

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPIRICO Y/O ANTICIPADO EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Importancia de la infección fúngica en hematología

○ Factores de Riesgo Infección Fúngica

- Edad >40 años
- Trasplante alogénico m.o
- Neoplasias
- Colonización por hongos
- Fallo injerto
- EICH
- Inmunosupresión
- Mucositis

Risk Categories for Invasive Fungal Infection in Cancer Patients

High: 15% - 30%

Allo-PBSCT
Age
Non-CML
Graft
Corticosteroids
GVHD
AML
HD
Ara-C
Performance

Moderate: 5% - 15%

Allo-PBSCT
Age
Antigen mismatch
MUD
Construction
AML

Low: 1% - 5%

Allo-PBSCT
Age
CML-CP
Auto-PBSCT
AML (7+3)

¿Por qué las infecciones fúngicas son un problema para pacientes hematológicos?

● MD Anderson

- Evaluación 15 años
- 1017 Autopsias
- 31% IFI (314)
- Sólo 25 % (78) fueron dg antes muerte

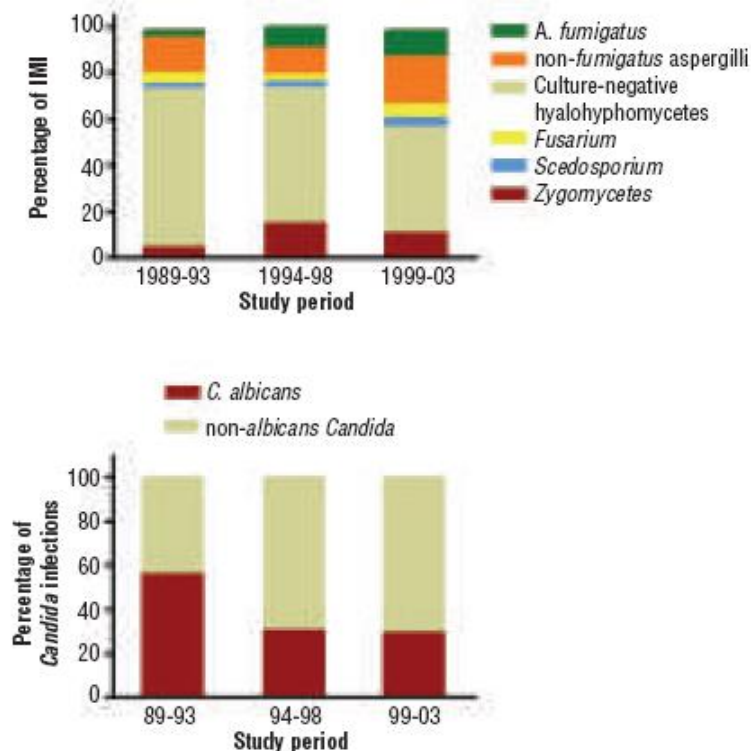


Figure 1. Spectrum of (A) invasive mold infections (IMI) and (B) invasive *Candida* infections over time.

¿Por qué las infecciones fúngicas son un problema para pacientes hematológicos?

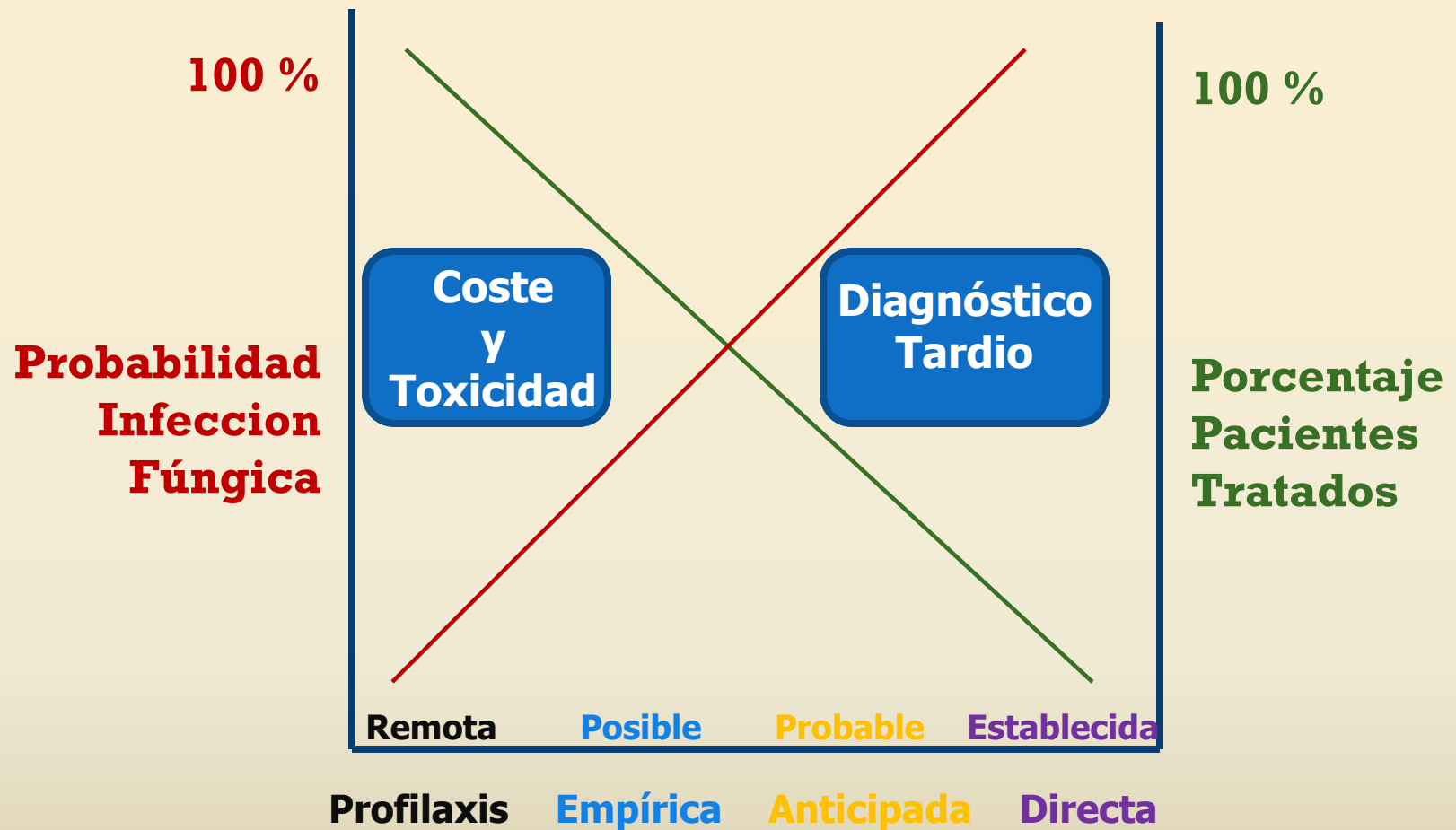
¿Actitud a seguir?

Post et al: Invasive fungal infections in HSCT recipients. *Trasplant Infectious Disease* 2007;9:189-185

Diferencias

- ⊙ Tratamiento Profiláctico: antes de la aparición de la sintomatología y/o sospecha-Preventivo.
- ⊙ Tratamiento Empírico: sospecha clínica antes de la confirmación diagnóstica.
- ⊙ Tratamiento Anticipado: basado en la sospecha diagnóstica, sostenida en pruebas diagnósticas no definitivas.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO



TRATAMIENTO EMPÍRICO



Tratamiento Empírico

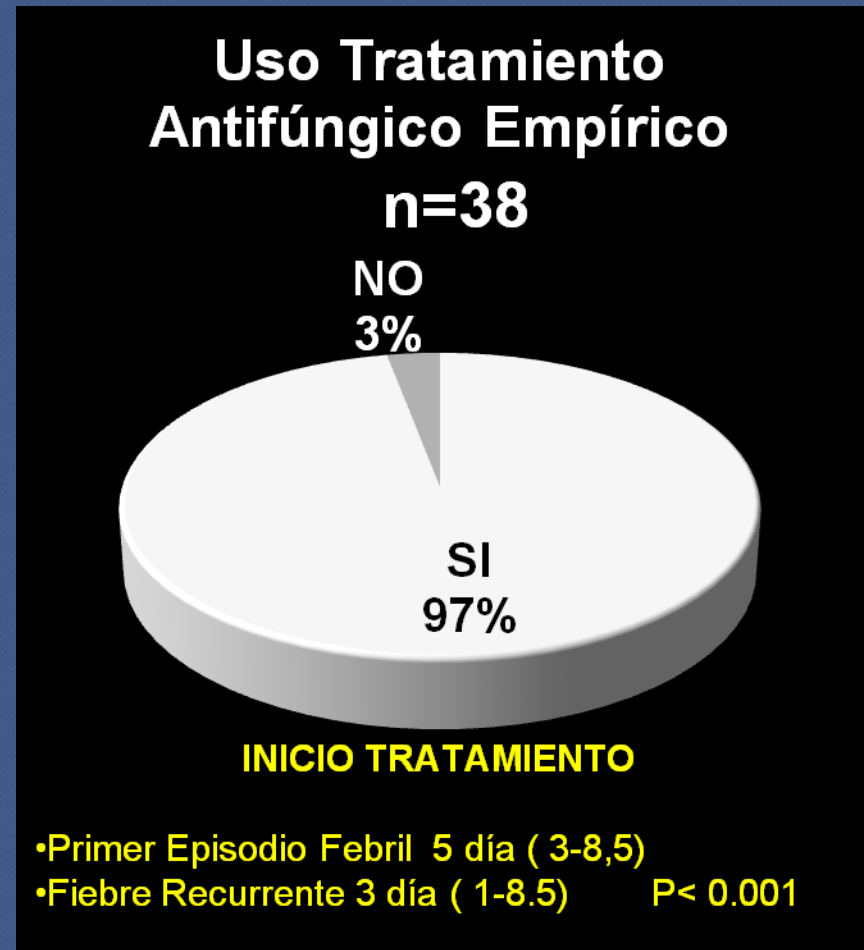
Evolución proceso febril sugiere la posibilidad de infección fúngica

- Neutropenia prolongada con fiebre y/o empeoramiento clínico tras 5 días de ATB con estudios microbiológicos negativos.
- Neutropenia prolongada con reaparición fiebre tras 48 horas de defervescencia.
- Fiebre (sin dg claro de infección bacteriana) en paciente receptor de alo TMO, con EICH, tratamiento con corticoides, utilización previa de purinas o Alemtuzumab

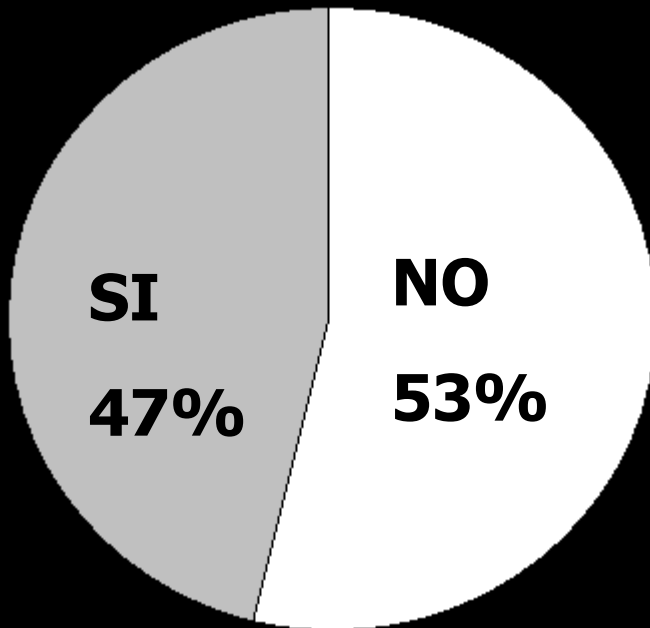
Probabilidad de infección fúngica 10%

Tratamiento Empírico

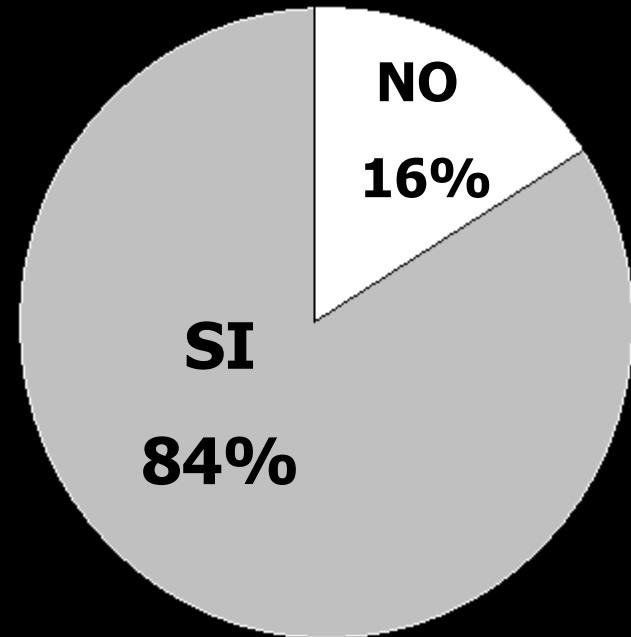
- ¿Qué estamos haciendo en Europa?
- ¿Evidencia científica?



**¿Tiene evidencia científica?
n=37**



**¿Necesidad de estudio sobre tratamiento Empírico ?
n=38**



¿ Tratamiento Empírico ?

- *Pizzo PA et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101-111*
- *Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med 1989;86:668-672*

Crterios Inclusión:

$T^a > 38^{\circ}\text{C}$ durante $> 4-7$ días + Neutropenia $< 0,1-0,5$ g/l

2 Ramas:

No Tratamiento vs Anfotericina B deoxicolato 0.5-0.6 mg/Kg/día

Duración Tratamiento:

Hasta desaparición fiebre y recuperación neutropenia $> 0,5$ g/l

EORTC, Am J Med 1989;86:668-672

- Desaparición Fiebre: $P=0.09$
- Infección Fúngica Documentada $P=0.1$
- Muertes Por If $P=0.05$

- **NO MEJORÍA EN SUPERVIVENCIA**
- **SUGIERE BENEFICIO EN EL USO DE ANFO B**

Tratamiento Empírico

- Multitud estudios comparativos entre diferentes antifúngicos

Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.

Walsh TJ. et al. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340(10):764-71.

A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer.

Winston DJ. et al

American Journal of Medicine 2000;108(4):282-9.

Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever Walsh Tjet al.

N Eng J Med 2002;346:225-234

Empiric antifungal treatment in patients with neutropenic fever.

Elad Goldberg, Anat Gafter-Gvili, Eyal Robenshtok, Mical Paul, Leonard Leibovici. Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Israel.

17th ECCMID 2007, Munich, Poster #P963

Eur J Cancer. 2008 Oct;44(15):2192-203.

Goldberg et al. Meta-Análisis



Study, year (reference)	Group 1		Group 2		Group 3		Age	Underlying Haematologic Condition-%	Antifungal initiation time ^a , days	Antifungal prophylaxis (%)	Allocation concealment, Allocation generation	Blinding	ITT
	Drug, dose	Patients randomised	Drug, dose	Patients randomised	Drug, dose	Patients randomised							
<i>Empirical antifungal therapy versus placebo/ no treatment/ pre-emptive treatment</i>													
EORTC, 1989	Ampho B, 0.6mg/kg/d	77	No intervention	80	NA	NA	Mean – 39	Leu-79%, ST-9%	4	Amphotericin B – 45 Placebo – 61	B,B	N	Y
Pizzo, 1982	Ampho B, 0.5mg/kg/d	38	No intervention	16	NA	NA	Median – 17	Leu-44%, Ly-18%, ST- 38%	7	-	B,B	N	Y
Goldstone, 1994	Ambisome, 2mg/kg/d	64	No intervention	69	NA	NA	-	HSCT-37%, Leu-44%	1	-	B,B	N	N
Fukuda, 1994	Fluconazole, 400mg/d	37	No intervention	26	NA	NA	Mean – 53	Leu-69%	2	-	B,B	N	N
Wingard, 1987	Miconazole, 15mg/kg/d	9 ^b	Placebo	111	NA	NA	Mean – 34	Leu-47%, HSCT-33%	1	-	B,B	DB	N
Schiel, 2006	Ampho B, 0.75mg/kg/d	45	Fluconazole, 400mg/d	56	No intervention	54	Mean – 46	Leu-38%	4.5	-	A,A	N	Y
Cordonnier, 2006	Empirical Ampho B / Lip. Ampho B	150	Pre-emptive Ampho B / Lip. Ampho B	143	NA	NA	Mean – 52	ALL – 68%	4	-	B,B	N	
<i>Amphotericin B-based preparations versus azoles</i>													
Malik, 1998	Ampho B, 0.5mg/kg/d	48	Fluconazole, 400mg/d	52	NA	NA	Mean – 34	Leu-60%	7	-	B,B	N	N
Viscoli, 1996	Ampho B, 0.8mg/kg/d	57	Fluconazole, 6mg/kg/d	57	NA	NA	Mean – 26	Leu-63%, HSCT-42%	4	-	A,A	N	N
Winston, 2000	Ampho B, 0.5mg/kg/d	352	Fluconazole, 400mg/d	160	NA	NA	Mean – 47	Leu-48%, HSCT-38%	4	Ampho – 77 Fluconazole – 82	B,B	N	N
Cornell, 2001	Ampho B, -	31	Fluconazole,-	29	NA	NA	-	Leu-64%, Ly-36%	3.4	-	A,B	N	N
Fainstein, 1987	Ampho B, 0.6-1mg/kg/d	32	Ketoconazole, 800mg/d	26	NA	NA	-	Leu-99%	3.4	-	B,A	N	N
Boogaerts, 2001	Ampho B, 0.7-1mg/kg/d	192	Itraconazole, 200mg/d	192	NA	NA	Median – 48	Leu-63%	3	Ampho B – 77 Itraconazole – 74	A,A	N	N
Schuler, 2007	Ampho B, 0.7-1mg/kg/d	81	Itraconazole, 200mg/d	81	NA	NA	Median – 53	Leu-64%, HSCT-15%	3	-	A,B	N	N
Walsh, 2002	Lip. Ampho B, 3mg/kg/d	422 ^c	Voriconazole, 3mg/kg/d	415	NA	NA	Mean – 46	Leu-40%, HSCT-19%	4	Lip. Ampho B – 59 Voriconazole – 54	B,A	N	N
Walsh, 1991	Ampho B, 0.5mg/kg/d	36	Ketoconazole, 800mg/d	36	NA	NA	Mean – 27	Leu and Ly-63%	7	-	B,B	N	N
Silling, 1999	Ampho B, 0.75mg/kg/d	47	Fluconazole, 5.7mg/kg/d	51	NA	NA	Mean – 46	Leu-83%	3	-	B,B	N	Y

Comparisons between different formulations of amphotericin B													
Wingard, 2000	Lip. Ampho B, 5mg/kg/d	81	Lip. Ampho B, 3mg/kg/d	85	ABLC, 5mg/kg/d	78	Mean - 42	Leu non HSCT-31%, HSCT-16%	3	-	B,B	TB	N
Subira, 2004	Ampho B, 0.6mg/kg/d	56	ABLC, 1mg/kg/d	49	NA	NA	Median - 45	Leu-69%	5	Ampho B - 14 ABLC - 24	B,B	N	N
Moreau, 1992	Ampho B, 0.7-1mg/kg/d	16	Ampho B + intralipid, 0.7-1mg/kg/d	16	NA	NA	Mean - 42	-	-	-	B,B	N	Y
White, 1998	Ampho B, 0.8mg/kg/d	104	ABCD, 4mg/kg/d	109	NA	NA	Median - 36	Leu-27%	3	Ampho B - 75 ABCD - 80	A,A	DB	N
Fleming, 2001	Lip. Ampho B, 3-5mg/kg/d	13	ABLC, 3-5mg/kg/d	17	NA	NA	Median - 58	Leu-79%	2	-	A,A	N	Y
Nucci, 1999	Ampho B, 1mg/kg/d	33	Ampho B + intralipid, 1mg/kg/d	28	NA	NA	Median - 18	Leu-73%	-	-	B,B	N	Y
Prentice, 1997	Ampho B, 1mg/kg/d	102	Lip. Ampho B, 1mg/kg/d	118	Lip. Ampho B, 3mg/kg/d	118	Median - 21	Leu-57%	4	Ampho B - 31 Lip. Ampho B - 28	A,A	N	N
Walsh, 1999	Ampho B, 0.6mg/kg/d	344	Lip. Ampho B, 3mg/kg/d	343	NA	NA	Mean - 42	Leu-49%	5	-	A,A	TB	N
Schoffski, 1998	Ampho B, 0.75mg/kg/d	24	Ampho B + intralipid, 0.75mg/kg/d	27	NA	NA	Mean - 44	Leu-69%	4	-	B,B	N	Y
Caillot, 1994	Ampho B, 1-1.1mg/kg/d	20	Ampho B + intralipid, 1-1.1mg/kg/d	19	NA	NA	Mean - 52	Leu-57%	1-2	-	B,B	N	Y
Sandler, 2000	Ampho B, 0.8mg/kg/d	22	ABCD, 4mg/kg/d	27	NA	NA	Mean - 7	HSCT-67%	3	Ampho B - 45% ABCD - 63%	B,B	DB	N
<i>Amphotericin B-based preparations versus echinocandins</i>													
Walsh, 2004	Lip. Ampho B, 3mg/kg/d	550	Caspofungin, 50mg/d	573	NA	NA	Median - 50	Leu-74%, HSCT-7%	4	Lip. Ampho B - 56% Caspofungin-56%	B,B	DB	N
Maertens, 2007	Lip. Ampho B, 3mg/kg/d	25	Caspofungin, 70mg/m ² /d	56	NA	NA	2-17	-	4	51 (both groups)	A,A	DB	N

NA - not applicable, Med - median, A - adequate, B - unknown, ITT - intention to treat, Y - yes, N - no, DB - double blind, TB - triple blind, ST - solid tumour, HSCT- haematopoietic stem cell transplantation, Leu - leukaemia, Ly - lymphoma, AML- acute myelogenic leukaemia, ALL- acute lymphatic leukaemia, MDS- myelodysplastic syndrome, Ampho B - amphotericin B, Lip. Ampho B - liposomal amphotericin B, ABLC - amphotericin B lipid complex, ABCD - amphotericin B colloidal dispersion.

a Time elapsing from initiation of empiric antibiotic treatment.

b Number of episodes.

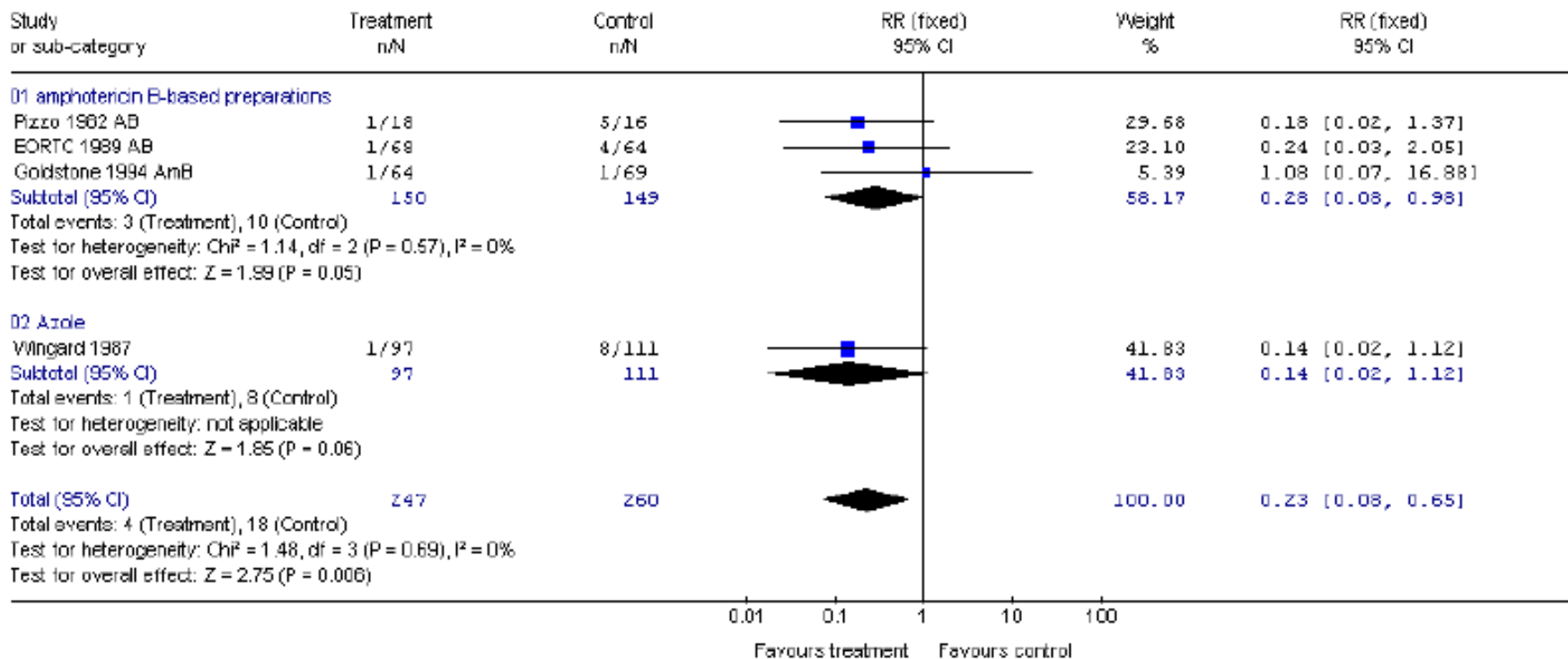
c Number of evaluated patients; number of randomised patients per group not given.

Autor	Año	Pacientes	Diseño	Régimen
Prentice	1997	338	Abierto	Anfo b L vs Anfo B
White	1998	196	DC	Anfo B dispersión coloidal vs anfo B
Walsh	1999	687	DC	Anfo B l vs Anfo B
Wingard	2000	244	DC	Anfo B L vs Anfo BCL
Winston	2000	317	Abierto	Fluco vs AnfoB
Boogaerts	2001	360	Abierto	Itra vs Anfo B
Ehninger	2002	162	Abierto	Itra vs Anfo B
Walsh	2002	837	Abierto	Vori vs AnfoBL
Walsh	2004	1095	Dc	Caspo VS AnfoBL

Goldberg et al. Resultados

Tratamiento vs Placebo/No tratamiento

Review: Empiric antifungal treatment in neutropenic patients with persistent fever.
 Comparison: 01 treatment vs no treatment
 Outcome: 03 invasive fungal infections



Goldberg et al. Resultados

○ Azoles vs Anfotericina B

- No diferencias en mortalidad global a favor de los azoles (RR 0.85 (CI 95% 0.65-1.10))
- Azoles No disminuyen IFI (RR 0.65 (CI 95% 0.44-1.02))
- Menos efectos adversos que precisaron discontinuar el estudio en el grupo de Azoles (RR 0.4 (CI 95% 0.34-0,46))

○ Anfo B vs Anfo B liposomal

- No diferencias significativas en mortalidad global (RR 1.15 (CI 95% 0.86-1.53)) o IFI (RR 1.57 (CI 95% 0.95-2.61))

Goldberg et al. Resultados

○ Caspofungina vs Anfo B liposomal

- 1 estudio en adultos y otro pediátrico
- No diferencias mortalidad ni IFI a favor Caspo
- Disminución efectos adversos en Caspo
(RR 0.79 (CI 95% 0.72-0.87))

Tratamiento Empírico

- **No diferencias significativas globales**
- **Incidencia IFI**
 - Anfo BL < Anfo deoxicolato
 - Voriconazol < Anfo BL
- **Tolerancia**
 - Anfos < Triazoles / Candinas
 - Nefrotoxicidad relacionada con mayor mortalidad

Otros Fármacos

- *Tamura et al. Micafungin for Empirical Therapy in Adult Neutropenic Patients: a Prospective Multicenter Non-Comparative Study. Leukemia and Lymphoma, 2009; 50: 92-100*
- *Kubiak et al. Caspofungina vs Micafungin for Empirical Therapy in Adult Neutropenic Patients with Persistent Fever: a Retrospective Analysis. 48 th ICAAC 2008, Washington D.C., Abs M-2168*

Tratamiento Empírico

- Tratamiento Antifúngico en Pacientes Neutropénicos con Fiebre Persistente



B II

UPDATE ECIL-3

Septiembre 2009

AnfoBL	3mg/Kg	A	I
Caspofungina	50mg	A	I
ABCD	4mg/Kg	B	I
ABL C	5mg/Kg	B	I
Itraconazol	200 mg ev	B	I
Voriconazol	2 x 6mg/Kg/día	B	I
Micafungina	100 mg	B	II
Anfo BD	0.5-1mg/Kg	B/D	I
Fluconazol	400mg ev	C	I

Elección Antifúngico Empírico

Tabla 4

Tratamiento antifúngico anticipado/empírico

Índice de antígeno galactomanana	Profilaxis con itraconazol o posaconazol	Antifúngico	Sistema de graduación de las recomendaciones de la IDSA para guías clínicas
Negativo o no practicado (tratamiento empírico)	No	Caspofungina	A-I
		Anfotericina B liposómica ^c	A-I
	Sí	Voriconazol	B-I
		Caspofungina	B-II
	Anfotericina B liposómica ^c	B-II	

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas

Med Clin (Barc). 2009;132(13):507-521

José Mensa ^{a,*}, Rafael De La Cámara ^b, Enric Carreras ^b, Manuel Cuenca Estrella ^a, José Ángel García Rodríguez ^a, Miguel Gobernado ^a, Juan Picazo ^a, José María Aguado ^a y Miguel Ángel Sanz ^b

Elección Antifúngico Empírico

- Valorar tolerancia, toxicidad e interacciones con otros fármacos

VORICONAZOL	CASPOFUNGINA	ANFO B
NO SIROLIMNS, CARBAMAZEPINA, RIFAMPICINA, QUINIDINA....	<ul style="list-style-type: none">- Uso en Fallo Renal o Riesgo-Colonización Candida resistente Fluconazol-Sospecha candidemia-Dificultad ajustando CSP o Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none">-Hipersensibilidad a azoles- Uso en Hepatotoxicidad Severa-Organismos voriconazol resistentes (zygomycetos)-Difícil ajustar niveles CSP o Tacrolimus

Alto Riesgo IFI

No tolerancia oral
> 2 semanas profilaxis
con azoles

Tolerancia oral
No > 2 semanas de
profilaxis con
azoles

Caspo

70mg/día
50mg/día o ABL 3-
5 mg/Kg/día

Voriconazol v.o.

Duración Tratamiento

- Infección identificada: según agente causal y extensión enfermedad
- No identificada: discontinuar tratamiento
 - Neutropenia Resuelta
 - No Clínica
 - Rx, Tac Ok
- No identificada: continuar 2 semanas
 - Neutropenia mantenida
 - Clínica Resuelta
 - Rx, Tac Ok


TRATAMIENTO ANTICIPADO



Tratamiento Anticipado

- ◉ Sospecha diagnóstica de infección fúngica:
 - Galactomanano elevado o prueba (1-3)-beta-D-glucano positiva
 - Galactomanano+ TAC

Razones Tratamiento Anticipado

- Retraso inicio tto en IFI implica aumento mortalidad
- Sobretratamiento en enfoque Empírico
 - Tto 60% pacientes  5-15% IFI
- Disminuir costes y toxicidad del tto. empírico

Galactomanano

Infeción invasiva por *Aspergillus*

AGA
Probabilidad de Aspergillosis

Punto de corte

Concentración proporcional a la carga fúngica

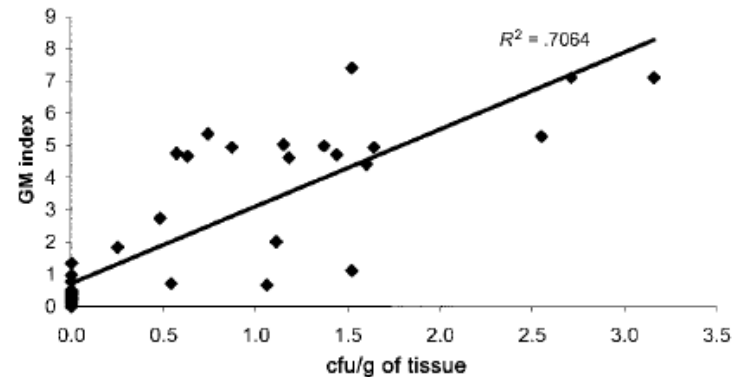


Figure 5. Galactomannan (GM) indices from 20 rabbits infected with 1×10^8 *Aspergillus fumigatus* and 10 uninfected control rabbits. Pulmonary fungal burden, in log colony-forming units/g of tissue (x-axis) was measured by serial dilution and quantitative culture of homogenized lung tissue. The GM EIA index obtained from serum samples the day before death (or killing) of the animal is plotted on the y-axis. A trend line is shown.

Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance.
Marr KA, Et al Journal of Infectious Diseases. 190(3):641-9, 2004 Aug 1.

Galactomanano

○ Punto corte

- FDA 0,5

AGA $\geq 0,5$

• VPP 72%

**AGA $\geq 0,5$ en
2 ocasiones**

• VPP 98%

AGA $\geq 0,8$

• VPP 93%

Galactomanano

- ◉ *Leeflang MM et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4)*

Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad
0.5	78%	81%
1	75%	91%
1,5	64%	95%

Galactomanano

- ⦿ Concentración depende especie
Aspergillus
- ⦿ Si positivo confirmar

FALSOS NEGATIVOS	FALSOS POSITIVOS
Profilaxis Azoles Lesion fúngica aislada	Penicilinas y B-lactamasas

Tratamiento Anticipado

- ⦿ El inicio de tto depende del estado clínico y de la posibilidad de falso positivo.
- ⦿ Paciente asintomático con una determinación $<0,8$ se debería confirmar antes de iniciar tratamiento.
- ⦿ $AGA \geq 0,5$ con clínica = Tratamiento

Galactomanano + TAC +

BAL

Tratamiento Anticipado basado en la detección del AGA + TAC :

- Disminuye la exposición a fármacos caros y potencialmente tóxicos
- Control antifúngico efectivo, aunque falla en la detección de IFI no *Aspergillus*

Galactomanano + TAC

- Tac realizados por fiebre sin foco tras 3-7 días con ATB
- Relación temporal entre AGA y TAC

	MAERTENS et al	BUSCA et al	
Sega	88 Pacientes (136 episodios)	74 Pacientes 14 AGA + / 9 TAC +	in patients in the era of Clin Infect
Maer	•16 episodios AGA antes TAC	•4 TAC antes AGA •5 AGA antes TAC	preemptive sive fungal 2-1250
Busc			en detection pulmonary
<i>aspergillosis in patients undergoing allogenic stem cell transplantation. Transplant Proc. 2006;38:1610-3</i>			

Galactomanano + TAC

- ⊙ TAC como predictor de IF no aparece como punto de inicio de tratamiento.
- ⊙ AGA 0,5-0,8 + TAC compatible : inicio tratamiento

Empírico vs Anticipado

- Tto anticipado (AGA + TAC): mayor supervivencia que empírico.
- Anticipado:
 - Menos costes y toxicidad.
 - Mayor incidencia IFI
- No podemos graduar las recomendaciones debido a la falta de criterios y variabilidad de resultados entre los diferentes estudios

Elección Antifúngico Tratamiento Anticipado

Tabla 4

Tratamiento antifúngico anticipado/empírico

Índice de antígeno galactomanana	Profilaxis con itraconazol o posaconazol	Antifúngico	Sistema de graduación de las recomendaciones de la IDSA para guías clínicas
Positivo ^a (tratamiento anticipado)	No	Voriconazol	A-II
	Sí	Caspofungina Anfotericina B formulación lipídica ^b	C-III C-III

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

^a Índice $\geq 0,8$ en una determinación o de 0,5–0,7 en 2 determinaciones consecutivas.

^b Anfotericina B liposómica o complejo lipídico.

^c De elección en caso de clínica o semiología de afección rinosinusal.

Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas

José Mensa ^{a,*}, Rafael De La Cámara ^b, Enric Carreras ^b, Manuel Cuenca Estrella ^a, José Ángel García Rodríguez ^a, Miguel Gobernado ^a, Juan Picazo ^a, José María Aguado ^a y Miguel Ángel Sanz ^b

Empírico vs Anticipado

- ⊙ ¿Es posible reducir costes y toxicidad sin disminuir supervivencia ?

Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy
for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients:
A Randomized, Controlled Trial

1042 • CID 2009:48 (15 April)

Catherine Cordonnier,¹ Cécile Pautas,¹ Sébastien Maury,¹ Anne Vekhoff,⁴ Hassan Farhat,¹¹ Felipe Suarez,⁵
Nathalie Dhédin,⁶ Françoise Isnard,⁷ Lionel Ades,¹² Frédérique Kuhnowski,⁸ Françoise Foulet,² Mathieu Kuentz,¹
Patrick Maison,³ Stéphane Bretagne,² and Michaël Schwarzingher^{9,10}

Empírico vs Anticipado

- ⊙ Estudio no inferioridad n=293
- ⊙ Proporción de pacientes vivos día 14 tras recuperación neutropenia
- ⊙ Anticipado si clínica y/o imagen sugestiva o $AGA > 0,5$
- ⊙ ANFOTERICINA B o L según aclaramiento

Empírico vs Anticipado

ANTICIPADO:

- Más IFI (9,1% vs 2,7%
95 % IC -10,9 -1,9)
- Reducción Costes 35%
- No menor SPV (95,1 vs 97,3%)
- Misma SPV a 4 meses

Table 2. Efficacy end points in the intention-to-treat population (*n* = 293).

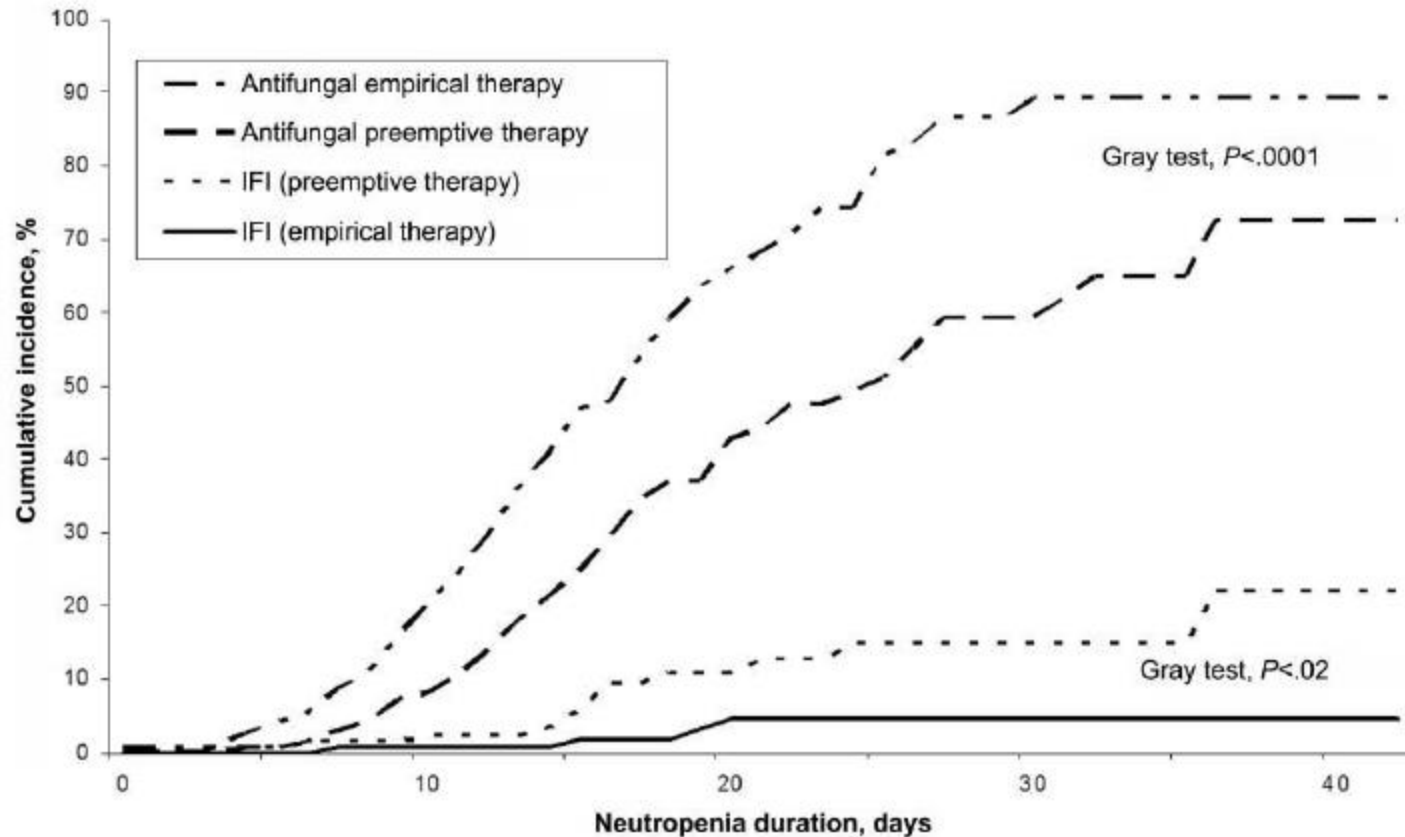
Efficacy end point	Empirical treatment arm (<i>n</i> = 150)	Preemptive treatment arm (<i>n</i> = 143)	Difference (95% CI)	<i>P</i> ^a
Primary				
Alive at study completion	146 (97.3)	136 (95.1)	-2.2 (-5.9 to 1.4)	.31
Secondary				
IFI	4 (2.7)	13 (9.1)	-6.4 (-10.9 to -1.9)	<.02
Baseline IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	6	...	
<i>Candida</i> species	0	3	...	
Breakthrough IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	2	...	
<i>Candida</i> species	0	2	...	
IFI-related mortality	0 (0)	3 (2.1)	-2.1 (-4.1 to 0.0)	.11
Duration of temperature ≥38°C, ^b days				
Median (IQR)	13 (5-21)	12 (5-20)	...	NS
Range	1-42	1-59	...	

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. IFI, invasive fungal infection; IQR, interquartile range; NS, not significant.

^a By Cochran-Mantel-Haenszel test for qualitative variables; by Wilcoxon sum-rank test for skewed quantitative variables.

^b Excludes 14 patients without fever (8 in the empirical treatment group and 6 in the preemptive treatment group).

Empírico vs Anticipado



Empírico vs Anticipado

- Necesidad de nuevos estudios randomizados y bien diseñados
 - ¿Qué fármaco? ¿Cuándo empezar? ¿Duración?
- Aclarar en que momento deben usarse estudios de imagen y que estudios

