

## REVISIÓN

# Complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia mieloide aguda

Recibido: 22/11/17    Aceptado: 22/12/17

Graciela María Guerrini<sup>1</sup>, Hugo Isidro Peretti<sup>2</sup>, Aníbal R. Calmaggi<sup>3</sup>

## RESUMEN

La leucemia aguda ha sido reconocida como una enfermedad compleja y rápidamente fatal desde su primera descripción hace 150 años. Librada a su historia natural, la leucemia mieloide aguda lleva a la muerte en pocos meses. Las infecciones son la principal causa de muerte, siendo la bacteriemia y la neumonía las más frecuentes.

Los avances ocurridos en los últimos 50 años, como el advenimiento de quimioterapias efectivas, la mejor comprensión de la patogénesis de las complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico, la disponibilidad de agentes anti infecciosos de amplio espectro y la mejoría en los cuidados de soporte contribuyeron a mejorar esta situación.

En relación a otras enfermedades oncohematológicas, la leucemia mieloide aguda registra la mayor incidencia de eventos febriles, siendo el período de mayor riesgo el de la inducción a la remisión.

La fiebre de origen desconocido, la multirresistencia bacteriana y las infecciones fúngicas invasivas constituyen un desafío para el equipo de trabajo.

El uso de profilaxis antibacteriana y antifúngica no reemplaza a las medidas de prevención de carácter institucional.

**Palabras clave:** leucemia mieloide aguda, neutropenia febril, profilaxis antibiótica, profilaxis antifúngica.

<sup>1</sup>Servicio de Infectología y UTMO, HIGA Prof. Dr. Rodolfo Rossi/CUCAIBA, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina.

<sup>2</sup>Clínica Médica, Centro de Hematología y Trasplante (CENHyT) y Clínica Médica, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina.

<sup>3</sup>Servicio de Infectología, HIGA Prof. Dr. Rodolfo Rossi.

**Dirección de correspondencia:** Dra. Graciela María Guerrini, Servicio de Infectología. HIGA Prof. Dr. R. Rossi, Calle 37 183, La Plata, Bs. As., Argentina. gramaria.guerrini@gmail.com

Este artículo no ha sido publicado ni enviado a publicar a otro medio anteriormente. Los autores son responsables del total de su contenido y declaran no poseer conflicto de interés con el contenido del artículo.

## 1. GENERALIDADES

### Introducción

Las leucemias agudas (LA) fueron reconocidas como una enfermedad compleja y rápidamente fatal desde su primera descripción hace 150 años (1, 2). Librada a su historia natural la leucemia mieloide aguda (LMA), transcurren 4 y 2 meses desde los primeros síntomas a la muerte y desde el diagnóstico a la muerte respectivamente (3).

Históricamente, las infecciones fueron la principal causa de muerte en pacientes con leucemias agudas. Estudios de autopsias del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) entre 1954-1963 (4) demostraron que las infecciones contribuyeron a la muerte en 70% de los pacientes y que fueron la causa primaria en 34% de los casos, seguidas por hemorragias e infección en el 32%, e infecciones y otras causas en el 4%. Las bacteriemias y neumonías ocurrieron en el 65% y 28% de los casos respectivamente.

Un segundo estudio entre 1966 y 1972 del Centro del Cáncer MD Anderson reportó una mortalidad relacionada a infecciones del 75% (66% por infección y 9% por infección y hemorragias) (5).

Los avances ocurridos en los últimos 50 años, como el advenimiento de quimioterapias efectivas, la mejor comprensión de la patogénesis de las complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico, la disponibilidad de agentes anti infecciosos de amplio espectro y la mejoría en los cuidados de soporte contribuyeron a mejorar esta situación (6).

En la actualidad disponemos de drogas altamente efectivas para el tratamiento de complicaciones infecciosas bacterianas, micóticas y virales.

### Epidemiología

Varios estudios epidemiológicos contribuyeron a nuestro conocimiento del riesgo de infecciones relacionado a las enfermedades oncohematológicas y sus tratamientos. En el caso particular de LMA estos estudios son escasos y en general de tipo retrospectivos, lo que dificulta el análisis y conclusiones.

En un reciente estudio prospectivo en 3197 pacientes con enfermedad oncohematológica de reciente diagnóstico, tratados con 7033 cursos de quimioterapia (QMT), se observaron 869 eventos febriles (EF); de estos, el 69,4% ocurrió en pacientes con LMA (Tabla 1.1). Este número es significativamente mayor al reportado en el resto de las enfermedades oncohematológicas (7).

La estratificación de los EF mostró fiebre de origen desconocido (FOD) en 386 pacientes (44,5%), fiebre relacionada a la enfermedad o tratamiento (FRE/T) en 48 pacientes (5,5%) e infecciones en 435 pacientes (50%), distribuidos en: bacterianas 301 (69%), micóticas 95 (21,8%), virales 7 (1,6%) y mixtas 32 (7, 35).

Solo 58 EF se reconocieron como causa de muerte y su incidencia en toda la población fue 1,8% (58/3197) y 6,6% de los EF (58/869).

La causa de muerte más frecuente en EF fueron las infecciones fúngicas, con 14,7% (14/95): en el grupo de FOD se registraron 25 muertes (6,4%), 16 en el grupo de infecciones bacterianas (5,3%), 3 en el de infecciones mixtas (9,3%) y ninguna muerte en el grupo de infecciones virales (7).

El mismo grupo publicó los resultados obtenidos específicamente en LMA sobre eventos febriles en pacientes de reciente diagnóstico y sometidos a QMT.

De 747 adultos con LMA tratados con QMT convencional, hubo 528 EF (70%), FOD 39,3%, fiebre relacionado a la enfermedad o tratamiento 3,9%. El resto estuvieron relacionados a infecciones: 56,6% bacterianas (probadas, posibles o mixtas), de las cuales el 38,4% fueron cocos Gram positivos (56,5%) y bacilos Gram negativos (43,5%), y 17,6% infecciones fúngicas (probada 25,7%, probable 21,6 y posible 52,7). De los casos identificados la mayoría fueron hongos filamentosos con una relación entre hongos filamentosos/levaduras de 5/1. Las infecciones virales tuvieron muy baja frecuencia (0,4%) (Tabla 1.2) (8).

**Tabla 1.1 Eventos febriles en enfermedades oncohematológicas**

| EOH | Nº PAC | EF  | % Inc |
|-----|--------|-----|-------|
| LLA | 205    | 67  | 32,6% |
| LMA | 861    | 598 | 69,4% |
| LMC | 64     | 1   | 1,5%  |
| LLC | 172    | 10  | 5,8%  |
| LNH | 953    | 134 | 14%   |
| EH  | 138    | 12  | 8,6%  |
| SMD | 190    | 17  | 8,9%  |
| MM  | 410    | 28  | 6,8%  |
| EMP | 204    | 2   | 0,9%  |
| TOT | 3197   | 869 | 27,1% |

EOH, enfermedad oncohematológica  
 LLA, leucemia linfática aguda  
 LMA, leucemia mieloide aguda  
 LMC, leucemia mieloide crónica  
 LLC, leucemia linfática crónica  
 LNH, linfoma no Hodgkin  
 EH, enfermedad de Hodgkin  
 SMD, síndrome mielodisplásico  
 MM, mieloma múltiple  
 EMP, enfermedad mieloproliferativa

**Tabla 1.2 Eventos febriles en 747 pacientes con LMA**

| Eventos                                       | Evento febril n, (%) | Mortalidad n, (%) |
|---|----------------------|-------------------|
| FOD   | 208 (39,4)           | 10 (4,8)          |
| Fiebre relacionada a enfermedad y tratamiento | 21 (4)               | 0                 |
| Bacterias                                     | 203 (38,4)           | 10 (4,9)          |
| Hongos  | 73 (13,8)            | 11 (15,1)         |
| Virus   | 2 (0,4)              | 0                 |
| Mixtos  | 21 (4)               | 3 (11,3)          |
| Hongos y bacterias                            | 19                   |                   |
| Bacterias y virus                             | 1                    |                   |
| Hongos y virus                                | 1                    |                   |

El estudio mostró que las infecciones bacterianas y fúngicas fueron las más frecuentes en LMA. La etiología de FOD permaneció desconocida, con una mortalidad relacionada elevada (5%). Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes, con una distribución entre cocos Gram positivos y bacilos Gram muy similar. La incidencia de infección fúngica tuvo una mayor frecuencia de hongos filamentosos respecto a levaduras, si bien no se pudieron excluir infecciones micóticas en los casos de FOD.

## Factores que predisponen al desarrollo de infecciones

### Enfermedad de base

La LMA representa una enfermedad de muy alto riesgo de complicaciones infecciosas, debido fundamentalmente a la neutropenia, sea esta por infiltración medular o como consecuencia de la quimioterapia (9). No obstante, el riesgo de desarrollar infecciones no es el mismo para todas las LMA. Los pacientes con leucemia promielocítica tienen menor riesgo probablemente por los esquemas terapéuticos utilizados, ácido transretinoico y trióxido de arsénico, que producen neutropenias menos prolongadas (9).

### Neutropenia

Considerado el factor más importante en el desarrollo de las infecciones. Es bien conocido el rol central de los neutrófilos en la iniciación, prosecución de la respuesta inflamatoria y la resolución de la infección. Son la primera línea defensiva y su déficit aumenta el riesgo de infecciones bacterianas, fundamentalmente por cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos y hongos (9).

Estudios de más de cuatro décadas atrás demostraron que un descenso de neutrófilos a 500/ml (definición de neutropenia) aumenta el riesgo de infecciones (10). La frecuencia y severidad de las infecciones son inversamente proporcionales al número de neutrófilos, siendo el riesgo de infecciones severas y bacteriemias mayor cuando éstos descienden a 100/ml o menos. La rapidez del descenso y la duración de la neutropenia son factores clave para la severidad y evolución de la infección (11). No obstante, hay un pequeño grupo de pacientes que presentan infecciones con PMN entre 1000 y 500 sin descenso a menos de 500 PMN. En esta "zona gris" entre 500 y 1000 PMN pueden ocurrir infecciones graves y deben ser minuciosamente monitoreados (12).

La reserva medular normal en una LA no tratada está limitada por el efecto "mieloaplastico" de la población leucémica sobre la hematopoyesis normal.

Por otra parte, la remisión de la enfermedad se asocia con una mejoría en la función y reserva medular. Lograr la remisión completa en esta enfermedad es de suma importancia no solo para la supervivencia en general sino para disminuir el riesgo de infecciones.

En general, para un régimen dado la duración de neutropenia severa es mayor para la QMT de inducción a la remisión que para la QMT de consolidación post remisión (6) (Gráficos 1, 2, 3 y 4).

La neutropenia previa al inicio de la quimioterapia (menos de 500/ml) es un factor de riesgo para mayor incidencia de complicaciones post quimioterapia (fiebre, infección y bacteriemias) y neutropenias más prolongadas, tal vez relacionado a una mayor carga de enfermedad. Tal vez estos pacientes puedan beneficiarse con el uso profiláctico de factores estimulantes (13).

### Disfunción de los neutrófilos

Efecto que influye sobre todo en síndrome mielodisplásico y leucemia linfoblástica aguda (9).

### Internación

Los pacientes con LMA cursan períodos prolongados de neutropenia e internación y están expuestos a antibióticos en forma profiláctica o para tratamiento, lo que conlleva a infecciones por microorganismos multirresistentes de origen hospitalario (9, 14).

La eventual estadía en Unidad de Cuidados Intensivos en general conlleva un mal pronóstico con alta mortalidad y/o desarrollo de infecciones propias de estas unidades. Quienes superan la crisis y retornan a la sala general tienen alta incidencia de colonización por *Acinetobacter* spp multirresistente (9).

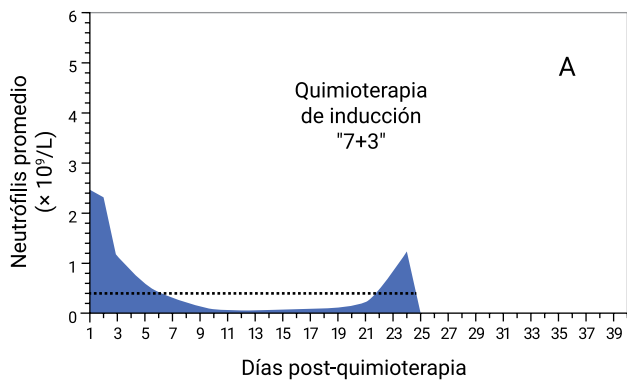
### Edad y comorbilidades

El envejecimiento constituye un factor de riesgo clave para complicaciones infecciosas. Esto es particularmente interesante en esta época dado el envejecimiento de la población general y el mayor número de diagnósticos de LMA en este grupo y el uso de tratamientos intensivos.

La edad media al diagnóstico de LMA es de 66 años, 54% a los 65 años o mayores y en un 1/3 a los 75 años (15).

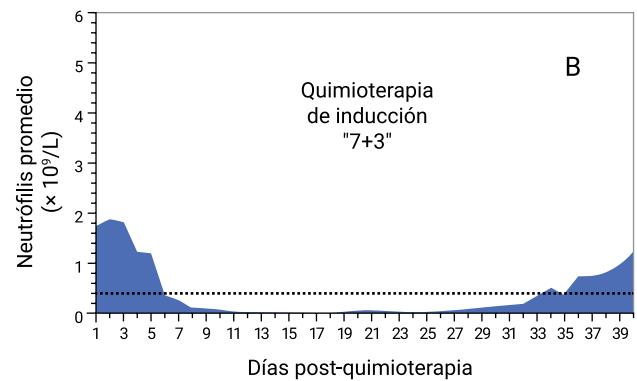
Las comorbilidades tienen un rol importante. La hiperglucemia es un factor predictor independiente de riesgo de infecciones. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tabaquismo

### Gráfico 1. Inducción LMA con esquema 7-3



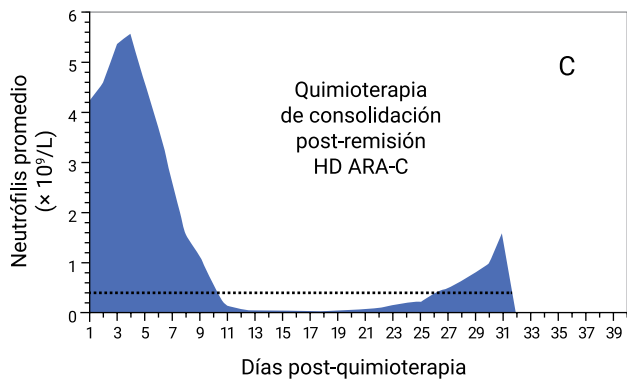
Inducción a la remisión de citarabina por 7 días y daunorrobicina 3 días (tipo 7-3) único. El descenso a 500 PMN es rápido (5 días) y la recuperación ocurre alrededor de la tercera semana, experimentando fiebre en 80% de los casos (rango 0-100%).

### Gráfico 2. Inducción LMA con esquema secuencial 7-3



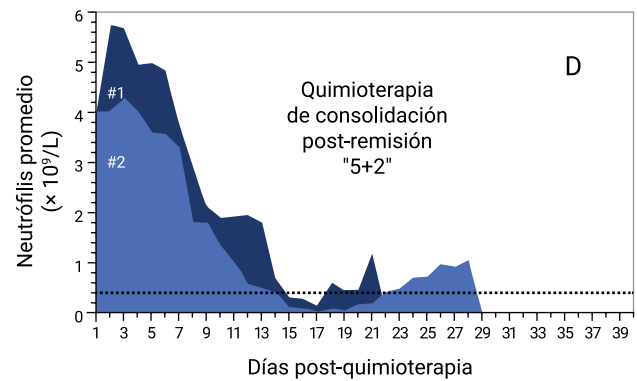
Dos ciclos secuenciales de inducción a la remisión tipo 7-3 causa neutropenias muy prolongadas y consecuentemente alto riesgo de infecciones.

### Gráfico 3. Consolidación de inducción con altas dosis de citarabina



Quimioterapia de consolidación con régimen con altas dosis de citarabina, con descenso de PMN a 500 alrededor del día 10 y recuperación al final de la cuarta semana, con incidencia de eventos febriles de alrededor de 90%.

### Gráfico 4. Consolidación con dosis estándar



En ciclos menos intensivos con citarabina y dosis estándar de antracíclico, a veces utilizado en consolidación post-remisión (tipo 5-2), la caída de PMN suele iniciarse luego del día 14 y la recuperación al 3-5º día. La incidencia de neutropenia severa es 40-60%, hay menos eventos febriles, entre 21 a 51%. La repetición de iguales ciclos causa neutropenia progresivamente más prolongadas.

se asocian a infección por hongos filamentosos. La enfermedad hepática y la insuficiencia renal crónica a mayor incidencia de infecciones por levaduras (9).

#### Sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro es común en pacientes con LMA/SMD politransfundidos y predispone a complicaciones infecciosas (9).

La sobrecarga de hierro puede aumentar el riesgo de infecciones a través de dos mecanismos. Primero a través del efecto directo del hierro libre en el crecimiento de bacterias y hongos, que lo obtienen para su propio crecimiento. Segundo, el exceso de hierro libre altera la resistencia natural a las infecciones, a través de mecanismos complejos, incluyendo inhibición de IFN-gama, TNF-alpha, IL-12 formación de óxido nítrico, alteración de la función de neutrófilos y linfocitos T (16).

El rol de la sobrecarga de hierro en el riesgo de infecciones ha sido más claramente demostrado siguiendo a trasplante de células hematopoyéticas alogénico, donde los niveles de ferritina están asociados a mayor incidencia de bacteriemia e infecciones micóticas invasivas (17). Los quelantes de hierro se utilizan fundamentalmente para disminuir el daño a nivel de órganos como corazón o hígado, pero hay poco demostrado sobre su posible efecto en disminuir el riesgo de infecciones.

### ***Catéter venoso de larga permanencia***

Cada vez más utilizados en pacientes con LMA, para administración de QMT, antimicrobianos, transfusiones y obtener muestras de sangre, alteran la barrera cutánea y facilitan el desarrollo de infecciones, sobre todo por estafilococos y levaduras.

## Referencias

1. Bennett JH. Case history of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *EdinMed Surg J* 1845; 64: 413–23.
2. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place from the presence of purulent matter in the blood. *EdinMed Surg J* 1845; 64: 400–13.
3. Tivey H. The natural history of untreated acute leukemia. *Ann NY Acad Sci* 1955; 60: 322–58.
4. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. Causes of death in acute leukemia – a ten-year study of 414 patients from 1954–1963. *JAMA* 1965; 193: 105-9.
5. Chang HY, Rodríguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireich EJ. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine* 1976; 55:259-68.
6. Bow E. Infectious complications in patient receiving cytotoxic therapy for acute leukemia: History, background and approaches to management. In Wingard J, Bowden Raleigh; ed. *Management of infection in oncology patient*. London and New York: Taylor & Francis Group; 2003. p.71-104.
7. Pagano L, Caira M, Rossi G, Tumbarello M, Fancei R, Garzia MG et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol* 2012; 91:767-774.
8. Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa E et al. Etiology of Febrile Episodes in Patient with Acute Myeloid Leukemia: Result from the Hema e-chart Registry. *Arch Intern Med* 2011; 171(16):1502-1503.
9. Pagano L, Caira M. Risks for infection in patients with myelodysplasia and acute leukemia. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25:612-618.
10. Bodey PY, Buckley M, Sathe YS, Freireich E. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patient with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340
11. *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (NCCN Guidelines) version 1.2014*.
12. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I. A prospective Study on the epidemiology of Febrile Episodes during Chemo therapy-induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45(15):1206-1304.
13. Buckley S, Othus M, Vainstein V, Abkowitz JL, Estey EH, Waiter RB. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2014; 89:423-428.
14. Zembower T. Epidemiology of infections in Cancer Patient. In Stonsor V, Zembower T, ed. *Infectious Complications in Cancer Patients*. New York: Springer International publishing; 2014. p.43-89.
15. *Acute Myeloid Leukemia NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2014*.
16. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordinnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012; 97(10):1459-1470.
17. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagis A, Patane K, Ito J et al. Iron overload adversely affect outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42(12):799-805.

## 2. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS DE PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

### Profilaxis antibacteriana

Los pacientes con leucemia aguda (LA) y neutropenia (NE) debida a su enfermedad de base o al tratamiento con quimioterapia presentan un mayor riesgo de infecciones en relación a los pacientes no neutropénicos. En estudios randomizados que incluyeron pacientes con LA y NE postquimioterapia, las infecciones bacterianas son una causa mayor de morbimortalidad (1, 2).

El uso de profilaxis antibacteriana (PA) con fluoroquinolonas (FQ) como ciprofloxacina y levofloxacina ha demostrado reducir la incidencia de fiebre, infecciones y mortalidad, permitiendo la continuidad del tratamiento de la enfermedad de base, con un impacto positivo en la sobrevida global de los pacientes de alto riesgo, de acuerdo a estudios de meta-análisis publicados entre 2005 y 2012 (3-6).

El meta-análisis de Gafter-Gvili que evaluó el efecto de la profilaxis con FQ en la emergencia de resistencia bacteriana en pacientes neutropénicos incluyó estudios realizados hasta 2005. En este trabajo no se observó una mayor tasa de colonización o infección por microorganismos resistentes a FQ en los pacientes que recibían PA frente a los que no la recibían (7).

En la revisión de la Conferencia Europea para las Infecciones en la Leucemia (ECIL5-2014) se menciona la insuficiente información actualizada de la etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en bacteriemias de pacientes oncohematológicos (8).

Es escasa la información específica acerca del uso de la PA en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA), ya que la mayoría de los estudios que abordan la eficacia y seguridad de la misma incorporan a esta patología en la población total en estudio (9-14).

Por tanto, las consideraciones respecto al uso de PA de las infecciones en la NE posterior a la quimioterapia con FQ en LMA serán tomadas de estudios en pacientes oncohematológicos y NE posterior a quimioterapia y trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), teniendo en cuenta que no se han llevado a cabo estudios recientes para convalidar la indicación actual de su uso en estas poblaciones.

La Sociedad Americana de Infectología (IDSA), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCCN) recomiendan el uso de la PA con FQ para pacientes de alto riesgo (aquellos con una duración de la NE > 7 días), no así las Guías del Consenso Australiano (15, 16).

Las guías de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) de 2013 recomiendan el uso de PA en los pacientes con LA y TCPH (17).

Actualmente es tema de debate el uso de PA aún en pacientes de alto riesgo ya que puede exponer a los mismos a la colonización y desarrollo de infecciones por microorganismos multirresistentes, efectos adversos, pérdida de la eficacia de la misma, mayor mortalidad y aumento de costos. Esta controversia ya ha sido planteada desde mediados de los años 90 (13, 18-31).

A pesar de la relación entre uso de FQ y colonización por microorganismos multirresistentes, estudios retrospectivos recientes no encontraron asociación entre colonización por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) e infección, o peor evolución en pacientes neutropénicos (14, 31-32).

Las bacteriemias causadas por bacterias Gram negativas (BGN) resistentes a los antibióticos han sido asociadas a tasas crecientes de fallo en el tratamiento, mortalidad y costos hospitalarios (33-38).

Aunque la resistencia a FQ se ha incrementado dramáticamente a nivel mundial en los últimos años y el uso de estos antimicrobianos ha sido vinculado al desarrollo de resistencia a múltiples drogas (en particular producción de BLEE o y resistencia a carbapenemes) en BGN, no se ha demostrado que la PA con FQ sea el único factor (33, 39-45).

A pesar de la relación directa entre el uso de FQ y desarrollo de resistencia a múltiples drogas, la elevada resistencia a FQ se documenta aun en centros que no usan profilaxis con FQ (10).

Recientemente, tres estudios investigaron la epidemiología de las bacteriemias en pacientes con cáncer evaluando el efecto de la discontinuación de la profilaxis con FQ en la epidemiología y patrón de resistencia de los aislamientos comparando dos periodos. En el primero se utilizó profilaxis con FQ y en el segundo ésta fue suspendida (46-48).



**Tabla 2.1 Evolución de los episodios de bacteriemia en ambos periodos (46)**

| Características                       | Primer periodo<br>n=272 (%) | Segundo periodo<br>n=283 (%) | P     |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| Admisión a UCI                        | 7 (3)                       | 32 (11)                      | >.001 |
| AVM                                   | 4 (2)                       | 15 (6)                       | .018  |
| Tasa de letalidad temprana<br>(48 h)  | 5 (2)                       | 13 (5)                       | .071  |
| Tasa de letalidad global<br>(30 días) | 50 (19)                     | 41 (15)                      | .25   |

Gudiol y colaboradores compararon 272 episodios de bacteriemias en pacientes neutropénicos adultos con cáncer desde 1991 a 1996 con 283 episodios y desde 2006 a 2010 en España (46). En el segundo periodo, los bacilos Gram negativos fueron más frecuentes (49 versus 28%;  $P < 0.001$ ) con un aumento de las bacteriemias por bacilos Gram negativos (6 versus 1%;  $P < 0.001$ ), comparando con el primer periodo. No hubo diferencias en la tasa de fatalidad a pesar de que los pacientes del segundo periodo tuvieron mayor admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos ( $p > .001$ ) (Tabla 2.1).

Chong y colaboradores encontraron que, luego de la discontinuación de la profilaxis, ocurrió un dramático aumento de las infecciones por bacilos Gram negativos (13,5% versus 48,1%), incluyendo productores de betalactamasas de espectro extendido (47). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad relacionada a la infección entre ambos grupos. Los autores concluyen que la emergencia de resistencia estaría relacionada con la presencia de resistencia en la comunidad.

Saito y colaboradores también encontraron un incremento significativo global de las bacteriemias luego de la discontinuación de la profilaxis (periodos 2001-2003 y 2003-2005), y de la tasa de bacteriemias por enterobacterias con una disminución en la proporción de bacteriemias debidas a enterobacterias resistentes a FQ (48).

Además, Rangaraj y colaboradores compararon retrospectivamente los tipos de bacterias y resistencia antimicrobiana en aislamientos de pacientes expuestos a antimicrobianos ya sea en tratamiento o en profilaxis (bacteriemia de brecha) con aquellos que no habían recibido agentes antimicrobianos (bacteriemia no de brecha). Reportaron que la bacteriemia de brecha tuvo más probabilidad de asociación con microorganismos multirresistentes (MR) como *E. coli* MR, *P. aeruginosa* MR, enterococo resistente a vancomicina, y que el uso de FQ

fue asociado significativamente con *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR), *E. coli* MR, *P. aeruginosa* MR. En este estudio no se evaluó la mortalidad asociada (42).

Por último, Irfan y colaboradores realizaron un estudio descriptivo comparando los aislamientos bacterianos de hemocultivos en pacientes neutropénicos febriles en Pakistán entre los años 1999 a 2000 y 2001 a 2006 (49). No reportaron diferencias sustanciales en la distribución de los microorganismos entre ambos periodos. Sin embargo, observaron un cambio hacia una alta resistencia de ceftriaxona, quinolonas y piperacilina-tazobactam en enterobacterias y frente a ceftriaxona, quinolonas, piperacilina-tazobactam y carbapenemes en *Acinetobacter*. Contrariamente a lo descrito en los estudios anteriores, no hubo diferencias en la estrategia de profilaxis antibiótica en los pacientes neutropénicos entre ambos periodos estudiados.

Aunque la presión producida por el uso de antibióticos, incluyendo a las FQ, generalmente tiene un impacto importante sobre la resistencia antimicrobiana en bacterias Gram negativas, los resultados de estos estudios sugieren que la creciente resistencia en las bacterias Gram negativas en los pacientes neutropénicos con cáncer puede ser debida al menos en parte al incremento de la diseminación de estos aislamientos bacterianos en todos los ámbitos nosocomiales.

De todas maneras, la restricción en el uso de las mismas lograría reducir la resistencia antimicrobiana sin impactar negativamente en la mortalidad (50-52).

La emergencia de SARM se ha asociado a la utilización de múltiples antibióticos, principalmente a FQ. Lo mismo ocurre con la colonización con *C. difficile* y enterococo resistente a vancomicina (ERV), como también se ha reportado la ocurrencia de bacteriemia por estreptococo grupo viridans (44, 53-56).

Esta nueva realidad ha convertido al tratamiento de las infecciones debidas a bacterias resistentes a múltiples drogas en un desafío clínico. Las opciones terapéuticas, principalmente para BGN, son muy limitadas. Por otra parte, las drogas disponibles para enfrentar estos tratamientos tienen muchas desventajas, como experiencia clínica limitada, mayor incidencia de efectos adversos y menor conocimiento de la farmacocinética del antimicrobiano.

Frente a este problema es imprescindible la implementación de programas de uso apropiado de antimicrobianos y medidas de control de infecciones para contener el desarrollo y diseminación de patógenos resistentes a múltiples drogas a través del monitoreo de la resistencia (A-III) y de la eficacia (B-III) antimicrobianas en forma regular, monitoreo de las tasas de ERV, *C. difficile*, SARM, microorganismos resistentes a FQ y de los patrones de uso de antibióticos, en aquellos centros que implementan la PA. De esa manera, el beneficio clínico global puede ser deducido de la experiencia y datos locales (13, 44, 57-63).

Si se toma la decisión de implementar el uso de PA con FQ sería aconsejable restringirla exclusivamente a los pacientes de alto riesgo, como los portadores de leucemia mieloblástica aguda fundamentalmente en inducción o refractarios, y grupos seleccionados de receptores de TCPH. Esta decisión debe ser acompañada de los datos de la epidemiología local ya que una prevalencia de la resistencia a FQ en BGN que supera el 20-30 % reduciría la eficacia de la profilaxis (43, 64-66).

La restricción del uso podría aplicarse en los pacientes con LMA sometidos a quimioterapia de consolidación, donde se espera que la NE sea de menor duración que en la inducción. Si se elige implementar esta estrategia deberá realizarse bajo un estricto monitoreo del paciente (67).

Tanto la implementación de programas de contención de antimicrobianos como de control de infecciones tienen como objetivo una óptima evolución clínica, reduciendo los efectos negativos del uso de los antimicrobianos como la toxicidad, selección de patógenos oportunistas, emergencia y transmisión de bacterias resistentes y costos. Los lineamientos para la implementación de un programa de contención de la resistencia antibiótica se muestran a continuación.

### **Programa de contención de la resistencia antibiótica en pacientes oncohematológicos**

(adaptado de 63, 69, 70)

- Conocer el formulario y hábitos de prescripción de la institución.
- Contar con esquemas alternativos de tratamiento antimicrobiano.
- Restricción de formulario y/o pre autorización.
- Limitar el uso de PA.
- Cuando sea posible, fomentar la terapia dirigida.
- Cuando sea posible, de-escalar los regímenes empíricos.
- Realizar auditorías prospectivas de uso de antimicrobianos con reporte a los prescriptores.
- Optimización de la dosis.
- Conversión de la administración parenteral a la oral.
- Actividades educativas para la discusión sobre la microbiología, uso de antibiótico y datos de la evolución en un grupo multidisciplinario local consistente en un hematólogo, un infectólogo, un microbiólogo y un farmacólogo.
- Desarrollar protocolos y algoritmos multidisciplinarios sobre diagnóstico, tratamiento y profilaxis de neutropenia y fiebre incluyendo la duración del tratamiento en el paciente internado y ambulatorio.
- Adherencia estricta a las políticas de control de infecciones.
- Obtener datos epidemiológicos de hemocultivos y colonización (especialmente si se usa profilaxis) en forma regular.
- Registrar datos de evolución relacionada a la infección (duración de la estadía, mortalidad relacionada a la infección).
- Proveer entrenamiento por infectólogos para hematólogos y de hematología para microbiólogos, farmacéuticos e infectólogos.

Finalmente, luego de más de dos décadas de uso de profilaxis con FQ en los pacientes neutropénicos con cáncer, el problema de la resistencia antimicrobiana y su implicancia clínica continúa siendo controvertido.

En base a datos publicados, el impacto favorable de la profilaxis con FQ en la mortalidad, infecciones microbiológicamente documentadas, número de episodios febriles y costos, parecería que compensase el riesgo de resistencia. Por otro lado, en vista a las mejores estrategias de diagnóstico y manejo de la NE febril que afectan positivamente la evolución, y el creciente fenómeno de resistencia a FQ con resistencia

cruzada a otros antibióticos, parecería prudente monitorear cuidadosamente la resistencia bacteriana y reevaluar periódicamente la capacidad de beneficio de la práctica del uso de profilaxis antibacteriana (71).

## Profilaxis antifúngica primaria

### Introducción

Las infecciones fúngicas son la causa principal de muerte en los pacientes con neoplasia hematológica. La incidencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) en los pacientes con LMA se ha incrementado debido a muchos factores, que incluyen sobrevida más prolongada y avances en el diagnóstico de las mismas (23, 72-74).

En la era previa al uso de profilaxis antifúngica sistémica, la mayoría de las infecciones fúngicas que ocurrían durante la neutropenia eran debidas a *Candida* spp., seguidas por *Aspergillus* spp. La introducción de la profilaxis antifúngica con fluconazol ha llevado a una disminución de la incidencia de las infecciones fúngicas, emergencia de cepas menos susceptibles o resistentes e incremento de las infecciones debidas a hongos miceliales, particularmente aspergilosis

invasiva seguida por fusariosis, mucormicosis y otras. La profilaxis con antifúngicos con actividad frente a hongos miceliales ha reducido la incidencia de aspergilosis invasiva, pero se ha asociado a IFI de brecha particularmente por mucormicosis y a cepas resistentes de *Aspergillus* (23, 75, 76).

La evolución de los pacientes con LA ha mejorado en la última década. A pesar de esto, la falla del tratamiento es común y se vincula a factores genéticos adversos de la leucemia, con la consiguiente menor probabilidad de alcanzar la remisión completa y a la mortalidad temprana relacionada al tratamiento, habitualmente causada por infecciones, particularmente IFI. Estas últimas son marcadoras de una pobre condición del paciente para una terapia exitosa (77).

La diferente susceptibilidad de los pacientes con LA a las IFI ha sido utilizada por Nucci y colaboradores para proponer la agrupación de los mismos de acuerdo a factores de riesgo dados por el huésped, la propia enfermedad y la exposición a hongos. Esta valoración, aun no validada, permitiría decidir el tipo de profilaxis antifúngica de acuerdo al riesgo de desarrollar infección fúngica debida a hongos filamentosos en grupos de alto, mediano y bajo riesgo, como se muestra en la Tabla 2.2 (78).

**Tabla 2.2 Elección de la profilaxis antifúngica de acuerdo al riesgo de IFI (adaptado de 78)**

| Grupo de riesgo | Condición  | Profilaxis                           | GM |
|-----------------|--|--------------------------------------|----|
| Alto            | Diagnóstico previo de AI<br>Quimioterapia de rescate<br>Inducción asociada a:<br>• Neutropenia basal<br>• Baja probabilidad de remisión completa<br>• Edad $\geq 65$<br>• Disfunción pulmonar significativa<br>• Score de muerte temprana relacionada al tratamiento elevado | Posconazol o vorocnazol <sup>1</sup> | No |
| Mediano         | No pertenecen a riesgo alto o bajo <sup>2</sup>  | Fluconazol                           | Sí |
| Bajo            | Inducción o consolidación en $\leq 45$ años  | Fluconazol                           | No |

1. En AI previa o colonización por *Aspergillus*

2. Ver texto

Otros factores de riesgo para las IFI son la obesidad, la mala capacidad funcional, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las renovaciones en el domicilio y en la institución, la alta exposición laboral a hifas, la neutropenia profunda prolongada, la monocitopenia, la susceptibilidad genética, la edad avanzada, la sobrecarga de hierro, la ausencia de filtros de alta eficiencia y el uso de análogos de la purina (79).

En base a lo anteriormente considerado, la profilaxis dirigida a la prevención de infecciones fúngicas en los pacientes con LMA en inducción podría diferenciarse de aquellos que reciben quimioterapia de consolidación. Este último grupo ha sido evaluado de modo independiente a los pacientes en inducción o en reinducción. En una revisión retrospectiva efectuada entre los años 2003 a 2010 en pacientes con LMA en consolidación, se realizó un análisis de los patrones de prescripción de profilaxis antifúngica, eficacia y costo-efectividad en 106 pacientes consecutivos. Hubo tres infecciones fúngicas documentadas. El posaconazol fue el antifúngico peor tolerado, requiriendo su discontinuación en 13%, versus 7% en el grupo de fluconazol y voriconazol. El fluconazol produjo un ahorro global del 26% por paciente sobre el posaconazol y del 13% sobre el voriconazol. Estos datos fueron sometidos a análisis de sensibilidad confirmando la robustez del modelo. Por lo tanto, en el contexto de la terapia de consolidación de la LMA, estos datos sugieren que el fluconazol es más costo-efectivo en relación a voriconazol y posaconazol (80). Otros estudios similares también arribaron a las mismas conclusiones (82, 83).

Además de categorizar el riesgo de IFI en el paciente, se debe conocer la incidencia local, regional y global de las infecciones fúngicas para decidir acerca de la implementación de la profilaxis antifúngica. En el estudio REMIIN (Registro de las Infecciones Miceliales Invasivas de la Argentina) los agentes causales prevalentes de las infecciones fúngicas invasivas fueron *Aspergillus* (42%), seguido de *Fusarium* (14%) y especies de mucormicosis (6%). Estos datos contrastan con los de Estados Unidos donde mucormicosis ocupa el segundo lugar de las IFI en los pacientes inmunocomprometidos. Este estudio también permitió describir la sensibilidad antifúngica de *Aspergillus* (84-87).

Teniendo en cuenta que existen factores de riesgo asociados al desarrollo de IFI vinculados a la enfermedad y su tratamiento, al paciente y su entorno, se han propuesto algunas medidas para reducir los mismos, como se describen en la Tabla 2.3.

## Antifúngicos azólicos

### Fluconazol

Inicialmente se determinó la eficacia del fluconazol en la prevención de las infecciones por *Cándida* en los pacientes de alto riesgo en ensayos randomizados y meta-análisis publicados en 2007 (87, 88).

La implementación de la misma junto a otros factores podría explicar la mayor incidencia actual de hongos filamentosos,

**Tabla 2.3 Recomendaciones terapéuticas de acuerdo a guías internacionales para la profilaxis antifúngica en LMA y TCPH alogénicas (94)**

| Guías              | FLU | VOR | ITR | POS | CAS | LAMB              | MIC |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------|-----|
| ECIL 3-4-5         | BI  | BII | BI  | AI  | -   | NBL:BI<br>IV:CII  | -   |
| Alemanas           | CI  | CII | CI  | AI  | CI  | NBL:BII<br>IV:CII | -   |
| <b>IDSA</b>        |     |     |     |     |     |                   |     |
| <i>Cándida</i>     | AI  | -   | AI  | AI  | AI  | -                 | AI  |
| <i>Aspergillus</i> | AI  | -   | -   | BI  | -   | -                 | -   |
| Británicas*        |     |     | BII | AI  | -   | NBL:BII           | -   |
| NCCN               | 2B  | 2B  | -   | 1   | -   | 2B                | -   |
| ESCMID             | -   | -   | DII | AI  | -   | IV/NBL: CII       | -   |

\*No distingue LA/TCHP

fundamentalmente *Aspergillus* en las IFI.

En una revisión sistemática realizada en Canadá donde se evaluó la eficacia de la profilaxis con fluconazol frente a un antifúngico con actividad frente a hongos filamentosos en pacientes neutropénicos oncohematológicos y TCPH, se observó una reducción estadísticamente significativa del número de IFI probables y probadas en este último grupo (RR 0.71, 95% CI 0.52 to 0.98; P=0.03). Esta profilaxis también redujo el riesgo de aspergilosis invasiva (RR 0.53, 95%; IC 0.37–0.75; P=0.0004) y la mortalidad relacionada a IFI (RR 0.67, 95% IC 0.47–0.96; P=0.03), pero no se observó una reducción de la mortalidad global (RR 1.0; 95% IC 0.88–1.13; P=0.96). En la rama con actividad frente a hongos filamentosos se observó un aumento de riesgo de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del antifúngico (RR 1.95, 95% IC 1.24–3.07; P=0.004) (89).

### **Itraconazol**

Se han publicado dos estudios randomizados controlados de profilaxis con itraconazol desde 2009 en pacientes TCPH. Uno de ellos es un estudio abierto, randomizado y prospectivo que comparó la eficacia de voriconazol con itraconazol solución oral o intravenosa en 489 pacientes, observando resultados similares entre ambos con una mejor tolerabilidad de voriconazol (90).

El otro es un estudio multicéntrico, randomizado y controlado que comparó micafungina con itraconazol en 287 pacientes en el periodo de NE y que obtuvo resultados similares. En ambos estudios, la intolerancia digestiva de la solución oral fue el principal factor limitante de su eficacia (91).

Además de la mala tolerancia de la solución oral, el itraconazol tiene una absorción variable, requiriendo niveles en el valle por arriba de 0.5 mg/l para su eficacia en profilaxis antifúngica. El dosaje está especialmente indicado en la disfunción gastrointestinal y administración de drogas concomitantes potencialmente dañinas (92).

Estos estudios fueron realizados con la solución oral e intravenosa de itraconazol. En Argentina solo está disponible la solución oral con una biodisponibilidad aproximada del 85% (en ayunas) y los comprimidos y cápsulas con una biodisponibilidad francamente menor.

### **Voriconazol**

Como ya fue mencionado anteriormente, en un estudio abierto, randomizado, que comparó itraconazol con voriconazol para la prevención de las IFI en LMA y síndrome mielodisplásico de alto riesgo, no se observó diferencia en cuanto a eficacia y seguridad entre ambos (91).

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en la Clínica Mayo en pacientes con LMA y síndrome mielodisplásico sometidos a quimioterapia encontró una reducción de la incidencia de las infecciones fúngicas en los pacientes que recibieron voriconazol como profilaxis. De todas maneras, su carácter retrospectivo y no comparativo reduce su calidad de evidencia, teniendo en cuenta que no se ha establecido su beneficio a través de estudios randomizados.

Hasta ahora los estudios realizados no han demostrado un beneficio significativo del voriconazol comparado con el itraconazol o fluconazol en la profilaxis antifúngica (93, 94).

### **Posaconazol**

En un estudio randomizado, multicéntrico y doble ciego se comparó la eficacia y seguridad del posaconazol frente a fluconazol o itraconazol como profilaxis de cada ciclo de quimioterapia en pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico y NE prolongada. El posaconazol fue superior sobre los triazoles estándares en la prevención de IFI y significativamente mejor en la prevención de la aspergilosis invasiva. Además, la sobrevida fue significativamente más prolongada en el grupo con posaconazol (95).

En otro estudio randomizado, multicéntrico y doble ciego no se encontró diferencia entre el fluconazol y posaconazol en la prevención de IFI, pero el posaconazol fue superior en la prevención de aspergilosis invasiva (AI) con una mortalidad global menor en el grupo de posaconazol sin diferencia estadísticamente significativa (96).

En otro estudio controlado, abierto, randomizado y multicéntrico realizado en China en 252 pacientes con LMA donde se comparó la suspensión de posaconazol con fluconazol como profilaxis, la incidencia de IFI fue significativamente más baja en el grupo de posaconazol (97).

La superioridad del posaconazol frente a itraconazol fue evidenciada en relación a la tasa de IFI de brecha (18,9% vs. 38,7%, p<0.001), tasa de infecciones por hongos filamentosos probadas/probables (2,7% vs. 10,7%, p 0.02), mortalidad

atribuible (0 vs. 4,3%, p 0.005) y tasa de mortalidad global (3,5% vs. 9,7% p 0.02) en un registro prospectivo de vigilancia epidemiológica en pacientes con LMA en inducción realizado en Italia (98). Recientemente Wong obtuvo resultados similares tanto en quimioterapia de inducción como en terapia de salvataje (99).

Dos estudios de cohorte prospectivos mostraron superioridad del posaconazol frente a polienos tópicos y orales en la profilaxis de IFI sin beneficio en la mortalidad global ni atribuible (100, 101).

El beneficio sobre la mortalidad tampoco fue reproducido en estudios retrospectivos de cohorte "de la vida real" realizados en diferentes países, a pesar de reproducir su superioridad en la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas (102-108).

Al presente, el posaconazol aparenta ser el triazólico más eficaz en la profilaxis antifúngica, particularmente en pacientes con LMA (109).

Algunos modelos económicos reportaron que la profilaxis con posaconazol fue una estrategia costo-efectiva comparada con los viejos triazoles en pacientes de alto riesgo (110-113).

Se ha reportado hasta un 17% de infección fúngica de brecha bajo la profilaxis con posaconazol en estudios retrospectivos (113).

En este contexto, la mucormicosis y fusariosis fueron las causas de IFI en el 45%, frente al 20% en estudios observacionales realizados antes de la utilización de la profilaxis con posaconazol. Los casos de aspergilosis invasiva de brecha fueron diagnosticados por la detección de galactomananos séricos o en lavado bronquioloalveolar (BAL). Si asumimos que estas aspergilosis invasivas podrían estar relacionadas a una mala absorción gastrointestinal del posaconazol con niveles subterapéuticos del mismo, la producción de galactomanano por el hongo sería posible para utilizarla en el diagnóstico. De todas maneras, un resultado negativo debe evaluarse con precaución y es aconsejable realizar la determinación de galactomanano en el BAL frente a un caso con sospecha de aspergilosis pulmonar (76, 115, 116).

La mayor limitación de la suspensión oral del posaconazol es su biodisponibilidad dependiente de la ingesta de alimentos. El desarrollo de un comprimido de liberación prolongada y la formulación intravenosa han logrado sobreponer esta dificultad. Ambas formulaciones aún no están disponibles en

Argentina (116-118).

Si bien es tema de debate, los niveles más altos de posaconazol séricos estarían relacionados con una mayor eficacia de la profilaxis de IFI probadas o probables, con menor necesidad de terapia antifúngica sistémica (120, 121).

Otra dificultad que comparten el itraconazol, voriconazol y posaconazol es la interacción con ciertos agentes quimioterápicos, fundamentalmente ciclofosfamida y alcaloides de la vinca como vincristina. De acuerdo a la recomendación de la NCCN, itraconazol, voriconazol y posaconazol deberían ser evitados en los pacientes que reciben las drogas mencionadas anteriormente debido a la inhibición de la isoenzima citocromo P3A4 con la consiguiente reducción del metabolismo de estos agentes y el aumento de la toxicidad. Alternativamente, podría iniciarse la profilaxis antifúngica con alguno de éstos a las 24 horas de la última infusión de quimioterapia (79, 122).

A pesar de las evidencias del beneficio de la profilaxis antifúngica con posaconazol, algunos temas aún permanecen sin resolver, como el rendimiento de la detección de galactomananos séricos, la realización de tomografía axial computada de tórax en poblaciones de bajo riesgo, el impacto sobre la biodisponibilidad del posaconazol debido a las alteraciones sobre el tracto gastrointestinal producidas por la quimioterapia, la necesidad de realizar el monitoreo sérico del posaconazol, la indicación de tratamiento empírico inicial antifúngico en el paciente neutropénico febril y el tratamiento de la aspergilosis invasiva de brecha en los pacientes bajo profilaxis con posaconazol (123-125).

La vigilancia prospectiva de la AI y de otras infecciones fúngicas de brecha luego de la adopción universal de la profilaxis con posaconazol en los pacientes con LMA podría contribuir a aclarar estos interrogantes (126, 127).

### **Equinocandinas**

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en el MD Anderson Cancer Center se evaluó la incidencia de IFI en pacientes con LMA en inducción con profilaxis frente a hongos filamentosos. Los pacientes que recibieron equinocandinas experimentaron tasas más altas de IFI que aquellos que recibieron triazoles con actividad frente a *Aspergillus* (128).

Este mismo centro realizó un análisis retrospectivo sobre los factores de riesgo para la ocurrencia de IFI documentadas

y muerte en pacientes adultos en inducción de LMA que utilizaron profilaxis antifúngica con voriconazol, posaconazol o equinocandinas. En el análisis multivariado solo encontraron a las equinocandinas asociadas en forma independiente con mayores tasas de IFI durante la quimioterapia de inducción de la LMA (HR, 4.6; 95% CI, 1.8 a 11.9; p=0.002), a pesar de que en un estudio previo del mismo centro se estableció que itraconazol intravenoso y caspofungina proveyeron protección similar frente a las IFI durante la quimioterapia de inducción (129).

Aún no se han publicado estudios clínicos sobre el uso de la micafungina como profilaxis en el grupo de pacientes oncohematológicos no trasplantados. Sin embargo, en un estudio retrospectivo fue al menos similar a los triazólicos (127, 130).

Un meta-análisis reciente comparó la seguridad y eficacia de las equinocandinas con triazoles en la profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes de alto riesgo. El análisis de subgrupo (micafungina versus fluconazol o itraconazol en profilaxis) mostró que las equinocandinas estaban asociadas a una tasa de éxito significativamente mayor que los triazoles para la profilaxis de pacientes con enfermedades oncohematológicas (un estudio) y TCPH (tres estudios). La infección fúngica de brecha no fue significativamente diferente. En este meta-análisis no hubo diferencia en seguridad con el uso de triazoles o equinocandinas, aunque los que recibieron equinocandinas tuvieron menos interrupciones de tratamiento (131).

### Formulaciones lipídicas de Anfotericina B

Algunos estudios demostraron la eficacia del uso de dosis altas semanales de anfotericina B en formulación lipídica como PAF en adultos con LMA en inducción y TCH. Estos resultados están basados en series pequeñas, y la toxicidad de la anfotericina B fue considerable (132, 133).

Si fuera necesaria la utilización de anfotericina B liposomal como profilaxis, los autores recomiendan una dosis de 50 mg cada 48 horas.

Hay buena evidencia acerca de la toxicidad sustancial debida a anfotericina B desoxicolato, por lo que se recomienda fuertemente su no utilización.

El uso de nistatina en profilaxis es obsoleto.

El uso de Anfotericina B liposomal inhalada combinada con fluconazol redujo la incidencia de AI de acuerdo a un estudio randomizado placebo control, pero no la incidencia de infecciones fúngicas invasivas (135, 136).

La mayoría de las guías clínicas recomiendan posaconazol como profilaxis antifúngica frente a hongos filamentosos en leucemia LMA y TCPH, fundamentalmente luego de quimioterapia, como se muestra en la Tabla 2.4 (94).

La Sociedad Alemana de Infectología ha publicado las

**Tabla 2.4 Recomendaciones de profilaxis antifúngica en neutropenia < 500 células/uL durante > 7 días, excluyendo pacientes con TCPH (126)**

| Droga                                | Dosis              | Recomendación |
|--------------------------------------|--------------------|---------------|
| Posaconazol solución oral            | 200 mg /TID        | AI            |
| Anfotericina B inhalada <sup>a</sup> | 12.5 mg bisemanal  | CI            |
| Caspofungina IV                      | 50 mg/día          | CI            |
| Micafungina IV                       | 100 mg/día         | -             |
| Fluconazol oral                      | 400 mg/día         | CI            |
| Itraconazol solución oral            | 4.5 a 7.5/kg/día   | CI            |
| Itraconazol cápsulas                 | cualquier dosis    | CI            |
| Itraconazol IV                       | 200 mg/día         | CI            |
| Anfotericina B liposomal IV          | 50 mg cada 48 hs.  | CII           |
| Voriconazol IV                       | 200 mg cada 12 hs. | CII           |
| Anfotericina B deoxicolato           | inhalada o IV      | EI            |

dosis recomendadas junto a la evidencia para el uso de las diferentes opciones para la profilaxis de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos no trasplantados, que se muestra a continuación.

### **Medidas para prevenir las infecciones fúngicas invasivas**

(adaptado de 78, 79)

- Mejorar el estado neto de inmunosupresión a través de la reducción de la dosis de corticoides, uso de dosis intermedias de citarabina en la consolidación de pacientes con citogenética favorable y aplicación de regímenes mejor tolerados como ATRA en la leucemia promielocítica, inhibidores de la tirosina quinasa asociada a corticoides en la leucemia linfoblástica con cromosoma Filadelfia positivo, hipometilantes de primera línea para adultos mayores con LMA o síndrome mielodisplásico.
  1. Un estudio controlado y randomizado sugiere que en la consolidación de pacientes añosos con LMA, los factores estimulantes de granulocitos macrófagos juegan un rol protector frente a las toxicidades vinculadas a las infecciones durante la inducción.
  2. Las transfusiones de granulocitos servirían como un puente en aquellos pacientes severamente neutropénicos en quienes no se espera una recuperación de neutrófilos en 3 a 4 días.
  3. No hay evidencia sólida de la utilidad del interferón con o sin factores de crecimiento granulocito-macrófagos en los pacientes no neutropénicos.
  4. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda con una duración de la neutropenia inesperadamente larga debe evaluarse la presencia de una infección viral concomitante, particularmente por citomegalovirus.
- Optimización de la función orgánica, particularmente pulmonar, previniendo infecciones virales respiratorias, evitando visitas de personas enfermas y abandonando el hábito de fumar (fundamentalmente en pacientes con EPOC).
- Disminución de la exposición a hongos oportunistas por la reducción de las conidias mediante el uso de filtros de aire de alta eficiencia en las habitaciones del paciente y tomando especiales precauciones durante las construcciones y demoliciones. También sería beneficiosa la reducción de las conidias ambientales secundarias originadas en el agua. En relación a este punto, el Consenso ECMID/EFISG 2014 para la prevención

de aspergilosis en pacientes en riesgo propone:

- Promover el uso de habitaciones con filtros HEPA y presión positiva (B).
- Se acepta el uso de flujo laminar, pero no se lo considera esencial (B).
- Se deberá realizar el sellado ambiental u otro medio para la protección de construcciones/renovaciones (A).
- Deben evitarse las plantas o floreros en cualquier espacio que circule el paciente, como salas, pasillos o en la atención ambulatoria (A).
- Es recomendable el uso de filtros de agua especialmente en las duchas (B).
- Esta probada la ineffectividad de los barbijos (C).

## **Conclusiones**

En relación a otras enfermedades oncohematológicas, la LMA registra la mayor incidencia de eventos febriles.

Tanto para las infecciones bacterianas como micóticas invasivas, el período de mayor riesgo es el de la inducción a la remisión.

La fiebre de origen desconocido, la multirresistencia bacteriana y las infecciones fúngicas invasivas constituyen un desafío para el equipo de trabajo.

El uso de profilaxis antibacteriana y antifúngica no reemplaza las medidas de prevención de carácter institucional.



## Referencias

- Zembower Teresa R. Epidemiology of Infections in Cancer Patients. En: Stosor Valentina, Zembower Teresa R. Editors. Infectious Complications in Cancer Patients 2014, p.55-89.
- Bucaneve G., Micozzi A., Menichetti F., Martino P., Stella Dionisi M., Martinelli G., et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353(10):977-987.
- Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142(121):979-995.
- Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., van de Wetering M., Kremer L., Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;1 .
- Leibovici L., Paul M., Cullen M., Bucaneve G., Gafter-Gvili A., Fraser A., Kern W. V. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer*. 2006; 107(8):1743–1751.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, Kremer LC, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1.
- Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:5-22.
- Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M, on behalf of the Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. *Journal of Infection* 2014, 68: 321-331.
- Lech-Maranda E. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14:132-140.
- Gupta A et al. Infections in acute Leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med. Oncol*. 2010; 27(4):1037-1045.
- Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Banerjee U, Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol*. 2000; 17(2):111-6.
- Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bribiesca ME, Crespo-Solis E, Ruiz-Palacios GM, Sifuentes-Osornio J, et al. Utilidad de la fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Revista de Investigación Clínica* 2006; 58(6):547-554.
- De Rosa FG, Ilaria Motta, Audisio E, Frairia C, Busca A, Di Perri G, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:563.
- Nguyen A, Heil E, Patel N, Duffy A, Gilmore S. A single-center evaluation of the risk for colonization or bacteremia with piperacillin-tazobactam- and cefepime-resistant bacteria in patients with acute leukemia receiving fluoroquinolone prophylaxis. *J Oncol Pharm Pract*. 2015.
- Slavin MA, Lingaratnam S., Mileschkin L, Booth DL, Cain MJ, Ritchie DS, et al. Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. *Internal Medicine Journal*. 2011; 41(1):102-109.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:794-810.
- Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev. Argent. Microbiol*. 2014, 46 (suppl.1):7-144.
- Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38:681–687.
- Papanicolaou G and Mehta J. Infections in patients with hematologic malignancies. En: *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases*. Amar Safdar Editor. 2011, cap 3:27-38
- Tumbarello M, Trearichi EM, Tumietto F, Del Bono V, De Rosa FG, Bassetti M et al. Predictive Models for Identification of Hospitalized Patients Harboring KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents*

- and Chemotherapy. 2014; 58(6):3514-3520.
21. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci MA, Micheletti M, Borlenghi E. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(3):721-728.
  22. Yoo J-H, Choi SM, Lee D-G, Choi JH, Shin WS, Min WS et al. Prognostic Factors Influencing Infection-related Mortality in Patients with Acute Leukemia in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2005; 20(1):31-35.
  23. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Advances in Hematology*. 2014; 2014:986938. doi:10.1155/2014/986938.
  24. Mebis J, Jansens H, Minalu G, Molenberghs G, Schroyens W, Gadisseur A, et al. Long-term epidemiology of bacterial susceptibility profiles in adults suffering from febrile neutropenia with hematologic malignancy after antibiotic change. *Infect Drug Resist*. 2010; 3:53-61.
  25. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(12):1826-1835.
  26. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tuban F, Contra A, Boix L et al, Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant escape pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014; 22:603-610.
  27. Garnica M, Nouér SA, Pellegrino FL, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 31; 13(1):356.
  28. Wingard JR, Eldjerou L, Leather H. Use of antimicrobial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 21-6.
  29. Alonso Lopes LA, Veroneze I, Burgardt CI, Niebel Stier CJ. Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36(1): 35-42.
  30. Mikulska M, Viscoli C. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. On behalf of the Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. *Journal of Infection*, 2014. 68, 321-331.
  31. Klastersky J, Georgala A. Strategies for the empirical management of infection in cancer patients with emphasis on the emergence of resistant gram-negative bacteria. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014; 92: 268-278.
  32. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, Ribera JM, Carratalà J, Gudiol F. Risk factors for and clinical relevance of, faecal extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 355-60.
  33. Treçarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol* 2012; 7:1173-1189.
  34. Viale P, Giannella M, Lewis R, Treçarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M. Predictors of mortality in multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:1053-1063.
  35. Tumbarello M, Repetto E, Treçarichi EM, Bernardini C, De Pascale G, Parisini A et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect* 2011; 139:1740-1749.
  36. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Treçarichi EM. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum-beta-lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4085-4091.
  37. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Re Act-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:813-821.
  38. Miles-Jay A, Butler-Wu S, Rowhani-Rahbar A, Pergam SA. Incidence rate of fluoroquinolone-resistant gram-negative rod bacteremia among allogeneic hematopoietic cell transplantation patients during an era of levofloxacin prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar; 21(3):539-45.
  39. Bermejo J, Bencomo B, Arnesi N, Lesnaberes P, Borda N, Notario R. High relationship between ciprofloxacin use and prevalence of ESBL *Klebsiella pneumoniae*. *Rev Chilena Infectol*. 2006;23:316-20.
  40. Gotuzzo E, On behalf of the Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producers among nosocomial

- Enterobacteriaceae in Latin America. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2014;1 8 (4):421–433.
41. Aust C, Tolfvenstam T, Broliden K, Ljungman P, Kalin M, Giske CG, et al. Bacteremia in Swedish hematological patients with febrile neutropenia: Bacterial spectrum and antimicrobial resistance patterns. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2013; 45 (4) : 285-91.
  42. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. Cancer. 2010; 116(4):967–973.
  43. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24(6):545–553.
  44. Treccarichi E. M., Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. Current Opinion in Infectious Diseases.2014; 27(2):200–210.
  45. Miles-Jay, A.; Butler-Wu, S.; Rowhani-Rahbar, A.; Pergam, S.A. Incidence Rate of Fluoroquinolone-Resistant Gram-Negative Rod Bacteremia among Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Patients during an Era of Levofloxacin Prophylaxis. Biol Blood and Marrow Transplantation 2015; 3.
  46. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect 2013; 19:474– 479.
  47. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. Int J Infect Dis 2011; 15:e277–e281.
  48. Saito T, Yoshioka S, Linuma Y, et al. Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematology-oncology unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:209–216.
  49. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil A and Hasan R. Emergence of carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: a descriptive study. BMC Infect Dis 2008; 8:80.
  50. Kjellander C., Björkholm M., Cherif H., Kalin M., Giske C. G. Hematological: low all-cause mortality and low occurrence of antimicrobial resistance in hematological patients with bacteremia receiving no antibacterial prophylaxis: a single-center study. European Journal of Haematology. 2012; 88(5):422–430.
  51. Busca A, Cavecchia I, Locatelli F, D'Ardia S, De Rosa FG, Marmont F, et al. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis . Transpl Infect Dis. 2012; 14(1):40–48.
  52. Kern WV, Steib-Bauert M, de With K, Reuter S, Bertz H, Frank U, et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. J Antimicrob Chemother.2005; 55(1):57–60.
  53. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, Piper KE, Rouse MS, Patel R. Bacteremia due to viridans group streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving prophylaxis with levofloxacin. Clin Infect Dis.2002; 34(11):1469–1474.
  54. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 2008; 61(2):246–253.
  55. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis.2005; 41(9):1254–1260. Comment in: Clin Infect Dis. 2006; 42(5):725; author reply 727-9.
  56. Wingard JR, Eldjerou L, Leather H. Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia. Curr Opin Hematol. 2012; 19(1):21–26.
  57. Gudiol C, Carratalà J, Antibiotic resistance in cancer patients. Expert Review of Anti-infective Therapy 2014; 12(8):1003.
  58. Maschmeyer G. Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. Apr 2013; 92(4): 433–442.
  59. Lingaratnam Sentil, Thursky Karin A, Slavin Monica A. Fluoroquinolone prophylaxis: a word of caution. Leukemia & Lymphoma, January 2011; 52(1): 5–6.
  60. Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients.. Br J Clin Pharmacol.2015; 79(2): 195-207.
  61. C. Cattaneo. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 61 (3): 721-728.

62. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul; 32(7):841-50.
63. Gyssens IC, Kern WV, and Livermore DM, on behalf of ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica* 2013; 98(12): 1821–1825.
64. Ng ES, Liew Y, Earnest A, Koh LP, Lim SW, Hsu LY. Audit of fluoroquinolone prophylaxis against chemotherapy-induced febrile neutropenia in a hospital with highly prevalent fluoroquinolone resistance. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(1):131–133.
65. Georgala A, Klastersky JA. Prophylaxis of febrile neutropenia in adults receiving chemotherapy needs to be adapted to the risk. *Expert Review of Hematology* 2015; 8 (1) : 115-121.
66. Mayer K, et al. Comparison of antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole/colistin (COT/COL) versus ciprofloxacin (CIP) in patients with acute myeloid leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2015; 23 (5):1321-1329.
67. Saini L. Ambulatory consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia with antibacterial prophylaxis is associated with frequent bacteremia and the emergence of fluoroquinolone resistant *E. Coli*. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 284.
68. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35 (10):S65-164.
69. Tverdek FP, Rolston KV, Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 722-34.
70. Abbo, LM. et al. Antimicrobial Stewardship in Immunocompromised Hosts. *Infectious Disease Clinics* 2014; 28 (2):263 -279.
71. Girmena C, Menichetti F. Antimicrobial prophylaxis in Haematology. En: *Infections in Hematology*. G. Maschmeyer, K.V.I. Rolston (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.p. 276-92.
72. Gomes MZR, Mulanovich VE, Jiang Y, Lewis RE, and Kontoyiannis DP. Antimicrob. Incidence Density of Invasive Fungal Infections during Primary Antifungal Prophylaxis in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients in a Tertiary Cancer Center, 2009 to 2011. *Antim Agents Chemother*. 2014; 58 (2):865-873.
73. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Leheueur DS, Dias VC, Palma LC, , et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(8):745.
74. Eric J Bow. Infectious Complications in Patients Receiving Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia: History, Background and Approaches to Management. En: John R Wingard, Raleigh A Bowden Eds. *Management of infection in Oncology patients*. 2014. p.71-104.
75. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M et al. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(9):2268-2273.
76. Cannas G, Pautas C, E. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leukemia & Lymphoma*, 2012; 53 (6): 1068–1076.
77. Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, Aguilar-Guisado M, Martín-Peña A, Martino ML, et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(1):80-6.
78. Marcio Nucci and Elias Anaissie. How we treat invasive fungal disease in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood* 2014; 124(26):3858-69.
79. ESCMID guidelines for diagnosis and treatment of Aspergillus diseases, organised jointly with the ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH); the European Confederation of Medical Mycology (ECMM); the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). ECCMID 2014. Mayo 10-14. Barcelona, España
80. Caira M, Girmenia C, Fadda RM, Mitra ME, Picardi M, Van Lint MT, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *Eur. J. Haematol* 2008; 81:242–243.
81. Heng Siow-Chin. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy.

- J. Antimicrob. Chemother 2013; 68 (7): 1669-78.
82. Lewis G, Hall P, Eisa N, Deremer D, Dobbins R, I-Geneidy M, et al. Acute Myelogenous Leukemia Patients Are at Low Risk for Invasive Fungal Infections after High-Dose Cytarabine Consolidations and Thus Do Not Require Prophylaxis. *Acta Hematologica* 2010.
  83. Heng SC, Slavin MA, Al-Badriyeh D, Kirsas S, Seymour JF, Grigg A, et al. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(7):1669-78.
  84. Dignani Mc, Cleveland Aa, Davel G, Chiller T, Refojo N, Cordoba S, et al. Register For Invasive Mycoses (REMIIN GROUP). Preliminary Results For Surveillance Of Invasive Mold Diseases (Imd) In Argentina (Ar), 2010-2013. *ICAAC 2013.2013-A-1437-ASM-ICAAC*
  85. Barkati S, Dufresne SF, Bélanger S, Vadnais B, Bergeron J, Labbé AC, Laverdière M. Incidence of invasive aspergillosis following remission-induction chemotherapy for acute leukemia: a retrospective cohort study in a single Canadian tertiary care centre. *CMAJ Open.* 2014; 2(2):E86-93.
  86. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, and Colombo AL. Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America *Clin Infect Dis.* 2010; 51 (5): 561-570
  87. Robenshtok E., Gafter-Gvili A., Goldberg E., et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25(34):5471–5489.
  88. Bow E. J, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang M. S, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer.* 2002; 94(12):3230–3246.
  89. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher T and Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2012; 106: 1626–1637.
  90. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155(3):318–327.
  91. Huang X, Chen H, Han M, Zou P, Wu D, Lai Y, Huang H, et al. Multicenter, randomized, open label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(10):1509–1516.
  92. Kim JS, Cheong JW, Kim YK, Park J, Mun YC, Kang HJ et al. The relationship between the success rate of empirical antifungal therapy with intravenous itraconazole and clinical parameters, including plasma levels of itraconazole, in immunocompromised patients receiving itraconazole oral solution as prophylaxis: a multicenter, prospective, open-label, observational study in Korea. *Ann Hematol.* 2014 Jan; 93(1):33-42.
  93. Mattiuzzi GN, Cortes J, Alvarado G, Verstovsek S, Koller C, Pierce S, et al. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2011; 19(1): 19–26.
  94. Pagano L., Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Inf* 2013; 20 (Supp.6): 19-26.
  95. Cornely O. A, Maertens J, Winston D. J, Perfect J, Ullmann A. J, Walsh T. J, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 348–359.
  96. Ullmann A. J, Lipton J. H, Vesole D. H, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo S. R, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(4):335–347.
  97. Shen Y, Huang XJ, Wang JX, Jin J, Hu JD, Yu K, et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51(9):738–745.
  98. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1515–1521.
  99. Wong GC, Abdul Halim NA, Tan BH. Antifungal Prophylaxis with Posaconazole is Effective in Preventing Invasive Fungal Infections (IFI) in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients during Induction and Salvage Chemotherapy. *Clin Infect Dis.* Advance Access published July 2, 2015
  100. Vehreschild JJ, Rüping MJ, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute

- myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1466–1471.
101. Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single center real life experience. *Haematologica* 2012; 97: 560–567.
  102. Sanchez-Ortega I, Patino B, Arnan M, Peralta T, Parody R, Gudiol C, et al. Clinical efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with posaconazole vs itraconazole in allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(5):733–739.
  103. Peterson L, Ostermann J, Rieger H, Ostermann H, Rieger CT. Posaconazole prophylaxis—impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in haematological patients. *Mycoses* 2013; 56(6):651–658.
  104. Hahn J, Stifel F, Reichle A, Holler E, Andreesen R. Clinical experience with posaconazole prophylaxis—a retrospective analysis in a haematological unit. *Mycoses*. 2011; 54 Suppl 1:12-6.
  105. Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, Nordlander A, Björkholm M, Ljungman P, Blennow O. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2015 Apr 16. doi: 10.1111/ejh.12565. [Epub ahead of print].
  106. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Clinical Effectiveness Of Prophylactic Voriconazole/Posaconazole To Fluconazole/Itraconazole In Patients With Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome Undergoing Cytotoxic Chemotherapy Over A 12-Year Period.. *Haematologica* 2012; 97:459-463
  107. Kung HC, Johnson MD, Drew RH, Saha-Chaudhuri P, Perfect JR. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study. *Cancer Med*. 2014; 3(3):667-73.
  108. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo, Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Sorveglianza Epidemiologica delle Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne. Corrado Girmenia, Franco Aversa, Alessandro Busca, Anna Candoni, Simone Cesaro, Mario Luppi, Livio Pagano et al. A hematology consensus agreement on antifungal strategies for neutropenic patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol*. 2013; 31(3): 117–126.
  109. Grau S, de la Cámara R, Sabater FJ, Jarque I, Carreras E, Casado MA et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 83.
  110. Sánchez-Ortega I, Patiño B, Muñoz C, Arnan M, Peralta T, Clapes A et al. Cost-effectiveness of primary antifungal prophylaxis with posaconazole versus itraconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Econ* 2013; 16: 736–743.
  111. O'Sullivan AK, Weinstein MC, Pandya A, Papadopoulos G. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:149–156.
  112. Lundberg J. Economic evaluation of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infection in high-risk neutropenic patients in Sweden. *Clin Drug Investig*. 2014; 34(7):483-9.
  113. Sung AH, Marcella SW, Xie Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States. *J Med Econ*. 2015; 18(5):341-8.
  114. Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, Schiller GJ. Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 507–515.
  115. Low CY, Ong WC, Wong E, Ding Y, Diong CP, Jin J et al. Real-world experience with posaconazole prophylaxis in high-risk hematological patients in Singapore: a prospective audit. *J Infect* 2013; 66: 291–294.
  116. Lerolle E, Raffoux G, Socie S, Touratier H, Sauvageon R, Porcher S, et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study N. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 0952–0959
  117. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, Chandrasekar P, Helfgott D, Lopez J, Van Iersel M et al. Phase 3. pharmacokinetics and safety study of posaconazole tablet in patients at risk for invasive fungal infection. Paper presented at the 23rd European Congress of Clinical Microbiology and

- Infectious Diseases (ECCMID), Berlin 2013.
118. Guarascio AJ, Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(2):208-19.
  119. McKeage K. Posaconazole: a review of the gastro-resistant tablet and intravenous solution in invasive fungal infections. *Drugs*. 2015; 75(4):397-406. )
  120. Cattaneo C, Panzali A, Passi A, Borlenghi E, Lamorgese C, Petullà M, Re A, Caimi L, Rossi G. Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses*. 2015 Apr 23. doi: 10.1111/myc.12326. [Epub ahead of print].
  121. Lerolle N, Raffoux E, Socie G, Touratier S, Sauvageon H, Porcher R, et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 0952–0959.
  122. NCCN Guidelines. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2015
  123. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1762–1769.
  124. Cornely OA. Editorial Commentary: Galactomannan Testing During Mold-Active Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014; 59(12):1703-1704.
  125. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuestal, Aman M, Patiño B, Fernández de Sevilla A y cols. Serum Galactomannan-Based Early Detection of Invasive Aspergillosis in Hematology Patients Receiving Effective Antimold Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (12): 1696-1702.
  126. Cordonnier C, Robin C, Alanio A, Bretagne S. Antifungal pre-emptive strategy for high-risk neutropenic patients: why the story is still ongoing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(supplement 6):27–35.
  127. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, Krause SW, Maschmeyer G, Neumann S, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Ann Hematol*. 2014.
  128. Gomes MZR, Mulanovich VE, Jiang Y, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Incidence Density of Invasive Fungal Infections during Primary Antifungal Prophylaxis in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients in a Tertiary Cancer Center, 2009 to 2011. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014; 58(2): 865–873.
  129. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S et al. Open-Label, Randomized Comparison of Itraconazole versus Caspofungin for Prophylaxis in Patients with Hematologic Malignancies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006; 50(1):143-147.
  130. Nachbaur D, Angelova O, Orth-Höller D, Ditzbacher A, Lackner M, Auberger J, Lass-Flörl C. Primary antifungal prophylaxis with micafungin in patients with haematological malignancies: real-life data from a retrospective single-centre observational study. *Eur J Haematol*. 2015 ;94(3):258-64.
  131. Y. Xue, X.-B. Zhu, and H. Fan. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(4): 651–659.
  132. Chaftari AM, Hachem RY, Ramos E, Kassis C, Campo M, Jiang Y, Prince RA, Wang W, Raad II. Comparison of posaconazole versus weekly amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2012; 94(3):302–308.
  133. Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Thiel E, Blau IW. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 2006; 17(8):1306–1312.
  134. Documento sobre Anfotericina - Setiembre 2012. Sociedad Argentina de Infectología - Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido
  135. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduyn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1401–1408.
  136. Hullard-Pulstinger A, Holler E, Hahn J, Andreesen R, Krause SW. Prophylactic application of nebulized liposomal amphotericin B in hematologic patients with neutropenia. *Onkologie* 2011; 34(5):254–258.

## Infectious complications in acute myeloid leukemia patients

### ABSTRACT

Acute leukemias have been recognized as complex and rapidly fatal diseases since its first description 150 years ago. Delivered to its natural history, acute myeloid leukemia leads to death in a few months. Infections are the main cause of death, being bacteremia and pneumonia the most frequent. Advances in the last 50 years, such as the advent of effective chemotherapy, a better understanding of the pathogenesis of infectious complications in the neutropenic patient, the availability of broad-spectrum anti-infective agents and better supportive care helped improve this situation. Among other oncological diseases, acute myeloid leukemia has the highest incidence of febrile events, being induction to remission the period of greatest risk. Fever of unknown origin, bacterial multidrug resistance and invasive fungal infections are a challenge for the medical team. The use of antibacterial and antifungal prophylaxis does not replace institutional preventive measures.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, febrile neutropenia, antibiotic prophylaxis/utilization, antifungal prophylaxis.