena yugular, femoral o subclavia.
- Tunelizados: parte del catéter se sitúa entre la vena canalizada y la salida subcutánea, y el resto de éste será visible sobre el punto de inserción.

**5.2. Tipos de CVC**

- **CVC no tunelizado o temporal:** normalmente se elige la vena subclavia por tener menor riesgo de infección. Estos catéteres son los más utilizados en quirófano y en UCI, además se suele utilizar en grandes quemados, politraumatizados y en pacientes obesos difíciles de canalizar vía periférica.
- **Hickman:** se trata de un CVC externo de larga duración que consiste en un tubo largo flexible de silicona radiopaca que puede tener una, dos o tres luces. Se inserta mediante técnica tunelizada subcutánea, es decir, parte del catéter se sitúa entre la vena canalizada y la salida subcutánea; y el resto de éste será visible sobre el punto de inserción. Existe un pequeño manguito denominado Dacrón adherido al catéter que induce una reacción inflamatoria en el túnel con posterior fibrosis que fija el catéter al tejido celular subcutáneo y disminuye el riesgo de infección.
- **Reservorio subcutáneo:** consiste en implantar un dispositivo de luz única o doble, unido a un catéter que se tuneliza hasta su entrada en la vena de acceso. Generalmente se coloca subcutáneamente en el hemitórax derecho o izquierdo. Su objetivo es disponer de un acceso venoso rápido, seguro y eficaz, en pacientes con un árbol vascular periférico deteriorado y en tratamientos prolongados en el tiempo, con fines diagnósticos y terapéuticos. Es de todos los catéteres centrales el que presenta un menor número de infecciones al situarse en su totalidad bajo la piel.
- **Catéter central de inserción periférica (PICC):** es un catéter central insertado a través de una vena periférica de las extremidades cuya punta reside en la porción distal de la vena cava superior o vena cava inferior. Las venas utilizadas para la inserción de los PICC incluyen vena basilica, cefálica, braquial, y axilar, aunque la más utilizada es la basilica.

**6. PATOGENIA**

La superficie del catéter favorece la adhesión de las bacterias, las cuales producen a su vez una biocapa que las recubre y protege de los mecanismos de defensa del huésped y los antimicrobianos.

Las vías de colonización de un catéter central pueden ser:

- **Extraluminal:** la mayoría de los catéteres (70-90%) se colonizan por microorganismos de la piel, ya que éstos migran hasta alcanzar la superficie intravascular del catéter a través de la fibrina extraluminal que se constituye tras la inserción del catéter. Esto ocurre generalmente en catéteres de corta duración (<7 días), aunque puede ser causante de infección en catéteres de larga duración (>7 días) hasta en un 25% de los casos.
- **Endoluminal** o intraluminal: las bacterias alcanzan el interior del catéter desde las conexiones del catéter (10-50%), ya que hay mayor manipulación. Es más frecuente en los catéteres de larga duración.
- **Siembra hematogena** (3-10%): los gérmenes colonizan el catéter vía sanguínea desde otro foco a distancia.

**7. ETIOLOGÍA**

Los Gram positivos suponen más del 75% de las infecciones, seguidos de los Gram negativos, 10-15%, que se observan con más frecuencia en catéteres insertados en la vena femoral. Las levaduras suponen el 5-10%, apareciendo sobre todo en pacientes que reciben nutrición parenteral y en neutropénicos. Por último, hay infecciones polimicrobianas y por otros microorganismos en menos del 5% de casos, como *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., e incluso especies anaerobias como *Propionibacterium* acnes.

Los microorganismos que producen con más frecuencia las infecciones asociadas a catéteres intravasculares son aquellos que proceden de la piel del paciente y del personal sanitario, como son las especies de estafilococos (*Estafilococo aureus*, *Estafilococo coagulasa-negativo*). Aunque los *Estafilococos coagulasa-negativo* son los más comunes, *S. aureus* es el que causa con mayor frecuencia bacteriemia, endocarditis y metástasis sépticas. Con menor frecuencia se aíslan *Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococos* y *Candida* spp.

**8. TIPOS DE INFECCIÓN**

- **Infección Posible:** Detección de patógenos que típicamente están implicados en IRC (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *Candida* spp.). Hemocultivos positivos sin otro foco identificado en un paciente portador de un CVC.
- **Infección Probable:** Infección local en el lugar de inserción junto con cultivos positivos. Desaparición de la fiebre en las 48 horas posteriores a la retirada del CVC con hemocultivos positivos.
- **Infección Definitiva:** Detección del patógeno en la punta del catéter y en los hemocultivos, y con el mismo patrón de sensibilidad. Tiempo diferencial de positividad de, al menos 2 horas, entre el cultivo central y periférico, a favor del central.

**9. DIAGNÓSTICO****9.1. Diagnóstico clínico**

Las bacteriemias de origen en el catéter son indistinguibles clínicamente de la bacteriemia originada en otros focos. Pueden encontrarse signos de infección (pus, eritema o induración) en la entrada o en el trayecto subcutáneo del catéter que pueden ser orientativos, aunque no es lo habitual. También puede ser sugestivo que el paciente presente fiebre o hipotensión que aparece tras infundir por el catéter o que desaparece en las 24-48 posteriores a la retirada de éste.

**9.2. Diagnóstico microbiológico**

El diagnóstico de certeza requiere el aislamiento de un mismo microorganismo en una muestra de sangre periférica y en la sangre extraída a través del catéter sin otro foco identificable de infección. Distinguimos dos estrategias: con retirada del catéter y sin retirada del catéter.

**9.2.1. Con Retirada del Catéter**

La retirada del catéter es controvertida puesto que más del 70% de los catéteres retirados son estériles y en ocasiones son catéteres valiosos y de difícil recambio. No obstante, se aconseja la retirada del catéter en los siguientes casos:

1. Bacteriemia que persiste a pesar del tratamiento antibiótico correcto.

2. Signos de infección local, en el punto de entrada del catéter o en el túnel subcutáneo.
3. Émbolos pulmonares o en la circulación mayor o endocarditis.
4. Microorganismos difíciles de erradicar sin retirada del catéter.

Los métodos para el diagnóstico microbiológico tras retirada del catéter son los siguientes:

1. *Método de Maki*: se trata de un método semicuantitativo que consiste en cultivar la punta del catéter realizando un frotis de ésta sobre una placa de agar sangre. Se considera positivo si presenta al menos 15 UFC por placa, presenta una especificidad del 76% pero un valor predictivo positivo bajo (VPP). Como se cultiva solamente la parte exterior del catéter no detectaría las bacteriemias de origen endoluminal, que representan el 15%. A pesar de sus debilidades se considera el método de referencia y ha demostrado su no inferioridad frente a los estudios cuantitativos.
2. *Cultivo cuantitativo* del catéter: se basa en lavados intraluminales y diluciones. Son muy laboriosos por lo que no son de práctica habitual en los hospitales. Con la intención de mejorar los resultados se han propuesto los métodos Brun-Buisson y sonicación que se basan en la utilización de un vórtex en agitadora y ultrasonidos, respectivamente, para despegar el biofilm del interior del catéter. Se considera positivo cuando se observan al menos 1000 UFC/ml.
3. *Técnicas rápidas* por tinción de Gram o con naranja de acridina de la punta del catéter: se considera positiva la presencia de, al menos, un microorganismo por cada 20 campos observados con objetivo de inmersión, presenta sensibilidad y especificidad >80%. La aplicación de las técnicas de PCR y MALDI-TOF, aunque resultan prometedoras, no son de aplicación ordinaria y se necesita seguir profundizando en el uso de estas nuevas herramientas diagnósticas.

### 9.2.2. Sin Retirada del Catéter

Los métodos diagnósticos microbiológicos manteniendo el catéter se apoyan en el hecho de que más del 70% de los catéteres que se retiran por sospecha de infección son estériles cuando se cultivan.

- a. **Cultivo de la piel**: los cultivos superficiales semicuantitativos de piel circundante (o de los primeros dos centímetros de éste si permite la retirada) y de la conexión a la vía presentan un elevado valor predictivo negativo (VPN) y el VPP aumenta con la técnica de los dos centímetros subcutáneos, si la muestra se realiza antes de la retirada definitiva del catéter y si se hace en el contexto de sepsis. Gram: sensibilidad 80%, especificidad 82%, VPP 35% y VPN 97%.
- b. **Cultivo sangre obtenida por el catéter**: se basa en el tiempo de crecimiento de los cultivos obtenidos a través del catéter y de sangre periférica, se consideran positivos si hay una ventaja de 120 minutos en los cultivos obtenidos del catéter. Con una sensibilidad del 80-96% y una especificidad del 90-99% es el método de rutina, es muy importante la correcta identificación de los frascos de cultivo y que éstos tengan el mismo volumen de sangre. Tiene la limitación de no ser útil en infecciones polimicrobianas o por levaduras.

### 9.2.3. Recomendaciones de la SEIMC-SEMICYUC (2018)

1. Se cultivarán solamente puntas de catéter de pacientes con clínica.
2. Se procesarán de forma urgente.

3. Dos parejas de hemocultivos de sangre periférica deben acompañar a la punta del catéter.
4. El método de Maki semicuantitativo sigue siendo standard.
5. No se aconsejan los métodos cualitativos.
6. Se debe identificar los microorganismos y realizar antibiograma.
7. Si se opta por conservar el catéter se aconseja el cultivo semicuantitativo de piel y conexiones, por su alto VPN.
8. Si hay signos de infección local se aconseja Gram de piel y conexiones, pues es más rápido, pero siempre seguido de cultivo.
9. En caso de conservar el catéter se aconsejan hemocultivos cuantitativos diferenciales de muestra de sangres a través del catéter y de origen periférico.

## 10. PREVENCIÓN

### Se recomienda:

- A. Evitar la colocación de CVC innecesarios.
- B. Retirar los CVC en desuso o los que sean prescindibles.
- C. En orden de preferencia de lugar de colocación: Basílica>Subclavia>Yugular>Femoral. Evitar el acceso femoral ya que comporta mayor riesgo de infección por BGN y Cándidas spp.
- D. Realizar programas de formación continua para enfermería y facultativos.
- E. Cumplir siempre con las medidas de asepsia durante la inserción y manipulación del dispositivo.
- F. Usar soluciones de clorhexidina para la desinfección periódica del punto de inserción.
- G. Cubrir el punto de inserción con gasa estéril o apósito transparente (preferiblemente con gel de clorhexidina) y cambiarlo cada 2 y 7 días respectivamente, o antes, si hay signos de inflamación/infección o desprendimiento.
- H. La colocación guiada por ecografía reduce la tasa de complicaciones mecánicas y el número de intentos de canalización, lo que podría disminuir el riesgo de infección.
- I. Los dispositivos sin suturas pueden reducir la tasa de infecciones.

### No se recomienda:

- A. Administrar antibióticos profilácticos antes de la colocación de un CVC.
- B. Aplicar pomadas antibióticas tópicas como profilaxis de colonización por Estafilococos u otros microorganismos. Esta práctica aumenta la tasa de resistencias y no reduce el riesgo de infección.
- C. Recambiar de forma rutinaria el CVC en ausencia de sospecha de infección.

## 11. TRATAMIENTO EMPÍRICO

### 11.1. Retirada del CVC

En general, se recomienda la retirada temprana del CVC siempre que sea posible salvo que el riesgo de retirada supere al beneficio esperable (dificultad para colocar un nuevo CVC, trombocitopenia grave, catéteres de larga duración, etc...).

Debe retirarse siempre en los siguientes supuestos:

1. Deterioro clínico: shock séptico/sepsis grave.
2. Complicaciones como trombosis séptica y tromboflebitis supurativa o endocarditis.
3. En pacientes con valvulopatías, marcapasos o material protésico.
4. Signos de infección local: abscesos, celulitis, tunelitis del trayecto o exudado purulento.
5. Ausencia de posibilidad de sellado de catéter.
6. Hemocultivos positivos para: *S. aureus*, BGN (*Pseudomonas* y gérmenes MR), *Enterococcus spp*, *S. lugdunensis*, micobacterias, *Candida spp* y *Aspergillus spp*.

Es recomendable retirarlo en caso de infección por gérmenes difíciles de erradicar como *Micrococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp* o *Propionibacterium spp*.

En el resto de casos el catéter puede mantenerse hasta disponer del resultado de los cultivos.

Si se mantiene inicialmente, debe retirarse cuando aparezca deterioro clínico o cultivos persistentemente positivos tras 72 horas del inicio de la antibioterapia adecuada.

### 11.2. Tratamiento Empírico

Se recomienda iniciar tratamiento empírico y, posteriormente, adaptarlo al resultado de los estudios microbiológicos. El régimen antimicrobiano inicial puede continuarse en caso de evolución adecuada sin evidencia microbiológica de cobertura insuficiente.

#### 11.2.1. Frente a Gérmenes Gram-positivos y -negativos

Ante sospecha de IRC se debe iniciar tratamiento empírico con cobertura para gérmenes Gram positivos y negativos.

La elección del antibiótico inicial va a depender de la gravedad clínica, comorbilidades, colonización por bacterias MR y resistencias locales.

1. Cobertura para **gérmenes Gram negativos**:
  - *B-lactámico/B-lactamasa* o *Carbapenem*.
2. Cobertura para **gérmenes Gram positivos**:
  - *Vancomicina*: es el tratamiento de elección.
  - *Daptomicina*: en caso de shock séptico, exposición reciente a Vancomicina (>1 semana en los últimos 3 meses), CMI elevada a Vancomicina (CMI > 1.5mg/L), fallo renal o prevalencia local alta de *S. aureus*.
  - *Linezolid*: sólo si existe contraindicación para tratamiento con los antibióticos anteriores.
  - *Teicoplanina*: no se recomienda como terapia empírica dada la existencia de SCN con susceptibilidad reducida a este antibiótico (*S epidermidis* y *S haemolyticus*).

#### 11.2.2. Frente a *Candida spp*

Añadir tratamiento empírico frente a *Candida spp* con una equinocandina, si el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable y asocia alguno de los siguientes factores:

1. Nutrición parenteral total.
2. Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro.
3. Receptor de TPH o de órgano sólido.
4. Colonización por *Candida spp* en múltiples localizaciones.

El tratamiento con Fluconazol (a dosis de 800 mg/día) podría utilizarse en pacientes sin exposición previa a azoles en los últimos 3 meses y en entornos donde exista bajo riesgo de infección por *C krusei* o *C glabrata*.

## 12. TRATAMIENTO DIRIGIDO

En el caso de identificar microorganismos potencialmente causantes de la infección, se planteará, de nuevo, la necesidad de retirada del catéter y de adaptar el tratamiento antimicrobiano según las siguientes directrices.

### 12.1. Estafilococos Coagulasa-Negativo (SCN)

Se trata del aislamiento más frecuente, entre ellos predomina el *S epidermidis*, de los que, un 80% aproximadamente, son resistentes a la meticilina.

#### 12.1.1. SCN *meticilin-sensible*

Tratamiento según antibiograma pero cloxacilina o cefazolina suelen ser de elección. Se recomienda mantener el tratamiento durante 5-7 días.

#### 12.1.2. SCN *meticilin-resistentes*

Glicopéptidos: vancomicina o teicoplanina si efectos secundarios a vancomicina.

Mantener durante 5-7 días (si es portador de dispositivos intravasculares, prótesis articulares o persistencia de fiebre tras retirada del CVC), prolongar el tratamiento ATB 10-14 días.

En caso de que no se retire el CVC, el tratamiento se prolongará 10-14 días y el sellado del catéter es una opción a contemplar

En inmunocompetentes sin material protésico diferente al CVC, la retirada del mismo comporta tasas de curación cercanas al 100%, aún en ausencia de tratamiento antimicrobiano sistémico.

Considerar retirada del CVC si presenta signos de shock séptico, deterioro clínico, portadores de dispositivos protésicos, persistencia de clínica a pesar del correcto tratamiento ATB.

La realización de una ecocardiografía no es obligatoria, salvo circunstancias clínicas que lo recomienden (valvulopatía previa conocida, persistencia de fiebre o signos de infección a pesar de la retirada del CVC y del tratamiento ATB correcto...).

El *S. lugdunensis* puede producir una infección grave y debe ser manejado como las infecciones por *S. aureus*, incluyendo la retirada del CVC.

## 12.2. Estafilococo aureus

### 12.2.1. S. aureus meticilin-sensible (SAMS)

Se recomienda inicio de tratamiento con cloxacilina o cefazolina. Si alergia a beta-lactámicos usar daptomicina o vancomicina.

El tratamiento con cefalosporinas de 2ª o 3ª generación se ha asociado con un aumento de la mortalidad. Infecciones causadas por SAMS con una sensibilidad disminuida a vancomicina (CMI>1.5 mg/L) se ha asociado con peores resultados, incluido para los tratados con cloxacilina.

El tratamiento se mantendrá 14 días, en ausencia de complicaciones, si persisten positivos los hemocultivos o continúa febril a pesar de la retirada del catéter: añadir daptomicina o vancomicina y mantener entre 4-6 semanas.

### 12.2.2. S. aureus meticilin-resistente

Se recomienda tratamiento con un glicopéptido (preferiblemente vancomicina ajustada para mantener niveles entre 15-20 mg/l). Teicoplanina puede ser una alternativa en casos de efectos adversos asociados a vancomicina. En caso de CMI >1.5 mg/L la alternativa preferible es daptomicina.

Linezolid debe utilizarse, únicamente en caso de que los fármacos previamente comentados estén contraindicados.

El tratamiento se mantendrá durante 14 días.

Las recomendaciones sobre la retirada o el mantenimiento de los catéteres vasculares causantes de bacteriemia por S. aureus son las mismas independientemente de cuál sea la sensibilidad del microorganismo a la meticilina.

Puede plantearse la inserción de un nuevo CVC si se confirman cultivos negativos a las 48-72 horas de la retirada del catéter contaminado.

La ausencia de riesgo valvular cardiaco y la respuesta clínica y microbiológica en un período de tiempo inferior a las 72 h tras la retirada del catéter y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado, proporcionan tasas de buena evolución, con ausencia de recidivas o complicaciones en más del 95% de los pacientes.

La realización sistemática de una ecocardiografía transesofágica (ETT) a todos los pacientes con bacteriemia por S. aureus originada en un catéter vascular es controvertida. Exceptuando las situaciones previamente descritas con bajo riesgo y buena evolución inicial, se recomienda la realización de una ETT a los 5-7 días tras el diagnóstico de la bacteriemia (no antes, para evitar falsos negativos).

### 12.3. Enterococcus spp

Para los no resistentes, ampicilina es el tratamiento de elección. En bacteriemias por *E. faecalis* el uso inicial de glicopeptidos se asocia con una mayor mortalidad en comparación con  $\beta$ -lactámicos. Para otras especies, particularmente *E. faecium*, con una elevada resistencia a ampicilina, vancomicina es el tratamiento de elección, en caso de resistencia a vancomicina, Linezolid parece superior a daptomicina.

Duración del tratamiento sugerida entre 7-14 días.

Se trata de microorganismos con elevada afinidad para la formación de *biofilms*, lo que contribuye a su virulencia, a la aparición de resistencias y a la tendencia a contaminar vías centrales. Se recomienda la retirada del CVC siempre que sea posible.

La literatura recoge un peor pronóstico de la infección por *E. faecium* en comparación con *E. faecalis*.

En general, se recomienda realización de una ecocardiografía. Con el fin de identificar pacientes con bacteriemia por Enterococo con bajo

riesgo de endocarditis, Bouza et al desarrollaron un *score* de riesgo: **NOVA score**, así pacientes con una puntuación inferior a 4 puntos presentan riesgo muy bajo de endocarditis y podría evitarse la realización de la ETE.

Variable	Points	Odds Ratio (95%
		Confidence Interval)
Number of positive blood cultures (N)	5	9.9 (2.2–40.6)
Unknown origin of bacteremia (O)	4	7.7 (2.5–23.8)
Prior valve disease (V)	2	3.7 (1.6–8.7)
Auscultation of a heart murmur (A)	1	1.8 (.77–4.3)
Total	12	

Tabla 1: NOVA score (Bouza et al)

### 12.4. Otros Gram Positivos

Se recomienda tratamiento adaptado al antibiograma.

En caso de sospecha de infección por *Micrococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp* o *Propionibacterium spp* es necesaria la confirmación con la repetición de cultivos.

Se trata de microorganismos difíciles de erradicar que pueden requerir la retirada del catéter, si existe posibilidad.

### 12.5. Bacilos Gram-negativos

Se sugiere adaptar el tratamiento a los resultados del antibiograma, la duración de la terapia debe ser individualizada, pero se sugiere que no sea inferior a 7 días, prolongar a 10-14 días en caso de mala evolución clínica, persistencia de fiebre o marcadores de infección, no retirada de CVC...

En la mayoría de infecciones producidas por estos patógenos se recomienda la retirada del catéter para su curación definitiva, ya que su mantenimiento asocia una frecuencia muy elevada de recurrencias aun después de terapias sistémicas prolongadas. En el caso de bacterias multirresistentes (productoras de KPC, OXA, Carbapenemasas,...) la retirada del CVC es obligatoria.

La realización de una ecocardiografía no es obligatoria pero sí recomendable en caso de pacientes con patología valvular o persistencia de fiebre a pesar del tratamiento antibiótico.

### 12.6. Candida spp

- En pacientes de bajo riesgo infeccioso (no neutropénicos o neutropenia inferior a 7 días, no LMA, no receptores de un alo-TPH...) y sin exposición previa a azoles en los últimos tres meses, ni colonización conocida por una especie resistente a los mismos (*C. glabrata*, *C. krusei*) se puede plantear el inicio de la terapia antifúngica con Fluconazol a altas dosis. En pacientes con profilaxis previa con azoles en los últimos tres meses, se recomienda inicio de tratamiento con equinocandinas o anfotericina B liposomal.

- En pacientes con riesgo de infección grave se recomienda el inicio de tratamiento con equinocandinas: anidulafungina o caspofungina. Alternativa: Anfotericina B liposomal.

Se debe obtener hemocultivos de control cada 48h (independientemente de si presenta fiebre o no) hasta la obtención del primer hemocultivo negativo.

La duración del tratamiento recomendada es de 2 semanas tras el último hemocultivo negativo.

Tipo de infección	Tratamiento	Comentario
Estafilococos Coagulasa-Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensible a meticilina: cloxacilina o Cefazolina</li> <li>Resistente a meticilina: Vancomicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duración 5-7 días.</li> <li>Retirada de CVC opcional, si no retirada prolongar tratamiento 10-14 días +/-sellado.</li> <li>Ecocardio si valvulopatía previa o persistencia de bacteriemia a pesar del tratamiento ATB.</li> <li>S Lugdunensis manejo igual que un S Aureus.</li> </ul>
S. aureus	<ul style="list-style-type: none"> <li>S aureus Meticilin sensible: Cloxacilina o cefazolina</li> <li>S aureus Meticilin resistente: Vancomicina (CIM&gt;1,5 mg/L: daptomicina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duración 14 días. Si infección complicada: prolongar 4-6 semanas.</li> <li>Retirada precoz del CVC.</li> <li>Recomendada realización de una ecocardio a los 5-7 días del inicio de la clínica.</li> </ul>
Enterococcus spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensible: Ampicilina. En caso de resistencia: Vancomicina</li> <li>Si resistencia o intolerancia a Vancomicina: preferible Linezolid a daptomicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duración 7-14 días</li> <li>Recomendable retirada del CVC</li> <li>Ecocardio: recomendable, obligatoria si valvulopatía o persistencia de bacteriemia a pesar del tratamiento ATB o NOVA score &gt;4.</li> </ul>
Bacilos Gram negativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento adaptado al aislamiento y al ATB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duración del tratamiento mínimo 7 días.</li> <li>Preferible retirada de CVC. Si no se retira el CVC, prolongar 10-14 días + sellado.</li> <li>Ecocardio no obligatoria salvo clínica sugestiva de endocarditis.</li> </ul>
Candida spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento inicial: equinocandinas (anidulafungina, caspofungina)</li> <li>Alternativa: anfotericina B liposomal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retirada precoz del CVC.</li> <li>Duración del tratamiento, mínimo 14 días tras primer cultivo negativo.</li> <li>Si infección complicada (osteomielitis, endocarditis...) prolongar 4-6 semanas.</li> <li>Se recomienda realizar ecocardio en caso de infección persistente, portador de válvulas o material protésico.</li> <li>C krusei y C glabrata son resistentes a fluconazol.</li> </ul>
Micobacterias (no TBC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seleccionar la combinación de antibióticos adaptada a especie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las más frecuentes aisladas son M. fortuitum, M. abscessus y el grupo M. mucogenicum.</li> <li>Debe retirarse el CVC.</li> </ul>

Tabla 2. Resumen del tratamiento empírico

En caso de infecciones por *Candida* sensible a fluconazol (distintas a *C. krusei* y *C. glabrata*), en pacientes que se ha retirado el catéter, con buena respuesta inicial al tratamiento y en los que los cultivos se han negativizado, se puede plantear la desescalada a fluconazol (400 mg/día iv u oral).

Se recomienda la retirada del CVC (es un marcador independiente de supervivencia en pacientes con candidemia). En caso de que no se pueda retirar, se debe utilizar antifúngicos con actividad contra el biofilm, así anfotericina B liposómica y las equinocandinas son activas contras las candidas del *biofilm*.

Se debe realizar estudio del fondo de ojo para descartar coriorretinitis.

Se recomienda la realización de una ecocardiografía en caso de fungemia persistente (cultivo positivo a las 72h del inicio de tratamiento eficaz), portador de válvulas o material protésico.

Si se confirma el diagnóstico de osteomielitis, endocarditis o tromboflebitis supurativa el tratamiento antifúngico se prolongará durante 6–8 semanas.

### 12.7. Micobacterias (no TBC)

Las micobacterias más frecuentemente aisladas son *M. fortuitum*, *M. abscessus* y el grupo *M. mucogenicum*.

Se debe seleccionar la combinación de antibióticos apropiada según especie con una duración del tratamiento entre 6 y 12 semanas.

Debe retirarse el catéter.

## 13. TERAPIA SECUENCIAL

El paso a vía oral, puede considerarse en pacientes que permanecen clínicamente estables sin complicaciones metastásicas, con hemocultivos negativos tras el tratamiento intravenoso y si existe una alternativa oral claramente eficaz. En general:

- **En infecciones por estafilococos coagulasa-negativo:** se recomienda cambio a linezolid. En caso de sensibilidad confirmada a fluoroquinolonas se puede realizar el cambio a levofloxacino a altas dosis (750 mg/día).
- **En infecciones por S. aureus:** aun siendo sensible a cloxacilina, es preferible utilizar linezolid, también fluoroquinolonas (en cepas sensibles a meticilina) dado que parece que el tratamiento con un β-lactámico oral no garantiza la obtención de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos óptimos para la erradicación de posibles focos metastásicos.
- **En infecciones por bacilos Gram negativos:** fluoroquinolonas (levofloxacino), si se ha confirmado sensibilidad.
- **En infecciones por Candida spp** sensible a fluconazol: fluconazol (400 mg/día).

## 14. SELLADO DEL CVC

A pesar de que la retirada del catéter es el tratamiento recomendado, en algunos pacientes puede considerarse un tratamiento conservador mediante el sellado antibiótico del CVC y siempre acompañado de terapia sistémica.

Podría considerarse el sellado siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- **Fiebre bien tolerada en CVC de larga duración** sin signos de infección local y en el que se desee conservar el CVC (retirada problemática, mal acceso venoso, ...).
- **Microorganismo de baja virulencia** (SCN). También podría considerarse en infección por Enterococos, Corynebacterias (excepto *Corynebacterium jeikeium*) y BGN.

Es fundamental que las concentraciones del antibiótico en el interior de su luz sean elevadas y mantenidas, para así superar el fenómeno de tolerancia microbiológica asociada al crecimiento bacteriano en fase vegetativa que se produce en la biocapa adherida al catéter.

Es recomendable la utilización del sellado como un tratamiento aditivo y no sustitutivo de la antibioticoterapia sistémica.

Sin embargo, las siguientes situaciones contraindicarían el tratamiento conservador:

1. Sepsis grave o shock séptico.
2. Infecciones causadas por especies muy virulentas o de difícil erradicación (*S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Candida spp*, especialmente).
3. Signos de infección local, supuración o signos inflamatorios en el punto de inserción del catéter o en el trayecto subcutáneo de un CVC tunelizado.
4. Recidiva precoz después de un primer tratamiento conservador.

El sellado de las luces del catéter debe realizarse, al menos, durante 12 horas diarias, con un antibiótico elegido de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado. Para que el sellado sea eficaz debe obtenerse una concentración en la luz del catéter entre 100 y 1000 veces superior a la CMI.

Los antibióticos de uso más frecuente son: daptomicina, linezolid, vancomicina, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, levofloxacino, ciprofloxacino, amikacina o tigeciclina.

Es aconsejable realizar el sellado a diario con objeto de mantener la concentración del antimicrobiano elevada a lo largo de toda la luz del catéter.

Antes de cada sellado, debe extraerse y cultivarse el contenido de las luces. El catéter debe retirarse si al segundo o tercer día de sellado persiste la fiebre en ausencia de otro foco aparente. Por el contrario, si la evolución es favorable y el cultivo de la sangre extraída se negativiza, el sellado se mantendrá durante 10-14 días.

La administración de un antibiótico en perfusión continua a través del catéter, puede considerarse una forma de sellado.

En la siguiente tabla se especifica las soluciones de uso potencial según el aislamiento microbiológico.

Microorganismo	Antibiótico	Concentración
CoNS	Daptomicina	5 mg/ml
	Vancomicina	2 mg/ml
	Teicoplanina	10 mg/ml
Enterococcus spp.	Vancomicina+Gentamicina	2 mg/ml (ambos)
BGN	Levofloxacino	5 mg/ml
	Ciprofloxacino	2 mg/ml
	Amikacina	2-10 mg/ml
	Piperacilina-tazobactam	10 mg/ml
Candida spp	Equinocandinas	5 mg/ml
	Anfotericina B liposomal	1-5 mg/ml

Tabla 3: Dosis para sellado de uso más frecuente (Chaves, et al.)

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Aldea Mansilla C, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. 2018. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
2. Böll B, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*.
3. Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Crèixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;60:528-35. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P.
4. Buetti et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 43: 553-569.
5. Carranza R. et al. Protocolo de infecciones asociadas a catéteres. SESCOAM 2016.
6. Chaves F, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018 Jan - Feb;42(1):5-36.
7. Ferrer C, et al. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(2):115-124.
8. O'Grad et al. CDC Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011 (Last update: October 2017). <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html>
9. Leonard A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1-45
10. Mensa J. Guía de terapéutica antimicrobiana 2023.
11. Mermel L.A. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 49:1-45.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 3.2022 — October 28, 2022. Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018 Jan - Feb;42(1):5-36.



# Protocolo de infecciones bacterianas

Versión 01 - Septiembre 2022

Eva Donato Martín, Carmen Freiría Alberte, Armando Mena Durán, Jorge Mora Pujades y Mar Tormo Díaz

Grupo de Infecciones de la AVHH



Grupo de trabajo de la **avhh**

## 1. OBJETIVOS

Definir el manejo, las pruebas diagnósticas y el tratamiento a realizar en el paciente hematológico que presenta fiebre neutropénica.

## 2. CAMPO DE APLICACIÓN

Este procedimiento afecta a todo el personal de los servicios de Hematología que forman parte del *Grupo de Infecciones de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia*.

## 3. ABREVIATURAS

**BGN:** bacilos gramnegativos

**BGP:** bacterias grampositivas

**BLEE:** betalactamasas de espectro extendido

**BMR:** bacterias multirresistentes

**CGP:** coco Gram positivo

**CMV:** citomegalovirus

**CVC:** catéter venoso central

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**FBC:** fibrobroncoscopia

**FOD:** fiebre de origen desconocido

**GMN:** antígeno galactomanano

**HHCC:** hemocultivos

**HTIC:** hipertensión intracraneal

**IV:** intravenoso

**IFI:** infección fúngica invasiva

**KPC:** klebsiela pneumoniae productora de carbapenemasa

**LBA:** lavado broncoalveolar

**MARSA:** *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

**PDR:** bacterias panresistentes

**QT:** quimioterapia

**VHS:** virus herpes simple

**VVZ:** virus varicela zoster

**XDR:** bacterias extremadamente resistentes

## 4. INTRODUCCIÓN, DEFINICIONES, AISLAMIENTOS Y RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS

### 4.1. Introducción

La fiebre neutropénica es una complicación habitual en el paciente hematológico y debe considerarse una urgencia médica pues presenta un alto riesgo de desarrollar infecciones y evolucionar a shock séptico o muerte. Es importante en el manejo inicial la anamnesis, exploración física, los estudios complementarios dirigidos e inicio de tratamiento antibiótico empírico precoz. Para decidir el tratamiento de inicio o modificaciones posteriores hay que tener en cuenta la situación clínica, microbiología previa y resultados de estudios realizados. Sólo se identificará agente causal en un 20-30% de los casos. Inicialmente, las bacterias gramnegativas (BGN) han sido las más frecuentes pero las infecciones por bacterias grampositivas (BGP) se equipararon debido al aumento en el uso de los dispositivos venosos y profilaxis dirigidas a BGN. En la actualidad, el incremento de las bacterias multirresistentes (BMR) supone un reto diagnóstico y terapéutico.

### 4.2. Definiciones

- **Fiebre:** una toma de T<sup>o</sup> oral >38.3° ó T<sup>a</sup> > 38° durante 1h.
- **Fiebre neutropénica:** fiebre en paciente con neutrófilos < 500 céls/mm<sup>3</sup> ó < 1000 céls/mm<sup>3</sup> con predicción de nadir < 500 céls/mm<sup>3</sup>.
- **Fiebre de origen desconocido (FOD):** en paciente neutropénico > 3 días de fiebre. Este plazo se prolonga hasta > 3 semanas en paciente no neutropénico.
- **Tratamiento empírico:** tratamiento de amplia cobertura que se instaura en paciente con episodio de neutropenia febril sin foco clínico aparente ni aislamientos microbiológicos.
- **Bacterias multirresistentes (BMR):** No existe uniformidad en las definiciones aunque en general se acepta como la resistencia no intrínseca a  $\geq 1$  agente de 3 clases de antibióticos en el antibiograma según organismo, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (MRSA) o *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina. También se ha descrito como resistencia no intrínseca a  $\geq 1$  agente de 2 antibióticos empíricos antipseudomónicos: cefalosporinas de 3<sup>a</sup>G, 4<sup>a</sup>G, carbapenémicos y/o piperacilina/tazobactam. Además, el término bacterias XDR (extremadamente resistentes) implica resistencia a todas menos 2 categorías de antibióticos testadas y PDR (panresistentes) resistencia a todas las categorías testadas en el antibiograma.
- En el paciente neutropénico *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* son **las más frecuentes**, no presentan mayor mortalidad *per se* si se tratan adecuadamente.
- **Bacteriemia de brecha:** cambios clínico-microbiológicos durante el período de tratamiento antibiótico empírico.

- **Período ventana:** retirada del tratamiento antibiótico en un paciente con fiebre persistente sin foco ni aislamiento microbiológico.
- **Lectura de antibiograma**
  - *Sensible-estándar:* altas probabilidad de respuesta terapéutica con dosis estándar.
  - *Sensible-exposición incrementada:* alta probabilidad de respuesta terapéutica porque la exposición al agente está incrementada debido al ajuste de la dosis ó por la concentración en el lugar de la infección.
  - *Resistente:* alto riesgo de fracaso incluso con exposición incrementada.

### 4.3. Aislamientos

- El **aislamiento inverso** en habitaciones con aire depurado protege para infecciones oportunistas, principalmente hongos filamentosos por lo que es recomendable en pacientes con neutropenia profunda (< 500/mm<sup>3</sup>) y prolongada (> 10 días). En caso de no poder realizarse en cámara valorar profilaxis con azol de amplio espectro. Se recomienda en estos casos lavado de manos/fonendoscopia y mascarilla quirúrgica para visitantes.
- El **resto de aislamientos** de contacto, aire y gotas busca evitar la transmisión de un patógeno que coloniza a un paciente a terceros. La indicación, duración y estudios de colonización son establecidos por los servicios de Preventiva/infecciosas.

Los patógenos más frecuentes en inmunodeprimidos a tener en cuenta son: virus respiratorios, VVZ, BMR, *Clostridium difficile*, *Pneumocystis jirovecii*.

### 4.4. Restricciones alimentarias

Aunque en la práctica clínica se utilizan “dietas para paciente neutropénico o de baja carga bacteriana” no han demostrado que disminuyan infecciones ni mortalidad en pacientes con cáncer. En pacientes neutropénicos o con inmunodeficiencia celular severa por lo tanto se tendrá que realizar énfasis en cumplir recomendaciones generales.

- Evitar productos con leche sin pasteurizar (leche, quesos, yogur, vino, cerveza,...).
- Quesos con alta carga bacteriana tipo brie, camembert, manchego curado, feta, quesos con moho (queso azul, stilton, gorgonzola y roquefort). El queso fresco y roquefort evitar en crudo.
- Evitar alimentos nada o poco cocinados (carne, pescado, huevos, mariscos, embutidos, fiambres).
- Lavado de frutas y verduras. Evitar hierbas crudas.
- En general, consumir productos 24h abiertos sin nevera ó 72h en nevera.
- Agua preferiblemente embotellada.

La importancia de estas recomendaciones no sólo radica en la prevención de una posible infección alimentaria sino en no disminuir la calidad de vida del paciente ni el aporte nutricional necesario con dietas restrictivas.

## 5. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

### 5.1. Niveles de intervención terapéutica

Previo a iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico será necesario fijar el **nivel de intervención** a realizar en cada paciente de acuerdo al pronóstico de la enfermedad, episodio actual, potencial beneficio del estudio diagnóstico ó del tratamiento, voluntad del paciente y/o representantes.

Este nivel en muchos casos será dinámico durante el seguimiento que se realice al paciente ingresado o ambulatorio.

NIVEL	INTERVENCIÓN
<b>Nivel 4:</b> Posibilidad de curación	Todas las medidas
<b>Nivel 3:</b> Sin curación pero posible respuesta. Control de enfermedad durante meses ó años	Todas las pruebas disponibles y tratamiento específico
<b>Nivel 2:</b> Sin curación, puede beneficiarse de tratamiento para control paliativo	Pruebas sencillas y tratamiento teniendo en cuenta el estado del paciente
<b>Nivel 1:</b> Sin curación ni respuesta a tratamiento. Expectativa de semanas	Diagnóstico clínico y tratamiento sintomático
<b>Nivel 0:</b> Situación agónica	No pruebas, tratamiento sintomático

### 5.2. Valoración inicial

Se realizará a todos los pacientes que presenten fiebre neutropénica.

- *Estado vital:* constantes vitales (T<sup>3</sup>, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SatO<sub>2</sub> especificando FiO<sub>2</sub>), estado de conciencia, diuresis (> 0.5 ml/kg/h).
- *Anamnesis dirigida:* fiebre e investigación de potenciales focos: respiratorio, abdominal, urinario, cutáneas y mucosas, accesos venosos, neurológico, ORL.
- *Exploración Física:* Escala ECOG, cardiopulmonar, abdominal, oral, perianal (NO tacto rectal), cutánea y mucosas (incluyendo pliegues), accesos venosos, senos paranasales, ORL y neurológica si sospecha de foco.
- *Pruebas complementarias generales*
  - **Bioquímica:** Creatinina, Urea, Iones (Ca, Mg, P, Na, K), Función hepática (Bilirrubina total y conjugada, GOT, GPT, GGT, FA), PCR, lactato.
  - **Hemograma** y recuento leucocitario
  - **Coagulación:** TP, TTPA, Fibrinógeno y D dímero (si sospecha de sepsis)
  - **Radiografía de tórax (Rx):** PA y lateral.
  - **Sedimento de orina y urinocultivo**
  - **Hemocultivos (x2)**
    - *No portador de CVC:* x2 de sangre periférica, uno de cada brazo.
    - *Portador de CVC:* 1 de periférica y 1 de CVC de cada luz. Especificar hora de extracción y de donde se ha sacado cada hemocultivo.
    - *Recultivar si FOD (72h)* o previo si signos sugestivos de empeoramiento clínico o bacteriemia no presente previamente.

- *Cultivar sólo de CVC cada luz* si vía IV periférica no accesible.
- **Aspirado nasofaríngeo:** SARS CoV2 y virus estacionales (Gripe A y B, VRS).
- **Revisar cultivos previos/estudios de colonización,** si se han realizado, para detectar BMR que puedan guiar el tratamiento.

### 5.3. Pruebas complementarias específicas

Se individualizarán en función de la valoración inicial, resultados de las pruebas iniciales y/o evolución del paciente al tratamiento empírico.

- **Procalcitonina:** no se recomienda de rutina por falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos, corticoterapia y neutropénicos. Puede ser de utilidad en determinadas situaciones para determinar gravedad y etiología (sepsis, UCI, previo inicio de QT en paciente febril persistente).
- **Cavidad oral:** raspado de lesiones si aftas/vesículas que no sean atribuibles a QT.
  - Ulceras necrotizantes/gingivitis: cultivo para bacterias, hongos y virus (VHS).
  - Lesiones vesiculosas: cultivo de virus (VHS).
- **Senos paranasales:** valoración ORL, TC de senos +/- cultivos.
- **Vías respiratorias bajas:**
  - *Ag orina:* neumococo y legionella.
  - *Repetir Rx de tórax* si focalidad respiratoria de novo.
  - *TCAR de tórax* si Rx previa sin alteraciones ó alteraciones que requieran completar estudio.
  - *Lavado Broncoalveolar (LBA)* si lesiones de características atípicas en prueba de imagen ó no buena respuesta inicial al tratamiento. Realizar:
    - Citología (AP)
    - Examen directo: tinción Gram, Ziehl-Nielsen, Blanco calcofluor, visión directa Pneumocystis jirovecii
    - Galactomanano (GMN)
    - PCR Pneumocystis jirovecii y micobacterias.
    - Estudios virales: SARS CoV2, gripe A y B, parainfluenza, VRS, adenovirus, VHS 1 y 2, CMV.
    - Cultivos: bacterianos, legionella, micobacterias, hongos.
- **Dolor abdominal:** amilasa. Valorar Rx abdominal, ecografía y/o TC si procede según anamnesis, EF y pruebas realizadas previamente.
- **Diarrea:** coprocultivo con enterotoxina de clostridium difficile y virus GI (rotavirus, adenovirus, astrovirus, norovirus). PCR multiplex.
- **Acceso venoso:** protocolo específico.
- **Piel:** AP, gram y cultivo bacterias y hongos de las lesiones.
- **Síntomas neurológicos:**
  - *Descartar HTIC* (fondo de ojo y TC)
  - *Punción Lumbar diagnóstica* (3 tubos)
    - AP: citología.

- **BQ:** glucemia, LDH, proteínas, ADA si sospecha TBC.
- **Microbiología:** gram, cultivos bacterias, hongos.
- Si aloTPH ó CD4 < 200/mL céls se recomienda añadir VHH (1-6: VHS-1 y 2, VVZ, VEB, CMV, VHH6), *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus* cultivo o PCR según disponibilidad del centro.

- Valorar *Resonancia Magnética Nuclear* preferente

- **Estudios de colonización:** Son recomendables pero se realizarán según criterio de cada centro. Si se realizan se recomienda exudado nasal, faríngeo, axilar y rectal al ingreso y una posteriormente una vez a la semana (excepto el nasal).

## 6. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

No todos los pacientes neutropénicos presentan el mismo riesgo de complicaciones infecciosas y gravedad por lo que es importante definir el riesgo individual para el manejo (ambulatorio o hospitalario) y tratamiento del paciente. En esta línea, la escala MASCC clasifica a los pacientes en alto riesgo y bajo riesgo en base a la puntuación en una serie de parámetros (**Tabla 1**).

DESCRIPCION	PUNTUACION
Debut del episodio febril sin síntomas o con síntomas leves	5
Debut del episodio con síntomas moderados o graves	3
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
Enfermo no ingresado	3
Enfermo no deshidratado	3
Edad mayor a 60 años	2

Tabla 1. Modelo MASCC (Klastersky et al, 2000)

Los pacientes de bajo riesgo presentaron 6% de complicaciones infecciosas graves y 1% de mortalidad relacionada con la infección. Se han desarrollado otras escalas pero la escala MASCC sigue siendo la de uso más extendido. Además, hay que tener en cuenta otros factores del entorno actual para estratificar el riesgo.

El paciente debe cumplir todos los siguientes para clasificarse como neutropenia de bajo riesgo.

- Puntuación **MASCC**  $\geq 21$ .
- Paciente **ambulatorio** en el momento de la fiebre y no ingreso los 10 días previos.
- Previsión de la **neutropenia** > 500 /mm<sup>3</sup> y si es < 500/mm<sup>3</sup> que esta sea < 7 días.
- Ausencia de **comorbilidades** importantes.
- Ausencia de **presentación clínica grave**, buen estado general (ECOG) y ausencia de mucositis que interfiera en la vía oral.
- Ausencia de **insuficiencia renal** (ClCr<30 mL/min); elevación de las **enzimas hepáticas** (GOT/GPT x5 VLN, BrT x3 VLN) o **insuficiencia hepática**, alteraciones **neurológicas** agudas, inestabilidad **hemodinámica**, **neumonía** o sospecha de **infección de catéter**.
- Antecedentes de **coinfección** o **colonización** previa por gérmenes multirresistentes.

- No presentar **leucemia aguda** en tratamiento activo, **trasplante** de progenitores hematopoyéticos y/o tratamiento con **alemtuzumab**.
- Enfermedad hematológica **controlada** y no progresada.
- Situación **sociofamiliar** favorable para el manejo del episodio infeccioso de forma ambulatoria: cercanía al centro hospitalario, disponibilidad de cuidador o apoyo domiciliario, posibilidad de hacer seguimiento ambulatorio estrecho.
- Tener en cuenta también la posibilidad de **tratamiento ambulatorio** endovenoso (Hospital de Día, Unidad de Hospitalización a Domicilio) y la preferencia del enfermo.

En caso de no cumplir alguno de los criterios previos se clasificará como paciente de alto riesgo.

## 7. TRATAMIENTO

En el paciente con fiebre neutropénica es muy importante el inicio del tratamiento precoz adecuado (<30 min) pues es el factor más importante asociado a disminución de la mortalidad.

Previo a abordar el tratamiento de la fiebre neutropénica se abordará el tratamiento de la fiebre no neutropénica sin foco y la neumonía adquirida en la comunidad.

### 7.1. Fiebre no neutropénica

Tratamiento antibiótico empírico **ambulatorio** en pacientes no neutropénicos en ausencia de documentación clínica, signos de gravedad ó sepsis: levofloxacino 500 mg/24h VO ó cefuroxima 500 mg/12h VO. Si a pesar del tratamiento anterior la fiebre persiste ≥48h o aparecen signos de gravedad, sepsis o documentación clínica o microbiológica proceder al ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso según pauta estándar o dirigida por diagnóstico clínico o microbiológico.

#### 7.1.1. Neumonía adquirida en la comunidad

Para ser considerada como tal tener en cuenta no haber tenido un ingreso hospitalario en los 10 días previos (ya que si no debe considerarse nosocomial), que el paciente no esté institucionalizado y que la neoplasia hematológica se encuentre en remisión completa y no tenga otros factores de inmunosupresión. Para la decisión de tratamiento utilizaremos el Pneumonia Severity Index (PSI, Anexo 1).

- Para los pacientes de **bajo riesgo** (PSI: I,II,III) se recomienda tratamiento ambulatorio con levofloxacino 500 mg/24h VO x 10 días ó amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h VO x 10 días + azitromicina 500 mg/24h x 5 días.
- Para los pacientes de **moderado y alto riesgo** (PSI: IV, V) se recomienda tratamiento hospitalario con ceftriaxona 2g/24h + levofloxacino 500 mg/24h VO ó IV x 10-14 días. En casos graves (hipoxia, infiltrados extensos, sospecha de MARSa) añadir vancomicina 1g/12h IV ó Linezolid 600 mg/12 IV.

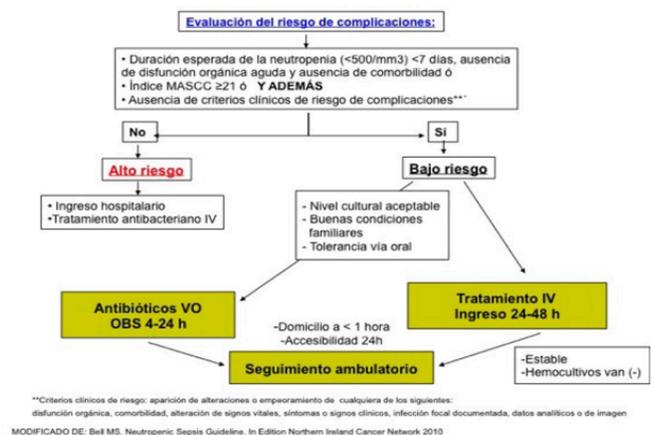
Cuando sea posible se solicitará fibrobroncoscopia (FBC) y lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes con sospecha de gérmenes atípicos ó no buena respuesta inicial al tratamiento (ver solicitudes en apartado de diagnóstico).

### 7.2. Fiebre neutropénica de bajo riesgo

Realizar pauta dirigida según el foco que se sospeche. En pacientes sin foco se puede realizar tratamiento ambulatorio con levofloxacino 500 mg/24h VO + amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h VO (en caso de

alergia a betalactámicos sustituir por clindamicina 300 mg/6h VO) durante 7 días.

- Si tratamiento previo por quinolonas sustituir por cefditoreno 400 mg/12h VO.
- Valorar administrar primera dosis IV en urgencias/hospital de día
- Según las condiciones y preferencias particulares del enfermo (distancia domicilio al hospital, apoyo socio familiar, días festivos, etc.): se procederá a ingreso hospitalario para valoración de alta en 24-48h y seguimiento por Hospital de Día, o seguimiento directamente por Hospital de Día con visita en 24-48h de nuevo. Si no se puede visitar en ese plazo, se asegurará un contacto telefónico para evaluación.
- En caso de empeoramiento clínico, fiebre persistente o microbiología con aislamientos positivos que no permitan manejo ambulatorio se procederá a ingreso hospitalario y manejo de alto riesgo.



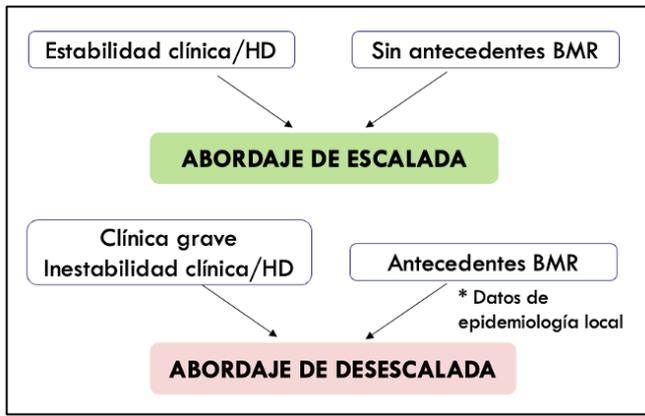
### 7.3. Fiebre neutropénica de alto riesgo

Se proponen abordaje de escalada o desescalada en base a la **gravedad clínica** del paciente:

- *Insuficiencia respiratoria* (IR)
- *Enterocolitis neutropénica* (tiflitis)
- *Sepsis/shock séptico*
- *Sospecha de infección de CVC*
- *Mucositis grave* (grado <sup>3</sup>3)

y/o el **riesgo de desarrollar infecciones por BMR:**

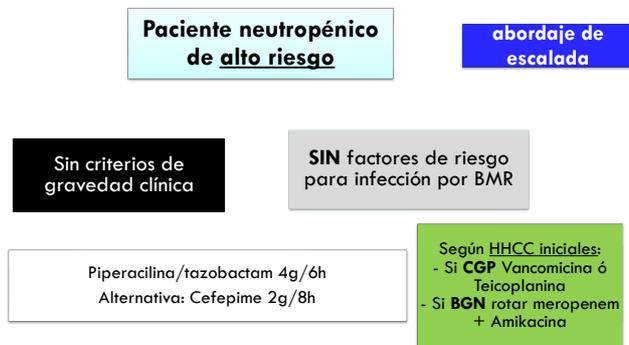
- *Episodio previo de infección por BMR.*
- *Estudios de colonización previos positivos* últimos 3 meses.
- *Epidemiología local* de cada centro hospitalario.
- *Otros a tener en cuenta* si no respuesta a tratamiento empírico inicial: antibióticos de amplio espectro últimos 3 meses, hospitalización prolongada, ingreso reciente en UCI o la presencia de dispositivos invasivos.



### 7.3.1. Abordaje de escalada

Realizar en paciente sin signos clínicos de gravedad ni riesgo de infección por BMR. Si paciente con signos clínicos de gravedad tras inicio de tratamiento empírico, con o sin riesgo de BMR, aplicar protocolos de desescalada.

- Beta lactámico en monoterapia: piperacilina/tazobactam 4g/6h IV. Como alternativa se puede utilizar cefepime 2g/8h IV (no si sospecha de anaerobios).
- En caso de alergia a betalactámicos se propone: tigeciclina 50 mg/12h + amikacina 1g/24 horas; o bien aztreonam 2g/6h IV (con esta última opción no cubriremos gérmenes gram positivos).
- Si sospecha infección CVC, lesiones cutáneas o infección/colonización previa por MRSA añadir cobertura para BGP (Vancomicina 1g/12h IV). En caso de *Staphylococcus aureus* ó fungemia por *Candida* en CVC retirar + tratamiento específico (protocolo específico).



#### 7.3.1.1. Evolución del tratamiento

- Si los HHCC son positivos a las 24h por BGN, añadir amikacina 1g/24h hasta conocer al antibiograma.
- Si enterobacterias productoras de beta-lactamasas (*serratia*, *citrobacter*, *shigella*, *enterobacter*, *morganella*, *proteus*) realizar biterapia con aminoglucósido.
- Si enterobacterias productoras de BLEE ó KPC seguir recomendaciones en pacientes con BMR (ver abordaje de desescalada).
- BGN no fermentadores (*pseudomonas* MR, *acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*): evaluar cada caso individualmente. En *pseudomonas* MR seguir recomendaciones en pacientes con BMR (ver abordaje de desescalada). Valorar biterapia en *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. No

utilizar carbapenem en *Stenotrophomonas maltophilia*, valorar septrin a dosis altas + levofloxacino 500 mg/d.

- Si los HHCC son positivos a CGP no sensible al tratamiento pautado (la mayoría de BGP son sensible a piperacilina/tazobactam), añadir cobertura con Vancomicina 1g/12h IV ó Teicoplanina 400 mg/12h x 3 días + 400 mg/24h de mantenimiento.
- En caso de estafilococos coagulasa negativos, corinebacterias o *Bacillus spp*, se requiere un mínimo de dos HHCC positivos para considerar una infección.
- Ajustar posteriormente tratamiento según aislamientos microbiológicos y antibiograma.

Respecto a la evolución posterior:

- **Si persistencia de la fiebre tras 3 días de tratamiento** pero estable clínicamente, sin foco clínico ni aislamientos microbiológicos mantendremos el tratamiento sin modificaciones.
- **Si persistencia de FOD tras 5 días de tratamiento ó recaída febril:**
  - Revisar microbiología previa. Asegurar que se han tomado nuevas muestras a las 72h ó si recaída febril.
  - Añadir tratamiento empírico para IFI si el paciente no lleva profilaxis. En el caso de que lleve profilaxis para IFI con un azol de amplio espectro (lo mas habitual), no modificar si no hay sospecha.
  - Solicitar TCAR pulmonar (± senos paranasales si sospecha) si es posible urgente (no precisa contraste IV), antígeno galactomanano (GMN) y antígeno beta-glucano (si disponible) en suero.
  - Si TCAR compatible con IFI:
    - Iniciar tratamiento antifúngico (ver protocolo IFI)
    - Si profilaxis previa con azoles de amplio espectro retirar y añadir anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (se consideraría IFI de brecha, ver protocolo específico).
    - Realizar FBS + BAL con Ag aspergillus (GMN) para confirmación de IFI. Si IFI probable/probada continuar tratamiento según recomendaciones protocolo específico.
- **Si fiebre persistente > 5 días y se descarta IFI:**
  - Considerar rotar betalactámico (escalar a meropenem) aunque no ha demostrado beneficio.
  - Valorar añadir amikacina y/o vancomicina según factores de riesgo individuales ó posibles focos.
  - Descartar otros focos infecciosos: reactivación virus, CVC, endocarditis, TC abdominal.
  - Valorar ventana terapéutica si sospecha fiebre de origen no infeccioso.

### 7.3.2. Abordaje de desescalada

Inicio del tratamiento con varios antibióticos de amplio espectro si el riesgo de infección por BMR es elevado (infección/colonización previa, epidemiología centro) o el paciente presenta criterios de gravedad clínica. Una vez identificado el germen causal se desescalará y ajustará el tratamiento antibiótico al antibiograma.

**Pacientes sin criterios de gravedad clínica con riesgo de infección por BMR** (infección previa/colonización, epidemiología local).

Los BMR más frecuentes y su tratamiento dirigido son:

- Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Meropenem (2g cada 8h) o Imipenem.
- Enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo OXA-48 ó KPC: Ceftazidima/Avibactam 2g/0.5g cada 8h.

- Enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo MBL (excepcional): Ceftazidima/Avibactam + Aztreonam (si sinergia comprobada); o Cefiderocol 2 g cada 8h.
- *Pseudomonas aeruginosa* MDR (AmpC o con alteraciones en la permeabilidad, NO con carbapenemasas): Ceftolozano/tazobactam 2g cada 8h (preferiblemente); o Ceftazidima/avibactam 2/0.5g cada 8h.
- *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas tipo MBL: Cefiderocol 2 g/8h.
- *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (EVR): añadir al betalactámico (piper-tazo si estable ó meropenem si inestable) linezolid 600 mg cada 12h, tedizolid 200 mg cada 24h, daptomicina 10 mg/kg cada 24h (no foco respiratorio) o tigeciclina (dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg cada 12h). SOLO debe ajustarse la antibioterapia empírica si existe alta sospecha de infección por estos gérmenes.
- Riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), añadir glucopéptido de inicio (vancomicina 1g cada 12h).

**Realizar la desescalada si estabilidad hemodinámica, ausencia de aislamientos y biomarcadores en descenso** incluso con persistencia de la fiebre y la neutropenia. La persistencia de la fiebre no es criterio para no realizarla. En aquellos pacientes con HHCC negativos se recomienda desescalar a piperacilina/tazobactam 4 g/6h IV en monoterapia:

- *Hemodinámicamente estable*, con factores de riesgo para BMR desescalar a los 5 días (si inestable 7 días).
- *Hemodinámicamente inestable* sin factores de riesgo para BMR retirar glucopéptido y candina al 3º día (en caso de persistencia de la neutropenia grado 4 pasar a un azol de amplio espectro como profilaxis) y amikacina al 5º día.

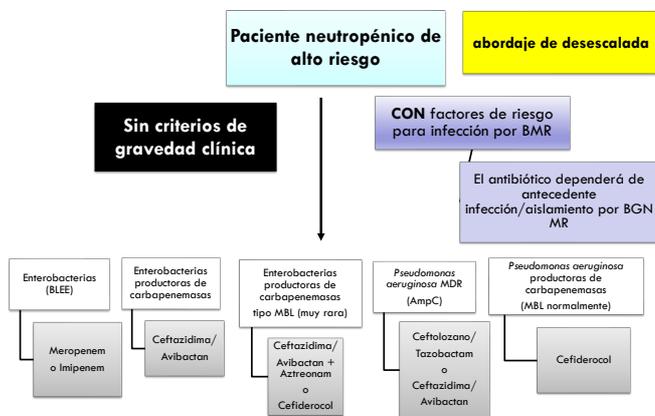
**En caso de FOD/recaída febril día 5 con aislamientos negativos y sin foco** aplicar mismas recomendaciones que en el protocolo de escalada respecto al despistaje y tratamiento de IFI.

En caso de aislamiento microbiológico guiar desescalada según microbiología y antibiograma.

**Bacteriemia de brecha**

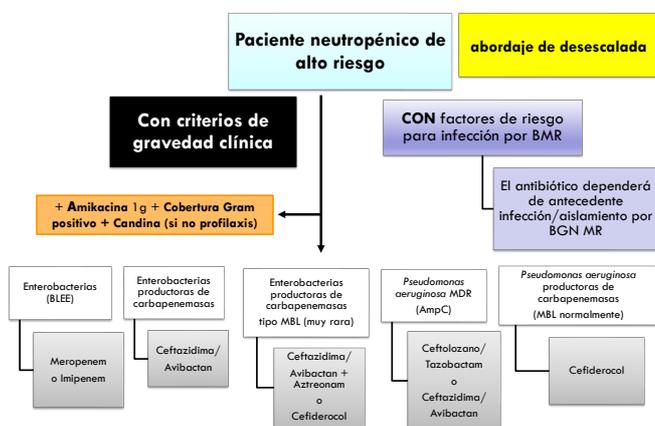
Implica la aparición de cambios clínicos o microbiológicos tras el inicio del tratamiento empírico inicial. Se recomienda por tanto:

- Si HHCCs positivo para Gram positivo añadir vancomicina hasta conocer especie y antibiograma. En caso de enterococo resistente a vancomicina modificar cobertura con linezolid, tedizolid, daptomicina o tigeciclina.
- Si HHCC positivos para Gram negativo considerar modificación del betalactámico +/- adición de amikacina hasta obtener resultados definitivos.
- En caso de *Stenotrophomonas maltophilia*, los carbapenems no serán efectivos por lo que se recomienda seprim a dosis altas (15 mg/kg/día) con quinolona (levofloxacino) en biterapia, o combinaciones con piperacilina-tazobactam o cefalosporinas.
- En caso de BMR, seguir recomendaciones iniciales de cobertura específica en estos casos.



**Paciente con criterios de gravedad clínica (sepsis/shock, mucositis >G3, IR)**

- Meropenem 2 g/8h (perfusión extendida 3h en sepsis/shock) + Vancomicina 1 g/12h + Amikacina 1g/día + Candina si no profilaxis con azol de amplio espectro (Caspofungina dosis de carga 70 mg seguido de 50 mg/día).
- En caso de paciente con riesgo de BMR (infección previa/colonización/epidemiología local) sustituir beta lactámico por tratamiento dirigido a BMR según pauta punto anterior.



**8. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (Anexo 2)**

La tendencia actual de los últimos estudios y guías es la retirada precoz del antibiótico en pacientes que alcanzan apirexia y se mantienen estables clínicamente durante todo el episodio febril a pesar de persistir la neutropenia.

- **En pacientes hospitalizados con neutropenia de alto riesgo** retirar antibioterapia a los 5 días de apirexia estable habiendo llevado al menos 7 días de antibioterapia. Estos pacientes candidatos a retirada precoz de antibioterapia no deben presentar criterios clínicos de gravedad. En caso de mantenerse la neutropenia a la retirada del antibiótico intravenoso, se recomienda pasar a profilaxis antibiótica con quinolona oral si esta es la práctica habitual de nuestro centro, y observación estrecha del paciente las 24-48 horas siguientes para detectar de forma precoz la recurrencia del episodio febril.
- **En pacientes hospitalizados con neutropenia de bajo riesgo** considerar retirada de antibioterapia a las 72 horas de apirexia estable siempre que no haya foco clínico ni aislamientos microbiológicos ni tampoco criterios clínicos de gravedad. Observación 24h después.
- **En pacientes ambulatorios con neutropenia de bajo riesgo** mantener al menos 5-7 días de antibioterapia empírica en ausencia de foco o aislamientos.

Si el paciente presenta un foco infeccioso clínico o hay aislamientos microbiológicos la duración de la antibioterapia empírica se ajustará a estos resultados.

## 9. OTRAS CONSIDERACIONES

### 9.1. Uso de G-CSF

Las recomendaciones generales del uso de GCSF en el paciente con NF son (cumplir uno):

- **Neutropenia**  $< 0.1 \times 10^3/\text{mm}^3$  o neutropenia esperable  $> 10$  días.
- **Edad**  $> 65$  años.
- **Cuadro grave** (sepsis/shock, neumonía)

En neoplasias mieloides (LMA, SMD), si se encuentran en remisión (si no es así, valorar individualmente según la gravedad del cuadro infeccioso y probabilidad de respuesta).

NO administrar en pacientes que ha recibido PEG-filgrastrin en los 14 días previos

Se utilizará la **dosis** de 300  $\mu\text{g}$  SC al día si peso  $< 70$  kgs; 480  $\mu\text{g}$  al día si  $> 70$  kgs.

### 9.2. Administración de betalactámicos en perfusión continua o extendida

Los pacientes críticos experimentan un aumento del volumen de distribución y aclaramiento renal de antibióticos que puede contribuir a una variabilidad importante intra e inter paciente en cuanto a la concentración plasmática de los betalactámicos favoreciendo la infradosificación. El incremento en la duración de la perfusión contribuye a un aumento de la duración de la concentración plasmática superior a la CMI mejorando el perfil farmacocinético de los mismos.

En este sentido, esta guía propone considerar la utilización de perfusiones extendidas o continuas de betalactámicos:

- En pacientes con persistencia febril a pesar de cobertura antibiótica adecuada ó con riesgo de infección por BMR.
- En caso de aislamiento de algunos BGN considerar el paso a perfusión continua o extendida del betalactámico empleado según parámetros del antibiograma y de acuerdo con las recomendaciones específicas de los servicios de Microbiología y Farmacia Hospitalaria.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. PSI

FACTORES DE RIESGO	PUNTOS
Factores Demográficos	
Edad hombres	Edad en años
Edad mujeres	Edad-10 en años
Residente en institución	10
Enfermedades coexistes	
Neoplasia activa	30
Hepatopatía crónica	20
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad cerebrovascular	10
Nefropatía crónica	10
Alteraciones en exámen físico	
Alteración nivel de conciencia	20
Frecuencia respiratoria $\geq 30$ rpm	20
Tensión arterial sistólica $< 90$ mmHg	20
Temperatura $< 35^\circ\text{C}$ o $\geq 40^\circ\text{C}$	15
Frecuencia cardíaca $\geq 125$ lpm	10
Hallazgos de laboratorio y radiológicos	
pH arterial $< 7.35$	30
Nitrógeno uréico $\geq 30$ mg/dL (11mmol/L)	20
Na $< 130$ mmol/L	20
Glucosa $\geq 250$ mg/dL	10
Hematocrito $< 30\%$	10
Pa O <sub>2</sub> $< 60$ mmHg o SaO <sub>2</sub> $< 90\%$	10
Derrame pleural	10

ÍNDICE SEVERIDAD	PUNTOS	MORTALIDAD (%)
I	0	0.1
II	$\leq 70$	0.6
III	71-90	2.8
IV	91-130	8.2
V	$> 130$	29.2

### Anexo 2: Duración pauta antibióticos

DIAGNÓSTICO	PAUTA CORTA	PAUTA LARGA
Fiebre sin foco	3 días apirexia si ingreso 5-7 días si ambulatorio	7 días (5 apirexia)
Neumonía adquirida en la comunidad	5 días	10 días
Neumonía nosocomial/VM	7-10 días	10-14 días
Exacerbación bronquitis/EPOC	5 días	7-10 días
ITU complicada	5-7 días	10-14 días
Diarrea infecciosa (no CI.)	3-5 días	5-7 días
Infección abdominal	7 días	10-14 días
Bacteriemia BGN	7 días	14 días
Celulitis/absceso	5 días	10 días
Osteomielitis	42 días	84 días
	No neutropénico o neutropenia de bajo riesgo	De elección en neutropénico de alto riesgo

### Anexo 3: Antibióticos: dosis, ajuste por función renal y hepática

ANTIBIÓTICO	DOSIS ESTÁNDAR	DOSIS ALTAS	I. RENAL	I. HEPÁTICA
Amoxicilina-clavulánico	500 mg/125 mg c/8 h (vo) 1g/200 mg (iv) c/8 h	875/125 mg c/8h (vo) 2g/200 mg c/8h (iv)	FGE <30: 500/125 mg/12h (vo); 500/100 mg c/12 h (iv) Dializa 50%	SIN CAMBIOS
Piperacilina-tazobactam	4g/0.5 g c/6h (iv)	4g/0.5 g c/6 h en 3 horas (iv)	FGE 20-40: 4g/0.5g c/8h FGE <20: 4g/0.5g c/12h Dializa 30-40%	SIN CAMBIOS
Cefuroxima	250 mg c/12h (vo)	500 mg c/12 h (vo)	FGE <20: 500 mg c/24h Diálisis dosis oral sin cambios	SIN CAMBIOS
Cefditoreno	200 mg c/12h (vo)	400 mg c/12h (vo)	FGE 30-50: 200 mg c/12h FGE <30: 200 mg c/24h HD: 200 mg/día post	EVITAR EN CHILD-PUGH C
Ceftarolina	600 mg c/12h (iv en 1 h)	600 mg c/8h (iv en 2h)	FGE 30-50: 400 mg c/8-12h FGE 10-30: 300 mg c/8-12h FGE <10: 200 mg/12h Diálisis 200-400 mg/12h POST	SIN CAMBIOS
Ceftazidima	1g c/8h (iv)	2g c/8h (iv)	FGE 30-50: 1g c/8-12h FGE 10-30: 1g c/12-24h FGE <10: 0.5-1g c/24h HD: 1-2g c/24 h POST	SIN CAMBIOS
Cefepime	1g c/8h (o 2g c/12 h) (iv)	2g c/8h (iv)	FGE 30-60: 1-2g c/12h FGE 10-30: 1g c/12h FGE <10: 1g c/24h	SIN CAMBIOS
Ceftazidima-avibactam	2g/500 mg c/8h (iv en 2-3h)		FGE 30-50: 1.25g c/8h FGE 16-30: 1.25g c/12h FGE <15: 1.25 g c/24h HD: 1.25 g c/24h POST	SIN CAMBIOS
Ceftolozano-tazobactam	2g/1g c/8h (iv en 1h)		FGE 30-50: 750 mg c/8h FGE 15-30: 375 mg c/8h FGE <15: 150 mg c/8h HD: 1.5g 3 xsemana POST-HD	SIN CAMBIOS
Cefiderocol	2g c/8h (iv en 3 horas)		FGE 30-60: 1.5g c/8h FGE 15-30: 1g c/8h FGE <15: 750 mg c/12h HD: 750 mg c/12h POST	SIN CAMBIOS
Meropenem	1g c/8h (iv en 30 min)	2g c/8h (iv en 3h)	FGE 25-50: 1g c/8h (2g c/12h) FGE 10-25: 1g c/12h FGE <10: 1g c/24h HD: 1g/día POST	SIN CAMBIOS
Ertapenem	1g c/24 h (iv en 30 min)	EUCAST: -- MENSA: 1g c/12h	FGE<30: 500 mg c/24h HD: 500 mg c/24h	SIN CAMBIOS
Aztreonam	1g c/8h (iv)	2g c/6h (iv)	FGE 10-30: 2g → 1g c/8-12h FGE <10: 2g → 1-2 g c/24h HD: 2g → 1-2 g c/24 h POST	EVITAR EN CHILD PUGH C
Ciprofloxacino	500 mg c/12h (vo) 400 mg c/12h (iv)	750 mg c/12h (vo) 400 mg c/8h (iv)	FGE 10-30: 500 mg c/12h (vo) o 200 mg c/8h (iv) FGE <10: 500 mg c/24h (vo) o 400 mg c/24h (iv) HD: 500 mg c/24h (vo) o 400 mg c/24 h (iv) POST	SIN CAMBIOS
Levofloxacino	500 mg c/24h (vo/iv)	EUCAST:500 mg c/12h (vo/iv) MENSA:750 mg c/24h (vo/iv)	FGE 20-50: 500 mg c/24h FGE 10-20: 250 mg c/24h FGE <10: 250 mg c/48h HD: 500 mg c/48 h POST	SIN CAMBIOS
Moxifloxacino	400 mg c/24h (vo/iv)	---	SIN CAMBIOS	SIN CAMBIOS
Amikacina	20-30 mg/kg c/24h	---	1ª dosis: Sin cambios FGE 40-60: 12 mg/kg/24h FGE 20-40: 15 mg/kg/48h FGE <20: 10 mg/kg/48h Dializa 50%	SIN CAMBIOS (PRECAUCIÓN)
Vancomicina	1g c/12h (iv)	---	FGE 20-50: 1g c/24h FGE 20-10: 1g c/48h FGE <10: 1g c/3d HD: variable	SIN CAMBIOS
Telciproplana	400 mg c/12h (x3 dosis) → 400 mg c/24h (iv)	800 mg c/24 h (iv)	1ª dosis: Sin cambios FGE 30-60: 600 mg c/48h FGE <30: 400 mg c/48h	SIN CAMBIOS
Dalbavancina	1g en 30 min (día 1)+/- 500 mg en 30 min (día 8)	---	FGE <30: 750 mg día 1 → 375 mg día 8 (o única dosis de 1g día 1) HD sin cambios (pre o post)	PRECAUCIÓN EN CHILD PUGH B Y C
Azitromicina	500 mg c/24 h (vo/iv)	---	SIN CAMBIOS	SIN CAMBIOS
Tigeciclina	CARGA 100 mg → 50 mg c/12h (iv)	EUCAST: --- MENSA: Carga 200 mg → 100 mg c/12h (iv)	SIN CAMBIOS	CHILD-PUGH C: 25 mg c/12h (evitar en I, Hepática grave)
Linezolid	600 mg c/12h (vo/iv)	---	SIN CAMBIOS (NIVELES SI FGE <30) HD SIN CAMBIOS (POST)	CHILD-PUGH C: niveles y reducir dosis
Tedizolid	200 mg c/24h (vo/iv)	---	SIN CAMBIOS	SIN CAMBIOS
Daptomicina	6mg/kg c/24h (SA) 4 mg/kg c/24 h (NO SA)	---	FGE 10-30: 6-8 mg/kg/2 días FGE <10: 4-6 mg/kg/2 días HD: 8-20 mg/kg/2 días POST	EVITAR EN CHILD-PUGH C
Metronidazol	400 mg c/8h (vo/iv)	500 mg c/8h (vo/iv)	FGE <10: 500 mg c/12h HD 500 mg c/8h (POST)	CHILD-PUGH C: 50% de dosis
Colistina	Carga: 9 mU → 4.5 mU c/12h (iv)	---		SIN CAMBIOS
Fosfomicina	4g c/8 h (iv)	8g c/8 h (iv) o 4g c/6h (iv)	FGE 20-40: 4g c/12h FGE 10-20: 4g c/24h FGE <10: 2g c/24h HD: 4g c/24 h POST	SIN CAMBIOS
Fidaxomicina	200 mg c/12h (vo)	---	SIN CAMBIOS	SIN CAMBIOS
Trimetropim-sulfametoxazol	160 mg/800 mg c/12h (vo/iv)	240 mg/1.2 g c/12 h (vo/iv)	1ª dosis: sin cambios FGE 10-30: 80/400 mg c/8-12h FGE <10: 80/400 mg c/12-24h HD: 5-10 mg/kg (TMP) c/12 h POST	EVITAR EN CHILD PUGH C

\* En insuficiencia renal se recomienda primera dosis de antibiótico sin ajustar, ajuste a partir de la segunda.

\*\* La dosis alta será la indicada si antibiograma con sensibilidad incrementada.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Freifeld AG et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52.
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443.
3. Averbuch D et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4). *Haematologica* 2013, 98 (12): 1826-1835.
4. Klastersky J, de Naurois J et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
5. Naurois J et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group\* *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v252–v256, 2010
6. Juan Gea-Banacloche. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *ASH Hematology 2013 (Educational Book)*, Blood: 414-422
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 3. 2022.
8. Gudiol C et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020 Apr;38(4):174-181.
9. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A et al. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Sep;32 Suppl 2(Suppl 2):55-58.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023.
11. Mikulska M. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. Chapter 27 Infection Control and Isolation Procedures.
12. Klastersky J, Paeremans M, Rubenstein EB et al. The MASCC risk index: a multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3038-3051
13. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risk complications. *Clin Infect Dis*, 2004; 39 (suppl): S32-S37
14. Ahn S et al. A new prognostic model for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Interat J Clin Oncol*, 2016; 21: 46-52
15. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A Prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336(4):243-250.
16. Criscuolo M, Trecarichi EM. Ceftazidime/avibactam and ceftazone/tazobactam in patients with hematological malignancies: Current experiences. *Antibiotics*, 2020, 9: 58
17. Storhaug KO et al. Carbapenem resistant enterobacteria implications for treating acute leukemia, a subgroup of hematological malignancies. *Antibiotics*, 2021; 10: 322
18. Paul M, Yahav D, Bivas A et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 1.
19. Verliden A, Jansens H, Goosens H et al. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients with Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis*, 2021; 23,9(3): 624
20. Veiga R, Paiva JA et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care*, 2018; 22(1):233.
21. Laporte-Amargos et al. Efficacy of extended infusion of betalactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in hematological patients: Protocol for a Randomised, Multicenter, Open-Label, Superiority Clinical Trial (BEATLE). *Trials*, 2020; 21(1):412
22. Bello-Suárez AK, et al. Caracterización microbiológica y de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos pediátricos. *Andes Pediatr*. 2022 Feb;93(1):65-77.
23. de la Court JR, et al. Guidance of empirical antimicrobial therapy by surveillance cultures in high-risk neutropenic patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Dec 18;11(1):160.
24. Guarana M, et al. Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Oct 22;63(11):e01250-19.
25. Kara Ali R, et al. An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality. *Ann Hematol*. 2020 Aug;99(8):1925-1932.
26. Lisboa LF et al. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:171-6.
27. Martinez-Nadal G et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1068-1074.
28. Mert D, et al. Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *J Infect Dev Ctries*. 2019 Aug 31;13(8):727-735.
29. Raad C, et al. Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immuno-compromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2021 Sep;180(9):2921-2930.
30. Snyder M, et al. Evaluating Initial Empiric Therapy for Neutropenic Fever in Vancomycin-Resistant *Enterococcus*-Colonized Patients. *Cancer Control*. 2021 Jan-Dec;28.
31. Zimmer AJ, et al. Bloodstream Infections in Hematologic Malignancy Patients With Fever and Neutropenia: Are Empirical Antibiotic Therapies in the United States Still Effective? *Open Forum Infect Dis*. 2022 May 18;9(7):ofac240.
32. Descripción y consenso de los criterios de complejidad asistencial y niveles de intervención en la atención al final de la vida. Plan director sociosanitario del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya. 2009.
33. NCCN guidelines Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020
34. Mensa et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana MENSA version 1.6.5.
35. Stella F et al. Non restrictive diet does not increase infections during post HSCT neutropenia: data from a multicenter randomized trial. *Blood Adv* 2023 Oct 10;7(19):5996-6004.
36. Tamma, P. D., et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jul 18:ciad428.



## Protocolos asistenciales

# Protocolo de infecciones fúngicas

Versión 01 - Julio 2023



Raimundo García, Ariadna Pérez, Pascual Fernández, Miriam Panero e Isidro Jarque  
Grupo de Infecciones de la AVHH

Grupo de trabajo de la **avhh**

## 1. OBJETIVOS

El objetivo de este protocolo es unificar en un documento las últimas actualizaciones en el diagnóstico y manejo de la infección fúngica invasiva (IFI) en el paciente hematológico, creando un documento de consulta común para todos los centros de la Comunidad Valenciana.

## 2. CAMPO DE APLICACIÓN

Este procedimiento afecta a todo el personal de los servicios de Hematología que forman parte del *Grupo de Infecciones de la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia*.

## 3. ABREVIATURAS

**CVC:** catéter venoso central

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**IV:** intravenoso

**IFI:** infección fúngica invasiva

**LMA:** leucemia mieloide aguda

**CMV:** citomegalovirus

**EICR:** enfermedad de injerto contra receptor

**VPP:** valor predictivo positivo

**VPN:** valor predictivo negativo

**TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos

**TACAR:** tomografía axial computadorizada de alta resolución

**BDG:** Beta D glucano

**AGA:** antígeno galactomanano

**LBA:** lavado broncoalveolar

## 4. INTRODUCCION

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) se observan aproximadamente en un 10% de pacientes con neutropenia prolongada o receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Encabezan la lista de causas infecciosas de fallecimiento, con una mortalidad similar a la de muchas enfermedades hematológicas, cerca del 40% (1). *Candida*

*spp* y *Aspergillus spp* ocupan los primeros lugares en frecuencia, seguidos por otros hongos hialinos segmentados (*Fusarium*, *Scedosporium* y *Lomentospora*), hongos no septados como los mucorales y hongos levaduriformes como *Trichosporum*, *Geotrichum*, *Magnusiomyces* y *Cryptococcus* (2-4). En la **tabla 1** se resumen las principales causas de IFI en este grupo de pacientes y alguna de sus características.

Tipo y agentes más frecuentes	Características
<b>Levaduras</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Candida spp</i></li> <li><i>Trichosporon spp</i></li> <li><i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li><i>Pneumocystis jirovecii</i> (1)</li> </ul>	Tendencia a colonizar mucosas
<b>Hongos filamentosos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Aspergillus spp</i></li> <li>Zigomicetos: <i>Rhizopus</i>, <i>Mucor</i>, <i>Lichthemia</i></li> <li><i>Fusarium</i>, <i>Lomentospora</i>, <i>Scedosporium</i></li> </ul>	Formación de hifas septadas/no septadas. Hongos oportunistas que son patógenos en condiciones de inmunosupresión. Entrada por inhalación de esporas en aerosoles
<b>Hongos dismórficos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Histoplasma</i>, <i>Blastomyces</i>, <i>Coccidiomycetes</i></li> </ul>	Pasan de levaduras a hifas según condiciones ambientales. Hongos patógenos primarios causa de micosis endémicas

**Tabla 1:** Adaptado de "Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular", 2022 (4).

(1) Es un ascomiceto que forma quistes silentes en inmunocompetentes

El diagnóstico de IFI en pacientes inmunocomprometidos es un enorme reto porque los síntomas y signos clínicos son muchas veces inespecíficos, la colonización fúngica es difícil de diferenciar de la enfermedad invasiva, los cultivos de sangre son frecuentemente negativos y los pacientes suelen presentar condiciones subóptimas para someterse a intervenciones diagnósticas invasivas. Por otro lado, muchos de los métodos de diagnóstico actuales carecen de una sensibilidad y especificidad suficientes, o se precisa demasiado tiempo para alcanzar un resultado clínicamente útil, siendo además muchos de estos métodos demasiado caros.

Es importante reconocer los factores que más influyen en el desarrollo de una IFI, estos factores serán muy importantes en la decisión de utilizar profilaxis, en la indicación de tratamiento antifúngico ante situaciones clínicas concretas, así como para mantener una vigilancia activa continua.

Por todo lo expuesto arriba, es determinante concluir que el diagnóstico de la infección fúngica en pacientes neutropénicos es muy complejo pero necesario y que el retraso en iniciar un tratamiento antifúngico está asociado con incremento en la mortalidad. Con este enfoque se procedió a la creación de documentos de consenso para definir el diagnóstico de las IFI, con criterios clínicos, del enfermo y microbiológicos, así como

definiciones de IFI probada, probable y posible, que ayudasen a una orientación más adecuada en cuanto al tratamiento de estas infecciones. Dichas definiciones vienen recogidas en el documento publicado por Ascioğlu en 2002 (5), revisado en 2008 (6) y más tarde en 2020 (7). Esta última publicación es la base de las tablas dispuestas más abajo como referencia.

Destacamos antes de exponer las tablas de la revisión de la EORTC, las definiciones de IFI probada, probable y posible.

- **IFI probada:** existe evidencia micológica (microscópico y/o por cultivo) en material tisular estéril, con independencia de factores de huésped y clínica.
- **IFI probable:** presencia de al menos un criterio del huésped, un criterio clínico y un criterio microbiológico indirecto.
- **IFI posible:** presencia de criterios del huésped y clínicos en ausencia de criterios microbiológicos

La categoría de IFI probada puede aplicarse a cualquier paciente, independientemente de si el paciente está inmunocomprometido. Las categorías probables y posibles se proponen solo para pacientes inmunocomprometidos, excepto para las micosis endémicas.

#### 4.1. Otras definiciones y conceptos

- **Colonización:** crecimiento de hongos en muestras de una localización no estéril en ausencia de evidencia clínica, radiográfica o histológica de infección superficial o invasiva. La colonización como predictor de desarrollar una IFI posterior tiene un valor muy limitado para *Candida spp.* Sin embargo, es un factor de riesgo para IFI por

	Hongos filamentosos	Levaduras
<b>Microscópico en material estéril</b>	Examen histopatológico, citopatológico o examen microscópico directo de una muestra obtenida por aspiración con aguja o biopsia en la que las hifas se acompañan de evidencia de daño tisular asociado.	Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de una muestra obtenida por aspiración con aguja o biopsia de un sitio normalmente estéril (excepción de las membranas mucosas) que muestran levaduras por ejemplo, especies de <i>Cryptococcus</i> y/o hifas verdaderas y pseudohifas (pueden formarlas especies de <i>Candida</i> , <i>Trichosporon</i> , <i>Geotrichum</i> y <i>Blastoschizomyces capitatus</i> )
<b>Cultivo material estéril</b>	Cultivo + obtenido por procedimiento aséptico de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal compatible con infección, excluyendo LBA, material de seno paranasal y orina.	Cultivo + obtenido por procedimiento aséptico de un sitio (incluyendo un drenaje recién colocado, <24 horas) normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal compatible con infección.
<b>Sangre</b>	Hemocultivo positivo. Acompañados por signos y síntomas clínicos relacionados temporalmente y compatibles con el organismo relevante	Hemocultivo positivo para <i>Candida</i> y otras levaduras en pacientes con signos y síntomas clínicos relacionados temporalmente y compatibles con el organismo relevante
<b>Estudio serológico</b>	No aplicable	Positividad antigénica para <i>Cryptococcus</i> en LCR
<b>Determinación de ácidos nucleicos en tejidos</b>	Amplificación de ADN por PCR o secuenciación en muestras de parafina	Amplificación de ADN por PCR o secuenciación en muestras de parafina

Tabla 2: Definiciones de IFI. EORTC, 2020 (7)

*Aspergillus spp.*, donde el riesgo aumenta en un 50-80% en pacientes neutropénicos y receptores de TPH alogénico.

- **Infección invasiva:** evidencia de infección por hongos mediante cultivo o histología de una o varias localizaciones estériles, incluida la sangre.
- **Tratamiento empírico:** administración de un antifúngico para tratar precozmente una IFI sospechada por la situación de riesgo del paciente, pero sin datos clínicos o microbiológicos de dicha infección.
- **Tratamiento anticipado:** inicio de un antifúngico ante una IFI posible/probable (datos huésped + clínicos +/- microbiológicos) pero sin evidencia inequívoca de enfermedad clínica fúngica en ese momento.
- **Tratamiento dirigido:** administración de un antifúngico ante una IFI probada. Siempre que sea posible es importante tener disponible el antifungigrama.
- **Infección de brecha:** cualquier infección fúngica que ocurra durante la exposición a un fármaco antifúngico, ya sea con intención terapéutica o profiláctica, incluidos los hongos fuera del espectro de actividad del antifúngico utilizado. El momento de inicio de infección fúngica de brecha se definió como el primer signo o sintoma clínico, hallazgo micológico o característica radiológica atribuible a dicha infección (8).
- **IFI persistente:** describe una IFI que no presenta una mejoría clara, desde el inicio del tratamiento antifúngico y con necesidad continua de dicha terapia (8).
- **IFI refractaria:** define una infección fúngica que progresa a pesar del tratamiento y, por lo tanto, es sinónimo de falta de respuesta al tratamiento (8).
- **IFI recidivante:** IFI que ocurre después del tratamiento de una infección previa y que es causada por el mismo patógeno en el mismo sitio, aunque puede ocurrir diseminación (8).

#### 4.2. Factores de riesgo

Clásicamente la neutropenia de menos de 500/μL durante más de una semana es el factor que más se asocia a la infección fúngica (9) y es una condición que suele corresponder con LMA y/o síndromes mielodisplásicos, sobre todo en tratamientos de inducción o de rescate.

El TPH alogénico junto con neutropenia o con enfermedad del injerto contra el huésped es otra de las condiciones que más predispone a infecciones fúngicas. Otros factores como el tratamiento con corticoides, la alteración de la inmunidad celular, la presencia de catéteres venosos centrales, la sobrecarga férrica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el uso de antibióticos de amplio espectro, mucositis o IFI previa y el mal control de la enfermedad de base también se han considerado predisponentes en la infección fúngica (10).

La edad y la infección por CMV también se han relacionado con incremento de IFI (11). En los años más recientes, otros factores que deben considerarse son los nuevos tratamientos dirigidos frente a dianas de los síndromes linfoproliferativos como inhibidores de la tirosinkinasa de Bruton y, sobre todo, la pandemia por COVID, como ejemplo de neumonitis vírica.

Para explicarlo de forma más gráfica, en la tabla siguiente se estratifican los factores de riesgo más consensuados para infecciones fúngicas concretas desarrollados en el trabajo original de Cornely (12) y adaptado por Vázquez (11). También el documento de consenso de la EORTC marca los factores relacionados con el huésped como predisposición a IFI (7)

<b>A. Factores del huésped</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia (&lt; 500/mL) durante más de 10 días</li> <li>• Enfermedad hematológica maligna (excluida aplasia medular)</li> <li>• Receptor de alo-TPH</li> <li>• Receptor de trasplante órgano sólido</li> <li>• Uso de corticoides <math>\geq 0,3</math> mg/kg/día durante <math>\geq 3</math> semanas</li> <li>• Uso de IS de inmunidad T/análogos de purinas, ciclosporina, inhibidores de TNF-<math>\alpha</math>, Ac monoclonales específicos (alemtuzumab), en últimos 3 meses</li> <li>• Tratamiento con fármacos con acción sobre linfocitos B (tirosinkinasa de Bruton)</li> <li>• Inmunodeficiencia congénita grave (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de STAT3 o inmunodeficiencia combinada severa)</li> <li>• EICR III-IV GI, pulmonar o hepático, refractario a primera línea de tratamiento con corticoides</li> </ul>
<b>B. Criterios microbiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier hongo filamentosos, por ejemplo, especies de <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium</i> o Mucorales recuperados por cultivo de esputo, LBA, cepillo bronquial o aspirado</li> <li>• Detección microscópica de elementos fúngicos en esputo, LBA, cepillo bronquial, o aspirado indicando la presencia de un hongo filamentosos</li> </ul> <p><b>Traqueo-bronquitis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspergillus</i> recuperado por cultivo de LBA o cepillo bronquial</li> <li>• Detección microscópica de elementos fúngicos en LBA o cepillo bronquial, indicando la presencia de un hongo filamentosos.</li> </ul> <p><b>Enfermedades sino-nasales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hongo filamentosos recuperado por cultivo de muestras de aspirado sinusal</li> <li>• Detección microscópica de elementos fúngicos en muestras de aspirado sinusal indicando la presencia de un hongo filamentosos</li> </ul> <hr/> <p><b>Aspergilosis</b> <b>Antígeno de galactomanano</b> Antígeno detectado en plasma, suero, LBA o LCR Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suero o plasma individuales: <math>\geq 1,0</math></li> <li>• Fluido LBA: <math>\geq 1,0</math></li> <li>• Suero o plasma individuales: <math>\geq 0,7</math> y fluido LBA <math>\geq 0,8</math></li> <li>• LCR: <math>\geq 1,0</math></li> </ul> <hr/> <p><b>Aspergillus PCR</b> Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma, suero o sangre completa 2 o más pruebas de PCR consecutivas positivas</li> <li>• LBA fluido 2 o más pruebas de PCR duplicadas positivas</li> <li>• Al menos 1 prueba de PCR positiva en plasma, suero o sangre completa y 1 PCR prueba positiva en fluido LBA</li> </ul> <p>Especies de <i>Aspergillus</i> recuperadas por cultivo de esputo, LBA, cepillo bronquial, o aspirado</p>
<b>C. Criterios clínicos</b>	<p><b>Aspergilosis pulmonar</b> La presencia de 1 de los 4 signos siguientes en TAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo</li> <li>• Signo de la semiluna aérea (air crescent sign)</li> <li>• Cavidad</li> <li>• Consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobular</li> </ul> <p><b>Otras enfermedades de hongo filamentosos pulmonar</b> Signo de halo inverso</p> <p><b>Traqueobronquitis</b> Ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara visto en el análisis broncoscópico.</p> <p><b>Infección senonasal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor agudo localizado (incluyendo dolor que irradia al ojo)</li> <li>• Úlcera nasal con escara negra</li> <li>• Extensión del seno paranasal a través de las barreras óseas, incluyendo la órbita</li> </ul> <p><b>Infección en el SNC</b> 1 de los 2 signos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones focales en la imagen</li> <li>• Inflamación meníngea en la RM o TC</li> </ul>

Tabla 3: Factores del huésped, criterios clínicos y microbiológicos para IFI por hongo filamentosos. EORTC 2020 (7)

<b>Criterios del huésped</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia reciente de neutropenia <math>&lt; 0,5 \times 10^9</math> neutrófilos/L (<math>&lt; 500</math> neutrófilos /mm<sup>3</sup> durante <math>&gt; 10</math> días) relacionado temporalmente con la aparición de enfermedad fúngica invasiva</li> <li>• Neoplasia hematológica</li> <li>• Receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos</li> <li>• Receptor de trasplante de órgano sólido</li> <li>• Uso prolongado de corticoides (excluidos pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis terapéutica de <math>\geq 0,3</math> mg/kg de corticoides durante <math>\geq 3</math> semanas en los últimos 60 días</li> <li>• Tratamiento con otros inmunosupresores de células T reconocidos, como inhibidores de la calcineurina, bloqueadores del factor de necrosis tumoral-<math>\alpha</math>, anticuerpos monoclonales específicos de linfocitos, inmunosupresores tipo análogos de nucleósidos durante los últimos 90 días</li> <li>• Inmunodeficiencia grave hereditaria (como enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de STAT3, deficiencia de CARD9, ganancia de función de STAT-1, o inmunodeficiencia combinada severa)</li> <li>• Enfermedad aguda de injerto contra huésped de grado III o IV que afecta el intestino, los pulmones o hígado que es refractario al tratamiento de primera línea con corticoides</li> </ul>
<b>Criterios clínicos</b>	<p>Al menos 1 de las siguientes 2 entidades después de un episodio de candidemia dentro de las 2 semanas anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequeños abscesos en el hígado o el bazo (lesiones en ojo de buey) o en cerebro</li> <li>• Exudados retinianos progresivos u opacidades vitreas en el examen oftalmológico</li> </ul>
<b>Evidencia micológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-D-glucano (Fungitell) <math>\geq 80</math> ng/L (pg/mL) detectado en al menos 2 muestras consecutivas de suero siempre que se hayan excluido otras etiologías</li> <li>• Candida T2 Positiva</li> </ul>

Tabla 4: Criterios clínicos y del huésped para candidiasis EORTC 2020 (7)

Factor de riesgo	Infección por levaduras	Infección por hongos filamentosos
Enfermedades o condiciones subyacentes/TPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA</li> <li>• LLA</li> <li>• Trasplante alogénico</li> <li>• Donante no idéntico (con <i>mismatch</i>) incrementa riesgo de muerte por <i>Candida</i> en LLA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA</li> <li>• LLA</li> <li>• Incremento de riesgo de AI si enfermedad hematológica no en primera remisión y receptores de trasplante</li> <li>• LMA con infección fúngica previa</li> <li>• Trasplante alogénico (sobre todo si donante <i>mismatch</i>)</li> <li>• Alto riesgo de AI en el primer mes (pre-injerto) tras trasplante autólogo</li> </ul>
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso de injerto</li> <li>• PMN &lt;0,1 x10<sup>9</sup>/L &gt; 3 semanas o &lt;0,5x10<sup>9</sup>/L &gt; 5 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo aumentado de AI</li> </ul>
EICH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EICH agudo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EICH agudo moderado-severo (grados 2-4) o EICH crónico</li> </ul>
Corticoides para tratar EICH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona &gt;2 mg/Kg &gt; 2 semanas o si &gt;1 mg/Kg &gt;1 semana si PMN&lt;1 x10<sup>9</sup>/L &gt; 1 semana</li> <li>• LLA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo aumentado 2,1 veces</li> <li>• Uso corticoides + EICH moderado-severo: 33% probabilidad de AI</li> <li>• LLA</li> </ul>
Edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edades extremas (&lt;1 y &gt;70 años)</li> <li>• Incremento del riesgo cada década en pacientes trasplantados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt;40 años incrementa el riesgo de AI en pacientes que reciben TPH</li> </ul>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento inicial con ciclosporina, TBI+ciclofosfamida, antibióticos de amplio espectro o catéteres centrales</li> <li>• Altas dosis de Citarabina /Etopósido /Daunorrubicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por CMV</li> </ul>
No flujo laminar		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento riesgo de AI</li> </ul>

Tabla 5: Factores de riesgo asociados a IFI. Adaptado de Vazquez et al (11)

\*TPH: Trasplante progenitores hematopoyéticos; LMA: Leucemia mieloide aguda; LLA: Leucemia linfóide aguda; AI: Aspergilosis invasiva; PMN: polimorfonucleares o neutrófilos; EICH: Enfermedad del injerto contra el huésped; RT: radioterapia; TBI: Irradiación corporal total; CMV: citomegalovirus

## 5. DIAGNÓSTICO DE IFI

La gravedad de la infección fúngica obliga a disponer de tratamientos antifúngicos potentes y seguros, pero también hace necesario tener procedimientos diagnósticos rápidos y eficaces.

### 5.1. Pruebas de imagen

Antes de empezar a enumerar los métodos puramente microbiológicos, se debe efectuar un enfoque más clínico que pueda evidenciar la sospecha de IFI y nos dirija a la obtención de muestras para estudio. En este sentido, las pruebas de imagen son un punto de partida insustituible y, aunque en ocasiones la clínica es inespecífica y poco expresiva, en otras estas pruebas pueden ponernos en el camino del diagnóstico de una IFI. Cuando el foco infeccioso es el sistema nervioso central (cerebro, principalmente) o los senos paranasales, las técnicas de imagen de elección son la TAC o la resonancia magnética (RM) para sospecha de infecciones fúngicas por *Aspergillus* o mucorales. También el foco abdominal puede aportar datos más específicos en el caso de la candidiasis hepatoesplénica o crónica diseminada, infección en la que la ecografía o TAC abdominal suelen ser las pruebas más rentables. Pero de todas las localizaciones distintas a la sangre, es la pulmonar la localización más esperada para las IFI.

La principal técnica de imagen para estudio es la TAC de alta resolución, por delante de la radiografía de tórax, RM o la PET-TAC (13). Además, hallazgos sugestivos de IFI pulmonar por imagen obligan a continuar de la forma más rápida posible con un estudio broncoscópico para obtener muestra de lavado broncoalveolar, cepillo bronquial, incluso biopsia transbronquial, que confirme infecciones principalmente por *Aspergillus spp* o Mucorales, y para descartar otros microorganismos capaces de provocar infección pulmonar, como bacterias, virus o especies concretas como micobacterias o *Pneumocystis jirovecii* (14).

En la revisión de la EORTC se reseñan varios signos radiológicos en la TAC pulmonar y en otras localizaciones. Así se considera que los nódulos o infiltrados con un signo de halo siguen siendo útiles entre los pacientes neutropénicos para el diagnóstico de aspergilosis, pero no son específicos en otros grupos de pacientes. Por otro lado, otro signo considerado de mucha ayuda, como el signo de la media luna creciente se considera un signo tardío e inespecífico. Entre los pacientes no

neutropénicos se encuentran hallazgos menos definitivos, como nódulos pulmonares, bronconeumonía, consolidación, cavitación, derrames pleurales, opacidades en vidrio deslustrado, opacidades en árbol en brote y atelectasias. En general, la consolidación es la presentación más frecuente de la IFI pulmonar, seguida de masas, nódulos y cavitación. Los nódulos múltiples (más de 10) y los derrames pleurales parecen ser más frecuentes en infecciones por mucorales que en aspergilosis. Además, el signo del halo inverso parece también más específico de mucormicosis que de aspergilosis, aunque el diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades, incluida la tuberculosis (7). Si bien existen múltiples signos que nos obligan a sospechar IFI pulmonar, el grupo definió como signos clínicos para tener en cuenta para el diagnóstico, tanto a nivel pulmonar como en otros tejidos, algunos datos radiológicos y se describen en cada apartado de infecciones (7).

### 5.2. Diagnóstico microbiológico

#### 5.2.1. Cultivos de muestras estériles

Entrando ya en el terreno estricto del diagnóstico microbiológico, lo primero que debe tenerse en cuenta es que el cultivo (sangre, muestras respiratorias o muestras estériles de otras procedencias) es la herramienta más ampliamente utilizada para el diagnóstico de las IFI. Además, el hemocultivo de sangre periférica sigue siendo el método de referencia para diagnosticar la candidemia, a pesar de una sensibilidad limitada (50-60%). Sin embargo, las infecciones causadas por los hongos filamentosos más frecuentes como la aspergilosis invasora o la mucormicosis, y también otros, casi nunca dan hemocultivos positivos, siendo una excepción a esta regla las infecciones por *Fusarium spp* o *Scedosporium spp*. Por tal motivo, es necesario acceder a lesiones tisulares concretas en cualquier órgano para obtención de biopsias y muestras que puedan cultivarse o inspeccionarse microscópicamente, como es el caso de las muestras respiratorias. Además de permitir diagnosticar la enfermedad, el cultivo es necesario para la identificación del aislado a nivel de especie y poder determinar la sensibilidad antifúngica (antifungigrama), paso determinante para un adecuado tratamiento.

Por supuesto, en la clasificación de la EORTC, el cultivo de muestra estéril es básico para el diagnóstico de IFI probada (7).

### Identificación de *Candida spp*

Los tiempos para el cultivo y la identificación de la especie, sobre todo en el caso de *Candida spp* obtenidos de sangre, son prolongados. Con el objetivo de acelerar el proceso identificador de la especie de *Candida spp* se dispone de otra tecnología asociada conocida como MALDI-TOF MS®. Se trata de una técnica que permite identificar, mediante ionización por desorción láser y espectrometría de masas, a levaduras y mohos aislados de muestras clínicas (15-18). Se basa en el análisis y comparación del espectro proteico generado por un microorganismo con los perfiles proteicos existentes en distintas bases de datos con información sobre especies fúngicas, y la tecnología consta de una fuente de ionización, analizador y detector. La fuente de ionización es un láser que produce la desorción e ionización de la muestra. Esta muestra se mezcla con la matriz orgánica y se deposita sobre un pocillo de la tarjeta, la matriz absorbe y transmite la energía del láser a la muestra, facilitando su ionización. Los iones generados se aceleran tras la aplicación de un campo eléctrico y pasan por un analizador, este analizador, TOF (*Time of Flight*), separa iones en función a su masa/carga (m/z), así se determina el tiempo que tarda un ion en alcanzar el detector (tiempo de vuelo). Finalmente, los iones impactan contra el detector, que recoge toda la información necesaria para generar un espectro de masas de cada compuesto analizado que se comparará con la información de las bases de datos de las distintas especies. Esta técnica identifica levaduras (*Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* y otros) directamente de frascos de hemocultivos positivos en 30 minutos sin realizar un subcultivo. Los protocolos disponibles son los sistemas Bruker Biotyper MALDI-TOF MS® (Bruker Daltonik GmbH Leipzig, Alemania) y VITEK® MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Los resultados de estos protocolos hacen de MALDI-TOF MS® una de las alternativas más adecuadas para acelerar la identificación a nivel de especie de levaduras a partir de hemocultivos, con una sensibilidad del 96% para *C. albicans* y del 87 % para especies de *Candida* no albicans, siendo *C. guilliermondii* la especie con más problemas para su detección. La principal limitación de este proceso es que no identifica infecciones polifúngicas y que la preparación de la muestra requiere tiempo y experiencia. Si bien la prueba de MALDI-TOF MS® ha demostrado ser bastante eficaz para la identificación de muchas levaduras, es más limitada con los hongos filamentosos, principalmente por falta de un proceso estandarizado para cultivar y extraer proteínas para el análisis. Se está trabajando para estandarizar los procesos y ampliar el potencial diagnóstico (bases de datos) para hongos filamentosos (15-18).

### 5.2.2. Procedimientos distintos a cultivo

No obstante, el crecimiento en cultivos se obtiene principalmente en infecciones activas y ya desarrolladas, por lo que, en esos momentos, la eficacia del tratamiento puede disminuir. Por tal motivo, el diagnóstico precoz de las IFI es un reto y debería lograrse integrando además de los datos clínicos y radiológicos, toda la información microbiológica obtenida de los cultivos, pero también la obtenida por las pruebas serológicas y de genética-molecular que se puedan conseguir. Desde el punto de vista microbiológico, han ido emergiendo cada vez más técnicas no basadas en cultivos que detectan los llamados biomarcadores de IFI. Estos biomarcadores son productos biológicos de una estructura fúngica que pueden detectarse y medirse por variadas técnicas inmunológicas (15-16, 19-21). Estas técnicas son útiles para unas especies concretas de hongos u otras, pero en ocasiones, son técnicas panfúngicas que nos permiten detectar muchos de los hongos infecciosos sin concretar la especie. Por otro lado, la expansión de estas pruebas no es universal, no todas ellas tienen el consenso de todas las guías clínicas, o no han resuelto aún problemas como la especificidad, el tiempo de elaboración o la complejidad y estandarización de la técnica, incluso los costes de ésta. A continuación, desarrollamos las distintas pruebas basadas principalmente en biomarcadores elaboradas para el diagnóstico de las IFI (15-21).

### 5.2.2.1. Pruebas serológicas (antígenos y anticuerpos)

#### a) Detección de mananos de *Candida spp*, anticuerpos antimanano y detección de anticuerpos antimicelio.

La detección mediante ELISA de antígeno manano y de anticuerpos frente a este antígeno de *Candida spp* está disponible comercialmente (Platelia Candida Ag® y Platelia Candida Ab/Ac/Ak®; Bio-Rad). La prueba conjunta de antígeno y anticuerpo se ha demostrado útil en sujetos neutropénicos debido a su elevado valor predictivo negativo (VPN) (95%). Sin embargo, debido a la alta prevalencia de anticuerpos antimanano en la población sana o colonizada el valor predictivo positivo (VPP) baja mucho, por lo que se han investigado otros anticuerpos más específicos de candidiasis invasora. Entre ellos destacan los dirigidos frente a antígenos expresados en la fase micelial de *C. albicans*, anticuerpo antimicelio (CAGTA Candida albicans germ tube antibody Vircell®) utilizado en España y algunos países europeos, pero sin aprobación por la FDA para uso en USA. La detección mediante inmunofluorescencia indirecta de estos anticuerpos presenta una sensibilidad (84,4%) y una especificidad (94,7%) elevadas, teniendo también valor en el seguimiento evolutivo de la infección.

Estas pruebas serológicas permiten identificar la existencia de *Candida spp*, pero no sirven para clasificar la especie, limitación muy grande en la actualidad, siendo más eficaces para la detección de unas especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*), y menos en otras (*C. parapsilosis* y *C. krusei*), además de mostrar falsos positivos si hay bacteriemia o tratamiento con aciclovir o valaciclovir. Por otro lado, hay que tener siempre en cuenta la limitación del estudio de anticuerpos en situaciones de intensa inmunosupresión como ocurre con los pacientes hematológicos y sus tratamientos (21-22).

#### Recomendaciones

Si bien estas pruebas serológicas tienen un alto VPN, no hay recomendación específica de las guías clínicas respecto a su uso en el diagnóstico de infección fúngica, además, la definición de IFI según la EORTC no contempla el valor de estas pruebas inmunológicas (7). Solo ECIL 2 otorgó en 2012 una recomendación BIII del uso de estos ensayos para candidiasis hepatoesplénica y CIII para candidemia (23).

#### b) Detección de 1,3 Beta-D-Glucano (BDG)

BDG se considera un antígeno panfúngico al tratarse de un polisacárido de la pared celular fúngica, que puede ser liberado a sangre en el desarrollo de las micosis invasivas. Está presente en *Candida spp*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, *Trichosporon spp*, *Saccaromyces spp* y *Acremonium spp*, pero no en Mucorales, *Cryptococcus spp* o formas levaduriformes de *Blastomyces dermatidis*. Su detección no permite un diagnóstico específico del tipo de infección fúngica, solo permite confirmar la existencia de hongos. Puede utilizarse como prueba de cribado, pero también como prueba diagnóstica, cuando se sospecha infección fúngica, con una especificidad y sensibilidad en torno al 80%, considerándose que dos pruebas positivas por encima de 80 ng/μL es la opción de mayor rentabilidad (16, 21, 24).

Se han desarrollado varios ensayos comerciales, de los cuales la prueba Fungitell® (Associates of Cape Cod, East Falmouth, MA) ha sido la más estudiada. Está aprobado por la FDA como ensayo en suero para el diagnóstico de IFI, y aunque se ha efectuado en otras muestras como LBA o LCR, no existe estandarización ni aprobación. Fungitell® y otros ensayos no miden directamente las concentraciones de BDG, sino que utilizan métodos colorimétricos o turbidimétricos para el cálculo indirecto de la presencia y cantidad del biomarcador. Los kits comerciales emplean reactivos diferentes y los valores de corte para resultados positivos varían. Los datos de los estudios comparativos son insuficientes para determinar si existen diferencias clínicamente significativas en el rendimiento entre los distintos ensayos. Se tarda unas dos horas en efectuar una prueba, y para que ésta resulte más económica se deben efectuar a la vez unas 20 determinaciones, un problema evidente para centros con menor incidencia de IFI y menos casos a investigar. Por otro lado, otro problema importante es la frecuencia de falsos positivos que dan un VPP bajo, y que además son

comunes en los pacientes hospitalizados. Los factores que pueden causar falsos positivos son: colonización por hongos (levaduras y hongos filamentosos), uso de hemoderivados humanos como las inmunoglobulinas o la albúmina y otros productos plasmáticos, hemodiálisis o hemofiltración con acetato de celulosa, algunas bacterias Gram positivas (*Streptococcus spp*) o gramnegativas (*Alcaligenes spp* y *Pseudomonas aeruginosa*), ciertos antibióticos betalactámicos (amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam), apósitos de celulosa, gasas o esponjas quirúrgicas, nutrición enteral, mucositis y alteraciones de la integridad del tracto gastrointestinal. Por otro lado, pueden encontrarse falsos negativos asociados a sueros hiperpigmentados (bilirrubina o triglicéridos elevados), tratamiento empírico o profiláctico antifúngico, y también con la especie infectante, ya que no todas las especies liberan la misma cantidad de BDG durante la infección.

También se ha demostrado la utilidad de BDG en el diagnóstico de otras IFI, como la candidiasis invasora en pacientes críticos y en neumonías por *Pneumocystis jirovecii*. De esta manera, la detección de BDG en suero de pacientes con *P. jirovecii* es una herramienta diagnóstica prometedora con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 85%, siendo los resultados más rentables en conjunción con PCR, y por su alto poder predictivo negativo. No obstante, la exclusión del diagnóstico en condiciones de negatividad solo puede aceptarse en enfermos VIH+, no en el inmunodeprimido hematológico.

**Recomendaciones**

- Las guías clínicas nacionales no hacen recomendaciones respecto a su uso en el diagnóstico de la infección fúngica invasiva en el paciente hematológico (24). A nivel internacional, la ECIL otorga una recomendación moderada (BII) para la detección en suero en el diagnóstico de candidiasis invasiva (23), y las guías europeas (19, 33) también recomendación BII para el uso diagnóstico de la técnica en aspergilosis, sobre todo en conjunción con PCR (19).
- La EORTC, sin embargo, no incluye la técnica de BDG para la clasificación de aspergilosis invasiva debido a la ausencia de especificidad y al potencial frecuente de falsos positivos, pero el mismo grupo sí considera una evidencia micológica para el diagnóstico de candidiasis invasiva un valor de BDG (Fungitell®) de  $\geq 80$  ng/L (pg/mL) detectado en al menos dos muestras de suero consecutivas una vez excluidas otras etiologías (7)

**c) Detección de antígeno galactomanano (AGA)**

El galactomanano es un polisacárido de la pared celular de *Aspergillus spp* que es liberado durante el crecimiento fúngico en la invasión tisular y posteriormente es detectable en suero y otros fluidos corporales (LBA, biopsias, orina, líquido cefalorraquídeo, pleural o pericárdico) en pacientes con aspergilosis invasora. Este marcador es producido por diversos hongos, incluidos *Aspergillus spp*, *Penicillium spp*, *Paecilomyces spp*, *Purpureocillium licacinum* e *Histoplasma spp* (16, 21). Este antígeno circula en sangre y puede ser positivo 5 a 8 días antes de las manifestaciones clínicas o radiológicas y se corresponde con la carga fúngica subyacente, de ahí su interés clásico en pruebas de detección precoz y para anticipar el tratamiento antifúngico (16, 20-21). La prueba de laboratorio clásicamente utilizada y aprobada por la FDA para la detección de AGA es un inmunoensayo enzimático (ELISA, de Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad, Marnes-la Coquette, Francia) en muestras de suero y LBA, si bien en la práctica clínica también se han utilizado en otras fuentes, como LCR. Para que la prueba salga más económica en el laboratorio deben agruparse varias muestras que se trabajen al mismo tiempo, situación poco habitual en centros de menor tamaño o con menor incidencia de aspergilosis, que optan en muchas ocasiones por enviar dichas muestras a laboratorios de referencia, sobre todo en casos de LBA. Por este motivo, otras técnicas de detección están a punto también de estandarizarse, como la prueba de Lateral Flow que permite una disponibilidad de resultado mucho más rápida mediante ensayo de inmunocromatografía para la detección cualitativa y cuantitativa de AGA (26), que se espera se pueda extender en nuestro entorno, aunque aún no existe una experiencia significativa en todos los

centros. En este mismo sentido, otras pruebas de inmunoensayo quimioluminiscente de captura tipo *sandwich* (CLIA) permiten mejorar el tiempo de respuesta diagnóstica a una hora, al poder individualizarse por muestra en forma de monostest (*Aspergillus Galactomannan Ag Virclia®*, de Vircell, SL) y puede ser una alternativa a la prueba de Bio-Rad (27).

La precisión más alta de la prueba como anticipador del diagnóstico requiere dos muestras consecutivas con una densidad óptica (DO)  $>0,5$ , pero solo en pacientes de riesgo sin profilaxis para hongo filamentosos. Es reseñable que los estudios de AGA indiquen consistentemente un mejor rendimiento en LBA que en suero, siendo la recomendación de corte entre OD 1,0 a 2,0. Esta variación en parte refleja diferentes poblaciones de pacientes investigadas y la falta de estandarización en los LBA. En la siguiente tabla se esquematizan los valores de corte para AGA más utilizados.

Detección GM	Práctica clínica	Ensayos clínicos	Comentarios	EORTC 2019
Única suero/plasma	$\geq 0.7$	$\geq 1.0$	Recomendado FDA	$\geq 1.0$
Dos determinaciones suero/plasma	$2x \geq 0.5$	$2x \geq 0.5$	Recomendado FDA	
Suero/plasma y LBA	Suero $\geq 0.5$ y LBA $\geq 0.5$	Suero $\geq 0.7$ y LBA $\geq 0.8$		Suero $\geq 0.7$ y LBA $\geq 0.8$
LBA	$\leq 0.5$ excluye AI $\geq 1.5$ $\geq 0.80$ cut off óptimo **	$\geq 1.0$	** Recomendado FDA (VPP $>85.5\%$ ) JCM 2012. Desai et al. 2009. Nguyen et al. 2011	$\geq 1.0$
LCR	$\geq 1.0$	$\geq 1.0$	ECIL	$\geq 1.0$

**Recomendaciones**

- La clasificación diagnóstica actualizada de la EORTC (7) considera AGA un criterio microbiológico para el diagnóstico de aspergilosis y ajusta los niveles para diagnóstico en suero y LBA como se describe en la tabla. Por otro lado, las principales guías clínicas, nacionales e internacionales, abogan por efectuar AGA en LBA cuando hay sospecha de aspergilosis y de no hacer determinaciones de rutina durante la neutropenia si se hace profilaxis con fármacos contra hongos filamentosos (AI) (25, 28-30).

**d) Antígeno criptocócico:**

La detección del antígeno criptocócico en suero y líquido cefalorraquídeo mediante aglutinación en látex o ELISA ha estado disponible durante más de 35 años, con una sensibilidad y especificidad globales de más del 93%. La falsa positividad es inferior al 1% y se asocia principalmente con problemas técnicos u otras enfermedades fúngicas. La metodología Lateral Flow (LFA) es un procedimiento rápido, existiendo hoy días varios kits de prueba en el mercado todos los cuales tienen un excelente rendimiento (21).

**5.2.2.2. Pruebas moleculares**

**a) PCR**

En la actualidad se van integrando los estudios moleculares en los procedimientos diagnósticos de las IFI, siendo las pruebas de PCR la principal herramienta. Estos análisis utilizan una variedad de objetivos genéticos (ADN mitocondrial, 28S rRNA, 18S rRNA y transcritos internos del ADN del ribosoma) que amplifican y que permiten detectar *Aspergillus spp*, hongos levaduriformes, bacterias, incluso, utilizando otras dianas genéticas, resistencias a antifúngicos (15-16, 21, 31).

En el diagnóstico de aspergilosis existen múltiples técnicas de PCR dirigidas a *Aspergillus spp* o *A. fumigatus*, no obstante, la falta de homogeneidad ha impulsado una iniciativa europea para la estandarización de PCR para *A. fumigatus* (EAPCRI) que ha llevado a la creación de recomendaciones para protocolos de PCR y una estandarización de la técnica (16). Ahora hay varios ensayos comerciales para PCR de *A. fumigatus*: MycoGENIE® (Ademtech),

AsperGenius® (PathoNostics), Fungiplex® (Renishaw) y Septifast® (Roche). Están validados para sangre, lavado broncoalveolar e incluso para biopsias (MycogenIE®). La mayoría de los ensayos comerciales disponen de un sistema de amplificación por PCR normalizado que, combinado con las recomendaciones de la EAPCRI, proporciona un enfoque más estandarizado. El avance más interesante en las técnicas de PCR es AsperGenius® (PathoNostics, Maastricht, Países Bajos), un nuevo ensayo de PCR en tiempo real multiplex que consta de dos pruebas, una que identifica especies de *Aspergillus* clínicamente relevantes (*A. fumigatus* complex, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*), y otra que detecta las mutaciones TR34, L98H, T289A e Y121F en CYP51A y diferencia las cepas de *A. fumigatus* sensibles de las resistentes. Su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN generales son 84,2 %, 91,4 %, 76,2 % y 94,6 %, respectivamente (15).

Un resultado negativo en LBA para *Aspergillus spp* tiene un valor muy rentable, no obstante, un valor positivo no puede distinguir la colonización de la infección. Así la duplicación de positividad o la combinación con AGA en sangre o LBA incrementa la rentabilidad diagnóstica (19, 25, 29-30).

Fuera de la detección de *Aspergillus*, una de las herramientas disponibles hoy en día es la plataforma FilmArray Form® (FA; BioFire, Salt Lake City, UT), un sistema de diagnóstico que permite análisis PCR multiplex con lectura automática de resultados en una hora directamente de hemocultivos positivos o después de 12 horas de incubación. El panel FilmArray® BCID para hemocultivos se dirige a 24 patógenos: once bacterias gramnegativas, ocho bacterias grampositivas y tres genes de resistencia a antibióticos, así como cinco especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*). Filmarray® ha demostrado una sensibilidad del 99,2 % con una especificidad del 99,9 % para todas las levaduras y una especificidad del 99,8 % para *C. albicans* (15). Siendo una prueba muy útil, el hecho de que solo se pueda procesar una muestra a la vez podría ser un paso limitante de la velocidad para un método de diagnóstico rápido. Por otro lado, la aparición de patógenos como *C. auris* en algunos hospitales hace necesario evaluar la utilidad de estas técnicas de PCR multiplex según la epidemiología local. La principal desventaja de estos métodos de identificación es que todavía se basan en un hemocultivo positivo, que puede llevar de 20 a más de 60 horas desde su extracción (15-16, 21). Otros hongos productores de IFI como los mucorales también están siendo objeto de estandarización de técnicas para detección por PCR tanto en sangre como en LBA o biopsias (31).

## Recomendaciones

- Según la EORTC, los datos fueron suficientemente sólidos para indicar la realización de la PCR de *Aspergillus spp* en suero, plasma, sangre total y LBA en adultos. El grupo reconoció que los datos de PCR de *Aspergillus* se han evaluado más ampliamente para adultos con neoplasias malignas hematológicas y trasplante. Las revisiones sistemáticas de los métodos de PCR de *Aspergillus* en sangre y líquido de LBA concluyen que la PCR proporciona una prueba de diagnóstico sólida para detectar y confirmar el diagnóstico de infección por *Aspergillus spp*. Además, recomiendan la amplificación del ADN fúngico mediante PCR combinado con la secuenciación del ADN solo cuando detectan elementos fúngicos en histopatología (7).
- La consideración de la guía nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis es que las técnicas basadas en PCR se han utilizado ampliamente y podrían mejorar el diagnóstico en pacientes hematológicos y de UCI (AII), aunque aún se necesita un esfuerzo en la estandarización y armonización de las técnicas (25).
- La guía australiana (30) considera que dentro del contexto de una estrategia preventiva para detectar pacientes en riesgo que no reciben profilaxis frente a mohos, se recomienda que la PCR de *Aspergillus* se realice en sangre y en combinación con AGA (recomendación fuerte, nivel de evidencia I). Usar el criterio de dos resultados positivos para definir una prueba de PCR mejora la especificidad y la precisión, al igual que el uso de PCR en combinación con AGA; este último se asocia con un diagnóstico más temprano. Sin embargo, para

el LBA, mientras que la PCR es sensible y un resultado negativo es útil para excluir la enfermedad, un resultado positivo no puede distinguir la colonización de la aspergilosis (VPP 72%). Se recomienda moderadamente su uso (recomendación moderada, nivel de evidencia II). Es esencial que los resultados de la PCR de *Aspergillus spp* se interpreten en el contexto de la presentación clínica y el uso de fármacos antimicóticos. Se recomienda realizar una PCR panfúngica (recomendación fuerte, evidencia de nivel II) para muestras de biopsia que muestren hongos. Consideraciones muy similares aporta la guía europea (19).

## b) T2 RM

En el caso de la candidiasis invasiva, se puede acortar el tiempo de diagnóstico también con metodología molecular, este enfoque utiliza la resonancia magnética T2 (T2Candida®). Es un ensayo que se puede realizar en sangre total sin incubación previa ni extracción de ADN. Tras lisar las células de *Candida spp* se emplea una reacción en cadena de la polimerasa compatible con la sangre (PCR) para amplificar el ADN de *Candida spp*, que luego se une a nanopartículas superparamagnéticas recubiertas con una hebra de ADN complementario. La reacción que provoca esta unión hace que las nanopartículas se agrupen, lo que cambia la señal T2 de la resonancia magnética de la muestra y sirve para la identificación. T2Candida® puede detectar cinco especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*) y reduce >10 veces el tiempo para obtener resultados mientras logra sensibilidades de detección de ~1 colonia- unidad formadora (UFC)/mL (15-18, 32). Solo necesita 2-4 mL de sangre total, por lo que también puede usarse en pacientes pediátricos y muestra una sensibilidad y especificidad del 91,1% y 99,4% respectivamente, un límite de detección que oscila entre 1-3 UFC/mL dependiendo de la especie de *Candida* y un VPN del 99,4% en una población con una prevalencia del 5%, con un tiempo medio a negativo de 4,2 horas. T2Candida® también ha demostrado detectar candidiasis invasiva profunda (CI) con hemocultivos negativos que fueron confirmados posteriormente por una biopsia de tejido positiva o por cultivo de un sitio normalmente estéril, en pacientes que estaban en terapia antifúngica. La principal restricción para la implementación generalizada de la plataforma T2Candida es el costo (>200\$), que es significativamente mayor que la microbiología convencional e incluso otras técnicas moleculares y que puede hacer poco viable esta técnica en centros con poca incidencia de candidiasis invasiva (15). Además, la rentabilidad depende sobre todo de situaciones de alto riesgo donde la incidencia de candidiasis se eleve (32).

## Recomendaciones

- La consideración de la EORTC fue que dado que el panel T2Candida® ha sido aprobado por la FDA para la detección de especies comunes de *Candida* a partir de muestras de sangre total, la prueba se ha incluido como evidencia micológica para respaldar un diagnóstico de candidemia en ensayos clínicos seleccionados (7).

En las **tablas resumen 10.4 y 10.5** se muestran las características de las distintas pruebas microbiológicas utilizadas en el estudio de IFI, así como las recomendaciones de las guías clínicas nacionales e internacionales para su uso en el diagnóstico.

## 6. ASPERGILOSIS INVASIVA

### 6.1. Microbiología y epidemiología

*Aspergillus spp* es un hongo (ascomiceto) filamentoso (moho) de hifas hialinas septadas con ramificaciones dicotómicas en ángulo recto (45°). Se conocen decenas de especies, destacando por su patogenicidad en humanos: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. nidulans* y *A. clavatus* (34).

La mayoría de las infecciones por *Aspergillus* son causadas por la especie *Aspergillus fumigatus*. Esto es debido al tamaño de sus esporas

y a sus características bioquímicas de crecimiento, que se adecuan a las condiciones habituales. En un estudio realizado recientemente en nuestro país por Alastruey-Izquierdo et al (35), el 100% de las cepas de *A. fumigatus* aisladas en muestras clínicas de tejidos, sangre o aparato respiratorio conservan la sensibilidad a los azoles.

*Aspergillus spp* se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, suelo y material orgánico en descomposición, tanto en el aire exterior como interior, por lo que pueden producirse brotes en situaciones de obras o limpiezas que produzcan aerosolización de gérmenes y conidias. A diario, inhalamos cientos de conidios de *Aspergillus* que un sistema inmunitario sano puede eliminar con regularidad. Sin embargo, diferentes enfermedades de base permiten el desarrollo de infecciones por *Aspergillus spp*, denominadas aspergilosis (25).

Las formas clínicas de aspergilosis pueden diferir mucho según el huésped y están muy condicionadas por la respuesta inmunitaria que el paciente muestra frente a la infección. Las IFI han constituido uno de los grupos con más morbimortalidad en el paciente hematológico, sobre todo en el TPH alogénico, si bien el conocimiento de los principales factores y grupos de riesgo, la introducción de técnicas de diagnóstico precoz y la disponibilidad de fármacos antifúngicos para la profilaxis y tratamiento, han cambiado drásticamente dos aspectos:

1. El pronóstico, con una supervivencia actual de más del 75%.
2. La etiología más frecuente, ya que, si bien *Aspergillus spp* es el más común, también cobran relevancia las IFI de brecha por agentes menos comunes de *Candida* y otras especies de filamentosos.

Las IFI se dividen etiológicamente según la forma del microorganismo y por otro lado según la especie sea definida como “no patogénica”, oportunista en receptor de riesgo, y “patogénica” que son las especies endémicas (36).

La precocidad del inicio de tratamiento de la aspergilosis invasiva (AI) probada, probable o posible es un factor pronóstico fundamental.

## 6.2. Formas clínicas de enfermedad por aspergilosis (25)

### 6.2.1. Aspergilosis pulmonar invasiva (API)

Es la forma clínica más grave de la enfermedad. Por lo general se presenta en pacientes gravemente inmunocomprometidos. Las esporas de *Aspergillus spp* germinan en macrófagos deficientes y las hifas producen angioinvasión e invasión en el tejido. Como resultado, la trombosis vascular y la necrosis pulmonar aparecen con el característico signo del halo en la tomografía computarizada.

### 6.2.2. Formas extrapulmonares

Se presenta en el contexto de una infección diseminada desde el pulmón en pacientes gravemente inmunocomprometidos, principalmente en el sistema nervioso central o cutáneo; o como una infección monoorgánica principalmente por inoculación directa, sinusal, traqueo-bronquitis y, menos frecuentemente, endocarditis, osteomielitis, endoftalmitis o peritonitis en pacientes con diferentes grados de inmunosupresión.

### 6.2.3. Formas crónicas

- **Aspergilosis pulmonar necrosante crónica** o aspergilosis pulmonar invasiva subaguda
- **Aspergilosis pulmonar fibrosante crónica**
- **Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica**
- **Aspergiloma:** Bolas fúngicas que pueden desarrollarse en un pulmón con cavidades preexistentes sin tejido ni angioinvasión.

### 6.2.4. Criterios y metodología diagnósticos

Los criterios del huésped, los criterios clínicos y toda la metodología diagnóstica con los criterios microbiológicos para el diagnóstico de aspergilosis posible, probable y probada, se desarrolla ampliamente en el apartado inicial y también se muestra en las diferentes tablas del esquema-resumen del protocolo.

## 6.3. Tratamiento

### 6.3.1. Tratamiento de AI de primera línea

Actualmente las recomendaciones para el abordaje terapéutico inicial son las siguientes (25, 33-39):

- Voriconazol o Isavuconazol como tratamiento de elección para AI (AI) (33).
- Anfotericina B liposomal es una alternativa como primera línea (BI) (33) o de rescate, para pacientes intolerantes, con hepatitis o refractarios a voriconazol o isavuconazol. También para pacientes con resistencia a los triazoles sospechada o confirmada, o cuando el uso de triazoles no es deseable debido a interacciones farmacológicas (25).
- Equinocandinas o posaconazol no se recomiendan como tratamiento de primera línea en AI (33).

Guideline	Isavuconazole	Voriconazole	Liposomal amphotericin B
ECIL-6 <sup>30</sup>	AI	AI	BI
ESCMID/ ECMM 2018 <sup>31</sup>	AI–AII	AI–AII	BII
IDSA 2016 <sup>34</sup>	AII	AI	AII

Tabla 6. Recomendaciones de las principales guías en el tratamiento de AI primera línea

La elección de primera línea terapéutica se puede sistematizar de la siguiente forma:

1. **Pacientes que no reciben profilaxis** con azoles con acción frente a hongos filamentosos:
  - a. Voriconazol: 6 mg/kg/iv/12 h (1º día) seguido de 4 mg/kg/iv/12 h durante, al menos, 7 días y posteriormente, pasar a 200 mg/vo/12 h.
  - b. Isavuconazol: 200 mg vo o iv/8 h x 6 dosis y mantenimiento 200 mg/24h
2. **En pacientes que están recibiendo profilaxis con azoles** con acción frente a hongos filamentosos:
  - a. Durante el ingreso: Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/iv/día
  - b. AI alta: voriconazol 6 mg/kg/vo/12 h (día 1) seguido de 4 mg/kg/vo/12 h o isavuconazol 200 mg vo o iv 8 h x6 dosis y mantenimiento 200 mg/24 h.

Se considera que está ocurriendo una **AI de brecha** en los pacientes que presentan AI estando en profilaxis o tratamiento durante al menos 3-7 días con un antifúngico con efecto frente a *Aspergillus spp*. En estos casos se recomienda el cambio de familia de antifúngico con actividad frente a *Aspergillus spp* hasta que se establezca el diagnóstico y se pueda documentar una respuesta al tratamiento. Estas serían las diferentes opciones de tratamiento antifúngico en la aspergilosis invasiva de brecha en función del antifúngico utilizado previamente (25)

Tratamiento previo	1º línea	Alternativa	Observaciones
Posaconazol	Anfotericina B liposomal	Anfotericina B liposomal + equinocandina Voriconazol + anidulafungina Isavuconazol	TDM antes de iniciar tratamiento Tratamiento en función de fungigrama si es posible
Voriconazol	Anfotericina B liposomal Voriconazol + anidulafungina	Anfotericina B liposomal + equinocandina Isavuconazol	TDM antes de iniciar tratamiento Tratamiento en función de fungigrama si es posible
Equinocandina	Voriconazol Voriconazol + anidulafungina	Anfotericina B liposomal Anfotericina B liposomal + equinocandina Isavuconazol	Tratamiento en función de fungigrama si es posible
Anfotericina B lipídica	Voriconazol Voriconazol + anidulafungina	Anfotericina B liposomal + equinocandina Isavuconazol Posaconazol	Tratamiento en función de fungigrama si es posible

Tabla 7. Recomendaciones de tratamiento en la Aspergilosis invasiva de brecha. Adaptado García-Vidal et al. (25). TDM: Nivel de fármaco

Otras consideraciones terapéuticas frente a la aspergilosis:

- La evaluación de la respuesta a la terapia antifúngica debe basarse en una combinación de criterios clínicos, radiológicos y micológicos en un periodo de evaluación adecuado (AI).
- La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y de la reconstitución inmune o recuperación de la EICR (enfermedad de injerto contra receptor). La remisión parcial o completa requiere resolución de la clínica, incluyendo hallazgos de imágenes (realizar prueba de imagen TACAR, 2 semanas después del inicio del tratamiento), o evidencia microbiológica de la enfermedad. La duración del tratamiento es muy variable, se recomienda mantener el tratamiento durante 6-12 semanas mínimo hasta resolución clínica-radiológica y/o la reconstitución inmune.
- La monitorización de los títulos séricos de galactomanano puede utilizarse en pacientes con neoplasias hematológicas y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas para evaluar respuestas terapéuticas más tempranas y predecir resultados (AII) (25).
- Se debe sospechar la resistencia de *Aspergillus spp* a los antifúngicos en todos los escenarios de fracaso terapéutico y cuando se identifican especies crípticas como agentes causantes de la aspergilosis invasiva (35). Sin embargo, se recomienda realizar pruebas de resistencia antifúngica en todos los aislamientos provenientes de una infección invasiva con fines de resistencia epidemiológica y antifúngica. Las pruebas disponibles comercialmente que han sido estandarizadas en estudios multicéntricos se pueden usar en laboratorios clínicos para detectar la resistencia; sin embargo, los métodos de referencia del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) o del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) deben usarse para confirmar la resistencia antifúngica.
- Se recomienda la profilaxis secundaria dirigida a prevenir la recaída de una AI previa en pacientes inmunodeprimidos, como el TPH alogénico en fase temprana y con EICR aguda o crónica extensa; con neutropenia grave y prolongada; o en tratamiento inmunosupresor de células T, y debe basarse en la respuesta al tratamiento antimicótico inicial (AII) (25).

### 6.3.2. Tratamiento de rescate o 2ª línea

En situaciones de resistencia a azoles (37):

- La terapia de infecciones por *Aspergillus* causadas por especies crípticas o resistentes debe seleccionarse por datos de sensibilidad in vitro, sitio de infección y características del paciente (AIII).
- Se recomienda tratar los aislados resistentes a voriconazol (CMI > 2 mg/l) con anfotericina B (AIII) o la combinación de voriconazol con una equinocandina (CIII).
- En áreas con una tasa de resistencia a los azoles del 10%, se debe evitar la monoterapia con azoles en el tratamiento primario empírico de los casos graves de AI (BIII).

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data on voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data on voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data on voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole*	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole*	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

\*Monitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.

Tabla 9: Las guías ECIL 6 en cuanto a las recomendaciones de tratamiento de rescate de la AI son las siguientes (33)

### 6.3.3. Tratamiento combinado

El tratamiento combinado no se recomienda como tratamiento de primera línea, aunque la combinación de voriconazol con anidulafungina (CI ECIL 6) (2) puede considerarse una opción.

Para el tratamiento de rescate (resistencia con empeoramiento clínico o radiológico en los días siguientes de haber iniciado el tratamiento anterior) de la AI refractaria, se puede considerar la adición de otro agente a la terapia inicial en pacientes individuales (CIII). Valorar de manera individualizada cambiar de antifúngico (AMBISOME 5 mg/kg/iv) o dar tratamiento combinado (tratamiento inicial + otro antifúngico de distinta familia) (25,33).

Causas no eficacia tratamiento antifúngico	Manejo
<b>Factores del huésped</b>	
Enfermedad no controlada	Tratamiento adecuado de enfermedad de base
Persistencia de inmunosupresión (neutropenia prolongada o corticoides)	Reducir inmunosupresión especialmente corticoides
<b>Relacionadas con el diagnóstico</b>	
Diagnóstico erróneo	Confirmación del diagnóstico de Aspergilosis invasiva
Co-infecciones con bacterias o virus	Manejo de las coinfecciones
<b>Resistencias farmacológicas</b>	
Primaria	Identificación de la especie
Adquirida/secundaria	Estudios de susceptibilidad a azoles
<b>Farmacocinética y farmacodinámica</b>	
Niveles inadecuados (azoles)	Confirmar la dosis óptima
Interacciones	Confirmar interacciones
Poca penetrancia sitio infección (SNC)	TDM (azoles) Necesidad de tto Qx
<b>Reconstitución inmune</b>	
Clínica y radiológicamente empeoramiento coincide con recuperación neutrófilos	Excluir nuevas lesiones extrapulmonares de aspergilosis Confirmación con estudios de GM en suero

Tabla 8. Posibles causas de fracaso de tratamiento de 1ª línea adaptado de García-Vidal et al. (25)

**6.3.4. Tratamiento de afectación extrapulmonar de Aspergilosis**

- **Sistema nervioso central (SNC) (25,36)**
  - El voriconazol se considera actualmente el estándar de tratamiento de la aspergilosis del SNC (AIII) (de elección por mayor penetrancia a LCR) y la anfotericina B liposomal es la mejor alternativa en los casos de intolerancia o refractarios al itraconazol (AIII).
  - La experiencia clínica con posaconazol es escasa en aspergilosis del SNC; los estudios experimentales sugieren que el posaconazol es equivalente a la anfotericina B y superior al itraconazol y la caspofungina (CIII).
  - La evidencia para recomendar una terapia combinada es débil; sin embargo, voriconazol en combinación con anfotericina B liposomal ha sido superior a otras combinaciones o monoterapia en la aspergilosis experimental del SNC (CIII).
  - Valorar la cirugía en casos individualizados.
- **Otras formas de AI extrapulmonar** (infecciones intravasculares, osteomielitis, artritis séptica, infecciones oculares y otras) (25)
  - El tratamiento de las formas extrapulmonares de AI debe incluir terapia antifúngica más cirugía adyuvante (AIII).
  - Existe la opción de administrar voriconazol o anfotericina B intravítreo

**6.3.5. Tratamiento quirúrgico**

Se podrían considerar las siguientes indicaciones de tratamiento quirúrgico en la AI:

- Lesión en continuidad con un gran vaso (realizar antes angio-TC)
- En el caso de lesión pulmonar única cavitada (la arteriografía con embolización sería más segura si compromete vascularización, por riesgo de hemoptisis masiva) (36)
- Lesión de localización extrapulmonar incluyendo SNC (casos individualizados)
- Si afectación extrapulmonar, asociada a la terapia antifúngica (pobres resultados globales solo con antifúngico).

Organ involvement	Recommended approach
Large vessels and/or pericardium	Resection of the lesion
Pericardium	Pericardiectomy
Chest wall invasion associated with lung involvement	Chest wall resection (with later reconstruction if possible)
Empyema	Chest tube drainage, consider surgical drainage and thoracotomy (in case of fibrinopurulent or organized empyema)
Hemoptysis secondary to lung lesion	Resection of the lesion or embolization
Skin and soft tissue involvement	Debridement and resection with wide margins
Endocarditis	Device removal, excision of vegetation and resection of infected valves
Osteomyelitis	Debridement and cleaning of the affected tissue, with subsequent reconstruction (musculoskeletal grafts or bone grafts) if possible
Sinusitis	Cleaning, curettage and resection of affected tissues
Endophthalmitis or panophthalmitis	Vitrectomy, evisceration or enucleation. Consider intravitreal administration of antifungal agents

**6.3.6. Tratamiento de formas crónicas de aspergilosis (6).**

- **Aspergiloma**
  - Los pacientes asintomáticos con aspergiloma único estable podrán mantenerse en observación (BIII).
  - Un aspergiloma único debe someterse a resección quirúrgica si no existen contraindicaciones (AIII).

- Si la cirugía no es factible, se recomienda terapia antifúngica a largo plazo. Se podría considerar la instilación de agentes antifúngicos en una cavidad de aspergiloma en pacientes con hemoptisis recurrente (CIII).
- Si existe riesgo moderado de derrame quirúrgico del aspergiloma, deben administrarse triazoles o una equinocandina peri/postoperatoriamente (CIII).

**Aspergilosis pulmonar crónica (CPA)**

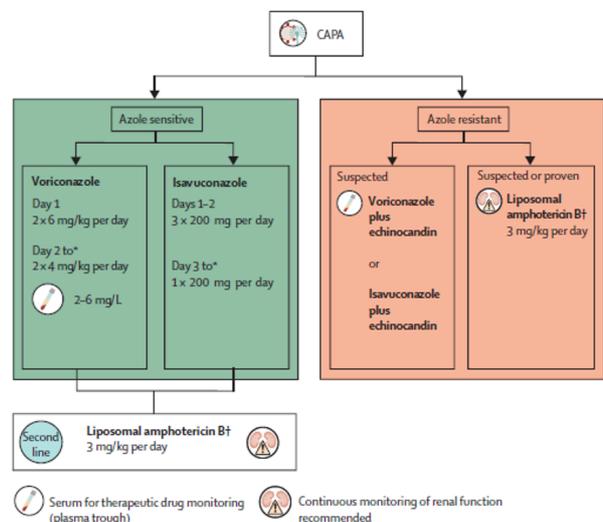
- En pacientes sintomáticos o con enfermedad progresiva, el tratamiento antifúngico oral durante un mínimo de 6 meses es el abordaje recomendado (BII).
- El itraconazol (BI) o el voriconazol (BII) orales son los agentes de primera línea. El posaconazol oral es un potencial tratamiento alternativo (BIII).
- En pacientes en que falla el tratamiento, que son intolerantes o desarrollan resistencia a los triazoles, la terapia intravenosa con equinocandinas (BI) o anfotericina B (CIII) son alternativas a los triazoles.
- La resección quirúrgica puede ser necesaria en pacientes con enfermedad localizada y hemoptisis intratable, pulmón destruido o resistencia a los azoles (BIII).

**6.3.7. Tratamiento de AI e infección COVID-19 (CAPA) (40)**

El síndrome respiratorio agudo grave provocado por COVID-19 causa daño directo al epitelio de las vías respiratorias, lo que permite la invasión por *Aspergillus spp.* Los informes de aspergilosis pulmonar asociada con COVID-19 han generado preocupaciones sobre el empeoramiento del curso de la enfermedad de COVID-19 y aumento de la mortalidad. Además, los primeros casos de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 fueron resistente a los azoles. Se ha publicado recientemente un consenso sobre la definición y el manejo de la aspergilosis pulmonar asociada a la COVID-19 (CAPA), elaborado por expertos y avalado por diversas Sociedades de Micología Médica (40).

El tratamiento de primera línea recomendado es voriconazol o isavuconazol. Si preocupa la resistencia a los azoles, entonces la anfotericina B liposomal es el fármaco de elección.

Se desconoce la duración óptima, pero el panel de expertos sugiere de 6 a 12 semanas como curso de tratamiento. En los pacientes inmunocomprometidos (neoplasias hematológicas) o recibiendo terapia inmunosupresora, podría ser necesario un tratamiento más prolongado.



**Tabla 11.** Tratamiento de CAPA (COVID-19-associated pulmonary aspergilosis)

## 7. CANDIDIASIS INVASIVA

### 7.1. Microbiología y epidemiología

*Candida spp* es un hongo (ascomiceto) en forma de levadura, que en alguna ocasión puede producir hifas o pseudohifas (*C. albicans* y *C. tropicalis*) (34)

En más del 90% de casos de candidiasis invasivas las especies que podemos encontrar son *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*, y muchas otras especies de menor frecuencia (*C. auris*, *C. dublinensis*, *C. guilliermondi*, *C. lusitanae*) (34). Actualmente, debido al uso extendido de azoles, las *Candida* “no albicans” constituyen el 70% de las infecciones de esta levadura.

*Candida spp* es una levadura presente en la piel, así como en membranas mucosas de la cavidad oral, gastrointestinal y genitourinaria de humanos, y también puede sobrevivir en el citoplasma de los macrófagos. Pueden permanecer viables en la superficie de dispositivos plásticos (en biopelículas durante 14 días y en superficies húmedas durante 7 días), y una vez adquiridas pueden permanecer colonizando al paciente durante varios meses. Algunas especies como *C. auris* y *C. parapsilosis* pueden transmitirse a través de las manos del personal sanitario (34). Son microorganismos capaces de causar enfermedades oportunistas, tanto superficiales como invasivas en pacientes inmunodeprimidos.

### 7.2. Formas clínicas

En la fase de inducción de la leucemia aguda y en distintos periodos del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la incidencia de candidiasis invasiva puede superar el 5% y la mortalidad está en torno al 30-40%. Se diferencian dos tipos de enfermedad fúngica producida por *Candida spp*:

- **Candidiasis mucocutánea:** en la que se engloban las siguientes formas
  - *Cutánea:* intertrigo, foliculitis, paroniquia, onicomicosis
  - *Orofaringea*
  - *Esofágica*
- **Candidiasis invasiva:** de mayor gravedad, son las que afectan principalmente al paciente hematológico y las que más problemas pueden provocar en este grupo. Se pueden clasificar en:
  - *Candidemia:* aislamiento de alguna especie de *Candida spp* en al menos un hemocultivo
  - *Candidiasis profunda:* que englobaría a todas las formas siguientes
    - Hepatoesplénica o candidiasis crónica diseminada
    - Osteomielitis
    - Artritis séptica
    - Mediastinitis
    - Endoftalmitis
    - Endocarditis
    - Meningitis
    - Infección del tracto urinario

La forma más frecuente diagnosticada de enfermedad invasiva es la candidemia, que en más del 50% de los casos es debido a una diseminación hematogena desde otra localización.

### 7.3. Criterios diagnósticos

Según las recomendaciones de la EORTC 2020, se precisa una serie de requisitos del huésped, clínicos y micológicos para la clasificación de infección por *Candida spp* (7). Además, se describe ampliamente de la metodología diagnóstica que se puede emplear para llegar a la confirmación de la existencia de esta infección.

**Resumiendo**, si obviamos las candidiasis probadas por demostrar el hongo en cultivos acorde a la clínica del paciente, se considera candidiasis invasiva probable cuando se cumple un criterio clínico, un criterio microbiológico y un criterio de huésped. De esta manera, se consideran *criterios clínicos*, al menos uno de los siguientes (7):

1. **Exudados retinianos** progresivos u opacidades vítreas en examen oftalmológico
2. **Lesiones/abscesos** en hígado o bazo (en “ojo de buey”) en TAC abdominal o de cerebro
3. **Alteración clínica y/o radiológica** que no pueda explicarse por otro motivo.

Se consideran *criterios microbiológicos* por la EORTC (7):

1. 1,3, B-D glucano >80 pg/μL en 2 determinaciones consecutivas (Fungitell®)
2. Positividad de T2 *Candida* RM

Los criterios del huésped definidos por la EORTC (7) vienen especificados en el del capítulo inicial y en las **tablas adjuntas 10.4 y 10.5** del esquema-resumen del protocolo.

Siguiendo estos criterios, en los casos que no se disponga de técnicas de 1,3 BDG o T2 *Candida* RM, que es la mayoría de los centros de nuestro entorno, no se podrá diagnosticar candidiasis invasivas probable y solo tendremos las probadas mediante cultivo principalmente y las posibles con criterios del huésped y criterios clínicos a la vez.

### 7.4. Tratamiento de las candidiasis

Las recomendaciones terapéuticas de la presente guía **se desarrollan en cada subapartado**. También se puede acceder a las indicaciones y la dosificación de los fármacos en las tablas del esquema-resumen de la guía.

#### 7.4.1. Candidiasis mucocutánea

- **Orofaringea:**
  - Nistatina o clotrimazol tópico
  - Fluconazol 100-200 mg/24h vo o iv
- **Esofágica:**
  - Fluconazol 200-400 mg/24 h
  - En pacientes con fluconazol en profilaxis previa, no respuesta o especies resistentes (*C. krusei*, *C. glabrata*): Anfotericina B o equinocandina

#### 7.4.2. Candidiasis invasiva

Existen 3 pilares fundamentales en el tratamiento de las candidiasis invasivas:

- *Diagnóstico precoz*
- Búsqueda de la posible *fuentes de infección* y retirarla (catéteres venosos, sondajes urinarios, etc.)
- *Iniciar tratamiento antifúngico sistémico* de forma rápida

Agente etiológico	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i> , (*) <i>C. glabrata</i> (*)	<i>C. krusei</i> , (*) <i>C. glabrata</i> (*)
Tratamiento de 1ª línea	Equinocandina	Equinocandina	Equinocandina
Alternativa al tratamiento de 1ª línea	Fluconazol	Anfotericina B	Anfotericina B
Tratamiento de desescalada tras 1ª línea	Fluconazol	Voriconazol	En función de fungigrama

Tabla 11. Tratamiento según especies de *Candida*.

(\*) *C. krusei* tiene resistencia intrínseca a fluconazol. *C. auris*, *C. glabrata* y, en ocasiones, *C. parapsilosis*, suelen tener resistencia a fluconazol

Teniendo en cuenta estas premisas, en las tablas siguientes se desarrollan las indicaciones recomendadas en la presente guía local, basadas en la experiencia de los centros participantes y, sobre todo, en las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales.

- **Equinocandinas** (por orden alfabético, no por orden de prioridad)
  - Anidulafungina: 200 mg el primer día, seguido de 100 mg/24h/iv (ausencia de metabolismo hepático)
  - Caspofungina: 70 mg/día el primer día seguido de 50 mg/día (si peso >80 kg continuar con dosis de 70 mg/d iv)
  - Micafungina: 100-150 mg/día iv
- **Polienos**
  - Anfotericina B Liposomal: 3 mg/kg/24 h iv
  - Anfotericina complejo lipídico: 3-5 mg/kg/24 h iv
- **Azoles**
  - Fluconazol: 400 mg/24h vo o iv
  - Voriconazol: dosis de carga 6 mg/kg/12h el primer día, iv, seguido de 4 mg/kg/12h iv a partir del segundo día (via oral 200 mg/12h o ajuste a niveles).

No existe ninguna preferencia por ninguno de los fármacos de la misma familia porque no hay recomendaciones específicas al no haberse podido demostrar de forma reglada la superioridad de uno sobre otro. Serán las condiciones del enfermo, el perfil de seguridad y la experiencia lo que determinen la elección de uno u otro. En nuestro entorno, los más utilizados son la caspofungina como equinocandina y la anfotericina B liposomal como polieno, dentro de los azoles, el fluconazol es el más utilizado en los casos en los que hay antifungigrama adecuado.

Independientemente del tipo de infección por *Candida spp* y del tratamiento utilizado, se resaltan a continuación una serie de consideraciones terapéuticas de interés:

- Tras la mejoría, puede completarse el tratamiento con el azol más adecuado por vía oral.
- El tratamiento debe mantenerse 15 días después del último hemocultivo negativo y la resolución de la clínica y la neutropenia.
- Retirar el catéter central dentro de las siguientes 48h del hemocultivo positivo, sin embargo, debe haberse excluido la posibilidad de la existencia de otro origen de la infección (p.e. digestivo). La retirada de catéter disminuye mortalidad asociada en muchos estudios, pero no en todos.
- Se debe efectuar un examen oftalmológico de rutina (en 10-20% de candidemias hay afectación ocular), sobre todo en los pacientes no neutropénicos.
- Se debe realizar un ecocardiograma en caso de riesgo de endocarditis (catéter central, valvulopatía previa y, sobre todo, candidemia persistente).

- En caso de candidiasis sistémica crónica debe mantenerse el tratamiento hasta la resolución o calcificación de las lesiones. Dada la duración prolongada de la fiebre y de los signos inflamatorios, se recomienda asociar corticoides a dosis de 0,5-0,8 mg/kg/día cuando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sea importante.

### 7.5. *Candida auris*

Es una de las especies de *Candida* que han provocado cambios significativos epidemiológicos en los últimos años que no han afectado por igual a todos los centros de nuestro entorno, pero que por sus particularidades y relevancia merece una mención diferencial.

Este tipo de *Candida* puede originar brotes de infección nosocomial y permanecer durante meses viable en superficies y equipos ambientales produciendo elevada mortalidad. Los pacientes colonizados o infectados por *C. auris* deberán permanecer aislados, con precauciones de contacto, hasta el momento de alta a su domicilio.

Es resistente a fluconazol, y en ocasiones también a voriconazol, por lo que ante infección por *C. auris* nunca debe ser tratada con fluconazol o voriconazol. De esta manera, la primera línea serán las equinocandinas y la alternativa la anfotericina B liposomal. Se ha postulado también el uso de terapia combinada de tal manera que se asociaran, candidinas e isavuconazol, candidinas y anfotericina B liposomal, incluso candidinas, anfotericina B liposomal e isavuconazol.

## 8. OTRAS MICOSIS INVASIVAS

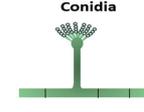
### 8.1. Hongos filamentosos

#### 8.1.1. *Mucormicosis* (41-45)

##### Microbiología y epidemiología

Infección producida por hongos del orden de los Mucorales y que pertenecen al filo *Zygomycota*. Se conocen hasta 40 especies con capacidad patogénica, siendo las más frecuentes *Rhizopus* (*R. arrhizus*, *R. microsporus*), *Lichtheimia* (*Lichtheimia corymbifera*, antes *Absidia corymbifera*); *Mucor* y *Rhizomucor*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Saksenaia vasiformis*, *Apophysomices*, *Actinomucor* y *Syncephalastrum*. De las revisiones más modernas, el género más frecuente es *Rhizopus* seguido de *Lichtheimia*, que es más frecuente en Europa. La distribución geográfica también cambia, predominando otros géneros en Asia o en zonas tropicales.

Los mucorales, junto con el orden de los Entomoftorales, componen la clase Zigomicetos. Son hongos filamentosos (mohos) que esporulan y crecen rápidamente y colonizan alimentos ricos en glucosa. Se diferencian de *Aspergillus spp* porque no forman auténticas conidias, también por tener hifas no septadas y anchas. Sus ramificaciones son más irregulares que en *Aspergillus spp*, como se puede observar en la siguiente figura.

Feature	Mucorales	<i>Aspergillus</i> species
Asexual germination	Sporangiospores 	Conidia 
Hyphae	Coenocytic hyphae 	Septate hyphae 
Branching	Occasional and irregular 	Regular (acute angle) 

Son gérmenes muy ubicuos, se encuentran en el suelo, madera, compost, materia orgánica en descomposición o comida contaminada.

### Factores predisponentes y formas clínicas

Son infecciones que ocurren principalmente tras inmunosupresión grave, neutropenia y trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, sobre todo con EICR. También puede infectar a pacientes diabéticos mal controlados (cetoacidosis diabética), grandes quemados, así como en la sobrecarga de hierro o malnutrición severa.

Los humanos se pueden contagiar por inhalación de esporas, por la piel dañada o por ingestión en mucosa con malnutrición o mucositis grave.

La infección progresa con rapidez, con destrucción de tejidos e invasión de vasos sanguíneos. Las esporas se transforman en hifas, produciendo invasión de los vasos sanguíneos y a continuación posible diseminación hematogena con afectación multiorgánica. En huéspedes sin alteración de la inmunidad ni otros factores de riesgo, la puerta de entrada es normalmente una rotura de la barrera cutánea por traumatismo, lo que conlleva infecciones del tejido celular subcutáneo que pueden progresar a planos profundos. En los enfermos inmunodeprimidos y/o con diabetes mal controlada, la puerta de entrada más habitual son los orificios del esqueleto facial, provocando cuadros orbito-rino-cerebrales diseminados a ese nivel o que desencadena una enfermedad sinopulmonar, traqueobronquial o pleuropulmonar tras la inhalación de las esporangiosporas.

Las distintas formas de presentación clínica de la mucormicosis y su localización anatómica se asocian a los distintos factores de riesgo ya que cada uno provoca un determinado sitio de infección y tipo de diseminación. En el paciente oncohematológico o receptor de TPH, al coincidir varios de estos mismos factores simultáneamente, pueden presentarse formas especialmente diseminadas.

Las presentaciones clínicas más típicas son:

- **Infección rino-sinusal**, muy frecuente asociado a diabetes y cetoacidosis. Se caracteriza por fiebre, cefaleas, congestión nasal y dolor en senos, puede progresar con afectación de paladar, órbita y finalmente cerebro (por proximidad o diseminación hematogena), siendo esta progresión mucho más frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplante de progenitores.
- **Infección pulmonar**, típica de neutropénicos, trasplante de progenitores o de órgano sólido. Se caracteriza por fiebre, dolor torácico, disnea y hemoptisis. Puede afectar a órganos contiguos, como bronquios o corazón.
- **Cutánea**, que puede verse también en el paciente inmunocompetente. Esta forma de infección tiene relación con la existencia de heridas o traumatismos externos. Se caracteriza por diseminación local, con eritema doloroso, induración y posterior necrosis. Es una forma menos grave con mortalidad que raramente supera el 25%.



- **Gastrointestinal**, por ingestión de las esporas, que puede afectar tanto a estómago como a intestino. Se presenta como dolor abdominal, sangrado digestivo, incluso perforación de viscera hueca.
- **Infección diseminada**, que siempre tiene origen en focos clínicos correspondientes a las formas anteriores, desde donde producen la diseminación, mayormente hematogena e inicialmente por

contigüidad. Es más común en el paciente muy inmunodeprimido y debilitado.

La mortalidad global de los pacientes con mucormicosis se aproxima al 40%, aunque en pacientes oncohematológicos supera el 60%. La tasa de mortalidad varía según el género y la especie del hongo, la forma de presentación clínica, la enfermedad de base y su estadio clínico (descompensación metabólica, recurrencia o si la neoplasia es refractaria), el tipo y momento de la cirugía y la extensión de la enfermedad.

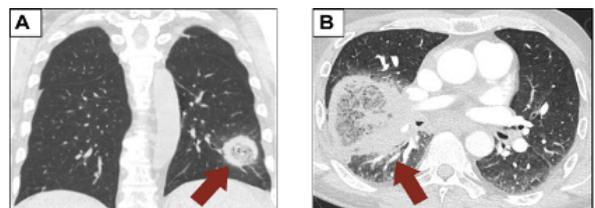
### Diagnóstico

Como en la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas, el diagnóstico de la mucormicosis es urgente debido a la alta tasa de mortalidad por retraso del tratamiento. Los requisitos para el diagnóstico son un alto índice de sospecha, el reconocimiento de los factores de riesgo y la rápida evaluación de la sintomatología clínica. Como señala EORTC 2020, la úlcera necrótica con escara negra es la lesión característica de la mucormicosis y debe alertar sobre esta en todo paciente con factores de riesgo (45). El diagnóstico definitivo, no obstante, se basa en la observación microscópica y el aislamiento del hongo mediante cultivo microbiológico de las lesiones biopsiadas. Los mucorales, como cualquier microorganismo ubicuo, pueden contaminar los cultivos, por tal motivo, la observación al microscopio de las características físicas del hongo en tejidos infectados tiene mucho más valor que el aislamiento en cultivos

En algunos casos, no es extraño que no se envíe muestra a microbiología o que este no crezca en cultivos y el diagnóstico se sospecha sólo en la revisión microscópica, sin capacidad de identificación concreta.

La metodología diagnóstica en las mucormicosis se desarrolla a continuación:

1. **Radiología**: con el objetivo de revisar la extensión de la infección fúngica podemos utilizar la TAC y la RM. Mediante estos métodos radiológicos también pueden detectarse lesiones profundas en el sistema nervioso central y trombos intravasculares. No obstante, como en otras IFI, las imágenes radiológicas no aportan datos específicos que apoyen indiscutiblemente el diagnóstico de mucormicosis. A nivel pulmonar se muestran con infiltrados similares a los que muestra la aspergilosis, aunque con mayor frecuencia se ve el halo invertido (vidrio deslustrado en el centro, por la necrosis, y consolidación en el borde por la hemorragia) (figura), y quizás también un número más elevado de nódulos (>10), sobre todo en paciente hematológico.



2. **Serología**: ni betaglucano ni AGA serán positivos, ya que no se encuentran en la pared del hongo.
3. **Técnicas moleculares**: la técnica PCR sobre muestra histológica que identifique el hongo puede ser diagnóstica.
4. **MALDI-TOF**: Metodología que sigue pendiente de mejorar las bases de datos que se aplican a la técnica, para poder utilizarlo ampliamente en la identificación de especies de mucorales.

### Tratamiento

Es evidente que un abordaje multidisciplinar y urgente es imprescindible para mejorar los resultados terapéuticos. Tras poco consenso y series no demasiado largas, una reciente reunión de expertos (43) deja conclusiones que ayudan al clínico a la toma de decisiones. La

Antifúngico	Dosis y vía de administración	Efectos secundarios
<b>Tratamiento de primera línea</b>		
<b>Anfotericina B liposomal</b>	5-10 mg/Kg/día IV	Reacciones infusionales Flebitis, Daño renal agudo, Hipopotasemia e hipomagnesemia, Anemia
<b>Anfotericina compl lipídico</b>	5-10 mg/Kg/día IV	
<b>Tratamiento de rescate</b>		
<b>Posaconazol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV: 300 mg dos veces al día en día 1, seguido de 300 mg al día</li> <li>• Suspensión oral: 200 mg 4 veces al día seguido de 400 mg dos veces al día tras estabilización de proceso</li> <li>• Tabletas de liberación retardada: 300 mg dos veces al día en el día 1, seguido de 300 mg al día</li> </ul>	Náuseas-vómitos, diarrea Dolor de cabeza, Prolongación de QTc, Hepatotoxicidad
<b>Isavuconazol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV: 200 mg cada 8h dos días (6 dosis) seguido de 200 mg una vez al día</li> <li>• Comprimidos: 200 mg cada 8h dos días (6 dosis), seguido de 200 mg una vez al día</li> </ul>	Náuseas-vómitos, diarrea Dolor de cabeza, rash, Edema, hipopotasemia, Hepatotoxicidad, Acortamiento de QTc, Reacciones infusionales

Tabla 12. Tratamiento de la mucormicosis

afirmación principal de estos expertos es clara y directa: “ante la sospecha de mucormicosis se recomienda fuertemente llevar a cabo las técnicas de imagen apropiadas para documentar la extensión de la IFI y, seguidamente, considerar la opción de intervención quirúrgica; el tratamiento de primera línea con anfotericina B liposomal a dosis altas es también fuertemente recomendado, mientras que el posaconazol (intravenoso o en comprimidos de liberación retardada) y el isavuconazol (intravenoso) tienen una recomendación moderada. Ambos triazoles son más recomendados como tratamientos de rescate.

Siguiendo estas recomendaciones:

- **Tratamiento farmacológico:** Anfotericina B liposomal, mínimo 5 mg/kg/día, no más de 10 mg/kg/día (no existe claro consenso ni respecto a la dosis ni a la CMI)
  - Respecto a los triazoles como posaconazol o isavuconazol no existe suficiente evidencia para apoyarlos como primera línea, aunque la disponibilidad de las nuevas formas orales del primero y el ensayo VITAL que apoya isavuconazol frente a anfotericina B añaden debate a esta idea (44)
  - Ambos triazoles son más usados como desescalada ambulatoria de tratamiento de inducción inicial con anfotericina liposomal o como tratamiento de rescate.
- **Terapia combinada:** sin contar con datos clínicos sólidos, la terapia de la mucormicosis grave o progresiva en pacientes muy inmunodeprimidos, con una combinación de fármacos antifúngicos se ha convertido en una práctica habitual. Estas combinaciones aportan un efecto sinérgico y una cobertura más amplia, pero también pueden aportar posibles antagonismos, interacciones farmacológicas, toxicidades y coste incrementado. Se han postulado combinaciones de anfotericina B liposomal con equinocandinas o triazoles (posaconazol o isavuconazol). No obstante, los datos de la bibliografía muestran demasiada controversia, salvo en el caso de mucormicosis de SNC, donde la combinación de anfotericina liposomal a dosis altas con posaconazol o isavuconazol, sería la asociación más empleada.
- **Tratamiento quirúrgico:** tan importante como el tratamiento antifúngico, el desbridamiento quirúrgico amplio, precoz, incluso reiterado, es esencial para el éxito de la terapia contra la mucormicosis. La resección quirúrgica de los tejidos necróticos y desvitalizados es el núcleo del tratamiento de muchas mucormicosis, tanto la pulmonar como la rino-orbitaria o rinocerebral. No obstante, las condiciones de inmunidad y hemostáticas son una barrera importante para muchos de los pacientes onco-hematológicos.

- **Otras medidas:** debido a los insatisfactorios resultados del tratamiento antifúngico frente a la mucormicosis se intentan mejorar otras condiciones potencialmente nocivas para el hongo como terapia adyuvante, intentar mejorar inmunidad, reducir inmunosupresión y administración de G o GM-CSF.

### 8.1.2 Fusariosis (46-49)

#### Microbiología y epidemiología

Comprende más de 300 especies agrupadas en unos 20 grupos. En humanos se ha descrito patología por 7 grupos: *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. fujikuroi*, *F. incarnatum-equiseti*, *F. chlamidosporum*, *F. dimerum* y *F. sporotrichoides*, siendo la mayoría de los casos producidos por los dos primeros (50 y 20% respectivamente).

Es un hongo filamentosos de hifas hialinas y septadas. Tiene amplia presencia en la naturaleza, en el suelo, plantas y agua. Es un patógeno para las plantas y se encuentra en el *biofilm* de cañerías de los hospitales, pudiendo ser el desencadenante de brotes hospitalarios.

La puerta de entrada más frecuente es la aérea, por aspiración de microconidias a pulmón y senos nasales. Otra vía de contaminación en humanos es a través de heridas de la piel o quemaduras, siendo la onicomycosis una infección que puede producir diseminación en el paciente hematológico. También se puede contaminar a partir de aparato digestivo o un catéter central. En individuos sanos no inmunodeprimidos es causa de onicomycosis y queratitis.

#### Factores predisponentes y formas clínicas

Los principales factores de riesgo o predisponentes lo sufren los pacientes hematológicos con leucemias agudas y trasplante alogénico, si bien se comienza a describir casos en pacientes con síndromes linfoproliferativos tratados con inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton como ibrutinib.

La presentación de este tipo de infecciones micóticas se parece bastante a las aspergilosis, pero con matices: alta frecuencia de detección en hemocultivo o alta incidencia de lesiones cutáneas en los casos de *Fusarium spp*, así como la mayor frecuencia de afectación neumónica y con signo de halo de *Aspergillus spp* (aunque este dato no descartaría *Fusarium spp*)

Los cuadros clínicos más frecuentes son:

- **Infección diseminada**, con fiebre, lesiones cutáneas, que puede acompañarse de fungemia.
- **Celulitis o linfangitis** en un lugar con lesión cutánea previa.
- **Neumonía**, por inhalación de conidias o por diseminación hematogena tras lesiones cutáneas.

#### Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico de fusariosis se requiere el crecimiento en cultivos y/o demostración del hongo en biopsia de tejido afecto. En la mayoría de los casos se aíslan en hemocultivos (positivos en el 70% de los casos) o tras biopsia cutánea (debe ser profunda y preferiblemente en lesiones dolorosas o con ectima). La visualización del hongo en biopsias muchas veces no permite diferenciarlo de otros filamentosos como *Aspergillus spp*, por lo que hay que apoyarse en condiciones clínicas, MALDI-TOF o pruebas moleculares.

El antígeno galactomanano y Beta-D glucano pueden ser positivos en la fusariosis, requiriendo identificación para el diagnóstico concreto.

#### Tratamiento de la fusariosis

El tratamiento recomendado es anfotericina B liposomal o voriconazol, a dosis estándar.

Según la gravedad se puede comenzar con tratamiento combinado, sobre todo en pacientes con situación crítica, aunque no hay estudios

■ Strongly recommended  
 ■ Moderately recommended  
 ■ Marginally recommended  
 ■ Recommended against

	First-line	First-line alternative	Second-line	Treatments to avoid	Salvage treatments
Fusariosis	Voriconazole, or voriconazole plus L-AmB, or voriconazole plus ABLC	L-AmB, or ABLC	Isavuconazole, or posaconazole	D-AmB	Posaconazole
Lomentosporosis	Voriconazole plus terbinafine	Voriconazole	Isavuconazole, or posaconazole	L-AmB	Voriconazole
Scedosporiosis	Voriconazole	Voriconazole in combination with L-AmB, ABLC, echinocandins, or terbinafine	Isavuconazole, or posaconazole, or itraconazole	L-AmB	Voriconazole echinocandins, or posaconazole
Phaeohyphomycosis: localised infection	Voriconazole	L-AmB with or without echinocandins, or triazole	Isavuconazole	D-AmB	Isavuconazole, or posaconazole, or voriconazole
Phaeohyphomycosis: cutaneous or subcutaneous infection	Itraconazole or voriconazole	L-AmB with or without echinocandins, or triazole	Isavuconazole	D-AmB	Isavuconazole, or posaconazole, or voriconazole
Phaeohyphomycosis: disseminated infection	Posaconazole, or voriconazole plus echinocandins, or voriconazole plus terbinafine	L-AmB with or without echinocandins, or triazole	Isavuconazole	D-AmB	Isavuconazole, or posaconazole, or voriconazole
Phaeohyphomycosis: <i>Exserohilum rostratum</i>	Voriconazole with or without L-AmB	--	L-AmB plus triazoles other than voriconazole	D-AmB	--
Rasamsonia spp	Caspofungin, or micafungin	Caspofungin plus L-AmB or posaconazole, or micafungin plus L-AmB or posaconazole	--	Azole monotherapy	--
<i>Schizophyllum commune</i>	L-AmB; stepdown to posaconazole	--	Voriconazole	--	--
<i>Schizophyllum</i> spp other than <i>S commune</i> and other basidiomycetes (eg. <i>Coprinopsis cinerea</i> , <i>Hormoglyphella aspergillata</i> )	L-AmB with or without inhaled L-AmB, or L-AmB with or without voriconazole	--	Voriconazole	Echinocandins	L-AmB, or voriconazole
<i>Scopulariopsis</i> spp	Isavuconazole, or voriconazole	L-AmB with or without voriconazole	--	--	Posaconazole with or without micafungin with or without terbinafine
<i>Penicillium</i> spp: disseminated infection	L-AmB with or without other antifungals	--	--	--	Voriconazole
<i>Penicillium</i> spp: lung infection	Posaconazole	--	--	--	Voriconazole
Non- <i>mameffi</i> <i>Talaromyces</i> spp	L-AmB	--	--	--	Voriconazole, or echinacandine plus terbinafine
<i>Paecilomyces</i> spp	L-AmB	--	--	--	Itraconazole, or posaconazole
<i>Purpureocillium</i> spp	Voriconazole	--	Itraconazole or L-AmB or posaconazole	--	Itraconazole, or L-AmB, or posaconazole
<i>Purpureocillium</i> spp: cutaneous or subcutaneous infection	Voriconazole plus terbinafine	--	Itraconazole or L-AmB or posaconazole	--	Itraconazole, or L-AmB, or posaconazole

Tabla 13. Otros hongos filamentosos.

que hayan demostrado mejores resultados respecto a la monoterapia. Teniendo en cuenta la variable sensibilidad, y en los casos progresivos o refractarios, se puede utilizar posaconazol, caspofungina o terbinafina con/sin los fármacos de primera línea.

Son medidas auxiliares recomendadas: retirada de catéter si fungemia, uso de G-CSF y uso de transfusiones de granulocitos (práctica no utilizada en nuestro entorno).

Se debe realizar desbridamiento quirúrgico, cuando sea posible.

### 8.1.3. Lomentosporiosis (47-49)

#### Microbiología y epidemiología

*Lomentospora prolificans* (*Scedosporium prolificans*) es diferente al resto de la familia *Scedosporium*. Se trata de un hongo filamentosos de hifas septadas y a menudo pigmentadas.

Es un saprofito del suelo y del agua, especialmente encontrado en climas áridos como en España, Australia o sudeste norteamericano, zonas donde se han descrito la mayoría de los casos. La puerta de entrada contaminante en el humano son los senos paranasales, pulmón y a través de heridas.

#### Factores predisponentes y formas clínicas

Los pacientes de mayor riesgo son los neutropénicos y con neoplasias hematológicas.

Las formas de afectación clínica más común son la infección pulmonar y la diseminación al SNC, también pueden provocar afectación cutánea y cardíaca.

#### Metodología diagnóstica

El diagnóstico se realiza por aislamiento del hongo en biopsias, líquidos estériles o sangre (en hemocultivos hasta en el 70% de casos). Producen

colonias de color negro en los medios de cultivo y se pueden identificar con MALDI-TOF.

### Manejo terapéutico

Es un hongo intrínsecamente resistente a la mayoría de los antifúngicos siendo, no obstante, el tratamiento de elección el voriconazol a las dosis habituales. Puede ser recomendable la combinación con terbinafina y también hay casos de eficacia de la asociación con equinocandinas o Ambisome. El nuevo antifúngico miltefosina también podría ser eficaz.

Siempre que sea posible, el desbridamiento quirúrgico y la mejora en la inmunidad del enfermo incrementan el éxito del tratamiento.

#### 8.1.4. *Scedosporiosis* (47-49)

##### Microbiología y epidemiología

Las dos especies más encontradas en infecciones en humanos son *Scedosporium boydii* (antigua *Pseudallescheria*) y *Scedosporium apiospermum*.

Es un hongo filamentoso de hifas hialinas septadas. Es un saprofito ampliamente extendido en suelo, agua dulce estancada y plantas. Es el segundo hongo más frecuente en secreciones pulmonares, tras *Aspergillus spp.*, en pacientes con infecciones crónicas pulmonares.

La puerta de entrada a la infección en humanos es la inhalación y la aspiración de aguas contaminadas, habiéndose descrito aumento de infecciones tras ahogamientos. También puede diseminarse a partir de heridas.

##### Factores predisponentes y formas clínicas

Suele afectar a pacientes trasplantados de órgano sólido o con neoplasias hematológicas. No obstante, también puede dar micetomas e infecciones localizadas en inmunocompetentes.

En inmunodeprimidos produce infecciones pulmonares similares a la aspergilosis, diseminación cutánea con nódulos dolorosos y diseminación a sistema nervioso central, aunque también pueden aparecer sin foco primario conocido.

##### Metodología diagnóstica

Aislamiento mediante cultivo de tejido biopsiado, líquido estéril o sangre. Se puede identificar mediante sistema MALDI-TOF.

##### Manejo terapéutico

La primera opción de tratamiento es voriconazol a las dosis habituales. En infección diseminada se puede considerar la asociación con terbinafina, anfotericina B liposomal o equinocandina. Se puede considerar la administración de voriconazol o posaconazol inhalado.

## 8.2. Levaduras

#### 8.2.1. *Geotrichosis* (48,50)

##### Microbiología y epidemiología

Varias de sus especies han sido reclasificadas dentro de otros hongos. La única especie patológica considerada en estos momentos perteneciente a este género es *Geotrichum candidum*.

Es un hongo muy ubicuo que se encuentra en el suelo, en comida o restos orgánicos, además puede utilizarse en la preparación de ciertos quesos.

La fuente de contaminación en humanos es la ingesta de quesos contaminados (especialmente Brie y Camembert).

##### Factores predisponentes y formas clínicas

Los factores predisponentes más habituales son las neoplasias hematológicas y la infección por VIH.

Puede provocar infecciones diseminadas, con hemocultivos positivos, con o sin lesiones cutáneas y con mal pronóstico. También pueden ocasionar infecciones pulmonares y ocasionalmente infecciones localizadas.

La mortalidad en pacientes oncológicos puede llegar al 60%.

##### Metodología diagnóstica

El aislamiento del hongo en hemocultivos es frecuente cuando hay infección y facilita su diagnóstico. Es posible utilizar MALDI-TOF para su identificación. También puede ser aislado en tejidos tras biopsia, pero necesita técnicas moleculares para su identificación.

##### Manejo terapéutico

El tratamiento inicial recomendado es anfotericina B liposomal o voriconazol a dosis estándar. Se puede asociar flucitosina al tratamiento.

Existen dudas sobre la fiabilidad de los antifungigramas por falta de estandarización.

#### 8.2.2. *Magnusiomyces capitatus* (48,50)

##### Microbiología y epidemiología

Corresponde al antiguo *Blastoschizomyces capitatum*. Es un hongo ubicuo en suelo, agua, productos lácteos y plantas. La mayoría de los casos están descritos en el área mediterránea. Produce hifas, pseudohifas y conidias.

Puede colonizar intestino o piel y además el tratamiento con caspofungina puede seleccionar al hongo por su resistencia al fármaco. Se han descrito brotes asociados a consumo de productos alimentarios en mal estado o contaminados, predominantemente lácteos.

##### Factores predisponentes y formas clínicas

El grupo de mayor riesgo son los neutropénicos con enfermedades oncohematológicas. Se suelen presentar como infección diseminada con fungemia y puede producir abscesos en bazo o hígado, así como afectación cerebral, piel, hueso o articulaciones.

##### Metodología diagnóstica

Radiológicamente se puede comportar como una candidiasis hepatoesplénica en imagen de TAC o ecografía abdominal

Normalmente se cultiva a partir de sangre o líquidos estériles. Con la ampliación de las bases de datos se va incrementando cada vez más uso de MALDI-TOF para su identificación. Además, técnicas moleculares como la PCR pueden permitir su identificación definitiva.

##### Manejo terapéutico

El tratamiento de elección es anfotericina B liposomal con o sin flucitosina o voriconazol. Las equinocandinas no se debe usar nunca en monoterapia, ya que habitualmente son resistentes. Se recomienda, además, la retirada de catéter y medidas para mejorar la inmunosupresión y la neutropenia. En caso de grandes abscesos esplénicos puede ser recomendable la esplenectomía.

#### 8.2.3. *Tricosporonosis* (48,50)

##### Microbiología y epidemiología

La especie más frecuente es *Trichosporum asahii*, aunque se han descrito 12 especies patógenas. Es una levadura encontrada en el suelo, en la madera podrida, agua, comida (leche), escarabajos, heces de pájaros, vacas y otros animales.

Puede formar parte de la microflora normal intestinal o respiratoria y a partir de ahí provocar infección en el inmunodeprimido.

#### Factores predisponentes y formas clínicas

Afecta principalmente a pacientes con neoplasias hematológicas, sobre todo portadores de catéter central y con tratamientos antifúngicos.

La presentación habitual es la fungemia, pero también puede dar endocarditis o afectación del SNC, así como lesiones cutáneas, hepatoesplénicas o pulmonares.

La mortalidad asciende del 30%, incluso del 90% según las series.

#### Metodología diagnóstica

Se diagnostica por cultivos a partir de sangre o biopsia de tejido afecto o hemocultivos. Para la identificación se recomienda estudio molecular en material de biopsia o cultivo, estando MALDI-TOF en fase de implementación.

#### Manejo terapéutico

Mayor sensibilidad a azoles, voriconazol, fluconazol, posaconazol, isavuconazol, que a anfotericina B. La recomendación para tratamiento de primera línea es voriconazol, sin evidencias de mejoría con la asociación de otros antifúngicos. Se debe considerar la retirada del catéter central, así como la intervención quirúrgica si hay una válvula cardíaca afectada.

#### 8.2.4. Criptococosis (48, 51)

##### Microbiología y epidemiología

Las dos especies que pueden producir infección en humanos son *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gatti*, siendo la primera la especie implicada fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos.

Se trata de una levadura encapsulada (basidiomiceto), cápsula que posee polisacáridos que contribuyen a su virulencia.

*C. neoformans* está más ampliamente extendido (*C. gatti* es propio de países tropicales), siendo frecuente encontrarlo en el suelo y deposiciones de pájaros o en la madera en descomposición.

La puerta de entrada a la infección en humanos es la inhalación de esporas, que pueden quedar acantonadas e inactivas y en situaciones de inmunodepresión provocar una diseminación hematológica.

##### Factores predisponentes y formas clínicas

Estas infecciones son propias de enfermos VIH+, también en pacientes con trasplante de órgano sólido tras uso de corticoides, y en clara relación con el descenso de linfocitos CD4 en sangre. En los pacientes hematológicos es menos frecuente, pero se ha descrito en pacientes con linfomas y en trasplante alogénico.

La presentación clínica más habitual es la meningoencefalitis, con fiebre, malestar, dolor de cabeza, rigidez de nuca, fotofobia, náuseas y vómitos. También puede diseminarse y producir fungemia.

	First-line therapy	First-line alternative	Second-line therapy	Avoid	Central venous access device removal
<i>Geotrichum</i> spp	Liposomal amphotericin B with or without flucytosine (moderately recommended)	Voriconazole (moderately recommended)	Drug class that was not used as first-line therapy (marginally recommended)	Echinocandins (recommended against)	No specific data (moderately recommended)
<i>Saprochaete</i> or <i>Magnusiomyces</i> spp	Liposomal amphotericin B with or without flucytosine (moderately recommended)	Voriconazole (moderately recommended)	NA	Echinocandins (recommended against)	Yes (strongly recommended)
<i>Trichosporon</i> spp	Voriconazole or posaconazole (moderately recommended)	Fluconazole (moderately recommended)	Liposomal amphotericin B or amphotericin B deoxycholate (marginally recommended)	Echinocandins (recommended against)	Yes (moderately recommended)
<i>Kodamaea ohmeri</i>	Liposomal amphotericin B or amphotericin B deoxycholate (moderately recommended)	Echinocandins (moderately recommended)	Voriconazole, fluconazole, other azoles, or different formulation of amphotericin B to that used as first-line therapy (marginally recommended)	NA	Yes (moderately recommended)
<i>Malassezia</i> spp*	Liposomal amphotericin B (moderately recommended)	Amphotericin B deoxycholate (moderately recommended)	NA	NA	Yes (strongly recommended)
<i>Pseudozyma</i> ( <i>Moesziomyces</i> or <i>Dirkmeia</i> ) spp	Liposomal amphotericin B (moderately recommended)	Voriconazole (moderately recommended)	Amphotericin B lipid complex (marginally recommended)	Fluconazole and echinocandins (recommended against)	Yes (strongly recommended)
<i>Rhodotorula</i> spp	Liposomal amphotericin B with or without flucytosine (moderately recommended)	Amphotericin B deoxycholate with or without flucytosine (marginally recommended)	NA	Triazoles and echinocandins (recommended against)	Yes (strongly recommended)
<i>Saccharomyces</i> spp	Liposomal amphotericin B or amphotericin B deoxycholate (moderately recommended)	Fluconazole or echinocandin (ie, caspofungin or micafungin) (moderately recommended)	Drug class that was not used as first-line therapy (marginally recommended)	NA	Yes (strongly recommended)
<i>Sporobolomyces</i> spp	Liposomal amphotericin B (moderately recommended)	Voriconazole (moderately recommended)	--	Fluconazole and echinocandins (recommended against)	Yes (moderately recommended)

Detailed recommendations regarding doses can be found in the appendix. Selection of salvage therapy is dependent on the drug class that the patient has already been treated with. NA=not applicable.  
\*Amphotericin B lock therapy is only weakly supported.

**Table 1: Recommended systemic antifungal therapy and other management in adults with rare yeast infections inclusive also of *Kodamaea ohmeri*, *Pseudozyma*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, and *Sporobolomyces* spp infections**

Tabla 14. Otras levaduras

**Metodología diagnóstica**

Se debe obtener la muestra de estudio a través de punción lumbar para conseguir LCR, y también a través de sangre obteniendo hemocultivos positivos e identificación con MALDI-TOF.

La prueba de elección, más allá de obtener cultivos, no siempre fáciles, es una técnica serológica mediante aglutinación con látex, ELISA o “lateral flow” que permiten la identificación del antígeno criptocócico de superficie.

**Manejo terapéutico**

En fase inicial o de inducción, el tratamiento de elección es anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/día más flucitosina 25 mg/kg/6 h vo o iv (si no se puede usar, puede ser sustituida por fluconazol 400 mg vo/12 h), durante 2 semanas. Más tarde, en la fase de consolidación, se utilizará fluconazol 400-800 mg v.o./24 h durante 4 semanas más, incluso tratamiento de mantenimiento con fluconazol 200-400 mg vo/24h si no se consigue una recuperación de al menos 100 CD4/μL.

Adicionalmente se debe hacer un manejo adecuado de la hipertensión endocraneal.

**8.3. Otros hongos**

**8.3.1. *Pneumocystis jirovecii* (48, 53-54)**

**Microbiología y epidemiología**

Anteriormente considerado un protozoo denominado *Pneumocystis carinii*, a partir de los estudios moleculares se ha incluido dentro de los ascomicetos.

No se considera que hay reservorio fuera de los humanos, siendo el contagio a través del aire de persona a persona. Los quistes anidan en el pulmón sin dar clínica, en un porcentaje muy importante de la población inmunocompetente. Cuando se produce una alteración en la inmunidad, existe la posibilidad de proliferación de los quistes de *P. jirovecii*, con respuesta inflamatoria mononuclear y edema alveolar.

**Factores predisponentes y formas clínicas**

En las neoplasias hematológicas el factor primordial es el recuento de CD4 por debajo de 200/μL o el tratamiento con corticoides (más de 20 mg de prednisona durante 4 semanas o equivalente) y tratamientos con rituximab, alemtuzumab, globulina antitumóctica o idelalisib.

La presentación clínica habitual es la de un proceso respiratorio inespecífico, con fiebre no muy alta, disnea progresiva, tos seca y ronus secos en auscultación, con patrón de neumonía atípica, bilateral y habitualmente con patrón de afectación intersticial.

Entorno clínico	Intención/recomendación	Intervención	Recomendación
Pacientes con indicación de profilaxis para <i>P. carinii</i>	Profilaxis neumonía por <i>P. carinii</i>	• Cotrimoxazol como primera elección	A II
Pacientes con intolerancia o efectos adversos graves a cotrimoxazol		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de dosis 80/400 mg cada día o dosis 160/800 mg tres veces a la semana</li> <li>• Atovaquona 1500 mg/día como segunda línea</li> <li>• Dapsona 100 mg/día como segunda línea</li> <li>• Aerosol de pentamidina (300 mg/día) como segunda línea</li> </ul>	B II A II A II B II

Tabla 15. Tratamiento de *P. jirovecii*

**Metodología diagnóstica**

La imagen radiológica de infiltración bilateral es típica, pero en las fases precoces la radiografía puede ser normal. En la TAC se observan opacidades en vidrio deslustrado.

Para el diagnóstico se debe confirmar el hongo en esputo, broncoaspirado o lavado broncoalveolar. La PCR ha sustituido a la inmunofluorescencia en la identificación de los quistes de *P. jirovecii*. Su alta sensibilidad hace que haya que tener en cuenta la posibilidad de positividad solo por colonización. Suele dar positivo para el biomarcador B-D glucano.

**Manejo terapéutico**

La primera opción es el cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol), a la dosis de 15-20 mg/kg/día de trimetoprim y 75-100 mg/kg/día de sulfametoxazol, dividido en 3-4 dosis por día. El tratamiento alternativo consiste en atovaquona, pentamidina inhalada o dapsona, pero también hay pruebas eficaces con equinocandinas y la combinación clindamicina-primaquina.

**9. FARMACOLOGÍA**

**9.1. Monitorización farmacológica**

Se recomienda monitorización (TDM) de antifúngicos (AII) cuando se presenta incumplimiento, farmacocinética no lineal, absorción inadecuada, ventana terapéutica estrecha, sospecha de interacción medicamentosa o toxicidad inesperada (AI). La primera muestra (muestra valle) para TDM debe obtenerse una vez alcanzado el estado estacionario (3-7 días dependiendo del antifúngico) (AI) y luego repetirse al menos una vez por semana después de alcanzar la estabilidad (CIII). Cuando la concentración valle no alcanza o supera el objetivo establecido, se debe aumentar o disminuir la dosis del fármaco en consecuencia (AIII).

Se ha definido un rango terapéutico para voriconazol para tratar la AI entre 1 mg/L y 6 mg/L (AII). Actualmente no se recomienda TDM para isavuconazol (BIII), y tras los estudios de farmacocinética y farmacodinámica con su presentación en comprimidos, tampoco se recomiendan niveles de posaconazol. (25).

**9.2. Datos farmacológicos**

En el resumen-esquema de la guía se encuentran las tablas con los distintos fármacos antifúngicos comercializados en España y de uso común, con su dosificación y características. También se muestra la tabla con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los azoles (57).

Hongo	Amb	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol	Equinocandinas
<i>Candida albicans</i>	++	++	++	++	++	++
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+
<i>Candida tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>Candida glabrata</i>	++	-/+	-/+	-/+	-/+	++
<i>Candida lussei</i>	++	-	-	-	-	++
<i>Candida auris</i>	+	-	-	++	++	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	-	++	++	++	+
<i>Aspergillus cripticos</i>	++	-	-/+	-	-/+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	-	-	++	++	++	+
<i>Aspergillus flavus</i>	+	-	++	++	++	+
Mucorales	++	-	-	++	++	-
<i>Fusarium solani</i>	-	-	-/+	-	-/+	-
<i>Fusarium spp.</i>	++	-	++	++	++	-
<i>Lomentospora prolificans</i>	-	-	-	-	-/+	-
<i>Cryptococcus</i>	++	++	++	++	++	-

En los años ochenta solo se disponía de anfotericina B, flucitosina o fluconazol para tratar las micosis sistémicas más relevantes. Con la llegada del siglo XXI el arsenal terapéutico incorporó no solo nuevos fármacos con mejores perfiles de seguridad o mayor espectro (voriconazol, posaconazol, isavuconazol), sino también nuevas familias con otras dianas de acción, como las equinocandinas. La tabla previa resume el espectro de acción de las tres familias de antifúngicos usadas

en la actualidad para el tratamiento de las micosis invasoras más frecuentes (58).

### 9.3. Interacciones farmacológicas de los antifúngicos

La eliminación de los azoles se realiza a través de metabolismo hepático en el que intervienen algunas de las isoenzimas del sistema microsomal CYP450. Es decir, la excreción renal, si se excluye a fluconazol, no interviene en la eliminación de los azoles, lo que supone la ausencia de acumulación de estos fármacos cuando se administran a pacientes con disfunción renal. En los casos de las formulaciones intravenosas de voriconazol e itraconazol, existe riesgo de acumulación de ciclodextrina, uno de los excipientes utilizado en la solubilización.

La intervención del sistema microsomal hepático en el metabolismo de los azoles obliga a valorar la repercusión que la alteración de la función hepática puede tener sobre la velocidad de eliminación de estos fármacos. Los estudios realizados parecen aconsejar utilizar los fármacos con precaución en pacientes con Child-Pugh B y C, reduciendo la dosis de mantenimiento a la mitad, especialmente en la administración intravenosa. Además, la implicación de este complejo sistema enzimático obliga a valorar la posibilidad de que se produzcan interacciones con potencial riesgo, sustentadas en este caso, en la inhibición de las isoenzimas que participan en su metabolismo.

	CYP3A4		CYP2C9		CYP2C19	
	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor
Fluconazole		Moderate		Moderate		Strong
Itraconazole	Major	Strong				
Voriconazole	Minor	Strong	Major	Moderate	Major	Moderate
Posaconazole		Strong				
Ketoconazole	Major	Strong		Moderate		Moderate
Miconazole						
Isavuconazole	Major	Moderate				Weak

#### Sustratos CYP3A4

Alcaloides de la Vinca  
Azoles  
Benzodiazepinas  
Ciclosporina  
Colchicina  
Ergotamínicos  
Estatinas  
Estroprogestágenos  
Everolimus  
Fentanilo  
Inhibidores proteasa  
Inhibidores tirosina C.  
Sirolimus  
Tacrolimus

#### Inductores CYP3A4

**Potentes:**  
Rifampicina  
Carbamazepina  
Fenitoína  
Fenobarbital  
Hierba de San Juan  
**Moderados:**  
Efavirenz  
Bosentan  
Lopinavir  
**Débiles:**  
Sorafenib  
Nevirapina  
Ticagrelor  
Prednisona

#### Inhibidores CYP3A4

Antagonistas del Calcio  
Delviridina  
Fluoxetina  
Imatinib  
Inhibidores proteasa  
Macrólidos  
Valproato  
Zumo de pomelo  
Idelalisib  
Itraconazol  
Voriconazol  
Posaconazol  
Ciprofloxacino

Interacciones con fármacos que se metabolizan por el sistema microsomal CYP450 (CYP3A4) (60).

En el contexto del trasplante alogénico y la interacción de los azoles con fármacos inmunosupresores (IS), en ficha técnica puede contraindicarse la administración de ambos fármacos al mismo tiempo, pero con un buen manejo de los inmunosupresores y un ajuste de dosis adecuado, se pueden coadministrar los antifúngicos e IS. En la siguiente tabla modificada (61) por la experiencia clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, se detalla cómo hay que reducir la dosis de inmunosupresores en función del antifúngico seleccionado.

	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus
Fluconazol (>150 mg/día)	50 %	25 %	50 %
Itraconazol	50-60%	50-60%	Ningún dato
Posaconazol	25 %	70 %	90 %
Voriconazol	50 %	70 %	90 %
Isavuconazol	50 %	Ningún dato	50 %

Entre los fármacos que con mayor frecuencia se han asociado a la prolongación del intervalo QT están los antiarrítmicos. No obstante, también lo producen algunos antipsicóticos, antidepresivos, antibióticos, antivirales, antimicóticos y antieméticos, entre otros. El Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) de la Universidad de Arizona de EE.UU. dispone de la web <https://crediblemeds.org/>. Se trata de una web en la que se encuentran disponibles dos listados de fármacos: uno de fármacos asociados a prolongación del intervalo QT y/o aparición de TdP (torsade de pointes); y otro de fármacos a evitar en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Fármacos con riesgo condicional (C) – Listado AZCERT		
<b>DIGESTIVO</b> Esomeprazol Lansoprazol Loperamida Metoclopramida Omeprazol Pantoprazol	<b>ANTIPARASITARIOS</b> Hidroxicloroquina  <b>ANTINFECCIOSOS</b> <i>Antimicóticos</i> Amfotericina B Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol <i>Antivirales</i> Amantadina Atazanavir Ritonavir <i>Otros</i> Bendroflumetiazida Ivabradina Ranolazina	<b>SISTEMA NERVIOSO</b> <i>Antidepresivos</i> Amitriptilina Doxepina Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Trazodona <i>Antipsicóticos</i> Amisulprida Olanzapina Quetiapina Ziprasidona <i>Otros</i> Galantamina Hidroxicina
<b>CARDIOVASCULAR</b> <i>Diuréticos</i> Furosemida Hidroclorotiazida Indapamida Torasemida <i>Otros</i> Bendroflumetiazida Ivabradina Ranolazina	<b>RESPIRATORIO</b> Difenhidramina	<b>GÉNITOURINARIO</b> Solifenacina

Con la incorporación de nuevas moléculas en el tratamiento de las neoplasias hematológicas, se han publicado unas recomendaciones en cuanto al ajuste de los diferentes tratamientos debido a las interacciones con los triazoles por su metabolismo con las isoenzimas del sistema microsomal CYP450 (62). Recientemente se han publicado unas recomendaciones nacionales del tratamiento con antifúngicos y las nuevas moléculas dirigidas en el tratamiento de las neoplasias hematológicas (Tabla 16) (63).

Fármaco	Recomendaciones	Grado
<b>Inhibidores BCL-2</b>		
Venetoclax	Inhibidores fuertes de CYP3A4: contraindicado en la fase de aumento, después reducir la dosis de venetoclax al menos en un 75%; si el riesgo de lisis tumoral es bajo, se puede considerar una dosis reducida de venetoclax (reducción del 75% de la dosis a un 25% de la dosis estándar) durante la fase de aumento.	D
Venetoclax	Inhibidores moderados de CYP3A4: reducir la dosis en la fase de aumento en un 50%, después reducir la dosis de venetoclax al menos en un 50%.	D
<b>Inhibidores de cinasas</b>		
Idelalisib	Inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4: no se recomienda ajustar la dosis. B.	B
Ibrutinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir la dosis a 140 mg una vez al día para malignidades de células B y a 280 mg una vez al día para enfermedad injerto-contrareceptor.	D
Ibrutinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: reducir la dosis a 280 mg una vez al día para malignidades de células B y a 420 mg una vez al día para enfermedad injerto-contrareceptor	D
Ruxolitinib	Inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 en dosis altas (fluconazol >400 mg): reducir la dosis en un 75%.	D
Ruxolitinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 en dosis bajas (fluconazol 200 mg): reducir la dosis en un 50%. D	D
Ruxolitinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no se requieren modificaciones en la dosis, monitorizar la toxicidad.	C
Nilotinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir la dosis a 300 mg una vez al día en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente a ITK, y a 200 mg una vez al día en pacientes con leucemia mieloide crónica de fase crónica, positiva para el cromosoma Filadelfia recién diagnosticada.	D
Nilotinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no se requieren modificaciones en la dosis, monitorizar la toxicidad.	C
Ponatinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir la dosis a 30 mg una vez al día.	D
Ponatinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no se requieren modificaciones en la dosis, monitorizar la toxicidad.	C
Imatinib	Inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4: no se recomienda un ajuste previo de la dosis, ya que el rango terapéutico es relativamente alto; monitorizar la toxicidad	C
Bosutinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: evitar combinación	X
Bosutinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: reducir dosis al menos en un 50%	C
Zanabrutinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir dosis a 80 mg una vez al día, interrumpir en caso de reacciones adversas	D
Zanabrutinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: reducir dosis a 80 mg dos veces al día	D
Acalabrutinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir dosis a 100 mg una vez al día	D
Acalabrutinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad	C
Duvelisib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir dosis a 15 mg dos veces al día	D
Duvelisib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad C	C
<b>Inhibidores FLT3</b>		
Midostaurina	Inhibidores fuertes de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad	D
Midostaurina	Inhibidores moderados de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad	C
Gilteritinib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir dosis a 60 mg una vez al día	D
Gilteritinib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad	C
Sorafenib	Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4: no hay interacciones clínicamente significativas	A
<b>Inhibidores IDH1 e IDH2</b>		
Ivosidenib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: reducir dosis a 250 mg una vez al día; riesgo de prolongación del QTc	D
Ivosidenib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad	C
Ensaídenib	Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4: no hay interacciones clínicamente significativas	A
<b>Otros fármacos</b>		
Glasdegib	Inhibidores fuertes de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorear toxicidad; riesgo de prolongación del QTc*	C
Glasdegib	Inhibidores moderados de CYP3A4: no hay modificaciones en la dosis, monitorizar toxicidad	C
Azacitidina	Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4: no hay interacciones clínicamente significativas	A
Decitabina	Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4: no hay interacciones clínicamente significativas	AS

Tabla 16. Recomendaciones de ajuste de nuevos fármacos e interacción con triazoles. Adaptación de Brüggemann et al. (62)

## 10. TABLAS RESUMEN DEL PROTOCOLO DE IFI

### 10.1. Criterios de IFI probada (JP Donnelly and EORTC, CID, 2020; 71: 1367-1376)

**Demostración microscópica de hifas o levaduras** junto a lesiones tisulares sobre muestras histo o citológicas de **punciones y/o biopsias** de tejido estéril (no admitido sobre mucosas para levaduras). Para ***P jirovecii*** sirve la demostración por métodos convencionales y/o **inmunofluorescencia**

**Cultivo** procedente de **muestra de área estéril** con datos radiológicos o clínicos que se corresponden con infección (no se contempla LBA, esputo, aspirado de senos faciales o mastoides y orina)

**Hemocultivo** positivo para ***Candida sp* y otras levaduras** (*Cryptococcus*, *Trichosporum...*) y para algún hongo filamentosos como ***Fusarium sp***

**PCR** sobre muestra parafinada donde se ha detectado presencia de hongo

La única prueba serológica que se considera criterio de IFI probada es la presencia de **Ag criptocócico** en sangre o LCR

### 10.2. Factores de riesgo/criterios del huésped (JP Donnelly and EORTC, CID, 2020; 71: 1367-1376)

Aspergilosis	Candidiasis
<500 PMN/ $\mu$ L más de 10 días relacionado temporalmente con el comienzo de IFI	<500 PMN/ $\mu$ L más de 10 días relacionado temporalmente con el comienzo de IFI
Neoplasia hematológica o receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas o receptor de trasplante de órgano sólido	Neoplasia hematológica o receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas o receptor de trasplante de órgano sólido
Uso de corticosteroides (>0,3 mg/Kg) por más de 3 semanas en los últimos 60 días (se excluye aspergilosis pulmonar alérgica)	Uso de corticosteroides (>0,3 mg/Kg) por más de 3 semanas en los últimos 60 días (se excluye aspergilosis pulmonar alérgica)
Uso de inmunosupresores de linfocito T en los últimos 90 días: inhibidores de la calcineurina, bloqueadores TNF, Ac monoclonales específicos contra linfocitos, análogos de purinas	Uso de inmunosupresores de linfocito T en los últimos 90 días: inhibidores de la calcineurina, bloqueadores TNF, Ac monoclonales específicos contra linfocitos, análogos de purinas
Inmunodeficiencias hereditarias graves como enfermedad granulomatosa crónica, déficit de STAT3, inmunodeficiencia variable grave	Inmunodeficiencias hereditarias graves como enfermedad granulomatosa crónica, déficit de STAT3, déficit CARD9, ganancia de función STAT1 inmunodeficiencia variable grave
EICH agudo grado III o IV con fracaso a primera línea con corticoides	EICH agudo grado III o IV con fracaso a primera línea con corticoides
Inhibidores de tirosin-kinasa de bruton	

10.3. Indicación de pruebas microbiológicas adaptadas a recomendaciones basadas en la evidencia

<b>Cultivo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es el estándar para diagnóstico microbiológico de IFI</li> <li>- Criterio microbiológico básico para el diagnóstico de IFI (EORTC, 2020)</li> <li>- <b>Maldi-TOF</b> es una herramienta microbiológica para adelantar los tiempos de identificación de hongos en cultivos</li> </ul>
<b>Antígeno galactomanano (AGA)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Se recomiendan</b> el uso de <b>AGA (ELISA)</b> para el diagnóstico de AI en suero y LBA (Guías nacionales e internacionales)</li> <li>- <b>No se recomiendan</b> el uso como prueba de diagnóstico anticipatorio si profilaxis frente a hongos filamentosos (o se recomienda si no se utiliza profilaxis frente a dichos hongos). Guías nacionales e internacionales</li> <li>- <b>AGA (ELISA)</b> es considera criterio microbiológico de aspergilosis en suero y LBA, siguiendo determinados puntos de corte (EORTC, 2020)</li> <li>- Otras técnicas de detección AGA distintas a ELISA (<b>Latera Flow assay, CLIA</b>) cada vez más utilizadas, pero no validados en guías ni en agencias reguladoras</li> </ul>
<b>1,3 Beta-D-glucano sérico (BDG)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>No recomendado</b> (guías nacionales), <b>recomendación moderada, BII</b> (guías europeas)</li> <li>- <b>No incluido como test diagnóstico de aspergilosis</b> (EORTC)</li> <li>- Considerado evidencia micológica en diagnóstico de Candidiasis si prueba &gt;80 pg/mL (x2 veces) (EORTC, 2020)</li> <li>- No extendido en nuestra comunidad</li> </ul>
<b>PCR</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test diagnóstico útil para diagnóstico de IFI dirigido pero pendiente de estandarización (<b>AII</b>). Guía Nacional</li> <li>- Recomendación moderada (<b>BII</b>) para diagnóstico de AI, sobre todo asociado a AGA o duplicada la positividad (guías internacionales)</li> <li>- Recomendación <b>AII</b> para PCR panfúngica en tejidos para identificar especie (Guías internacionales)</li> <li>- PCR se considera una prueba diagnóstica sólida para el diagnóstico de Aspergilosis (EORTC, 2020)</li> </ul>
<b>T2Candida</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Recomendado como evidencia micológica para la infección de Candidiasis</b> (EORTC, 2020)</li> <li>- No utilizado en nuestro entorno</li> </ul>

10.4. Pruebas diagnósticas específicas para cada familia de hongos.

	Tinción y Cultivo	Métodos no basados en cultivo						
		I,3,B-D Glucano (BDG) Fungitell®	Manano / antimano Pared celr (Ag/Ac)	Ag cryptocococico SUERO Y LCR	Galactomanano (AGA) SUERO/LBA	PCR multiplex HEMOCULTIVO + ó incubado 12h	T2 Candida **SANGRE TOTAL	PCR/Secuenciación *** PCR/ESI-MS (Panfungal diagnostic systems) LBA/SUERO
<b>INFECCIÓN</b>		Panfúngico (marcador pared celr) SUERO	SUERO y OTRAS					
<b>Candidiasis</b>	HEMOCULTIVO Maldi-Tof®	Fungitell®	VPN alto VPP bajo	NO	NO	S: 61-95% E: 92-99%	S: 88-94% E: 93-95% VPN>99%	Si
<b>Candidiasis por C.auris</b>	HEMOCULTIVO -Placas cromogénicas, -Maldi-Tof®	Baja la sensibilidad	--	NO	NO	S: 61-95% E: 92-99%	Pendiente de inclusión	Si
<b>Aspergilosis</b>	-Elevado riesgo contaminación -Baja S y VPN	-Baja E -Muchos falsos pos.	NO	NO	ELISA(Platelia® Aspergillus) IC (Lateral Flow) CLIA (Vircell®)	NO	NO	BAL Identificación de resistencias
<b>Cryptococcosis</b>	Patrón de referencia	NO	NO	Si, S > 90%	NO	S: 93%	NO	Si
<b>Mucormicosis</b>	Lento	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Si

## 10.5. Recomendaciones de pruebas diagnósticas para la detección de hongos

Prueba	Etiología	Valor diagnóstico	Limitaciones	Recomendaciones/Guías
<b>Cultivos</b>	Cualquier hongo (levaduras y <i>Fusarium</i> en sangre /casi todos los filamentosos en otros tejidos)	Sensibilidad baja y diferente según grupo, especie y muestra	Tiempo de respuesta elevado Necesidad de infección activa (tarde para tratamiento a veces)	-Es el estándar para diagnóstico microbiológico de IFI en cualquier guía  -EORTC indica como criterio microbiológico básico para el diagnóstico de IFI probada
<b>MALDI-TOF<sup>o</sup></b>	Directamente de frasco de cultivo	Sensibilidad muy elevada	Acelera tiempos de identificación, no detecta infecciones polifúngicas, solo estandarizado en levaduras	
<b>Ag Manano/Ac antimanano Anti micelio (CAGTA)</b>	<i>Candida spp</i> No clasifica especie	VPN: 95% (Ag/Ac) Sensibilidad: 84% Especificidad: 95%	-Elevada incidencia de Ac antimanano en sanos  -No clasifica especie -Falsos positivos si bacteriemia o tratamiento con aciclovir o valaciclovir -Incapacidad de crear Ac en inmunodeprimidos	- No recomendado en guías actualizadas nacionales - BIII para candidiasis hepatoesplénica y CIII para candidemia (ECL2, 2012) -No clasificado por la EORTC para diagnóstico
<b>Suero (Platelia<sup>o</sup> Candida Ag/Ac)</b>				
<b>1,3 β-D Glucano (BDG)</b>	Panfúngico ( <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>P jirovecii</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Trichosporum</i> , <i>Saccaromyces</i> )  No: Mucorales, <i>Cryptococcus</i> , <i>Blastoschizomyces</i>	Sensibilidad/ Especificidad: 80% (mejor con dos test +)  VPP muy bajo	-Coste elevado (necesita agrupar >20 test para ser más rentable)  -Falsos positivos muy frecuentes: Igs, albumina, ATB, hemodiálisis, mucositis, infecciones, etc	-Guía nacional: No recomienda -Guías internacionales: ECL y guía Europea, recomendación BII -EORTC: no incluye test para diagnóstico de aspergilosis, pero sí considera evidencia micológica para diagnóstico de Candidiasis si prueba >80 pg/mL (x2 veces)
<b>Suero (Fungitell<sup>o</sup>) LBA y LCR</b>				
<b>Galactomanano (AGA)</b>	<i>Aspergillus spp</i>	El poder diagnóstico se incrementa con duplicidad de positivo. Distintos valores según punto de corte y muestra LBA >suero	Para incrementar la rentabilidad económica y rapidez se deben hacer un elevado número de test (menos rentable en LBA y centros de menor incidencia) (ELISA)	-Guías nacionales e internacionales recomiendan el uso de AGA (ELISA) para el diagnóstico de AI, pero no recomiendan el uso como test de screening si profilaxis con triazoles -EORTC tiene a AGA (ELISA) como criterio microbiológico AI (ptos corte)
<b>Suero, LBA Otros: esputo, orina, LCR</b>	<i>Penicillium</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Hystoplasma</i>			
<b>Platelia<sup>o</sup> Aspergillus ELISA</b>	Idem	Idem	Más rápidos y económicos, monotest, pero menos estandarizado y usado	-No referencia específica de estos test recomendación EORTC, guías
<b>IC. Aspergillus GM LFA (IMMY) CLIA (Vircell)</b>				
<b>PCR</b>	<i>Aspergillus spp +/- resistencias</i>	VPN alto pero VPP bajo (no distingue infección de colonización)  Mejora el poder diagnóstico si se combina con otras pruebas (p.e. AGA) o se duplica la positividad	No distingue de colonización  Precisa de cultivos positivo o incubación al menos de 12h (tiempo no acorde a la gravedad de los casos) Habría que adaptarse a la epidemiología (p.e. ampliar a <i>C auris</i> )	-Guías nacionales: pendiente de estandarización (AII) para diagnóstico IFI dirigido -Guías internacionales: BII para diagnóstico sobre todo asociado a AGA o duplicada la positividad. AII para PCR panfúngica en biopsias para identificar especie (Australiana).  EORTC: considera PCR como una prueba diagnóstica sólida para el diagnóstico de Aspergilosis
<b>Aspergillus spp: Fungiplex<sup>o</sup> (Renishaw) Septifast<sup>o</sup> (Roche)</b>				
<b>Aspergillus y mutación de resist.: AsperGenius<sup>o</sup> (PathoNostics) Histología: MycoGenie<sup>o</sup> (Ademtech)</b>				
<b>Multiplex (G+/G-/resist /Candida): FilmArray (FABioFire)</b>	G+/G-/ <i>Candida spp</i> /resistencia a ATB	Sensibilidad >95% para <i>Candida spp</i>	Centro de referencia	
<b>T2 Resonancia Magnética Candida (T2Candida)</b>	<i>Candida spp</i> e identifica especies <i>C auris</i> en proceso	Sensibilidad y especificidad elevadas	Coste elevado No muy extendida: centros de referencia.	EORTC lo recomienda como evidencia micológica para la infección de Candidiasis

**10.6. Aspergilosis. Criterios clínicos de aspergilosis invasiva probable** (JP Donnelly and EORTC, CID, 2020; 71: 1367-1376)

<p><b>Aspergilosis pulmonar</b></p> <p><b>Otras enfermedades de hongo filamentoso pulmonar</b></p> <p><b>Traqueo-bronquitis</b></p>	<p>La presencia de 1 de los 3 signos siguientes en TAC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo</li> <li>- Signo aire-creciente</li> <li>- Cavidad</li> </ul> <p>- Consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobular</p> <p>- Signo de halo inverso</p> <p>- Ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara visto en el análisis broncoscópico.</p>
<p><b>Infección seno-nasal</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor agudo localizado (incluyendo dolor que irradia al ojo)</li> <li>- Úlcera nasal con escara negra</li> <li>- Extensión del seno paranasal a través de las barreras óseas, incluyendo en la órbita</li> </ul>
<p><b>Infección en el SNC</b></p>	<p>1 de los 2 signos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesiones focales en la imagen</li> <li>- Inflamación meníngea en la RM o CT</li> </ul>

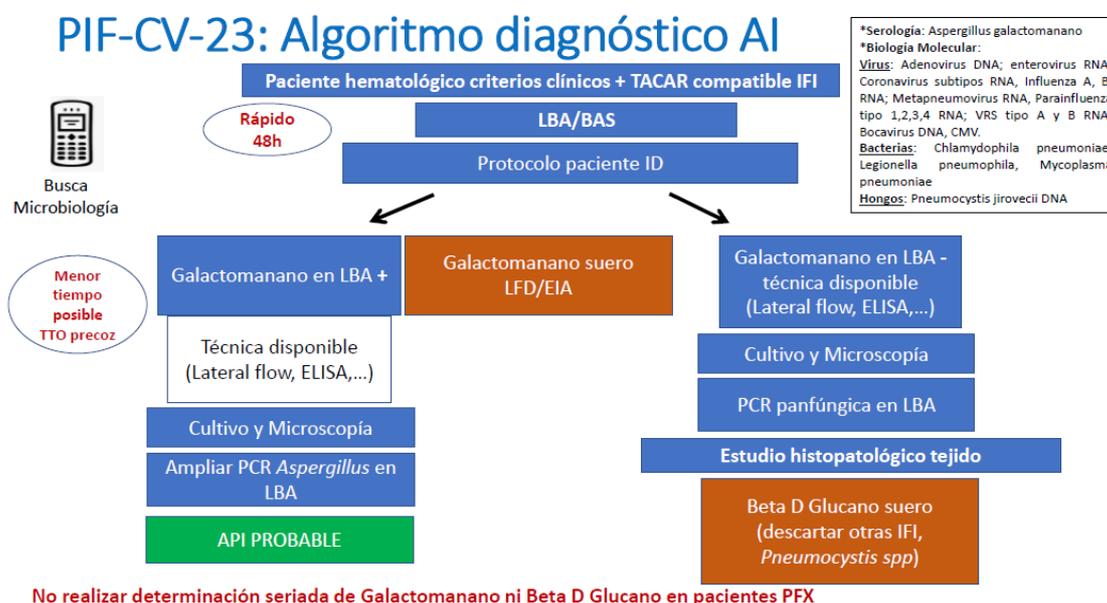
**10.7. Aspergilosis. Criterios microbiológicos de aspergilosis invasiva probable** (JP Donnelly and EORTC, CID, 2020; 71: 1367-1376)

<p><b>Criterios microbiológicos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualquier hongo filamentoso, por ejemplo, especies de <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium</i> o <i>Mucorales</i> recuperados por cultivo de esputo, BAL, cepillo bronquial o aspirado</li> <li>- Detección microscópica de elementos fúngicos en esputo, BAL, cepillo bronquial, o aspirado indicando la presencia de un hongo filamentoso.</li> </ul> <p><b>Traqueo-bronquitis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Aspergillus</i> recuperado por cultivo de BAL o cepillo bronquial</li> <li>- Detección microscópica de elementos fúngicos en BAL o cepillo bronquial, indicando la presencia de un hongo filamentoso.</li> </ul> <p><b>Enfermedades sino-nasales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hongo filamentoso recuperado por cultivo de muestras de aspirado sinusal</li> <li>- Detección microscópica de elementos fúngicos en muestras de aspirado sinusal indicando la presencia de un hongo filamentoso</li> </ul>
<p><b>Antígeno galactomanano</b> Antígeno detectado en plasma, suero, LBA o LCR Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suero o plasma individuales: <math>\geq 1.0</math></li> <li>- Fluido LBA: <math>\geq 1.0</math></li> <li>- Suero o plasma individuales: <math>\geq 0.7</math> y fluido LBA <math>\geq 0.8</math></li> <li>- LCR: <math>\geq 1.0</math></li> </ul>	<p><b>Aspergillus PCR</b> Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasma, suero o sangre completa 2 o más pruebas de PCR consecutivas positivas</li> <li>- LBA fluido 2 o más pruebas de PCR duplicadas positivas</li> <li>- Al menos 1 prueba de PCR positiva en plasma, suero o sangre completa y 1 PCR prueba positiva en fluido LBA</li> </ul> <p>Especies de <i>Aspergillus</i> recuperadas por cultivo de esputo, LBA, cepillo bronquial, o aspirado</p>

10.8. Tratamiento de la aspergilosis invasiva

<b>Primera línea</b>	<b>No profilaxis con azoles contra <i>Aspergillus sp</i></b> <b>VORICONAZOL:</b> 6 mg/Kg/iv/12h (1º día) seguido de 4 mg/Kg/iv/12h durante, al menos, 7 días y, posteriormente, pasar a 200 mg/vo/12h. <b>ISAVUCONAZOL:</b> 200mg vo ó iv/8h/x6 dosis y mantenimiento 200mg/24h
	<b>Profilaxis con azoles contra <i>Aspergillus sp</i></b> Durante el ingreso: <b>Anfotericina B liposomal</b> 3-5 mg/Kg /iv/día durante 14 días Al alta: <b>a) Anfotericina B liposomal</b> 3 mg/Kg/iv/3vecesxsemana <b>b) VORICONAZOL</b> 6 mg/Kg/vo/12h (1º día) seguido de 4 mg/Kg/vo/12h o <b>ISAVUCONAZOL</b> 200 mg vo ó iv 8h/x6 dosis y mantenimiento 200 mg/24h.
<b>Segunda línea</b>	- Efectuar siempre antifungigrama - Cambiar de familia de antifúngico - No existen recomendaciones potentes (BII o superior) por falta de evidencias - Resultados conflictivos en los estudios sobre combinación de antifúngicos
<b>Tratamiento combinado</b>	- En primera línea no hay recomendaciones, aunque según ECILó una recomendación CIII para la combinación de voriconazol y anidulafungina - En tratamiento de rescate, se recomienda de forma débil CIII la adición de otro fármaco antifúngica de distinta familia al antifúngico inicial fallido
<b>Aspergilosis extrapulmonar</b>	<b>SNC</b> - Voriconazol fármaco de elección (AIII) - Anfotericina B primera alternativa - Posaconazol superior a caspofungina (CIII) - Terapia combinada con recomendación débil (CIII): voriconazol+anfotericina B - Tratamiento quirúrgica adyuvante si es posible
	<b>Otras localizaciones</b> - Terapia antifúngica + cirugía adyuvante (AIII) - Hay opciones de tratamiento intravítreo con voriconazol o ambisome
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	- Lesión en contigüidad de un gran vaso - Infección extraganglionar, incluyendo SNC (individualizado) - Lesión pulmonar única con caverna (mejor arteriografía con embolización)

10.9. Algoritmo diagnóstico de IFI pulmonar



**10.10. Candidiasis invasiva probable: Criterios clínicos y microbiológicos** (JP Donnelly and EORTC, CID, 2020; 71: 1367-1376)

<b>Criterios clínicos</b>	<p>Al menos una de las siguientes dos entidades patológicas tras un episodio de candidemia en &lt;2 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Exudados retinianos progresivos u opacidades vítreas en examen oftalmológico</li> <li>- Lesiones/abscesos en hígado o bazo (ojo de buey) en TAC abdominal o de cerebro, o refuerzo meníngeo</li> </ul>
<b>Criterios microbiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,3 B-D glucano &gt;80 pg/µL en dos determinaciones consecutivas (Fungitell®)</li> <li>- Positividad de T2 Candida RM</li> </ul>

**10.11. Tratamiento de la candidiasis**

<b>Candidiasis mucosa</b>	<b>Candidiasis orofaríngea</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nistatina o clotrimazol tópico</li> <li>- Fluconazol 100-200 mg/24h vo ó iv</li> </ul>
<b>Candidiasis sistémica</b>	<b>Candidiasis esofágica</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazol <b>200-400</b> mg/24h</li> <li>- En pacientes con Fluconazol en profilaxis previa, no respuesta o especies resistentes (<i>C krusei</i>, <i>C glabrata</i>): <b>Anfotericina B o equinocandina</b></li> </ul>
<b>Candidiasis sistémica</b>	<b>Consideraciones previas</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico precoz</li> <li>- Búsqueda de foco y eliminarlo si es posible (sonda, catéter, etc)</li> <li>- Inicio rápido de tratamiento</li> </ul>
	<b><i>C albicans</i>, <i>C parapsilosis</i>, <i>C tropicalis</i></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de primera línea: Equinocandinas</li> <li>- Tratamiento de rescate:</li> <li>- Tratamiento desescalada: Fluconazol</li> </ul>
	<b><i>C krusei</i>, <i>C glabrata</i></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de primera línea: Equinocandinas</li> <li>- Tratamiento de rescate:</li> <li>- Tratamiento desescalada: Fluconazol</li> </ul>
<b><i>C auris</i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de primera línea: Equinocandinas</li> <li>- Tratamiento de rescate:</li> <li>- Tratamiento desescalada: Fluconazol</li> </ul>	
<b>Consideraciones terapéuticas generales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede consolidar tratamiento con tratamiento v.o. adecuado</li> <li>- Mantener tratamiento al menos 15 días desde último hemocultivo</li> <li>- Recomendación de examen oftalmológico y ecocardiografía si riesgo de endocarditis (sobre todo si candidemia persistente)</li> <li>- En casos de candidiasis crónica mantener tratamiento hasta calcificación de lesiones y añadir corticoides si síndrome inflamatorio (fiebre persistente...)</li> <li>- La retirada precoz de catéteres centrales no siempre está recomendado</li> </ul>	

## 10.12. Otras infecciones fúngicas invasivas

	Mucorales ( <i>Lichtheimia</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Cunninghamella</i> )	<i>Fusarium</i> ( <i>F. Solani</i> , <i>F. oxysporum</i> )	Lomentosporiosis ( <i>Scedosporium</i> <i>prolificans</i> )	Scedosporiosis ( <i>Sced boydii</i> y <i>S. apiospermum</i> )	<i>Cryptococcus</i> ( <i>C. Neoformans</i> )	<i>P. jirovecii</i>
Epidemiología	Ubicuo (suelo, comida)	Suelo, planta, aguas	Suelo y agua, climas áridos como España	Suelo, agua estancada, plantas	Tierra y deposiciones de aves	Ubicuo, hombre (reserv)
Contaminación	Inhalación esporas, piel y mucosas	Piel, heridas Respiratorio	Pulmón, senos nasales Heridas cutáneas	Inhalación, aspiración de aguas, heridas	Inhalación	Inhalación de quistes Trasplacent.?
Formas clínicas	Rino-sinusal, pulmón (halo invertido, >10 nódulos), piel, GI, cutáneo	Fiebre y hemo+ Formas cutáneas Neumonía	Neumonía SNC, afectación piel y corazón	Neumonía Afect SNC Cutánea	Meningo-encefalitis Fungemia Otras: cutánea, ocular, artritis neumonía	Neumonía intersticial
Factores predisponentes	Neutropenia, diabetes, leucemias, TPH, TOS, cirugía, heridas	Leucemias agudas, TPH, Ibrutinib	Neutropenia Enfermedad hematológica	Neoplasias hematológicas TPH	Neopl. Hematológicas TPH	CD4<200 o linfopenia <500 Corticoides > 2 semanas
Diagnóstico	Radiología, biopsia y cultivo, MALDI-TOF o molecular (PCR)	Hemocultivo y biopsia cutánea AGA y BDG pueden ser positivos y MALDI-TOF puede identificar	Hemocultivo y biopsia Líquidos estériles	Aislamiento en tejidos, líquido estéril o sangre	Aislamiento en sangre o LCR Detección de antígenos capsular en suero	Observación directa, IFD PCR esputo Beta2 glucano en suero
Tratamiento	Ambisome a dosis altas +/- isavuconazol o posaconazol Cirugía adyuv.	Ambisome o voriconazol Asociaciones Retirar catéter, Cirugía adyuv.	Multirresistente Voriconazol + terbinafina Desbridamiento quirúrgico	Voriconazol Terbinafina, candina o Ambisome asociado	Anfotecina B + Flucitosisina o fluconazol	Cotrimoxazol a dosis altas ≥15 días Corticoides si neumonía grave

10.13. Tabla de fármacos antifúngicos, características, dosificación.

Fármaco	Dosis	Ajuste FR	Ajuste FH	Comentarios
<b>Azoles</b>				
Fluconazol	100-800 mg iv/vo	HD: tras diálisis dosis completa	No	No activo frente a <i>C. glabrata</i> o <i>krusei</i> . No activo frente mohos
Itraconazol	-IV: 200 mg/12h x3d, seguido 200 mg/d -VO: 200 mg/8h x3d, seguido 200 mg/24h	<10: 100 mg/12h HD: iv contra-indicado	Child-Pugh C: precaución	-Activo frente levaduras y mohos -No dar si disfunción sistólica -Precaución VO si IBP
Voriconazol	6 mg/Kg iv cada 12h x 2 dosis, luego 4 mg/Kg iv x 2 dosis, luego 200mg/12h vo	<50: evitar via iv HD: solo VO	Child-Pugh C: evitar Child-Pugh B: dosis mto a la 1/2	-Activo frente levaduras y filamentosos, no a zygomycetos -Interacciones frecuentes -Toxicidad hepática y visual
Posaconazol	300 mg/12h vo primer día, luego 300 mg/día	No	No	-Actividad frente a levaduras y mohos. En profilaxis o 2ª línea -Tomar con alimentos, grasas preferentemente -Interacciones frecuentes
Isavuconazol	200 mg vo o iv/8h x2d, seguido de 200 mg/día	No	Child-Pugh C: evitar si se puede Child-Pugh B: dosis mto a la 1/2	-Actividad frente levaduras y mohos -No aprobado en profilaxis -Interacciones quizás menores
<b>Polienos</b>				
Anfotericina B deoxicolato	0,5-1,5 mg/kg iv/día vía inhalatoria, intravitreo	Desuso	Desuso	Desuso. Sustituido por las otras formulaciones
Anfotericina complejo lipido (Abelcet)	3-5mg/kg/día iv	No	No	-Actividad de amplio espectro antifúngico -Toxicidad renal, infusional y perdida de electrolitos menor
Anfotericina B liposomal (Ambisome)	3-5mg/kg/día iv (hasta 7-10 mg/Kg/día en mucorales)	HD: 3 mg/Kg después de sesión	No	-Actividad de amplio espectro antifúngico -Toxicidad renal, infusional y perdida de electrolitos menor
<b>Equinocandinas</b>				
Caspofungina	70 mg/Kg iv primer día seguido de 50 mg/día iv (o 70 mg iv/d si >80 Kg)	No	Child-Pugh C: evitar Child-Pugh B: dosis mto 35 mg/día	-Actividad frente levaduras y mohos. Mucorales resistentes -Buen perfil de seguridad -No vía oral
Micafungina	100-150 mg/día (50 mg iv/d si profilaxis)	No	Child-Pugh C: No datos	-Actividad frente levaduras y mohos. Mucorales resistentes -Buen perfil de seguridad. No v.o
Anidulafungina	200 mg iv/en 3 horas el 1º día, luego 100 mg/d	No	No	Actividad frente levaduras y mohos. Mucorales resistentes -Buen perfil de seguridad, no metabolización hepática. No v.o
<b>Otros antifúngicos</b>				
Flucitosina	25 mg/Kg/6h vo o iv	-20-40: 37,5 mg/Kg/12h 10-20: 7,5mg/Kg/d <10: 37,5 g/Kg/2d	No	-Activo frente levaduras, incluyendo <i>Cryptococcus</i> , menos <i>aspergillus</i> y no mucorales -Mielodepresión (22%), necesita ajuste niveles
Terbinafina	250 – 500 mg/12-24h vo	-<50: 125 mg/24h	Child-Pugh C: 125 mg/d	-Activo frente a levaduras, mohos y hongos resistentes, no a mucorales -Actividad sinérgica con otros antifúngicos para asociación -Vigilar función hepática
Ciclopirox olamina	Tópico cutáneo 1c/12h	No	No	-Activo frente a levaduras y algunos mohos. Solo vía tópica

## 10.14. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los azoles

Características	Isavuconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Fluconazol
<b>Formulaciones</b>	IV - VO	IV - VO	VO	VO	IV - VO
<b>Biodisponibilidad</b>	Muy alta	>95%	30% caps 50% solución	No aplicable	95%
<b>Unión a proteínas</b>	98%	58%	>99%	99%	10%
<b>Efecto de alimentos</b>	No	Efecto negativo	Efecto+ caps Efecto- soluc.	Efecto positivo	Efecto negativo
<b>Volumen distribución</b>	Alto	Alto	Muy alto	Alto	Bajo
<b>Paso a SNC</b>	Bajo en LCR, alto en cerebro	Alto (>50%)	Bajo (<10%)	Bajo	Alto (>60%)
<b>Aclaramiento</b>	Bajo	Alto	Muy alto	Muy alto	Bajo
<b>Vida media (h)</b>	56-104	6-12	24-30	16-35	24-30
<b>Interacciones</b>	Moderada	Alta	Alta	Moderada	Moderada
<b>Uso en insuf hepática</b>	Reducir dosis Evitar si grave	Reducir dosis Evitar si grave	Reducir dosis Evitar si grave	No ajuste Evitar si grave	Reducir dosis Evitar si grave

## 10.15. Sensibilidad a antifúngicos de los distintos hongos patógenos

	Anf B lip	Fluconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol	Candinas
<i>C albicans</i>	++	++	++	++	++	++
<i>C parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+
<i>C tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>C glabrata</i>	++	-/+	-/+	-/+	-/+	++
<i>C krusei</i>	++	-	-	-	+	++
<i>C auris</i>	+	-	-	++	++	+
<i>Asp. fumigatus</i>	++	-	++	++	++	+
<i>Asp. cripticos</i>	++	-	-/+	-	-/+	+
<i>Asp. terreus</i>	-	-	++	++	++	+
<i>Asp. flavus</i>	+	-	++	++	++	+
<i>Mucorales</i>	++	-	-	++	++	-
<i>Fusarium solani</i>	-	-	-/+	-	-/+	-
<i>Fusarium spp</i>	++	-	++	++	++	-
<i>Lomentospora prolificans</i>	-	-	-	-	-/+	-
<i>Cryptococcus</i>	++	++	++	++	++	-

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP. The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):325-7.
- Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente onco-hematológico. *Rev Esp Quimioterap*. 2002; 15 (4): 387-401.
- De La Cámara R. Situación actual de la infección fúngica invasiva en el paciente Hematológico. *Haematologica*. 2003; 88 (supl 3): 3-16.
- Parody R, Martino R. Infecciones fúngicas invasivas en Manual de trasplante hematopoyético y terapia celular, 2022. 6ª Ed. Cap 4.11. P 336.
- Ascioglu S, Rex JH, De Paw B, et al (EORTC and NIAID). 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.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. 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 Jun 15;46(12):1813-21.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376.
- Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*. 2019 Sep;62(9):716-729.
- Wingard JR, Leather HL. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. *Oncology (Williston Park)*. 2001; 15:351.
- Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2022.
- Vazquez L. Antifungal Prophylaxis in Immunocompromised Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Sep 1;8(1):e2016040.
- Cornely OA, Aversa F, Cook P, et al. Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy. *Eur J Haematol*. 2011 Oct;87(4):289-301.
- Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Mar 1;72(suppl\_1):i19-i28.
- Maschmeyer G, Donnelly JP. How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2016 Apr;173(2):179-89.
- Ibáñez-Martínez E, Ruiz-Gaitán A, Pemán-García J. Update on the diagnosis of invasive fungal infection. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Sep;30 Suppl 1:16-21.
- Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher MV. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol*. 2020 May 26;58(6):e01487-19.
- Camp I, Spettel K, Willinger B. Molecular Methods for the Diagnosis of Invasive Candidiasis. *J Fungi (Basel)*. 2020 Jul 6;6(3):101.
- White PL, Price JS, Cordey A, Backx M. Molecular Diagnosis of Yeast Infections. *Curr Fungal Infect Rep*. 2021;15(3):67-80.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.
- Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J, et al. Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation. *Rev Esp Quimioter*. 2020 Feb;33(1):1-10.
- Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Sep;27(9):1230-1241.
- Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018 Apr 25;56(5):e01909-17.
- Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun;47(6):846-54.
- Giacobbe DR, Del Bono V, Viscoli C, Mikulska M. Use of 1,3-β-D-glucan in invasive fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Dec;15(12):1101-1112.
- García-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019 Oct;37(8):535-541.
- Jenks JD, Miceli MH, Prattes J, Mercier T, Hoenigl M. The Aspergillus Lateral Flow Assay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: an Update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2020;14(4):378-383.
- Calero AL, Alonso R, Gadea I, Vega MDM, et al. Comparison of the Performance of Two Galactomannan Detection Tests: Platelia Aspergillus Ag and Aspergillus Galactomannan Ag Virclia Monotest. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0262621.
- Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version: 3.2022. [NCCN.org](http://NCCN.org)
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
- Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J*. 2021 Nov;51 Suppl 7:143-176.
- Kidd SE, Chen SC, Meyer W, Halliday CL. A New Age in Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Disease: Are We Ready? *Front Microbiol*. 2020 Jan 14; 10:2903.
- Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. *J Fungi (Basel)*. 2021 Mar 3;7(3):178.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-444.
- Guía de terapéutica antimicrobiana 2022. J Mensa, A Soriano. Editorial Antares
- Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3380-7.
- Manual de trasplante hematopoyético y terapia celular 2022. Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcárcel.
- Ullmann AJ, Aguado JM. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
- Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Apr 30; 12:1033-1044.
- Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):e149-e162.
- Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun;35(2):435-452.

42. Martín Gomez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro. *Rev Iberoam Micol.* 2021; 38: 91-100.
43. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al., Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19: e405–21.
44. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:828–37.
45. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 12;71(6):1367-1376.
46. Nucci M, Barreiros G, Akiti T, Anaissie E, Nouér SA. Invasive fusariosis in patients with hematologic diseases. *J Fungi.* 2021; 7(10): 1-17.
47. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug;21(8):e246-e257.
48. Thornton CR. Detection of the “Big Five” mold killers of humans: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Scedosporium* and *Mucormycetes* (Internet). 1st edition Vol 110. *Advances in Applied Microbiology.* Elsevier Inc; 2020. 1-61. Available from: <http://Dx.doi.org/10.1016/BS.AAMBS.2019.10.003>
49. Guía terapéutica antimicrobiana. Editorial Antares. J. Mensa 2022
50. Chen SCA, Halliday CL, Hoenigl M, Cornely OA, Meyer W. *Scedosporium* and *Lomentospora* infections: Contemporary microbiological tools for the diagnosis of invasive disease. *J Fungi.* 2021;7(1):1–18.
51. Chen SCA, Perfect J, Colombo AL, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12): e375–86.
52. Mada PK, Jamil RT, Alam MU. *Cryptococcus*. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28613714.
53. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021;22(12):1579–92.
54. Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(6):1603–2
55. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016 Feb 20;387(10020):760-9.
56. Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. *Mycoses.* 2018 Jul;61(7):485-497.
57. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist.* 2013 Oct 22; 6:163-74.
58. García-Vidal C. Opciones terapéuticas actuales en las micosis invasoras y papel terapéutico potencial del isavuconazol. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(4): 192-197.
59. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017; 96: 1775 -92.
60. McManus et al. Antifungal drugs In: Ray SD, editor effects of drug annual: a worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions, vol. 39. Elsevier 2017, p (245-58 (chapter 23))
61. Nielsen et al. Mechanisms and Strategies for Managing Immunosuppressant Drug Interactions with Azole Antifungal Agents. 2012 Vol 3 11.
62. Brüggemann RJ, Verheggen R, Boerrigter E, Stanzani M, Verweij PE, Blijlevens NMA, Lewis RE. Management of drug-drug interactions of targeted therapies for haematological malignancies and triazole antifungal drugs. *Lancet Haematol.* 2022 Jan;9(1):e58-e72.
63. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteyza J, Kwon M, Yáñez L, Aguado JM, Cubillo Gracian A, Solano C, Ruiz Camps I, Fortún J, Salavert Lletí M, Gudiol C, Olave Rubio T, Solano C, García-Vidal C, Rovira Tarrats M, Suárez-Lledó Grande M, González-Sierra P, Dueñas Gutiérrez C. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter.* 2023 Jun;36(3):236-258.



## Agradecimientos

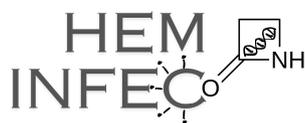
A todos los autores que han contribuido a la preparación de estos materiales.

A los coordinadores de las respectivas guías.

Al editor y maquetador de este ejemplar.

A los patrocinadores (Pfizer®) de esta edición de la Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia.

A la Asociación Valenciana de Hematología y Hemoterapia.



Grupo de trabajo de la **avhh.org**

NIF: G-97783120  
ASOCIACION VALENCIANA DE  
HEMATOLOGIA Y  
HEMOTERAPIA  
**avhh.org** AV. DE LA PLATA, 20  
46013 VALENCIA

## LA REVISTA DE LA AVHH

Rev Val Hematol Hemoter (2024);16

### Número 16

Una publicación periódica de la AVHH  
Valencia, diciembre de 2024

ISSN

2445-1010 (Internet)

2445-1029 (Ed. Impresa)