

MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME FEBRIL EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO NO NEUTROPÉNICO:

1. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL USO DE ANTIBIÓTICOS

- **Evitar prescribir antibióticos innecesariamente:** el tratamiento antibiótico no está indicado en todos los pacientes con fiebre, aunque estén inmunodeprimidos, si no están neutropénicos. Considerar NO iniciar tratamiento antibiótico empírico en pacientes no neutropénicos con:
 - Fiebre de corta duración sin focalidad, ni datos de gravedad, en ausencia de CVC permanente.
 - Causa alternativa para la fiebre (síndrome de liberación de citoquinas)
 - Fiebre de larga duración, sin diagnóstico etiológico.
 - Sospecha fundada de fiebre tumoral (episodios previos de fiebre tumoral, progresión de la enfermedad, linfoma en progresión).
- **Evitar utilizar antibióticos de amplio espectro en pacientes sin datos de gravedad ni otra situación que lo justifique.**
- **Evitar la duración prolongada** del tratamiento antibiótico: la mayoría de las infecciones en pacientes no precisan una duración prolongada del tratamiento si la evolución es favorable. Las bacteriemias no complicadas por BGN pueden tratarse 7 días.
- **Evitar en general el tratamiento antibiótico combinado** excepto en:
 - Neumonías graves (betalactámico + quinolona).
 - Sepsis grave/shock séptico.
 - Infección de CVC permanente (betalactámico + glucopéptido).
- **Si se ha iniciado tratamiento antibiótico, reevaluarlo a las 24-48 h:**
 - Considerar suspender el tratamiento si se inició por sospecha de infección, que finalmente no se ha confirmado.
 - Considerar simplificar el tratamiento antibiótico si se inició de amplio espectro y no se ha confirmado infección por bacterias resistentes.
 - Valorar si es posible utilizar precozmente la vía oral, ya que facilita la retirada de la vía venosa y la movilización y deambulación precoz, facilita el alta y el tratamiento ambulatorio y reduce los riesgos asociados a la manipulación de la vía venosa costes. Son antimicrobianos con buena biodisponibilidad oral: quinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino), amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, fluconazol y voriconazol, cotrimoxazol, cefadroxilo.

2. MANEJO DE LA INFECCIÓN DEL CVC PERMANENTE (Hickmann, PICC, port-a-cath)

Hay tres formas de infección:

- I. La **infección del punto de inserción en catéteres tunelizados** (<2 cm, sin síntomas sistémicos): indicado tratamiento tópico, no indicada en general la retirada del catéter.
- II. La **infección del túnel subcutáneo** (>2 cm del punto de inserción, sin síntomas sistémicos): indicado tratamiento antibiótico sistémico x 7 días y retirada del CVC.
- III. La **bacteriemia** relacionada con el catéter: siempre está indicado el tratamiento sistémico. Hay dos posibilidades en cuanto a la retirada del catéter:

- **Tratamiento conservador:** consiste en **sellado de catéter junto con tratamiento sistémico dirigido durante al menos 14 días**. Considerar cuando la etiología es *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN), y con menos frecuencia *Enterococcus* sp. o una enterobacteria si el riesgo de retirada es mayor que el beneficio. El sellado del catéter debe realizarse con un fármaco que tenga una actividad óptima frente al microorganismo y a una concentración que supere 100-1000 veces la CMI. Han mostrado estabilidad a las concentraciones habitualmente utilizadas de cefazolina y vancomicina (en caso de infecciones por SCN sensible y resistente a meticilina respectivamente) o con ceftazidima en caso de enterobacteriales. Es necesario repetir los hemocultivos a las 48-72 horas, en caso de fiebre persistente o recurrente y una semana tras finalizar el tratamiento (con o sin fiebre). El catéter debe retirarse en caso de fracaso del tratamiento conservador (fiebre persistente, hemocultivos positivos a las 48-72 h) o recaída por el

mismo microorganismo tras completar el tratamiento.

- Consideraciones del sellado:

- No debe realizarse en pacientes con CVC transitorios, que deben retirarse siempre en caso de BRC.
- No trata la infección actual sino la colonización del CVC, por lo que nunca es de indicación urgente.
- Implica la no utilización del catéter para administrar medicación en ese tiempo, debe recambiarse como mínimo cada 12 h y como máximo cada 48 h y tiene una duración mínima de 2 semanas. No puede realizarse si el paciente recibe NPT o perfusiones continuas de fármacos.
- Está contraindicado en caso de shock séptico. En ese caso, retirar el CVC de forma urgente o, si no es posible (p. ej portal), dejar de utilizarlo.

▪ **Retirada del catéter:** los catéteres transitorios infectados deben retirarse siempre. En los catéteres permanentes, valorar el riesgo/beneficio de canalizar uno nuevo. Está indicada la retirada:

-Cuando es necesario utilizar el catéter (no podemos sellarlo) y no hay acceso vascular transitorio alternativo.

-Siempre si en bacteriemia por hongos (habitualmente *Candida* spp), *S. aureus*, BGN (especialmente *P. aeruginosa*) y micobacterias, para mejorar el pronóstico de los pacientes; y en bacteriemia por gérmenes difíciles de erradicar como *Bacillus* spp.

-Si hay signos de infección local en la inserción del catéter.

-En caso de bacteriemia complicada: tunelitis, tromboflebitis, bacteriemia persistente a las 72 h, endocarditis, embolismos pulmonares, dispositivos o prótesis endovasculares.

-Si hay sepsis/shock séptico.

-En caso de bacteriemia persistente (hemocultivos positivos a las 48-72 h a pesar de tratamiento activo)

En caso de bacteriemia de etiologías agresivas como *S. aureus*, *Bacillus* spp. o *Candida* spp., demorar la canalización de un nuevo catéter permanente hasta confirmar aclaramiento de la bacteriemia.

▪ **Duración del tratamiento de la bacteriemia relacionada con el CVC:** la duración mínima del tratamiento dependerá de la etiología y de si la bacteriemia es complicada o no. En general será de ≥ 7 días para los BGN y enterococos, ≥ 14 días para *S. aureus* y *Candida* sp., y 3-7 días en SCN.

3.MANEJO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA VÍRICA

Se incluyen las infecciones respiratorias víricas para las que disponemos de medios diagnósticos y tratamiento. Todas deben aislarse con aislamiento de contacto y respiratorio (gotas):

▪ **Infección por virus sincitial respiratorio:** el tratamiento está indicado en caso de:

- Pacientes con infección exclusiva de vías altas (sin infiltrado pulmonar) pero con riesgo de progresión a vías bajas: receptores de trasplante alogénico y LMA con neutropenia post-quimioterapia. Para los receptores de TPH alogénico, se dispone de un score de riesgo de progresión a neumonía y mortalidad asociada (Immunodeficiency Scoring Index o ISI score), para identificar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento (tabla 1). Otros factores de riesgo son tabaquismo, hipoxemia, infección nosocomial y donante no emparentado. El tratamiento está indicado en aquellos pacientes con riesgo alto (ISI >7) y debe considerarse en los pacientes con riesgo moderado (ISI 3-7).

- Pacientes con neumonía establecida, en receptores de trasplante alogénico (independientemente del riesgo calculado por el score ISI) y pacientes con leucemia aguda con neutropenia post-quimioterapia (menor evidencia). No está indicado en general en receptores de TPH autólogo ni en otras hemopatías (considerar de forma individualizada).

- El tratamiento de elección es ribavirina oral 7-10 días con la siguiente pauta:

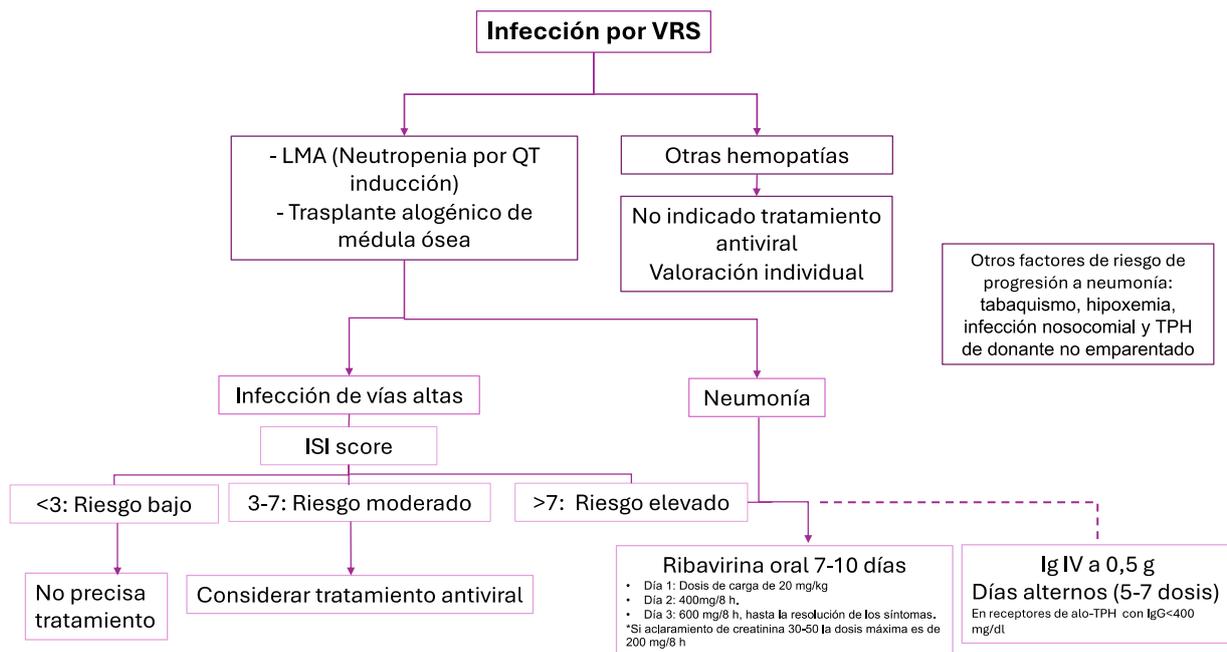
- Dosis de carga de 20 mg/kg (dosis de carga inicial el primer día).
- Día 2: 400mg/8 h.
- Día 3: 600 mg/8 h, hasta la resolución de los síntomas.

- Si aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min la dosis máxima es de 200 mg/8 h, y si es menor de 30 mL/min en general debe evitarse (en caso necesario, 200 mg/d).
- Añadir Ig IV a 0,5 gr/kg a días alternos (5-7 dosis) en receptores de TPH alogénico con IgG<400 mg/dL, y tratamiento antibacteriano en pacientes con infiltrado pulmonar y/o sospecha de coinfección bacteriana.

Tabla 1: Immunodeficiency Scoring System (ISI Score) para calcular el riesgo de mortalidad y progresión a neumonía de la infección por VRS en receptores de TPH alogénico.

Parámetro	Puntuación	Riesgo
Neutrófilos <500/ μ L	3	Alto riesgo 7-12 puntos
Linfocitos <200/ μ L	3	
Edad \geq 40 años	2	Riesgo moderado 3-6 puntos
Acondicionamiento mieloablativo	1	
EICR aguda o crónica	1	
Esteroides (en los 30 días previos)	1	Riesgo bajo 0-2 puntos
TPH reciente o pre-prendimiento	1	
Máximo	12	

Figura 1. Manejo práctico de la infección por VRS en el paciente hematológico



- **Infección por el virus de la gripe:** el tratamiento está indicado en todos los pacientes, con o sin neumonía, con cualquier enfermedad hematológica maligna o que precise tratamiento esteroideo o inmunosupresor y en receptores de trasplante.

- El tratamiento de elección es oseltamivir 75 mg/12 h VO x 5 días.
- En caso de insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina	Dosis
>60 mL/min	75 mg/12 h
30-60 mL/min	75 mg/día

10-30 mL/min	30 mg/día
<10 mL/min	Dosis única de 75 mg
Diálisis	30 mg c/48 h (post-diálisis)

- En pacientes asintomáticos que hayan compartido habitación con un caso confirmado de gripe, está indicada la profilaxis secundaria con oseltamivir 75 mg/día vo x 10 días.

▪ **Infección por el virus SARS-CoV-2:** Los pacientes hematológicos pueden beneficiarse tratamiento específico precoz frente a SARS CoV-2 por lo que, al diagnóstico, incluso con infección asintomática, debe evaluarse por una persona experta la indicación del mismo. Las recomendaciones actuales son cambiantes según la mayor experiencia y la evidencia científica creciente, por lo debe revisarse el protocolo actualizado en la Guía PRIOAM (<https://www.guiaprioam.com/indice/guia-del-prioamcovid-19/>) (https://www.guiaprioam.com/wp-content/uploads/2024/05/v14_Protocolo-atencio%CC%81n-inmunodeprimidos-COVID-19_FINAL.pdf). En la tabla 2 se resume el manejo.

Tabla 2. Manejo clínico de la infección por SARS CoV-2 en el paciente inmunodeprimidos.

	Pruebas diagnósticas	Tratamiento ¹		
		Antivirales	Inmunoglobulinas	Esteroides
COVID-19 ASINTOMÁTICO/LEVE AMBULATORIO²	<ul style="list-style-type: none"> - Analítica (perfil COVID) - PCR nasofaríngea SARS-CoV-2 + secuenciación - Serología IgG SARS-CoV-2. 	Sí, de elección nirmatrelvir/r Alternativa remdesivir	Valorar en pacientes con hipogammaglobulinemia previa (IgG<500 mg/dl)	No
COVID-19 ASINTOMÁTICO/LEVE HOSPITALIZADO POR OTRO MOTIVO²	<ul style="list-style-type: none"> - ARNemia SARS CoV-2. - Inmunoglobulinas. 	Sí, de elección nirmatrelvir/r Alternativa remdesivir	Valorar en pacientes con hipogammaglobulinemia previa (IgG<500 mg/dl)	No
COVID-19 QUE REQUIERE HOSPITALIZACIÓN²	Añadir a las indicadas en el escenario previo: <ul style="list-style-type: none"> - Serología <i>Strongyloides</i> sp. y <i>Trypanosoma cruzi</i> si procedencia de zona endémica. - Serologías VIH, hepatitis B y C (si no disponible en 6 meses previos). - Hemocultivos - Cultivo y tinciones de esputo - Antigenurias - Galactomanano (GM) en suero y PCR CMV sangre - TACAR y fibrobroncoscopia con LBA cuanto antes 	Sí, de elección nirmatrelvir/r En caso de que haya recibido antiviral previo al ingreso, valorar: <ul style="list-style-type: none"> - Repetir antiviral pauta prolongada (5-10 días). - Esperar a resultados y evolución previo a nuevo tratamiento si alta sospecha de causa alternativa de infección respiratoria. 	Sí , en pacientes con hipogammaglobulinemia previa o actual (IgG<500 mg/dl). Administrar durante el episodio.	Solo si insuficiencia respiratoria secundaria a neumonitis por SARS-CoV-2. Dexametasona 6 mg / 24 h durante máximo 10 días No indicadas dosis mayores ni pautas descendentes
INFECCIÓN PERSISTENTE/ RECURRENTE²	Repetir las mismas que están recogidas en el escenario previo.	Sí, de elección nirmatrelvir/r <ul style="list-style-type: none"> - Valorar pauta antiviral prolongada 	Sí en caso de hipogammaglobulinemia, durante episodio agudo	

4.MANEJO DE LA DIARREA POR *Clostridioides difficile*

- Sólo se realiza el estudio diagnóstico en pacientes con síntomas compatibles (diarrea líquida, ≥ 3 deposiciones en 24 h). En caso de falta de respuesta al tratamiento considerar ampliar el estudio a otros patógenos (**AII**) y considerar causas no infecciosas de diarrea. No está indicado realizar determinaciones de control durante o tras el tratamiento.
- El tratamiento (tabla 3) depende de que haya criterios de enfermedad grave o muy grave y factores de riesgo de recurrencia. En todos los pacientes: suspender antibioterapia sistémica si no es imprescindible o reducir el espectro al máximo si no es posible suspender, suspender inhibidores de la bomba de protones, e indicar precauciones de aislamiento de contacto, adoptando medidas específicas de higiene de manos (con agua y jabón) y de limpieza y desinfección de superficies (requiere técnica y dosificación específica de desinfectantes para eliminar esporas).
- La mejoría/respuesta clínica se define como <3 deposiciones diarreicas/día durante al menos 48 h, las precauciones de aislamiento deben mantenerse hasta entonces.

Tabla 3: Tratamiento de la infección por *C. difficile*

	Elección	Alternativa	Comentarios
--	----------	-------------	-------------

Primer episodio no grave/grave¹	Vancomicina (AII) 125 mg/6 h vo x 10 d	Si necesidad de antibioterapia sistémica: vancomicina en pulsos (AII) 125 mg/6 h x 10 días, 125 mg c/12 h x 1 semana, 125 mg/d x 1 semana, 125 mg/48 h x 1 o más semanas.	-Si intolerancia oral: administrar por SNG +/- metronidazol IV -Si intolerancia oral y ausencia de SNG: enemas de retención de vancomicina 500 mg en 100 mL de SSF/6 h (evitar en pacientes neutropénicos)
Primer episodio grave-complicada o fulminante²	Vancomicina 125 mg/6 h vo x 10 d + metronidazol 500 mg/8 h IV x 10 d (AII)	Vancomicina 125 mg/6 h vo x 10 d + tigeciclina IV (CII) , sobre todo si hay sospecha de traslocación bacteriana	-Si megacolon/ileo añadir enemas de retención de vancomicina 500 mg en 100 mL de SF/6 h (evitar en pacientes neutropénicos) (AII) Valorar prolongar la duración del tratamiento, en especial en pacientes que precisan continuar antibioterapia
Primer episodio y ≥2 factores de riesgo de recurrencia³ o receptores de TPH alogénico con ≥1 factor de riesgo (individualizar)	Fidaxomicina (AII) 200 mg/12 h x 10 d	Fidaxomicina extendida (BII) 200 mg/12 h x 5 d seguido de 200 mg/48 h x 20 d, en pacientes que precisan continuar antibioterapia sistémica	Valorar prolongar la duración del tratamiento, en especial en pacientes que precisan continuar antibioterapia
Falta de respuesta al tratamiento (5 días)	Cambiar vancomicina por fidaxomicina 200 mg/12 h x 10 d	Cambiar vancomicina por fidaxomicina 200 mg/12 h x 10 d	Cambiar vancomicina por fidaxomicina 200 mg/12 h x 10 d
1ª Recidiva	-Fidaxomicina 200 mg/12 h si el primer episodio se trató con vancomicina (AII)	-Vancomicina en pulsos (AII): 125 mg/8 h x 1 semana, 125 mg c/12 h x 1 semana, 125 mg/d x 1 semana, 125 mg/48 h x 1 o más semanas.	No hay experiencia en el uso de fidaxomicina + bezlotoxumab*
2ª y sucesivas recidivas	-Fidaxomicina extendida (BII) 200 mg/12 h x 5 días seguido de 200 mg/48 h x 20 días. -Vancomicina en pulsos (BII): 125 mg/6 h x 10 días, 125 mg c/12 h x 1 semana, 125 mg/d x 1 semana, 125 mg/48 h x 1 o más semanas.	Trasplante de microbiota fecal: considerar en pacientes con múltiples recaídas, sin neutropenia profunda (BII)	En los pacientes que precisen continuar antibioterapia valorar continuar el tratamiento hasta que se puedan finalizar utilizando pautas de vancomicina en pulsos con posterior mantenimiento (BII)

¹**Criterios de gravedad:** Leucocitosis ≥15000 (siempre que sea valorable), creatinina >50% por encima del nivel basal (si no hay otra causa de fracaso renal), ≥5 deposiciones, colitis (engrosamiento de la pared, distensión, neumatosis intestinal), colitis pseudomembranosa.

²**Criterios de DCD grave-complicada:** Hipotensión o shock séptico, ingreso en UCI, DCD fulminante (ileo, megacolon, perforación, necesidad de cirugía abdominal).

³**Factores de riesgo de recurrencia:** DCD grave, necesidad de continuar antibioterapia sistémica, toxina positiva (no PCR);

5. ALERGIA A ANTIBIÓTICOS

- Más del 90% de los pacientes registrados como alérgicos a penicilina en realidad no lo son, por lo que es crucial confirmar el antecedente de alergia que refiera el paciente o que aparezca en sus antecedentes. Para ello, en caso de sospecha, se debe solicitar siempre al ingreso del paciente valoración reglada por el servicio de Alergología.
- Las reacciones de hipersensibilidad (HS) pueden ser de tipo I (mediadas por IgE con tiempos de desarrollo de minutos a horas y consecuencias leves: prurito, urticaria; o graves: anafilaxia, broncoespasmo, angioedema), de tipo II (citopenia inmune, DRESS), de tipo III (enfermedad del suero, vasculitis, fiebre) o tipo IV (exantema, Steven-Johnson, NET).
 - Los test cutáneos solo descartan las reacciones de HS tipo I.
 - En los casos de HS tipo II, III o IV los síntomas pueden tardar en aparecer en días o semanas y no se pueden estudiar mediante test cutáneos. En casos de HS tardía grave, consultar con Alergia y evitar el uso de betalactámicos por el riesgo de recurrencia.
- El antecedente de una reacción de HS a cualquier penicilina (penicilina, cloxacilina, ampicilina, amoxicilina o piperacilina) debe categorizarse como alergia a “penicilinas”. El riesgo de sensibilización cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas de 3ª- 4ª generación (ceftriaxona, cefepima, ceftazidima) es bajo (0,2%), ya que esta reacción cruzada se debe básicamente a la similitud de la cadena lateral R1 de las cefalosporinas de primera generación (cefadroxilo) y la cadena R de las penicilinas, y no, como se creía antes, a la estructura betalactámica que comparten. Se puede utilizar cefazolina (también de primera generación pero de administración IV), que no comparte esta cadena lateral.
- Desde el punto de vista práctico, ante una posible alergia a penicilina o betalactámicos, interrogar al paciente para intentar clasificarla:
 - La historia no sugiere alergia verdadera pueden manejarse como no alérgicos.
 - Hay dudas o sospecha de alergia verdadera:
 - Si la historia sugiere una reacción inmediata IgE mediada (urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión) consultar con alergia para test cutáneos rápidos. En estos pacientes y en aquellos con alergia confirmada, considerar pautas alternativas con aztreonam en infecciones no graves. Aztreonam no tiene reacciones cruzadas con otros betalactámicos excepto con ceftazidima. En pacientes graves o con necesidad de carbapenemas, emplear carbapenem con exposición gradual en la primera dosis (salvo anafilaxia con carbapenemas).
 - Si la historia no sugiere reacción inmediata IgE mediada (exantema, fiebre, citopenias) utilizar cefalosporina de 3ª-4ª generación (ceftriaxona, cefepima, ceftazidima), por el bajo riesgo de reacciones cruzadas. No deben utilizarse cefalosporinas de 1ª generación (cefazolina, cefadroxilo). Meropenem también puede utilizarse en este caso en pacientes graves. En caso de dudas se puede administrar la primera dosis de forma controlada, con exposición gradual.

1.2. FIEBRE POR ANTIBIÓTICOS

- En ausencia de otra causa de fiebre (infección, transfusión, enfermedad hematológica).
- Sin lesiones cutáneas.
- Que coincide temporalmente con la administración del fármaco y desaparece en las 72 h tras su suspensión sin recurrir después.

6. INTERACCIONES RELEVANTES DE LOS AZOLES

- **Interacciones relevantes de los azoles:** voriconazol y posaconazol son inhibidores potentes del CYP3A4 (AUC>5x) mientras que fluconazol e isavuconazol son inductores moderados (AUC>2 pero <5x). Antes de indicarlos es necesario revisar sus interacciones con otros fármacos que reciba el paciente, especialmente en aquellos que además de la quimioterapia convencional reciban fármacos dirigidos

frente a dianas terapéuticas. **Midostaurina y gilteritinib, venetoclax e imatinib** utilizan el CTIP34A y presentan interacción con estos fármacos. También hay que tener en cuenta las interacciones de todos los azoles con la administración concomitante de **vincristina** (acumulación orgánica, evitar uso conjunto) y en menor medida con ciclofosfamida y busulfán. Suspender el triazol un día antes de la administración de dichos quimioterápicos y reiniciarlo a los tres días de finalizar la vincristina (vida media de 85 h) y al día siguiente de finalizar ciclofosfamida (vida media de 12 h) o busulfán (vida media de 3 h).

Tabla 13: Interacciones relevantes de los azoles con fármacos de uso habitual en Hematología

Fármaco/Azol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol
Venetoclax	Reducir dosis de venetoclax a 50-70 mg/d	Reducir dosis de venetoclax a 50-70 mg/d	Reducir dosis de venetoclax a la mitad
Ibrutinib	Reducir dosis de ibrutinib a 140 mg/d (neoplasias de células B) o 280 mg/d (EICR)	Reducir dosis de ibrutinib a 70 mg/d (neoplasias de células B) o 140 mg/d (EICR)	Reducir dosis de ibrutinib a 280 mg/d (neoplasias células B). No precisa ajuste de dosis en EICR (monitorizar toxicidad).
Sirolimus	Reducir 50-80% la dosis y monitorizar	Reducir 50-80% la dosis y monitorizar	Sin cambios (monitorizar niveles)
Tacrolimus	Reducir 30-50% y monitorizar	Reducir 30-50% y monitorizar	Sin cambios (monitorizar niveles)
Midostaurina	No modificar dosis, monitorizar EA o tratamiento antifúngico alternativo	No modificar dosis, monitorizar EA o profilaxis antifúngica alternativo	Sin cambios (monitorizar EA)
Gilteritinib	No modificar dosis, monitorizar EA o tratamiento antifúngico alternativo	No modificar dosis, monitorizar EA o profilaxis antifúngica alternativo	Sin cambios (monitorizar EA)
Sorafenib	No modificar dosis, monitorizar EA o tratamiento alternativo	No modificar dosis, monitorizar EA o profilaxis antifúngica alternativa	Sin cambios
Glasdegib	No modificar dosis, monitorizar EA o tratamiento antifúngico alternativo	No modificar dosis, monitorizar EA o profilaxis antifúngica alternativa	Sin cambios (monitorizar EA)
Vincristina	Evitar uso conjunto. Suspender voriconazol 48 h antes de iniciar vincristina y reiniciarlo a los tres días (función renal normal)	Evitar uso conjunto. Suspender posaconazol 5-7 días antes de iniciar vincristina y reiniciarlo a los tres días (función renal normal)	Evitar uso conjunto. Suspender isavuconazol 24-30 días y reiniciarlo a los tres días (función renal normal)
Ciclofosfamida	Ausencia de interacción grave, monitorizar toxicidad	Ausencia de interacción grave, monitorizar toxicidad	Ausencia de interacción grave, monitorizar toxicidad

▪ **Toxicidad a largo plazo de los triazoles:** es frecuente el uso prolongado de triazoles como tratamiento o como profilaxis primaria o secundaria de la IFI. En estos pacientes hay que conocer los posibles efectos secundarios tardíos que incluyen entre otros:

- Voriconazol: tumores cutáneos, periostitis, alopecia y alteraciones ungueales, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, neuropatía periférica, disgeusia.
- Isavuconazol: neuropatía periférica, disgeusia, alopecia.
- Posaconazol: pseudohiperaldosteronismo (hipertensión, hipopotasemia y alcalosis), insuficiencia adrenal, alopecia, hipogonadotropismo.