

NEUTROPENIA FEBRIL PERSISTENTE

▪ En los pacientes con **neutropenia febril persistente sin profilaxis activa frente a hongos filamentosos** la evaluación diagnóstica debe ir dirigida al diagnóstico precoz de la IFI, mediante una estrategia de **tratamiento antifúngico dirigido por diagnóstico** (Figura 2, y tabla 4).

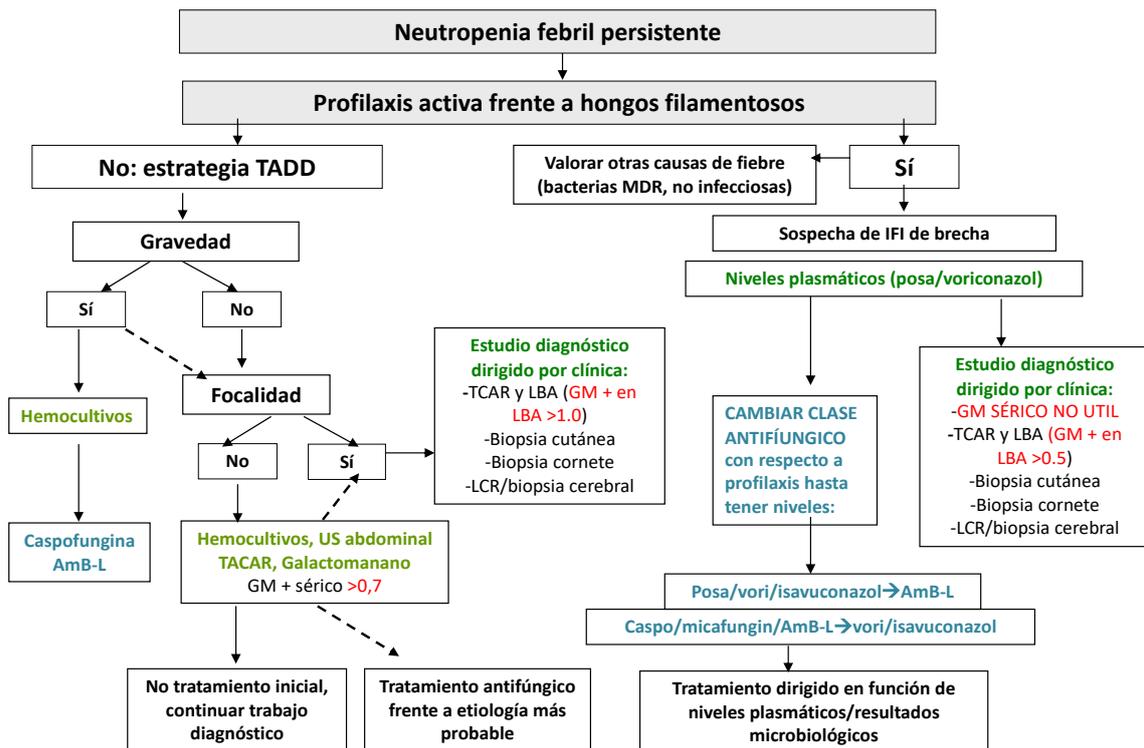
▪ En los pacientes con **neutropenia febril persistente que reciben profilaxis activa frente a hongos filamentosos con un triazol** (voriconazol, isavuconazol, posaconazol) es menos probable que la causa sea una IFI, pero pueden existir IFI de brecha por *Aspergillus* sp, o bien por un hongo resistente (especies crípticas de *Aspergillus*, *Aspergillus* sp. resistente) o emergente (mucorales, *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp.,). Hay que tener en cuenta que:

- Deben realizarse niveles plasmáticos del antifúngico usado en profilaxis (posa/isa/voriconazol) para ayudar a identificar la causa del fracaso y así orientar la etiología de la IFI (tabla 4). Los niveles de posa e isavuconazol deben solicitarse al laboratorio de referencia con de hoja de consulta.

-El antígeno de galactomanano en suero puede ser negativo con la profilaxis. Por eso es la realización precoz de pruebas invasivas (fundamentalmente broncoscopia con determinación de galactomanano en LBA). En casos seleccionados contactar con Microbiología para PCR de *Aspergillus spp.* o PCR panfúngica en el CNM.

-Valorar cuidadosamente el tratamiento antifúngico de elección mientras se tiene el diagnóstico. En general debe realizarse con un antifúngico de otra clase, normalmente anfotericina B liposomal si la profilaxis era con posa/isa/voriconazol

Figura 2: Protocolo diagnóstico-terapéutico de las Infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes con neutropenia febril persistente*



*Para el diagnóstico de aspergilosis invasora probable según la EORTC 2020, se requiere una determinación aislada en suero ≥ 1 , una determinación aislada en LBA ≥ 1 , o una determinación en suero $\geq 0,7$ junto con una determinación en LBA $\geq 0,8$.

Tabla 4. Tratamiento antifúngico según el síndrome clínico.				
SITUACIÓN CLÍNICA	Etiología fúngica más probable	Prueba diagnóstica	Tratamiento de elección³	Tratamiento alternativo³
Fiebre persistente en pacientes sin profilaxis				
Sepsis/Shock séptico	<i>Candida</i>	Hemocultivos	Caspofungina Anfotericina	
Neumonía	<i>Aspergillus</i>	LBA y TACAR	Voriconazol o isavuconazol ²	Anfotericina
Sinusitis/SNC	<i>Aspergillus</i> <i>Mucorales</i>	Rinoscopia TAC de senos, cráneo, RM Biopsia cerebral	Voriconazol o isavuconazol ²	Anfotericina ¹
Abdominal Con lesiones cutáneas (pústulas)	<i>Candida</i>	F. alcalina ECO (TAC) Biopsia cutánea	Caspofungina Anfotericina	Fluconazol
Lesiones cutáneas (ectima, lesiones necróticas)	<i>Aspergillus</i> <i>Fusarium</i> <i>Mucorales</i>	Biopsia cutánea	Voriconazol o isavuconazol ² Anfotericina	
Sospecha de IFI de brecha por hongos filamentosos (profilaxis con posa/isa/voriconazol)				
Galactomanano positivo Niveles bajos	<i>Aspergillus sp.</i>	Intentar diagnóstico etiológico con pruebas invasivas	Voriconazol o isavuconazol ²	
Niveles adecuados	<i>Aspergillus sp.</i> <i>resistente</i> , especies crípticas <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i>		Anfotericina	
Galactomanano negativo Niveles bajos	<i>Aspergillus sp.</i> <i>Mucorales</i>	Realizar GM en LBA si es negativo en suero	Anfotericina	
Niveles adecuados	<i>Mucorales</i> <i>Scedosporium</i> <i>Hongos raros</i>	Intentar diagnóstico etiológico con pruebas invasivas		
Sospecha de IFI de brecha por hongos filamentosos (profilaxis con micafungina)				
Galactomanano positivo	<i>Aspergillus sp.</i> <i>Aspergillus</i> especies crípticas <i>Fusarium</i>	Intentar diagnóstico etiológico con pruebas invasivas	Voriconazol o isavuconazol	
Galactomanano negativo	<i>Mucorales</i> <i>Aspergillus sp</i> <i>Hongos raros</i>	Realizar GM en LBA si es negativo en suero Intentar diagnóstico etiológico con pruebas invasivas	Anfotericina o Voriconazol isavuconazol ²	Anfotericina + voriconazol ³ Voriconazol + caspofungina ³
<p>¹Anfotericina es el tratamiento de elección cuando exista sospecha de que la etiología es por mucorales (tratamiento con esteroides, ausencia de neutropenia, ausencia de infiltrado pulmonar, tratamiento o profilaxis con voriconazol, examen en fresco con hifas no septadas).</p> <p>²Isavuconazol en vez de voriconazol en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa (aclaramiento de creatinina calculado <50 mL/min) con necesidad de tratamiento por vía parenteral de la aspergilosis invasora y en pacientes en tratamiento con sirolimus u otro inductor del CYP34A.</p> <p>³El tratamiento antifúngico empírico combinado no está recomendado en general, porque no hay evidencias de mayor eficacia y sí mayor riesgo de toxicidad e interacciones; pero en determinados casos puede ser considerado individualmente para ampliar el espectro antifúngico hasta tener el diagnóstico.</p>				