

# **INFECCIÓ FÚNGICA INVASIVA A PEDIATRIA: INFECCIÓ PER FONGS FILAMENTOSOS**

**Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria**

**(Servei de Pediatria)**

**Unitat de Cures Intensives Pediàtriques**

**Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques**

**Servei de Farmàcia**

**Servei de Microbiologia**

**Unitat de Cirurgia Oncològica Pediàtrica**

**(Servei de Cirurgia Pediàtrica)**

**PROJECTE PROA NEN**

**Edició: febrer de 2019**



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	2 de 37

## INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

### AUTORS:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Valle	T-Figueras	José María	Pediatra col·laborador	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natàlia Ana	Pediatra col·laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Martin	Gómez	Maria Teresa	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Renedo	Miró	Berta	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia
Pujol	Jover	Montserrat	Facultativa especialista	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Balcells	Ramírez	Joan	Cap de secció	Unitat de Cures Intensives Pediàtriques
Alonso	García	Laura	Facultativa especialista	Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtriques
Díaz	De Heredia	Cristina	Cap de secció	Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtriques
Guillen	Burrieza	Gabriela	Facultativa especialista	Unitat de Cirurgia Oncològica. Servei de Cirurgia Pediàtrica
Gallego	Melcón	Soledad	Cap de servei	Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtriques
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>				<b>DATA DOCUMENT</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 3 de 37

### BREU RESUM DEL CONTINGUT:

Aquest document descriu les situacions en les quals un pacient ingressat a les plantes d'hospitalització pediàtrica i a la Unitat de Cures Intensives de Pediatria pot desenvolupar una infecció per fong filamentós i les recomanacions respecte al seu diagnòstic, estudi d'extensió, tractament i profilaxi.

### GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

**Periodicitat prevista de revisió:** cada 3 anys o en cas d'aparició de canvis significatius en el maneig de la malaltia.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	Tots els autors	Juliol de 2018	Actualització de la informació recollida al document.	PSP	Setembre de 2018

### Abreviatures

AI:	aspergilosis invasiva
Alo-TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico
CMI:	concentració mínima inhibidora
CMV:	citomegalovirus
CP:	concentracions plasmàtiques
EICH:	enfermedad injerto contra huésped
GM:	galactomanano
HC:	hemocultivo
ID:	inmunodeficiencias, inmunodeprimido
IFI:	infección fúngica invasiva
IFI-HF:	infección fúngica invasiva por hongo filamentoso
IV:	intravenoso
LBA:	lavado broncoalveolar
LCR:	líquido cefalorraquídeo
PCR:	reacción en cadena de la polimerasa
SNC:	sistema nervioso central
TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos
VO:	vía oral



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	4 de 37

## 1. JUSTIFICACIÓ

En las últimas décadas han aumentado los casos de infección fúngica invasiva (IFI) especialmente entre las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Este hecho se puede explicar por el incremento de pacientes inmunodeprimidos y de su supervivencia gracias a la mejora de los tratamientos médicos y quirúrgicos, el aumento de prescripción de fármacos inmunosupresores para enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, y por la mejora de las técnicas diagnósticas que permiten la detección de más casos de IFI probable o probada. Sin embargo, en los últimos años las medidas preventivas y en especial el uso de profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo está disminuyendo la incidencia de IFI en estos grupos de pacientes. Los episodios de IFI se relacionan también con el incremento de administración de antibioterapia de amplio espectro, con estancias más prolongadas, mayor gasto hospitalario, con más morbimortalidad en general y con importantes repercusiones sociales y profesionales de los pacientes y familiares.

El conocimiento y la optimización de técnicas diagnósticas y terapéuticas, como el avance en la utilización de técnicas de soporte vital, mejoran la supervivencia de estos pacientes.

Dada la elevada morbimortalidad que condicionan estas infecciones y junto a la aparición de nuevos antifúngicos y nuevos estudios, consideramos necesaria la revisión de las guías y recomendaciones nacionales e internacionales actuales, y la discusión y consenso sobre su aplicación en nuestro centro.

A pesar de que la candidiasis invasiva y la candidemia tienen una mayor incidencia, la mortalidad por hongos filamentosos (IFI-HF) es más elevada. Las IFI por hongos levaduriformes se abordan en su protocolo correspondiente ([enlace aquí](#)).

## 2. OBJECTIU

Actualizar las pautas diagnósticas y terapéuticas en el paciente pediátrico (< 18 años) con sospecha de infección fúngica por hongo filamentosos ingresado en nuestro centro.

## 3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona

## 4. ACTIVITATS

### 4.1. Introducció

Las infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos (IFI-HF) son infecciones producidas principalmente por especies de *Aspergillus*, motivo por el cual este protocolo se centra principalmente en la infección por este microorganismo. *A. fumigatus* seguido de *A. flavus* y *A. terreus* son las especies más frecuentemente implicadas. Aunque con menor incidencia, pero un destacado papel como hongos emergentes (hasta un 25% de los casos quirúrgicos en nuestro hospital entre 2000 y 2016); existen



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	5 de 37

también otros hongos filamentosos responsables de IFI-HF, cuyo manejo se resume al final del documento y deberá consensuarse individualmente con los diferentes equipos que realizan este protocolo. El factor de riesgo más determinante es la inmunosupresión, en especial la neutropenia prolongada.

### Definiciones

- **Bola fúngica:** conglomerado aislado de hifas (de *Aspergillus* spp. en el caso de aspergiloma). junto con fibrina, mucosidad y restos celulares dentro de una cavidad pulmonar preexistente o una bronquiectasia.
- **IFI-HF invasiva:** demostración de un HF en cualquier líquido estéril o tejido profundo o parénquima asociado a daño tisular y provocando enfermedad. Se excluyen las infecciones superficiales, la otomicosis, el aspergiloma pulmonar, y las formas alérgicas de aspergilosis (sinusitis aspergilar alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica).
- **IFI-HF diseminada:** IFI-HF con extensión vía hematogena y con afectación de dos o más órganos sin relación de contigüidad.
- **Infección de brecha:** infección fúngica que se desarrolla en un paciente que estaba recibiendo (con finalidad profiláctica o terapéutica) antifúngicos adecuados para dicha infección
- **Tratamiento empírico:** tratamiento de la infección en paciente con sospecha clínica, sin evidencia microbiológica.
- **Tratamiento anticipado:** tratamiento que se inicia basado en resultados de laboratorio (determinación seriada de galactomanano en suero) y/o radiológicos (TC) que indican la existencia de un posible patógeno antes de que haya evidencia clínica de infección, destinado a prevenir su aparición.
- **Tratamiento dirigido:** tratamiento de la infección una vez establecido el diagnóstico en sus distintos grados de certeza.
- **Tratamiento de rescate:** tratamiento de la infección en pacientes que no responden o no toleran el tratamiento inicial.

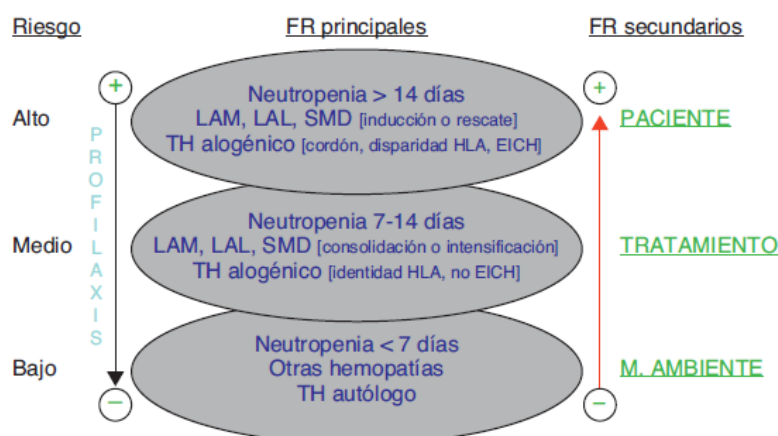


TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 6 de 37

#### 4.2. Factores de riesgo de IFI-HF

- Pacientes receptores de alo-TPH, especialmente aquellos con enfermedad injerto contra huésped (EICH) grave y enfermedad por citomegalovirus (CMV).
- Tratamiento quimioterápico de inducción o de rescate.
- Pacientes con leucemia mieloide o linfoide aguda (LAM, LAL), síndrome mielodisplásico (SMD).
- Neutropenia (<500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) prolongada (mayor de 14 días).
- Tratamiento con corticoides a dosis altas (≥ 2mg/kg) durante > 2 semanas.
- Tratamiento con análogos de purinas o alemtuzumab.
- Depleción de células T.
- Pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS), sobre todo pulmón y corazón, especialmente asociado a inmunosupresión, complicaciones postoperatorias, insuficiencia renal, necesidad de hemodiálisis o infección por CMV.
- Inmunodeficiencias (ID) primarias, como enfermedad granulomatosa crónica o ID combinada grave.

El siguiente esquema (figura 1) extraído del artículo *Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos* de Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I (Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(9):572–9) clasifica de una manera práctica los principales factores de riesgo de IFI-HF en 3 categorías de riesgo.



**Figura 1.** Clasificación del riesgo de AI/IFI-HF. AI: aspergilosis invasora; EICH: enfermedad injerto contra huésped; FR: factores de riesgo; IFI-HF: infección fúngica invasora por hongos filamentosos; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; SMD: síndromes mielodisplásicos de alto riesgo; TH: trasplante hematopoyético. Profilaxis: se refiere a que el paciente esté recibiendo profilaxis eficaz frente a *Aspergillus spp*/hongos filamentosos. (De Barberán et al.<sup>26</sup> y Vallejo y Barberán<sup>27</sup>).

J.C. Vallejo Llamas, I. Ruiz-Camps / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(9):572–579



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	7 de 37

#### 4.3-Profilaxis de la IFI-HF

Existen una serie de medidas que se deberán tener en cuenta en todos los pacientes con riesgo de IFI:

- Seguir las precauciones estándar habituales en todos los pacientes ingresados.
- Seguir las recomendaciones habituales de higiene de manos del personal sanitario.
- Seguir las recomendaciones habituales de aislamiento de los pacientes que lo requieran. El paciente receptor de alo-TPH deberá mantenerse en aislamiento protector, reduciendo la exposición a hongos filamentosos. Las habitaciones deberían ser de uso individual, con presión positiva y filtros HEPA o de flujo laminar.
- En los pacientes de riesgo: prohibir las plantas y flores en la habitación del paciente, evitar la proximidad con ambientes en obras, así como actividades relacionadas con la jardinería y la construcción.
- Uso racional de antibioterapia de amplio espectro.
- Retirada de dispositivos innecesarios.
- Profilaxis farmacológica: puede ser **primaria** (prevención de IFI en los pacientes de alto riesgo) o **secundaria** (en el paciente con una IFI ya tratada en el que se mantiene tratamiento mientras persista la condición de inmunosupresión). En nuestro centro se seguirán las indicaciones de los protocolos específicos ([enlace 1](#) y [enlace 2](#) aquí).



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSÍO</b>		<b>PÀGINES</b>	8 de 37

#### 4.4-Presentación clínica

La infección por *Aspergillus* spp. u otros hongos filamentosos puede tener múltiples manifestaciones, dependiendo del estado inmunitario del paciente, de los factores predisponentes, así como del tiempo de evolución de la enfermedad y de la existencia de complicaciones. Hay que tener presente que, debido a las técnicas de monitorización periódica no es infrecuente que en el momento del debut, el paciente se encuentre asintomático o con manifestaciones inespecíficas como fiebre sin foco. Por ello, deberemos mantener un elevado índice de sospecha.

Las formas cónicas de aspergilosis invasiva (AI) más habituales son la aspergilosis pulmonar invasiva y la aspergilosis rino-sinusal aguda. La primera se presenta con síntomas poco específicos como tos, disnea o fiebre, y en ocasiones con dolor torácico, hemoptisis o neumotórax. En ocasiones se diagnostica como una condensación/nódulo pulmonar en pruebas de imagen en el paciente asintomático. La AI rino-sinusal aguda se presenta con congestión nasal, dolor rino-sinusal u orbitario, cefalea, ceguera, epistaxis, fiebre, tumefacción, proptosis... secundarias a la invasión de la mucosa con extensión hacia estructuras contiguas e incluso el SNC (AI rino-cerebral).

También se puede producir afectación de otros órganos por diseminación hematógica: SNC, riñón, peritoneo, corazón, tracto gastrointestinal, piel, ojo, suprarrenales, hígado, bazo, tiroides, hueso, oído, ganglios linfáticos, etc.





TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	9 de 37

#### 4.5- Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la IFI-HF es difícil, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser muy inespecíficas. A diferencia de los adultos, las manifestaciones radiológicas en pacientes pediátricos son generalmente muy poco específicas y los métodos de laboratorio no tienen la sensibilidad y especificidad deseadas. Así, aunque el diagnóstico definitivo se basa en el cultivo y observación directa de estructuras fúngicas en muestras estériles en un paciente con signos y síntomas compatibles, lo habitual es que se realice combinando la sospecha clínica y los resultados de técnicas complementarias (laboratorio, pruebas de imagen) realizadas en un paciente susceptible de sufrir una IFI-HF.

A continuación se exponen los criterios diagnósticos de IFI-HF según las definiciones del grupo EORTC/MSG (Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group) elaboradas especialmente para ensayos clínicos. Cabe tener en cuenta que la sensibilidad estimada de estos criterios en pediatría es alrededor del 0.76 i la especificidad del 0.86. Añadimos a estos criterios unas anotaciones para su aplicación en la práctica clínica en nuestro centro.

- **IFI-HF probada** (aplicable a cualquier paciente pediátrico):
  - Observación de estructuras compatibles con hongos filamentosos por microscopía directa o histo-patología en muestras estériles diferentes del hemocultivo. Requiere también confirmación histopatológica de evidencia de daño del tejido afecto.
  - Crecimiento de un hongo filamentosos en cultivo de muestras estériles (diferentes del hemocultivo) de una localización donde exista evidencia clínica o radiológica de proceso infeccioso. Se excluye lavado broncoalveolar, senos paranasales y muestras de orina.
  - El crecimiento de un hongo filamentosos en el hemocultivo sólo se considera criterio diagnóstico para IFI-HFs en casos seleccionados, concretamente en infecciones diseminadas por especies de *Fusarium* o especies del complejo *Scedosporium apiospermum*. Excepcionalmente se pueden dar casos de hemocultivo positivo por *A. terreus*. En cualquier otro caso, se deberá plantear que probablemente se trate de una contaminación. Además, requiere que exista una situación compatible con proceso infeccioso para ser considerado válido como criterio diagnóstico.
- **IFI-HF probable:** debe cumplir los siguientes criterios A+B+C (al menos 1 de cada). Categoría aplicable solamente al paciente inmunodeprimido.
  - A. Criterios del paciente:
    - Neutropenia  $<500/\text{mm}^3$  durante  $>10$  días.
    - Receptor de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	10 de 37

- Corticoterapia (mínimo equivalente a 0,3mg/kg/día de prednisona durante >21 días).
- Tratamientos depletos de células T en los últimos 90 días: ciclosporina, antagonistas del TNF- $\alpha$  (infiximab, adalimumab, etanercept), otros anticuerpos antimonoclonales (alemtuzumab) o análogos de nucleósidos.
- Inmunodeficiencia primaria grave que asocie riesgo de IFI-HF (enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada grave).
- B. Criterios clínicos/radiológicos:
  - Infección de tracto respiratorio inferior, excluyendo activamente diagnósticos alternativos:
    - Lesiones compatibles en la TC pulmonar.
  - Traqueobronquitis: úlcera, nódulo, pseudomembranas, placas o escaras observadas en broncoscopia.
  - Infección sinusal:
    - Sinusitis objetivada en TC/RM con uno de los siguientes: dolor localizado (incluyendo irradiación al ojo), úlcera nasal con escara negra, o extensión del seno paranasal con afectación ósea.
  - Lesiones focales o realce meníngeo en pruebas de imagen de SNC.
  - Afectación ocular.
- C. Criterios microbiológicos:
  - Prueba directa (citología, microscopía directa o cultivo) positiva para hongo filamentoso en material no estéril (esputo, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial, aspirado de senos paranasales mediante punción).
  - Prueba indirecta (para diagnóstico de aspergilosis): detección de galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo.
  - Prueba indirecta (para diagnóstico de aspergilosis y otros hongos filamentosos diferentes de mucormicetos o basidiomicetos): detección de  $\beta$ -D-glucano en suero, cuya utilidad, sensibilidad y especificidad no está validada en pediatría. Actualmente no está disponible en nuestro centro.
  - Asimismo, se podría añadir en este apartado la positividad de PCR a *Aspergillus* spp., teniendo en cuenta que ésta NO está incluida en la clasificación actual de la EORTC/MSG por falta de estandarización de la técnica y de validación clínica. Hasta su aceptación por la EORTC/MSG, en nuestro centro consideraremos la PCR positiva como criterio de **IFI-HF** probable (no probada).



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	11 de 37

- **IFI-HF posible:** al menos 1 criterio del paciente (A) y 1 criterio clínico/radiológico (B), sin criterios microbiológicos. Categoría aplicable solamente en el paciente inmunodeprimido susceptible de IFI-HF.
- **Sospecha de IFI:** categoría NO incluida en los criterios diagnósticos del grupo EORTC/MSG. Cabe tener en cuenta que el no cumplimiento de los criterios diagnósticos del grupo EORTC/MSG no significa que no exista IFI, ya que estos criterios están diseñados para estudios clínicos, motivo por el cual añadimos esta categoría. Éste término se podría aplicar en los casos con clínica compatible pero que sólo cumplen 1 criterio de paciente o 1 criterio (C, especialmente galactomanano en suero) o bien a los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, insuficiencia hepática o pacientes ingresados en UCIP con sospecha de IFI-HF clínica, microbiológica o radiológica.

#### 4.6-Estudio diagnóstico y de extensión

Dada la dificultad para el diagnóstico de estos pacientes y la importancia de un diagnóstico adecuado para poder optimizar el tratamiento y seguimiento de estos pacientes, se debe realizar un despistaje exhaustivo y un estudio de extensión en todos los pacientes con sospecha de IFI-HF y en aquellos pacientes con IFI-HF confirmada. Para ello se recomiendan una serie de exploraciones complementarias según las siguientes consideraciones:

#### TÉCNICAS ANALÍTICAS Y MICROBIOLÓGICAS

- **Determinación de antígeno galactomanano en SUERO:**
  - Se trata de una técnica diagnóstica no invasiva de determinación inmunoenzimática para la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus*. Es una prueba relativamente específica para *Aspergillus* spp. aunque esta especificidad puede ser variable por falsos positivos por reacción cruzada con otros antígenos estructuralmente similares cuya presencia se ha descrito en antibióticos betalactámicos (actualmente excepcional, gracias a la mejora en las técnicas de purificación de estos fármacos), leches infantiles, dietas ricas en componentes de origen vegetal, principalmente soja, o, puntualmente, determinados excipientes obtenidos por biosíntesis. También se ha descrito reacción cruzada en pacientes con colonización intestinal por *Bifidobacterium* spp en pacientes afectos con alteraciones de la barrera intestinal como los diagnosticados de EICH crónico, o en pacientes que sufren otras micosis muy infrecuentes en nuestro medio (histoplasmosis, algunos *Fusarium* spp., *Penicillium* spp., *Alternaria* spp., *Paecilomyces* spp. y *Cryptococcus* spp).
  - Indicado para el diagnóstico en todos los casos de sospecha de IFI-HF, aunque la sensibilidad y especificidad en paciente no neutropénico es menor.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 12 de 37

- Indicado también como cribado seriado (2 veces por semana) en pacientes con neutropenia prolongada así como en las fases previas y precoces del implante en el TPH alogénico **en aquellos pacientes que no estén recibiendo profilaxis frente a hongo filamentoso**. Por el contrario, se recomienda **NO** realizar este cribado de rutina en los pacientes que ya están recibiendo profilaxis antifúngica frente a hongos filamentosos, en pacientes afectos de enfermedad granulomatosa crónica y tampoco en pacientes trasplantados de órgano sólido sin neutropenia prolongada.
- El punto de corte es  $\geq 0.7$  en una sola muestra o  $\geq 0.5$  en dos muestras consecutivas
- **Determinación de antígeno galactomanano en lavado broncoalveolar (LBA):** Se recomienda su recogida en todos los casos de sospecha de IFI pulmonar si la situación clínica del paciente lo permite. No hay punto de corte establecido claramente, aunque se acepta que un resultado  $>1$  es patológico. Especialmente útil en pacientes onco-hematológicos con neutropenia, en pacientes críticos y en trasplantados de pulmón, aunque nuestra experiencia aporta resultados peores a los recogidos en la literatura.
- **Determinación de antígeno galactomanano en líquido cefalorraquídeo (LCR):** Se recomienda la determinación en caso de realización de punción lumbar ante sospecha de IFI-HF de SNC. No hay punto de corte establecido. La escasa experiencia reportada en la literatura, así como la recogida en nuestro centro, indica que se podrían aplicar un punto de corte  $>0.5$ , aunque en los casos de aspergilosis del SNC los valores que se obtienen habitualmente son considerablemente superiores.
- **Determinación de antígeno galactomanano en biopsias:** Aunque se aplica en algunos centros, ni está estandarizada ni existen puntos de corte. Su realización está sujeta a gran variabilidad técnica y riesgo de reacción cruzada. Dado que en nuestro centro se dispone de PCR para detección de *Aspergillus* en este tipo de muestras, desaconsejamos la detección de galactomanano en biopsias en favor de la PCR.
- **Detección de beta-D-Glucano, determinación de anticuerpos frente *Aspergillus*:** son técnicas no utilizadas en nuestro centro por falta de validación y bajo grado de recomendación en pediatría (BD-Glucano), o por su escasa utilidad en el contexto de infección invasora por *Aspergillus* (anticuerpos).
- **Cultivo de muestras biológicas estériles:** Se recomienda su recogida en todos los casos si la situación clínica del paciente y la localización de la infección lo permiten. A pesar de ser el *gold estándar*, su sensibilidad no es muy alta. Además, el crecimiento lento de estos microorganismos enlentece el diagnóstico. Un cultivo negativo no excluye el diagnóstico de IFI. En la medida de lo posible, debe complementarse con el examen microscópico en fresco.
- **Amplificación de material genético por técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) a *Aspergillus spp.*:** No debe sustituir otras técnicas, pero puede acortar el tiempo de detección y



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 13 de 37

augmentar la sensibilitat. En las últimas guías europeas de 2017 así como en las españolas de 2018 tiene indicación como técnica complementaria en sangre, en el LBA, en LCR y en biopsias. Algunas técnicas están diseñadas para identificar los principales complejos de especies y detectar algunos marcadores de resistencia frecuentes en áreas geográficas distantes a la nuestra. Entre sus limitaciones, destacar las siguientes: falta de estandarización de la técnica, ausencia de recomendaciones sobre manejo de la AI en base a esta técnica, desconocimiento sobre el impacto del tratamiento antifúngico en la detección de la PCR (aunque se asume que reduce su valor predictivo positivo), desconocimiento del valor de la PCR en sangre en pacientes colonizados (en nuestra experiencia, los pacientes colonizados no suelen dar señales positivas) o la posible contaminación de la muestra.

- **PCR panfúngica:** técnica complementaria y sensible dependiendo del tipo de hongo y material biológico a estudio. En las últimas guías europeas de 2017 tiene indicación en las muestras de biopsias de tejido en las que se observan hifas en la microscopía directa. En nuestra experiencia, no es de utilidad cuando la carga fúngica es muy baja y/o se debe trabajar con cantidades de tejido reducidas. Su rendimiento es mejor en tejido fresco que en muestras parafinadas (el formol actúa como inhibidor de la PCR). Otras limitaciones están relacionadas con la falta de estandarización de la técnica y del manejo de la IFI-HF en base a esta técnica, el desconocimiento sobre el impacto del tratamiento antifúngico en la detección de la PCR (aunque se asume que reduce la sensibilidad y el valor predictivo positivo), el valor de la PCR en sangre en pacientes colonizados, la posible contaminación de la muestra o la presencia de más de una especie de hongo. Puede tener también algunos falsos positivos (detección de contaminantes cutáneos o ambientales). El rendimiento es bajo cuando se trabaja con muestras en las que puede haber levaduras como parte de la flora normal (biopsias superficiales o intestinales, muestras en contacto con la mucosa de la vía respiratoria, etc.)
- **Hemocultivo (HC) periférico y de todas las luces de los catéteres centrales:** En general, el hemocultivo presenta baja rentabilidad en IFI-HF, con algunas excepciones como en el caso de *Penicillium marneffe* (excepcional en nuestro medio), *Fusarium* spp., *Scedosporium*, o *Aspergillus terreus*, que más fácilmente pueden cursar con una fase hematógena detectable en los hemocultivos. Aún así, su positividad es excepcional. A diferencia de otros hongos filamentosos en los que sí se considera diagnóstica su positividad siempre en contexto de situación clínica o enfermedad compatible, la identificación de *Aspergillus* spp. en hemocultivo no se considera diagnóstico según los criterios de la EORTC.
- **Urocultivo:** aunque no forme parte del estudio de extensión de IFI-HF, este está indicado de inicio en el estudio de IFI (p.ej. en el paciente neutropénico con fiebre prolongada), principalmente destinado a detectar la presencia de levaduras.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	14 de 37

- **Examen anatomopatològic/tinció de plata metenamina:** fundamental para el diagnòstic de IFI-HF, especialmente en las biopsias.

## TÉCNICAS DE IMAGEN

- **TC tórax de alta definició:** Se recomienda la realización de una TC pulmonar precoz si existe sospecha de IFI-HF, independientemente de la radiografía simple. Su interpretación debe ser cuidadosa ya que no siempre se encontrarán los hallazgos típicos de la infección por hongos filamentosos (signo del halo, *air crescent sign*...) siendo necesario mantener un alto nivel de sospecha ante condensaciones o nódulos no filiados y persistentes. Por otro lado, los hongos emergentes pueden tener hallazgos atípicos (signo del halo invertido, etc), remarcando la importancia de la sospecha clínica.
  - La indicación incluye a los pacientes de alto riesgo de IFI-HF con fiebre sin foco o con síntomas de infección de vías respiratorias bajas que presentan clínica persistente a pesar de antibioterapia de amplio espectro.
- **Angio-TC:** el uso de contraste se recomienda cuando se detecta un nódulo o masa cercana a grandes vasos, en casos de hemoptisis y como estudio preoperatorio.
- **TC/RM craneal y TC de senos paranasales:** Se recomienda realizarlo de forma dirigida si hay sintomatología sugestiva, o si las características o situación del paciente no permiten evaluar la clínica neurológica o el dolor en estas localizaciones (sedación, lactantes, dudas en la exploración NRL).
  - En caso de sintomatología neurológica o incapacidad para objetivarla o bien si existen hallazgos en la TC/RM craneal valorar la realización de **punción lumbar** en ausencia de signos de hipertensión craneal, si la situación del paciente lo permite. En caso de realizarla, se recomienda mandar muestra para **citoquímica, cultivo, galactomanano y PCR Aspergillus**.
- **RM/Ecografía/TC abdominal:** valorar según sintomatología y exploración física. La ecocardiografía no forma parte del estudio de extensión habitual en las IFI-HF y se limitará a casos excepcionales con sospecha clínica de afectación endomiocárdica.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 15 de 37

## TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS

- **Broncoscopia + lavado broncoalveolar:** Se recomienda su realización de forma precoz los casos en los que existe infiltrado central en las pruebas de imagen si la situación clínica del paciente lo permite (evitar si hipoxemia grave, sangrado, plaquetopenia refractaria a transfusiones). Si existe un galactomanano claramente positivo en sangre que orienta hacia etiología aspergilar, no es necesario realizar el lavado broncoalveolar. Es los casos en los que se dude del valor del galactomanano (sospecha de falso positivo, valores límite,...) se individualizará la necesidad de la realización del lavado broncoalveolar. Está especialmente indicada en caso de afectación respiratoria con dudas en el diagnóstico y en las IFI de brecha. Se debe **enviar muestra para citología, microscopía directa, galactomanano, PCR *Aspergillus* y cultivo**. Se desaconseja solicitar PCR panfúngica en muestras de aspirado bronquial/lavado broncoalveolar por su bajo rendimiento.
- **Biopsia pulmonar toracoscópica o por toracotomía, biopsia de otras muestras según localización:** En muchas ocasiones resulta clave para demostrar la invasión tisular y alcanzar un diagnóstico de certeza. Se recomienda su recogida en todos los casos si la situación clínica del paciente y la localización de la infección lo permiten. Se deberá valorar cada caso de forma individualizada. Puede ser un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico, por lo que debe sopesarse frente a otros métodos puramente diagnósticos. Se deben enviar muestras **para estudio histo-anatomopatológico de las lesiones: citología, microscopía directa, cultivo, anatomía patológica, PCR *Aspergillus* +/- PCR panfúngica** (esta última indicada solo en caso de observarse hifas en la muestra si previamente se descarta presencia de *Aspergillus* mediante otras técnicas como PCR dirigida). En las últimas guías se propone incluir la determinación de galactomanano en biopsias, aunque en nuestro centro recomendamos una valoración individualizada según la cantidad de muestra. Se recomienda contactar previamente con la Unidad de Patología Infecciosa y especialmente con la Unidad de Micología-Microbiología para optimizar el procesamiento de las muestras y para establecer las prioridades, especialmente si la cantidad de material obtenido es limitada.

**Punción percutánea guiada por TC:** se valorará su realización en caso de nódulos o lesiones muy periféricas en los que se contraindique la cirugía por toracoscopia (respecto a ella, tiene un rendimiento menor y la misma tasa de complicaciones). No se recomienda en lesiones únicas, pequeñas o cercanas a estructuras vasculares. se debennviar muestras para **citología, microscopía directa, cultivo, anatomía patológica, PCR *Aspergillus* +/- PCR panfúngica** (esta última indicada solo en caso de observarse hifas en la muestra si previamente se descarta presencia de *Aspergillus* mediante otras técnicas como PCR dirigida). En las últimas guías se propone incluir la determinación de galactomanano en biopsias, aunque en nuestro centro recomendamos una valoración individualizada según la cantidad



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 16 de 37

de muestra. Se recomienda contactar previamente con la Unidad de Patología Infecciosa y especialmente con la Unidad de Micología-Microbiología para optimizar el procesamiento de las muestras y para establecer las prioridades, especialmente si la cantidad de material obtenido es limitada.

#### 4.7- Tratamiento

El inicio precoz de un tratamiento antifúngico adecuado mejora el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con una IFI-HF. Sin embargo, un tratamiento antifúngico innecesario conlleva riesgos y morbilidades asociadas. La decisión de iniciar el tratamiento y el fármaco escogido dependerán de una serie de consideraciones: edad y situación clínica del paciente, localización de la infección, microorganismo aislado o sospechado, características generales del antifúngico, espectro antimicrobiano, indicación pediátrica, afectación renal o del SNC, profilaxis antifúngica previa, toxicidad e interacciones farmacológicas,... Además del tratamiento médico, el manejo de la IFI-HF incluye el control de los factores predisponentes y el control del foco de infección, ya sea mediante la retirada de dispositivos o la cirugía si es necesaria.

En aquellas situaciones en las que no se dispone todavía del microorganismo causante de infección o el diagnóstico de confirmación de IFI, existen 2 estrategias de tratamiento que se describen a continuación.

**A) Estrategia de tratamiento empírico** consiste en el inicio de tratamiento antifúngico en paciente con sospecha clínica de infección, sin una evidencia microbiológica. Clásicamente utilizado en casos de persistencia de síndrome febril tras > 4 días de tratamiento con antibioterapia IV de amplio espectro en pacientes con factores de riesgo para IFI-HF sin otra causa identificada de fiebre. Ante esta situación será necesario realizar estudio diagnóstico para investigar una infección por hongo filamentoso, mediante las exploraciones indicadas en el apartado 4.6. En caso que la duración de la neutropenia sea previsiblemente menor a 10 días, no se recomienda iniciar un tratamiento empírico frente a IFI-HF, a no ser que existan otros factores de alto riesgo concomitantes.

**B) Estrategia de tratamiento anticipado** consiste en el inicio de tratamiento antifúngico en pacientes con factores de riesgo de IFI-HF (en los que se ha sospechado y buscado activamente la infección fúngica) y que presentan determinación de galactomanano en suero positivo y/o TC torácica de alta resolución compatible sin existir una clara evidencia clínica de infección. Esta estrategia permite disminuir el uso innecesario de antifúngicos, y podría aumentar la detección de casos de AI sin comprometer la supervivencia de los pacientes.

En un centro de tercer nivel como el nuestro en el que existe la posibilidad de realizar el estudio diagnóstico y de extensión obteniendo los resultados de forma relativamente precoz sería razonable decantarse por la estrategia de tratamiento anticipado. Así, en caso de sospecha de IFI-HF ante un





TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	17 de 37

paciente estable se recomienda realizar precozmente las exploraciones diagnósticas indicadas en el apartado 4.6 e indicar tratamiento anticipado según hallazgos. Sin embargo, ante un paciente de alto riesgo de IFI-HF con inestabilidad hemodinámica/clínica sería razonable utilizar la estrategia de tratamiento empírico, seguida de realización del estudio diagnóstico cuando la situación del paciente lo permita.

Una vez se disponga de la identificación del microorganismo causante, se adaptará el tratamiento dirigido según las recomendaciones de los siguientes apartados.

#### 4.7.1- Elección del fármaco en tratamiento empírico

- **Amfotericina B liposomal IV** (5mg/kg/día).
  - Aunque caspofungina también tiene indicación en esta situación, su evidencia en monoterapia frente a IFI-HF en pediatría es menor, motivo por el cual no recomendamos su uso como primera elección.

#### 4.7.2 Elección del fármaco en tratamiento anticipado

- Si el paciente no recibía profilaxis frente a hongo filamentoso, o bien recibía profilaxis con fluconazol, amfotericina B liposomal o con una equinocandina: voriconazol IV.
  - Posología en <12años o 12-14años con peso<50kg: 9mg/kg/12horas las primeras 24 horas, seguido de 8mg/kg/12horas a partir del 2º día; ≥15años o 12-14años con peso ≥50kg: 6mg/kg/12horas las primeras 24 horas, seguido de 4mg/kg/12horas a partir del 2º día.
  - Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal voriconazol no requiere ajuste de dosis de entrada. Sin embargo, la presentación IV (no la oral) contiene ciclodextrina como excipiente que se acumula en caso de insuficiencia renal, por lo que debe individualizarse su uso en caso de disfunción renal. En casos seleccionados, se planteará el uso de isavuconazol (no aprobado en pediatría y con escasos datos sobre la dosificación en niños) ya que no contiene ciclodextrina en su preparado intravenoso. Se deberá evitar la administración conjunta de fármacos con toxicidad renal, monitorizar estrechamente la creatinina sérica así como las concentraciones plasmáticas de voriconazol y cambiar a vía oral en cuanto sea posible o si se produce elevación de la creatinina.
  - Insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática leve o moderada: voriconazol no requiere ajuste de dosis. En caso de paciente con cirrosis hepática leve moderada (Child Pugh A y B) no requiere ajuste de dosis de carga pero se recomienda disminución de la dosis de mantenimiento a la mitad.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT			
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b>	18 de 37

- Si el paciente recibía profilaxis con itraconazol, posaconazol o voriconazol (IFI-HF de brecha): **amfotericina B liposomal IV** (5mg/kg/día) hasta disponer de especie y antifungograma. Se recomienda también realizar determinación de concentraciones plasmáticas de itraconazol/posaconazol/voriconazol antes de retirarlos para averiguar si eran infraterapéuticas, debido a su asociación a la presencia de IFI-HF de brecha.
- En caso de insuficiencia hepática grave o cirrosis hepática grave (Child Pugh C): priorizar amfotericina B liposomal frente a voriconazol.
- Si existe contraindicación de voriconazol por intolerancia a azoles o interacciones farmacológicas (p.e. sirolimus, vincristina, ciclofosfamida): amfotericina B liposomal.
- Tratamiento alternativo a voriconazol o amfotericina B liposomal:
  - Aunque las equinocandinas pueden ser opciones alternativas en esta situación, su evidencia en monoterapia frente a IFI-HF en pediatría es menor, motivo por el cual no recomendamos su uso como primera elección.
  - **<1año: Micafungina IV** (menor evidencia en monoterapia). Posología <4meses: 10mg/kg/día; (la dosis debe ser alta para asegurar paso a SNC, ya que la penetración en el SNC de micafungina es dosis-dependiente); ≥4meses: 2mg/kg/día (se podría aumentar a 4mg/kg/día si la respuesta no es la esperada).
  - **≥1año: Caspofungina IV** (menor evidencia en monoterapia). Posología: dosis de carga única de 70 mg/m<sup>2</sup> (sin superar una dosis de 70 mg) el día 1, seguida de 50 mg/m<sup>2</sup> al día a partir de ese momento (sin superar una dosis de 70 mg al día). Si la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> al día se tolera bien pero no ofrece una respuesta clínica suficiente, la dosis diaria se puede aumentar hasta 70 mg/m<sup>2</sup> (sin superar una dosis diaria de 70 mg).
- **Tratamiento antifúngico combinado:** No se recomienda tratamiento combinado con más de un antifúngico como tratamiento estándar de IFI-HF. En adultos, la combinación más estudiada aunque sin haber demostrado claros beneficios es voriconazol + anidulafungina (pero esta última carece de indicación pediátrica). No están suficientemente estudiadas otras opciones. En nuestra población pediátrica se podría considerar añadir amfotericina B liposomal inicialmente hasta comprobar concentraciones plasmáticas correctas de voriconazol en los siguientes casos:
  - Paciente con sospecha de IFI-HF que cumple criterios de sepsis grave.
  - Paciente grave con afectación de SNC.
  - Radiología con afectación respiratoria extensa en infección diseminada.
  - Tratamiento de rescate (se recomienda revisar apartado 4.7.7).
  - En estos casos se utilizará preferentemente: **Voriconazol IV + amfotericina B liposomal IV (5mg/kg/día).**



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	19 de 37

- Alternativa: **voriconazol + caspofungina**.

#### 4.7.3. Tratamiento dirigido

##### 4.7.3.1 Tratamiento dirigido en IFI-HF por *Aspergillus* spp.

**Voriconazol es el tratamiento de elección de la aspergilosis invasiva**, salvo en menores de 2 años en los que se utilizará amfotericina B liposomal. Por lo tanto, una vez establecido el diagnóstico en sus distintos grados de certeza de AI se deberá cambiar el tratamiento empírico escogido inicialmente a voriconazol si es posible. De todos modos, se deberá adecuar el tratamiento según la especie, antifungigrama, evolución clínica y localización de la infección (se recomienda revisar apartado 4.7.3.1.1).

Isavuconazol es un nuevo triazol de amplio espectro que ha sido recientemente aprobado en adultos para el tratamiento de aspergilosis y mucormicosis en los que el tratamiento con amfotericina B no es adecuado (2016). Además, se está utilizando en adultos como tratamiento alternativo a voriconazol cuando éste no es bien tolerado o está contraindicado (especialmente en pacientes con necesidad de tratamiento IV prolongado o terapia de sustitución renal), con una eficacia similar. Aunque todavía no está bien estudiado, se recomienda la monitorización de concentraciones plasmáticas del fármaco especialmente en el paciente pediátrico donde la pauta posológica no está bien definida. Su uso no está aprobado en pediatría y actualmente no están bien definidas las dosis en esta población, motivo por el cual no lo incluimos en nuestros algoritmos.

**En caso de estar utilizando amfotericina B liposomal por algún motivo, una vez establecido el diagnóstico de *Aspergillus* spp. y ante la ausencia de afectación de SNC puede disminuirse la dosis de 5 mg/kg/día a 3 mg/kg/día.**

Resistencia a voriconazol (no suponen un problema en el caso de *Aspergillus* spp en la actualidad ya que son poco habituales en nuestro medio):

- Para CMI >2mg/L reemplazar voriconazol por amfotericina B liposomal.
  - Alternativas: biterapia voriconazol + anidulafungina (esta última no aprobada en pediatría); posaconazol + caspofungina; caspofungina o micafungina en monoterapia para pacientes con contraindicaciones a otros azoles y a amfotericina B liposomal.
- Para CMI =2mg/L: reemplazar voriconazol por amfotericina B liposomal o bien biterapia con voriconazol + equinocandina.
- *A.calidoustus* es resistente a azoles y deberá tratarse con amfotericina B liposomal.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	20 de 37

- *A.tubingensis* (*A.niger* complex) y *A.lentulus* (*A.fumigatus* complex): pueden tener CMI más elevadas aunque no se han relacionado con un impacto en la clínica. Considerar biterapia con voriconazol + amfotericina B liposomal.

#### Resistencia a amfotericina B:

- Para CMI  $\geq 1$ mg/L: reemplazar amfotericina B por voriconazol u otros azoles testados.
- *A.terreus* y *A.alliaceus* son resistentes a amfotericina B y deberán tratarse con voriconazol (en su defecto con posaconazol, itraconazol o caspofungina).

Las especies no alliaceus del complejo *A.flavus*, así como las especies del complejo *A.nidulans* (típico de pacientes afectados de enfermedad granulomatosa crónica suelen presentar sensibilidad disminuida a amfotericina B y deben tratarse con voriconazol.

#### **4.7.3.1.1.- Peculiaridades del tratamiento de AI de aspergilosis invasiva según localización de la infección**

- **Aspergilosis sinusal:**
  - Indicación de cirugía + tratamiento antifúngico sistémico.
  - En el caso de una masa fúngica en el seno paranasal se podría realizar tratamiento quirúrgico sin tratamiento médico.
- **AI con afectación de SNC:**
  - Tratamiento antifúngico sistémico +/- quirúrgico. Se recomienda la cirugía según la accesibilidad, el tipo de lesiones y la evolución.
  - Valorar la posibilidad de realizar tratamiento antifúngico combinado con voriconazol + amfotericina B liposomal en pacientes graves.
  - No se recomienda el tratamiento de estos casos con posaconazol ni con equinocandinas por no atravesar la barrera hemato-encefálica.
- **Aspergiloma pulmonar:**
  - Actitud conservadora. en pacientes asintomáticos con lesión única sin progresión en los últimos 6 meses y sin previsión de nuevos tratamientos inmunosupresores
  - Paciente sintomático, progresión de la lesión o que vaya a someterse de nuevo a tratamiento inmunosupresor: tratamiento quirúrgico, siempre y cuando no exista una afectación difusa de múltiples lóbulos pulmonares. En ese caso, debe sopesarse de forma cuidadosa el riesgo-beneficio esperado, considerándose una intervención de alto riesgo y bajas posibilidades de curación.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	21 de 37

- No se recomienda el tratamiento antifúngico sistémico por su dudosa utilidad. Se podría plantear la administración de voriconazol en el período peri-postoperatorio en caso de intervenciones previsiblemente complejas.
- **Aspergilosis traqueobronquial:** solo requerirá tratamiento en paciente sintomático o inmunodeprimido, y éste consiste en la desimpactación mucosa mediante broncoscopia. En el caso de paciente receptor de trasplante pulmonar y en el paciente inmunodeprimido en el que no se pueda descartar enfermedad invasiva, se recomienda además añadir tratamiento antifúngico sistémico según las recomendaciones descritas anteriormente en el apartado 4.7.3.1.
  - En formas invasivas de aspergilosis traqueobronquial el desbridamiento de las lesiones por broncoscopia puede ser de utilidad.
  - Valorar añadir tratamiento coadyuvante con amfotericina B liposomal nebulizada o convencional instilada (escasa evidencia).
- **Colonización de vías respiratorias por *Aspergillus* spp. en paciente receptor de trasplante pulmonar asintomático:**
  - Se recomienda tratamiento antifúngico sistémico anticipado con voriconazol oral al menos hasta 6 meses tras el trasplante o bien hasta 3 meses del cese de la inmunosupresión.
    - Alternativas: amfotericina B liposomal nebulizada o itraconazol.
- **Infección osteoarticular (osteomielitis y artritis séptica):**
  - Indicación de cirugía + tratamiento antifúngico sistémico.
- **Cutánea:**
  - Requiere tratamiento antifúngico sistémico.
  - Se debe realizar biopsia para diferenciar *Aspergillus* spp. de *Fusarium* spp. y mucormicetos.
  - Se recomienda realizar estudio de extensión para buscar un posible foco primario de la infección.
  - En las lesiones en pacientes quemados o con afectación importante de tejidos blandos se recomienda desbridamiento quirúrgico precoz y extenso, con previsión de cobertura cutánea.
- **Peritonitis** (generalmente en contexto de aspergilosis diseminada):
  - Indicación de retirada temprana del catéter de diálisis peritoneal, si lo había.
  - Requiere tratamiento antifúngico sistémico.
    - En caso de no poderse retirar el catéter precozmente, valorar la administración coadyuvante de amfotericina B liposomal intraperitoneal, aunque esta puede provocar una peritonitis química (Ver protocolo “Antibioticoteràpia en el pacient pediàtric sotmès a diàlisi peritoneal”).



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	22 de 37

- **Aspergilosis gastrointestinal o esofágica** (generalmente en contexto de aspergilosis diseminada):
  - Requiere tratamiento antifúngico sistémico además de valoración por parte de cirugía pediátrica.
- **Aspergilosis hepática** (generalmente en contexto de aspergilosis diseminada):
  - Requiere tratamiento antifúngico sistémico.
  - En caso de refractariedad u obstrucción de vía biliar se recomienda cirugía de las lesiones o drenaje biliar externo percutáneo con posibilidad de administración biliar de anfotericina B.
- **Aspergilosis renal** (generalmente en contexto de aspergilosis diseminada):
  - Requiere tratamiento antifúngico sistémico y valoración por cirugía para considerar la exéresis de las lesiones (aunque es un procedimiento excepcional). Todos los antifúngicos alcanzan el parénquima renal, pero ninguno de los activos frente a IFI-HF se excreta primariamente por orina, por lo que en función de la evolución puede ser necesaria una nefrostomía e instilación local de anfotericina B deoxicolato (esta última solo en casos de afectación de la pelvis renal, con poca evidencia. No tiene sentido en afectación de parénquima renal).
- **Endocarditis** (se recomienda revisar protocolo específico disponible en este [enlace](#)):
  - Indicación de cirugía en todos los casos (preferentemente reemplazo valvular).
  - Indicaciones de cirugía precoz: abscesos perivalvulares, fístulas, embolismos sistémicos después de inicio de tratamiento efectivo, hemocultivo positivo o fiebre después de 10 días de tratamiento efectivo, endocarditis protésica con insuficiencia moderada o grave por disfunción de la prótesis o dehiscencia de válvula parcial.
  - En neonatos: anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día) como terapia de inhibición a largo plazo mientras se valorará individualmente la necesidad de cirugía.
  - <2años: Anfotericina B liposomal IV (3-5mg/kg/día en 1 dosis).
  - ≥2 años: Voriconazol IV.
  - Duración mínima: completar al menos 6 semanas desde la cirugía.
    - Puede ser necesario tratamiento más prolongado en caso de abscesos perivalvulares.
    - Si no ha sido posible la cirugía, se recomienda supresión crónica con voriconazol o posaconazol oral, o anfotericina B liposomal en <2años a la espera de cirugía.
    - También se recomienda supresión crónica con voriconazol o posaconazol oral, o anfotericina B liposomal en <2años tras un reemplazo valvular.
- **Aspergilosis invasiva del oído medio**:
  - Indicación de cirugía + tratamiento antifúngico sistémico.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	23 de 37

- **Infección de globo ocular** (requerirá siempre valoración y consenso con la Unidad de Oftalmología Pediátrica):
  - **Queratitis:**
    - Voriconazol tópico 1%.
    - En caso de no poder descartar afectación invasiva, valorar tratamiento antifúngico sistémico según recomendaciones descritas anteriormente.
  - **Endoftalmitis:**
    - Requiere tratamiento antifúngico sistémico. Además: voriconazol o amfotericina B deoxicolato intravítreo (formulación magistral elaborada en el laboratorio de farmacia).
    - Indicación de vitrectomía parcial.

#### 4.7.3.2- Tratamiento de otras IFI-HF

A continuación se describe el tratamiento que consideramos de elección en otras IFI-HF menos frecuentes. Dada la dificultad de su manejo y la escasez de evidencia en las guías, se recomienda consensuar el tratamiento de cada paciente con la Unidad de Patología Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria (UPIIP).

Tal como hemos comentado anteriormente, isavuconazol es un nuevo triazol de amplio espectro que se está empezando a utilizar en adultos. Su uso no está aprobado en pediatría actualmente, motivo por el cual no lo incluimos en nuestros algoritmos. En el caso de utilizarlo, se recomienda monitorización de concentraciones plasmáticas en este grupo poblacional.

- **Mucormicosis: En nuestro medio, habitualmente *Rhizopus spp.*; excepcionalmente *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Cunninghamella*, *Absidia spp.*, *Basidiobolus*, *Conidiobolus* y otros.** (afectación pulmonar, sinusal, SNC, gastrointestinal, cutánea invasiva, infección diseminada...)
  - Siempre se valorará la indicación quirúrgica + amfotericina B liposomal 5mg/kg/día (resistencia a voriconazol).
    - Alternativa: posaconazol o bien caspofungina + amfotericina B liposomal.
    - Tratamiento secuencial: posaconazol.
    - Duración: mantener tratamiento hasta comprobar respuesta completa al tratamiento y recuperación del déficit inmunológico del paciente.
- ***Scedosporium spp.*** (fungemia, infecciones focales, diseminación frecuente a SNC, sinopulmonar, endocarditis...)
  - Voriconazol.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	24 de 37

- Valorar asociar terbinafina en cepas resistentes o como tratamiento de rescate.
- Alternativa: posaconazol.
- En caso de contraindicación al uso de azoles: amfotericina B liposomal (5mg/kg/día).
- Siempre se valorará la intervención quirúrgica: especialmente indicada en lesiones bien localizadas pulmonares, sinusitis, queratitis, artritis, osteomielitis o abscesos cerebrales.
- Duración: mantener tratamiento hasta comprobar respuesta completa al tratamiento y recuperación del déficit inmunológico del paciente.
- **Fusarium spp.** (fungemia, infección diseminada, neumonía, lesión cutánea, sinusitis, celulitis, SNC, endoftalmitis...)
  - Voriconazol.
    - Alternativa: Amfotericina B liposomal (5mg/kg/día).
    - Tratamiento de rescate: posaconazol o bien tratamiento combinado (amfotericina B liposomal + voriconazol u otras combinaciones).
  - Indicación de cirugía de tejidos infectados.
  - Retirada de catéteres infectados o colonizados.
  - Duración: mantener tratamiento hasta comprobar respuesta completa al tratamiento y recuperación del déficit inmunológico del paciente.
- **Feohifomicosis, hongos dematiáceos u hongos negros: *Bipolaris, Curvularia, Exserohilum, Drechslera, Cladosporium, Cladophialophora, Exophiala, Fonsecaea, Phialophora, Alternaria...*** (afectación SNC generalmente por inoculación traumática, subcutánea, sinusitis, neumonía...)
  - Voriconazol.
  - Alternativas: itraconazol, posaconazol, Amfotericina B liposomal (5mg/kg/día) o tratamiento combinado con voriconazol + amfotericina B liposomal u otras combinaciones.
  - Valorar asociar terbinafina en tratamiento de rescate.
  - Indicación de cirugía de tejidos infectados.
  - Duración: mantener tratamiento hasta comprobar respuesta completa al tratamiento y recuperación del déficit inmunológico del paciente.

#### 4.7.4- Otras medidas de tratamiento en aspergilosis invasiva y otras IFI-HF

- **Disminuir las dosis de inmunosupresores** (o incluso retirarlos) en la medida de lo posible: se deberá consensuar siempre con los especialistas responsables de la enfermedad de base del paciente.





TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	25 de 37

- **Retirada de dispositivos infectados.**
- **Cirugía de las lesiones.** A menudo necesaria para un correcto control del foco de infección.
  - Resección de lesiones contiguas a grandes vasos, pericardio, lesiones causantes de hemoptisis, invasión de la pared torácica, empiema (drenaje), lesiones en SNC, endocarditis (sustitución valvular), sinusitis y osteomielitis, por riesgo de complicaciones locales secundarias a invasión.
  - Desbridamiento en lesiones cutáneas y de tejidos blandos, con previsión de cobertura cutánea adecuada. El uso de sistemas de vacío puede ser de ayuda en algunas localizaciones.
  - **Se valorará especialmente en caso de un solo nódulo pulmonar o existencia de lesiones residuales antes del inicio de quimioterapia o de un TPH.**
  - En general, la cirugía debe ser lo menos agresiva y mutilante posible, limitándose a desbridar o reseca el tejido patológico. No se precisan grandes resecciones anatómicas. Debe ponerse en contexto el estado general del paciente y el pronóstico de la enfermedad de base.
- **Inmunoterapia adyuvante:**
  - Administración de factor de crecimiento de colonias de granulocitos en caso de neutropenia: G-CSF o GM-CSF. Aunque la fuerza de la recomendación es débil y con escasa evidencia, se recomienda especialmente en casos refractarios.
  - Interferón- $\gamma$ : valorar en pacientes no neutropénicos inmunodeprimidos, especialmente en la enfermedad granulomatosa crónica y en casos refractarios. Se deberá individualizar y consensuar este tratamiento con la UPIIP. La fuerza de la recomendación es débil y con escasa evidencia.
  - **Transfusión de granulocitos:** valorarlo como terapia adyuvante en casos de mala evolución, refractariedad a tratamiento médico-quirúrgico y previsión de neutropenia prolongada. No administrar simultáneamente con anfotericina B, se recomienda espaciarlos en el tiempo ya que se han descrito casos de toxicidad pulmonar durante su administración simultánea. La fuerza de la recomendación es débil y con escasa evidencia. **Puede ser útil de forma aislada** o en combinación con tratamientos quirúrgicos.
  - **Cámara hiperbárica.** Aunque con un grado de evidencia bajo, existen en la literatura descripciones de casos de infecciones invasivas por *Aspergillus* spp u otros hongos filamentosos en los que la terapia adyuvante con oxígeno hiperbárico, sumado al tratamiento antifúngico y/o quirúrgico, ha obtenido buenos resultados. Se valorará su uso de forma individual en casos con mala respuesta al tratamiento inicial.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 26 de 37

#### 4.7.5- Seguimiento durante el tratamiento

El seguimiento se debe realizar a distintos niveles: clínico, analítico, radiológico y microbiológico.

- Monitorización de concentraciones plasmáticas (CP) de voriconazol y antifúngicos que lo requieran (se recomienda revisar protocolo específico de monitorización de concentraciones plasmáticas de anti-infecciosos disponible en este [enlace](#)).
  - Voriconazol. La elevada variabilidad intra/interindividual, así como la asociación de alteración de CP con éxito/fracaso terapéutico o con toxicidad hace necesaria su monitorización. CP deseadas: 1-5.5 mg/L. Determinación plasmática 30 minutos antes de la dosis al 5º día de inicio del tratamiento y posteriormente semanalmente. Se recomienda repetir la determinación de concentraciones no antes de 4 días después del cambio de dosis.
  - Ajuste de dosis:
    - CP<1 mg/L: aumentar un 50% la dosis diaria. En caso de requerir más de dos aumentos de dosis seguidos sin conseguir concentraciones correctas se recomienda disminuir el intervalo de dosificación a cada 8 horas.
    - CP>5.5 mg/L: suspender durante 24 horas su administración, y posteriormente reducir la dosis el 50%.
    - En caso de dudas se recomienda consultar con UPIIP o con laboratorio de fármacos (Dr Vima; extensión 6793).
    - En caso de aparición de efectos secundarios relevantes: suspender la administración y cambiar de antifúngico. No reintroducir hasta recuperación, y hasta comprobar normalización de concentraciones plasmáticas de voriconazol.
- Monitorización de concentraciones plasmáticas de fármacos con potenciales interacciones (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus...) (se recomienda revisar protocolo específico de monitorización de concentraciones plasmáticas de anti-infecciosos disponible en el siguiente [enlace](#)).
- Monitorización de antígeno galactomanano en suero semanal: aporta información complementaria para la monitorización de respuesta al tratamiento, pero su normalización no es suficiente criterio para suspender el tratamiento.
- Evaluación radiológica periódica, a partir de la segunda semana de tratamiento (permite estimar la respuesta o fracaso del tratamiento) y después al menos a las 6 y a las 12 semanas de inicio del tratamiento. Debemos tener presente las siguientes peculiaridades:
  - TC pulmonar: el volumen de los infiltrados pulmonares pueden aumentar los primeros 7-10 días de tratamiento, y también en el contexto de recuperación de la neutropenia. La cavitación de las lesiones no necesariamente indica evolución desfavorable.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 27 de 37

- +/- TC senos/SNC según afectación inicial y evolución clínica.
- La valoración de las lesiones tras el tratamiento quirúrgico debe realizarse en coordinación con los especialistas quirúrgicos implicados, puesto que su interpretación puede ser compleja debido a los cambios secundarios al procedimiento.

Se definirá la respuesta al tratamiento según las definiciones de evaluación del grupo EORTC/MSG que se resumen en el siguiente cuadro:

**Table 3. Responses to antifungal therapy in patients with invasive mold disease.**

Outcome, response	Criteria
<b>Success</b>	
Complete response	Survival and resolution of all attributable symptoms and signs of disease; plus Resolution of radiological lesion(s); persistence of only a scar or postoperative changes can be equated with a complete radiological response; plus Documented clearance of infected sites that are accessible to repeated sampling (e.g., mold disease involving the palate, sinuses, or cutaneous lesions)
Partial response	Survival and improvement of attributable symptoms and signs of disease <sup>a</sup> ; plus At least 25% reduction in diameter of radiological lesion (s); plus Documented clearance of infected sites that are accessible to repeated sampling (e.g., mold disease involving the palate, sinuses, or cutaneous lesions) In cases of radiological stabilization (defined as a 0%–25% reduction in the diameter of the lesion), resolution of all attributable symptoms and signs of fungal disease can be equated with a partial response In cases of radiological stabilization, biopsy of an infected site (e.g., lung biopsy) showing no evidence of hyphae and negative culture results can be equated with a partial response
<b>Failure</b>	
Stable response	Survival and minor or no improvement in attributable symptoms and signs of disease; plus Radiological stabilization (defined as a 0%–25% reduction in the diameter of the lesion); or Persistent isolation of mold or histological presence of invasive hyphae in infected sites
Progression of disease	Worsening clinical symptoms or signs of disease; plus New sites of disease or radiological worsening of preexisting lesions; or Persistent isolation of mold species from infected sites
Death	Death during the prespecified period of evaluation regardless of attribution

**NOTE.** The minimum period of observation is at least 6 weeks in trials of primary therapy, but assessment of outcome at week 12 or later should be included as a secondary end point. For trials of salvage therapy, consider evaluation of the primary end point at least 12 weeks after enrollment.

<sup>a</sup> Clear evidence of a radiological response (reduction in diameter by at least 25% with no new sites of disease) should be given more weight than subjective, nonspecific, or difficult-to-quantify symptoms or signs of disease. Thus, in the scenario of fungal pneumonia, we suggest that radiological improvement with persistence of fever or cough should be scored as a partial response. Because radiological improvement often lags behind clinical improvement, especially if a short-term period of evaluation is employed (see Invasive Aspergillosis and Other Mold Diseases), we suggest that radiological stabilization and resolution of all attributable symptoms and signs of disease can also be equated with a partial response. See text for discussion of serum galactomannan index as a promising correlate of therapeutic outcome.

Defining Responses to Antifungal Therapy • CID 2008:47 (1 September) • 677



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	28 de 37

#### 4.7.6- Duración del tratamiento

El tratamiento se debería mantener un mínimo de 6-12 semanas, aunque esta duración no está bien definida.

Tras comprobar la estabilidad clínica, se podría realizar el cambio secuencial a una terapia por vía oral como tratamiento supresor de la infección. Deberá mantenerse este tratamiento supresor mientras dure la inmunosupresión y hasta que las lesiones se resuelvan.

Para retirar el tratamiento debe haberse comprobado respuesta clínica, reconstitución del sistema inmune y recuperación de la EICH si la hubiera, en el caso del TPH. También se podría suspender el tratamiento en caso de no existir sospecha de IFI-HF tras haber realizado el estudio diagnóstico o en caso de disponer de un diagnóstico alternativo que justifique la clínica y los hallazgos del paciente.

En el caso de la aspergilosis traqueobronquial la duración de tratamiento debe ser de al menos 3 meses, y se debe prolongar hasta que se haya resuelto la afectación por completo.

En aquellos pacientes con aspergilosis correctamente tratada y ya sin tratamiento en los que se produzca una situación de riesgo de IFI-HF deberá realizarse profilaxis secundaria mientras dure la situación de riesgo (previa resección quirúrgica de la lesión fúngica residual si es resecable). Esta deberá realizarse con algún antifúngico con actividad comprobada frente a la IFI-HF anterior.

#### 4.7.7- Tratamiento de rescate

No está bien definida la situación de fracaso terapéutico, que podríamos describir como ausencia de mejoría clínica con:

- Evidencia de diseminación/progresión durante el tratamiento antifúngico a dosis correctas y con concentraciones plasmáticas en rango deseado (infección refractaria al tratamiento).
- Aparición de nuevas lesiones en TC a los 14 días o aumento de las previas en ausencia de recuperación de la neutropenia (el empeoramiento radiológico cercano a la recuperación hematológica no siempre indica fracaso terapéutico).
- Ausencia de disminución de tamaño de las lesiones en TC a los 15-21 días.

Debemos plantear la posibilidad de concentraciones plasmáticas de antifúngico insuficientes, la necesidad de resección quirúrgica de las lesiones en caso de no haberse realizado previamente, así como la posibilidad de un diagnóstico alternativo o un nuevo diagnóstico añadido.



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	29 de 37

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento o intolerancia al tratamiento inicial se recomienda **cambiar de clase de antifúngico**: amfotericina B liposomal, caspofungina son alternativas a voriconazol.

Otra opción en pacientes seleccionados es iniciar tratamiento antifúngico combinado (comentado más arriba) aunque esta opción no ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes. En caso de dudas se recomienda comentar con la UPIIP.

## 5. INDICADORS

No correspon.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 May [cited 2018 Jun 7];24:e1–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544767>
2. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2018 Jun 7];63(4):e1–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365388>
3. Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz 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 Infecc Microbiol Clin* [Internet]. Elsevier Doyma; 2018 Jun 27 [cited 2018 Nov 15]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X18302003?via%3Dihub>
4. Walsh TJ, Anaissie TK, Denning DW et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
5. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Feb 8];15(8):e327–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24988936>
6. Herbrecht R, Tissot F, Agrawal S et al. 2013-update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). Presented at: 5th European Conference on Infections in Leukaemia. Sophia Antipolis, France, 20–21 September 2013. Available from: <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5%20Antifungal%20Therapy.pdf>
7. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2016 Mar 24];183(1):96–128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193785>
8. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):39.e1-39.e15.
9. Fortún J, Carratalà J, Gavalda J, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):435-454
10. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. [Invasive fungal infection in critically ill patients]. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clínica* [Internet]. Elsevier; 2012 Jun 1 [cited 2016 Feb



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	<b>PÀGINES</b> 31 de 37

- 24];30(6):338–43. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infeccion-fungica-invasiva-los-pacientes-90142206>
11. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, 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) C. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2016 Jan 3];46(12):1813–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671227&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  12. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2016 Feb 28];47(5):674–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2671230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  13. Moraga-Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon; 2014. Disponible en: [http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia%20d%27antiinfecciosos%20a%20pediatria\\_0.pdf](http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia%20d%27antiinfecciosos%20a%20pediatria_0.pdf)
  14. Soler-Palacín Pere, Frick MA, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 700-706.
  15. Alvez F, Figueras C, Roselló E. [Emerging invasive fungal infections]. An Pediatr (Barcelona, Spain 2003) [Internet]. Elsevier; 2010 Jul 1 [cited 2016 Mar 17];73(1):52.e1–6. Available from: <http://www.analesdepediatria.org/es/infecciones-fungicas-invasivas-emergentes/articulo/S1695403310002110/>
  16. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2016 Mar 19];48(8):1042–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281327>
  17. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, et al. The use and efficacy of empirical versus preemptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. Haematologica [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Mar 19];96(9):1366–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3166108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  18. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Mar 17];20 Suppl 3:5–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479848>
  19. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Mar 17];20 Suppl 3:27–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548001>
  20. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Mar 17];20 Suppl 3:47–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483780>



TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	32 de 37

21. Maschmeyer G, Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* [Internet]. 2014 Nov [cited 2016 Mar 28];57(11):645–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963554>
22. Chau M, Kong M et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Internal Medicine Journal* 44 (2014).
23. Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL et al. Evaluation of sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015;19:32.
24. Honore et al. Continuous renal replacement therapy for safe and adequate voriconazol intravenous treatment: enough reason to be confident. *Crit Care* (2015) 19:234.
25. CHMP. Cresemba ®: EPAR - Product information [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cresemba-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_en.pdf)
26. Gow KW, Hayes-Jordan AA, Billups CA, Shenep JL, Hoffer FA, Davidoff AM et al. Benefit of surgical resection of invasive pulmonary aspergillosis in pediatric patients undergoing treatment for malignancies and immunodeficiency syndromes. *J Pediatric Surg* (2003),38(9):1354-60.
27. Cesaro S, Cecchetto G, De Corti F, Dodero P, Giacchino M, Caviglia I et al. Results of a multicenter retrospective study of a combined medical and surgical approach to pulmonary aspergillosis in pediatric neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* (2007);49:909-13.
28. Armenian SH, La Via WV, Siegel SE, Mascarenhas L. Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:165-72.
29. Yuan DM, Lü YL, Yao YW, Liu HB, Wang Q, Xiao XW et al. Diagnostic efficiency and complication rate of CT-guided lung biopsy: a single center experience of the procedures conducted over a 10-year period, *Chinese Medical Journal* 2011;124(20):3227.
30. Nebiker CA, Lardinois D, Junker L, Gambazzi F, Matt P, Habicht JM et al. Lung Resection in Hematologic Patients With Pulmonary Invasive Fungal Disease. *Chest* 2012; 142(4):988–995.





TÍTOL DOCUMENT			DATA DOCUMENT				
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b>	33 de 37

## 8. DOCUMENTS RELACIONATS

**GUIES, PROTOCOLS, RECOMANACIONS O ALTRES PROCEDIMENTS AMB ELS QUÈ ES RELACIONA**

TÍTOL DOCUMENT	CODI
Infección fúngica en el paciente TPH. 2017	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Candidemia y otras formas de candidiasis invasiva en pediatría. 2017.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Neutropenia febril en el paciente oncohematológico.2017.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Profilaxis antifúngica en el paciente con hemopatía maligna o sometido a TPH. 2013.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Voriconazol. Dosificación en niños. 2012.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Antifúngicos en pacientes con técnicas de depuración renal.2013.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Monitorización de concentraciones plasmáticas de antiinfecciosos. 2016.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Política antiinfecciosos 2015	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Endocarditis infecciosa. 2016.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>



TÍTOL DOCUMENT				DATA DOCUMENT			
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ		PÀGINES	34 de 37

## 9. ANNEXOS

### A) Patrons de sensibilitat

**Table 1. Antifungal spectrum of activity against common fungi.**

Organism	Antifungal agent									
	AmB <sup>a</sup>	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine	
<i>Aspergillus</i> species	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. flavus</i>	±	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. niger</i>	+	-	±	+	+	+	+	+	+	-
<i>A. terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Candida</i> species	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	±	+	+	+	+	+	+	±
<i>C. lusitaniae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	±	±	±	±	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	-
<i>Blastomyces</i>	+	+	+	+	+	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	-
<i>Histoplasma</i> species	+	+	+	+	+	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	-
<i>Fusarium</i> species	±	-	-	+	+	-	-	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	±	-	±	+	+	-	-	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-
Zygomycetes	±	-	-	-	+	-	-	-	-	-

**NOTE.** Plus signs (+) indicate that the antifungal agent has activity against the organism specified. Minus signs (-) indicate that the antifungal agent does not have activity against the organism specified. Plus-minus signs (±) indicate that the agent has variable activity against the organism specified. AmB, amphotericin B; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [5–26].

<sup>a</sup> Includes lipid formulations.

<sup>b</sup> In vitro data show that the echinocandins (specifically, micafungin) may have variable activity against the dimorphic fungi, depending on whether they are in the mycelial or yeastlike form. To date, there has been one case report of successful therapy with caspofungin for *C. immitis* infection.

Extraïdo de: Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. Clin Infect Dis [Internet]. 2006 Aug 1;43(Supplement 1):S28–39.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>				<b>DATA DOCUMENT</b>		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>		<b>PÀGINES</b> 35 de 37

## B) Cost de vials antifúngics

Coste de viales de antifúngicos I.V. en base al PLV y ejemplos del coste aproximado según peso de paciente del tratamiento de 14 días de IFFI y preparación centralizada en farmacia (aprovechamiento de viales)

Fármaco	Presentación	Precio vial (PVL)	10 kg (euros)	25 kg (euros)	50 kg (euros)
Fluconazol+ (12 mg/kg/día x 1 día, después 6 mg/Kg/día)	100 mg/50 ml 400 mg/200 ml	2,1 13,5	31,5	56,7	202,5
Itraconazol+ (3-5mg/kg/día)	250 mg vial	85,5	1197	1197	1197
Voriconazol+ (9 mg/kg/12h x 1 día, después 8 mg/kg/12h); ª12 a 14 años de edad con peso>50 Kg y >15 años (6mg/kg/12h x 1 día, después 4 mg/kg/12 h)	200 mg vial	79,90	1118,6	2237,2	2237,2
Amfotericina B liposomal* (3mg/kg/día)	50 mg vial	129,89	1091,07	2730	5460
Caspofungina* (70 mg/m <sup>2</sup> /día x1día y después 50 mg/m <sup>2</sup> /día)	50 mg vial 70 mg por vial	269 342	1883	3839	3839
Micafungina* (2-4 mg/kg/día)	50 mg vial 100 mg vial	214,29 428,57	1500,03-3000,06	3000,06-5.999,98	5.999,98-11.999,96
Anidulafungina* (3mg/kg/día x1día y después 1,5mg/kg/día)	100 mg vial	209	1463	1463	2926

+contabilizamos que se utiliza todo el vial, y el restante se desecha.

\*Se divide contenido de viales en el servicio de farmacia. Los cálculos están realizados considerando que se aprovecha todo el contenido del vial. Amfotericina B liposomal presenta estabilidad física y química más prolongada que las equinocandinas por lo que permite poder optimizar mejor los viales.

\*Si preparación centralizada en farmacia, con aprovechamiento de viales. Caspofungina y micafungina 96 horas de estabilidad. Anidulafungina 48 horas. Amfotericina B (Ambisome) 7 días.

## C) Resumen de características comparadas de los fármacos antifúngicos (cuadros a continuación)

		<b>Fluconazol</b>	<b>Itraconazol (Sporanox®)</b>	<b>Voriconazol (VFend®)</b>	<b>Posaconazol (Noxafil®)</b>	<b>Isavuconazol (Cresemba®)</b>
Presentaciones disponibles		Cápsulas 100, 200 mg Susp. oral 40 mg/ml Sol. perfusión 100, 400 mg	Cápsulas 100mg Sol. oral 10mg/ml (ME)	Comp 50, 200 mg Susp. oral 40mg/ml Vial 200 mg	Comp 100 mg Susp. oral 40 mg/ml Vial 300 mg	Cápsulas 100 mg Vial 200 mg
Excipientes relevantes		–	Ciclodextrina	Ciclodextrina	Ciclodextrina (vial), PS80 (susp.)	–
Población autorizada		A partir de edad neonatal	≥ 6 meses	≥ 2 años	≥ 18 años (FDA ≥ 13 años sólo vía OR)	≥ 18 años
Dosis	Carga	<b>Neonatos:</b> 12 mg/kg/día (1ª dosis) <b>Lactantes y niños:</b> 6-12 mg/kg/día (1ª dosis) (DM 800 mg/día)	<u>IV:</u> 2,5 mg/kg/12h (primeras 48h)	<b>2-14 años y P &lt;50 kg:</b> <u>IV:</u> 9mg/kg/12h (primeras 24h) <b>12-14 años y P ≥50kg o ≥ 15 años:</b> <u>OR:</u> ≥40kg: 400mg/12h; <40kg: 200 mg/12h (primeras 24h) <u>IV:</u> 6mg/kg/12h (primeras 24h)	<u>IV:</u> 300 mg/12h (primeras 24h) <u>OR:</u> Comp (≥ 13 años): 300 mg/12h (primeras 24h)	200 mg/8h (primeras 48h)
	Mantenimiento	<b>Neonatos:</b> 6 mg/kg/día <b>Lactantes y niños:</b> 3-12 mg/kg/día (DM 800mg/día)	<u>OR:</u> 3-5 mg/kg/día (DM 200 mg/12h) <u>IV:</u> 2,5mg/kg/24h (DM 400 mg/día)	<b>2-14 años y P &lt;50 kg:</b> <u>OR:</u> 9 mg/kg/12h (DM 350 mg/12h) <u>IV:</u> 8mg/kg/12h <b>12-14 años y P ≥50kg o ≥ 15 años:</b> <u>OR:</u> ≥40kg: 200mg/12h; <40kg: 100mg/12h. <u>IV:</u> 4mg/kg/12h	<u>IV:</u> 300 mg/24h <u>OR:</u> Susp. oral: <34kg: 5mg/kg/6h (tratamiento) o 4mg/kg/8h (profilaxis 1aria); ≥34kg: 200mg/6h (tratamiento) o 200mg/8h (profilaxis 1aria). Comp (≥ 13 años): 300mg/24h	200 mg/24h
Parámetros farmacocinéticos	Metabolismo	Se metaboliza muy poco, >80% se elimina inalterado	Hepático vía CYP3A4	Hepático vía CYP2C19 >> CYP2C9 > CYP3A4	Hepático por glucuronidación	Hepático vía CYP3A4, CYP3A5 y UGT
	Excreción	Renal	Fecal (55%) > Renal (35%)	Renal	Fecal (71%) > Renal (13%)	Fecal (46%), renal (45%)
	Perfil interacciones	– Inhibidor potente CYP2C19, moderado CYP3A4 y CYP2C9	Sustrato mayor CYP3A4 Inhibidor potente CYP3A4 Inhibidor p-Gp	Sustrato mayor CYP2C19 y CYP2C9, menor CYP3A4 Inhibidor potente CYP3A4, débil CYP2C9 y CYP2C19	Sustrato UGT1A4 Inhibidor potente CYP3A4	Sustrato mayor CYP3A4 Inhibidor moderado CYP3A4 Inhibidor OCT2 Inductor débil CYP2B
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	–	–	IH leve-moderada: reducir D mantenimiento 50% IH grave: no recomendado	–	– IH grave: no recomendado
	Insuf. renal	-FG 10-50: 50% dosis c/24h -FG < 10: No recomendado	IV: Precaución por riesgo de acumulación de ciclodextrina	IV: Precaución por riesgo de acumulación de ciclodextrina	IV: Precaución por riesgo de acumulación de ciclodextrina	–
	HD, HFVVC, HDVVC	Dosis post HD HFVVC: 200-400mg/día HDVVC: 400-800mg/día	–	–	–	–
	ECMO	Aumentar D	ND	Alta retención en el circuito, se recomienda monitorización	ND	ND
Monitorización farmacocinética		–	Si	Si	Si	–
Distribución a órganos y tejidos	Sist. nervioso	>60%	< 10%	60%	0-40%	Buena
	Orina	90%	1-10%	< 2%	< 2%	< 1%
	Pulmón	Buena	Excelente	45-65%	Buena	Buena
	Vía biliar	Buena	Excelente	Buena	ND	Buena
Toxicidad*	Hepática	+	+	+	+	+
	Renal	–	–	+	+	+
	Hematológica	NR	NR	–	+	+
	R. infusionales	–	–	+	–	+
	Diselectroliemias	NR	+	+	+	+

		Caspofungina (Cancidas®)	Micafungina (Mycamine®)	Anidulafungina (Ecalta®)	Amfotericina B liposomal (Ambisome®)
Presentaciones disponibles		50 mg vial, 75 mg vial	50 mg vial, 100 mg vial	100 mg vial	50 mg vial
Excipientes relevantes		–	–	PS80 (CI en neonatos)	–
Población autorizada		≥ 12 meses	A partir de edad neonatal	≥ 18 años	A partir de edad neonatal
Dosis	Carga	70 mg/m <sup>2</sup> /día (DM 70 mg/ día)	–	3 mg/Kg/día (DM 200 mg/día)	Profilaxis: 1mg/kg/24h Tratamiento: 3-5 mg/kg/24h
	Mantenimiento	50 mg/m <sup>2</sup> / día (DM50 mg/ día) > 80 Kg DM 70 mg/ día	2 – 4 mg/Kg/día (DM 100 - 150 mg/día)	1,5 mg/Kg/día (DM 100 mg/día)	
Parámetros farmacocinéticos	Metabolismo	hepático (hidrólisis) degradación química espontánea	hepático (catecol-O-metiltransferasa >> CYP450)	degradación química espontánea	ND
	Excreción	Renal (42%) >> fecal (35%)	Fecal (70%) >> Renal (10 – 30%)	Fecal (> 90%) >> renal (1%)	ND
	Perfil interacciones	posible sustrato transportador OATP1B1 –	sustrato menor CYP3A4 posible inhibidor CYP3A4	– –	– –
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	IH moderada: mantenimiento 30% D IH grave: no recomendado	– IH grave: no recomendado	–	–
	Insuf. renal	–	–	–	–
	HD, HDFVVC, DP	–	–	–	–
	ECMO	Monitorización farmacocinética**	Monitorización farmacocinética **	ND	ND
Monitorización farmacocinética		–	–	–	–
Distribución a órganos y tejidos	Sistema nervioso	< 5%	< 5%	< 5%	<5%
	Orina	< 2%	< 2%	< 2%	<5%
	Pulmón	100%	Buena	Buena	Buena
	Vía biliar	Excelente	Buena	Buena	Hígado 14-22%
Toxicidad*	Hepática	+	+	+	++
	Renal	–	–	–	++
	Hematológica	+	+	NR	+
	R. infusionales	+	+	+	++
	Diselectrolitemias	+	NR	+	++

CI contraindicado, DM dosis máxima, HD hemodiálisis, HDFVVC hemodiafiltración veno-venosa continua, DP diálisis peritoneal, ND no disponible, NR no reportado

\*Las cruces indican el grado de toxicidad: leve +, moderada ++ y severa +++. \*\*La monitorización de candidas no está disponible en nuestro centro (contactar con Dr. J. Vima; ext 6973).