

# **Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente hemato-oncológico bajo profilaxis.**

## **Algoritmo diagnóstico y manejo inicial**

Residente Dr. Mateo Rodríguez  
Asistente Dra. Elisa Cabeza  
Prof Adj. Dra. Mariana Guirado



# Caso clínico

SM, 43 años, Montevideo.

## **AP:**

- Fiebre reumática. Sustitución valvular mitral con prótesis mecánica hace 10 años. Anticoagulado con warfarina.
- Tabaquista larga data.
- En seguimiento con ORL.

## **AEA:**

Infección respiratoria en diciembre/2018.

## **EA:**

Consulta el 26/3 por odinofagia de un mes de evolución, tos con expectoración mucosa, adenomegalias dolorosas a nivel de cuello.

Niega fiebre.

Ambulatoriamente recibe penicilina benzatínica en 3 oportunidades y amoxicilina-sulbactam vo por 10 días, sin mejoría.



## **Examen físico al ingreso:**

Buen estado general, eupneico, apirético.

BF: Faringe congestiva, placas blanquecinas en amigdalinas.

LG: Adenomegalias carotídeas, supraclaviculares, axilares e inguinales.

PP: Ventilán ambos campos, no estertores. SatO<sub>2</sub> VEA 98%.

CV: RR de 90 cpm, RBG, click valvular mitral. No soplos.

Abd: No visceromegalias.

## **Paraclínica inicial:**

Hb 8,5g/dL, Plq 186000/mm<sup>3</sup>, Gb 1930/mm<sup>3</sup>, Neu 200/mm<sup>3</sup>. PCR 116mg/L

VIH no reactivo. HBsAg no reactivo/HBcAc reactivo/HBsAc reactivo.

Exudado faríngeo: Flora bacteriana normal.

Mielograma: 80% de blastos mieloides.



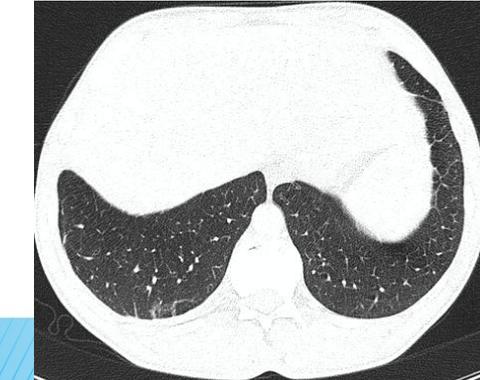
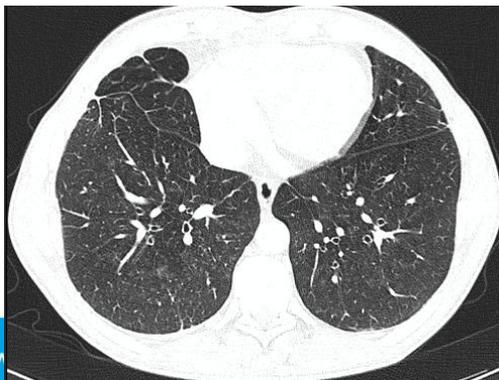
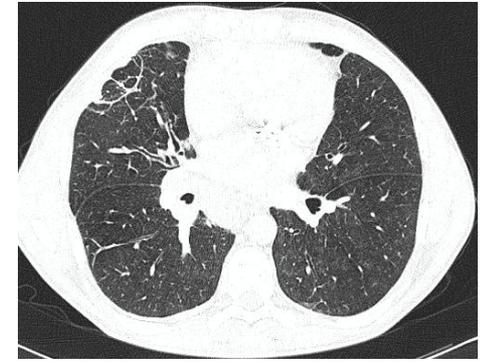
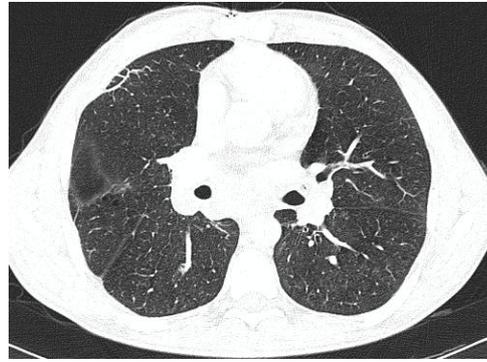
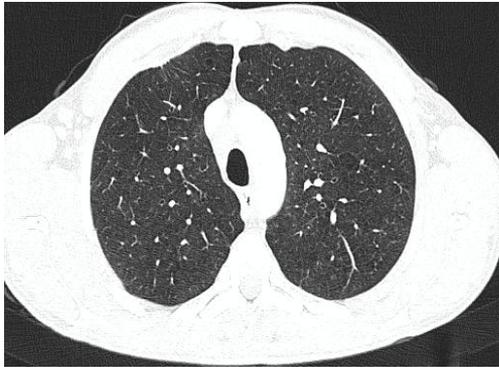
26/3 Inicia piperacilina-tazobactam.

Profilaxis con aciclovir, TMP-SMX y voriconazol 200 mg vo cada 12 hs.

27/3 y 28/3 febril. Se rota a meropenem.

HC x 2: S/D, UC: Negativo

2/4 TC de cuello/tórax/abdomen/pelvis: adenopatías cervicales bilaterales, conglomerados subcarinal e hiliar derecho, e imagen nodular de 5 mm en LII.



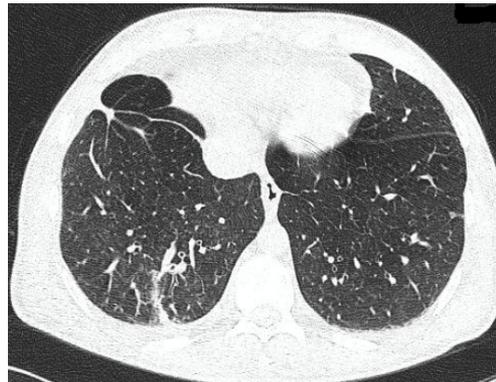
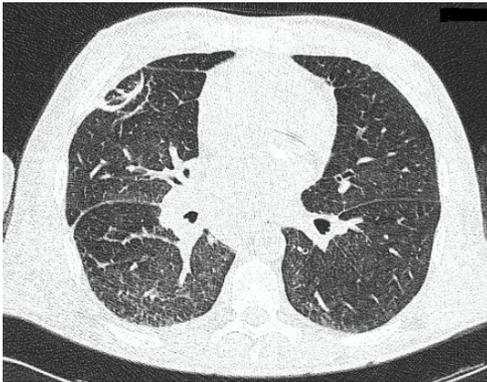
3/4 Con diagnóstico de Leucemia Aguda Mixta con predominio linfoblástico, inicia PQT con plan Hyper CVAD.

Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Dexametasona, Metotrexate i/t y AraC i/t.

8/4 se suspende profilaxis con voriconazol.

9/4 Neutropenia profunda.

Registro febril 38,5°C. PP: subcrepitantes difusos. SatO<sub>2</sub> VEA 93%.



TC de tórax/senos (9/4): Áreas en vidrio deslustrado de distribución bilateral y difusa a predominio central, con engrosamiento del intersticio interlobulillar regular. Engrosamiento mucoso de ambos complejos osteomeatales.

Infección respiratoria baja de evolución subaguda, en paciente inmunodeprimido, con diagnóstico de LA mixta, cursa neutropenia prolongada.

Planteos etiológicos:

- Infección fúngica invasiva? Aspergilosis pulmonar?
- PCP?
- Bacteriano inespecífico?
- Viral?
- Tuberculosis?

Endocarditis infecciosa? Infección ORL?

**Conducta:**

- Anfotericina B (inicialmente desoxicolato 0,8mg/Kg/día, a las 48hs se rota a liposomal 3mg/Kg/día). Se coloca VVC.
- TMP-SMX 15mg/Kg/día iv
- Se mantiene tratamiento con meropenem (día 13)
- Vancomicina 1g iv cada 12 hs.



**-FBC con LBA (11/4):**

Bacteriológico S/D.

Micológico: Directo y coloraciones negativas, cultivo S/D.

IFD PCP: negativa. **GMN (LBA): 2,32.**

GeneXpert *M. tuberculosis* negativo. Cultivo CHLA pendiente.

**-GMN (sangre) del 9/4: 0,46 y del 11/4: 0,59**

HCx2 (11-12-13-14-15/4): S/D

UC (11-14/4): Negativos

Hisopado nasofaríngeo para búsqueda de etiologías virales (17/4): negativo.

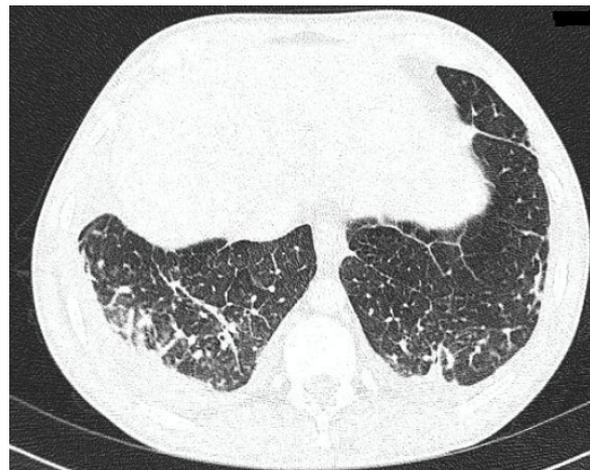
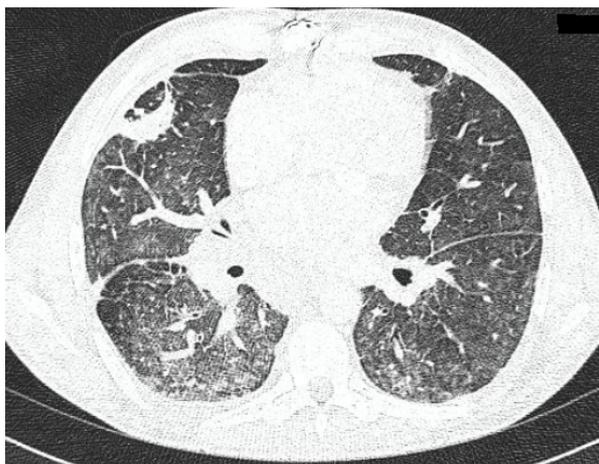
Serología para atípicos (17/4): negativa.

Evolución: peoría clínica, fiebre diaria, tos escasa, polipnea 28 rpm, Sat O<sub>2</sub> 95%  
VEA.



**15/4:** Colistina + vancomicina + claritromicina + oseltamivir + TMP-SMX + anfotericina liposomal a 5mg/Kg/día.

**17/4:** Disnea mínimos esfuerzos, persiste tos seca. En apirexia. Polipnea de 22rpm, SatO<sub>2</sub> 99% c/MFL, 90% VEA, crepitantes bibasales.



TC de tórax (17/4): Aumento de las áreas en vidrio deslustrado de distribución bilateral y difusa. Consolidación/atelectasia con broncograma aéreo en LM. LID con múltiples opacidades nodulares de aspecto inflamatorio/infeccioso. Derrame pleural bilateral a predominio derecho.

En apirexia hasta el 20/4 que presenta control de Tax de 39°C.

VVP MSI con edema y dolor, posible flebitis.

HC x 3 S/D. Se reinstala meropenem y se decide iniciar caspofungina.

**23/4:** Asintomático, en apirexia. Neutrófilos sin ascenso esperado.

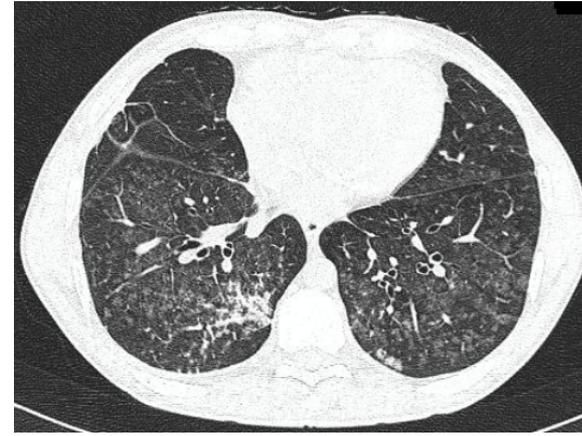
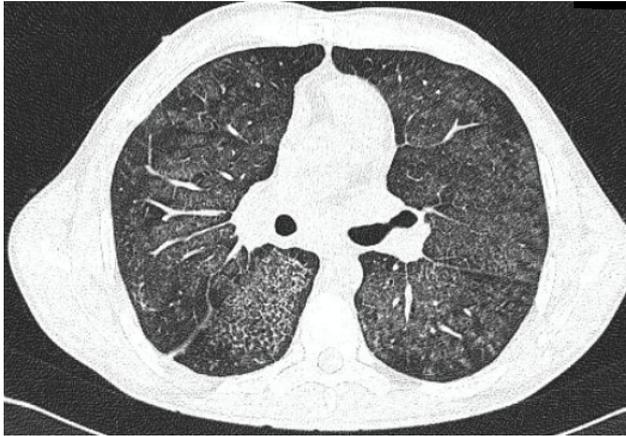
-Se suspenden: claritromicina (8 días), colistin (9 días), vancomicina (12 días), oseltamivir (7 días) y TMP-SMX (14 días)

-Se mantiene anfotericina B + caspofungina y meropenem (hasta 27/4)

	21/4	22/4	23/4	24/4	25/4	26/4
<b>GB</b>	470	500	530	680	930	1100
<b>Neu</b>	210	300	300	350	600	780
<b>Hb</b>	7,4	7,5	7,0	6,8	8,4	8,7
<b>Plq</b>	30	42	43	46	46	52
<b>GMN</b>			0,34		0,32	



- 27/4 TC tórax de control: aumento de áreas en vidrio deslustrado de bilaterales y difusas, engrosamiento del intersticio interlobulillar. A nivel de LID, opacidades nodulares con tendencia a confluir de aspecto inflamatorio/infeccioso.



- **2/5 nueva FBC/LBA:**

-Bacteriológico: S/D

-Micológico: directo y coloraciones negativos, cultivo pendiente

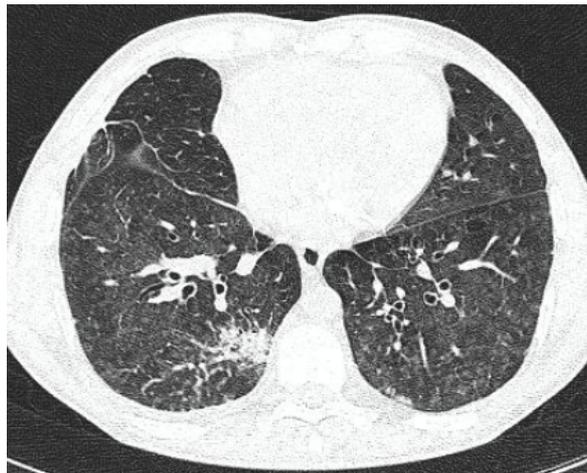
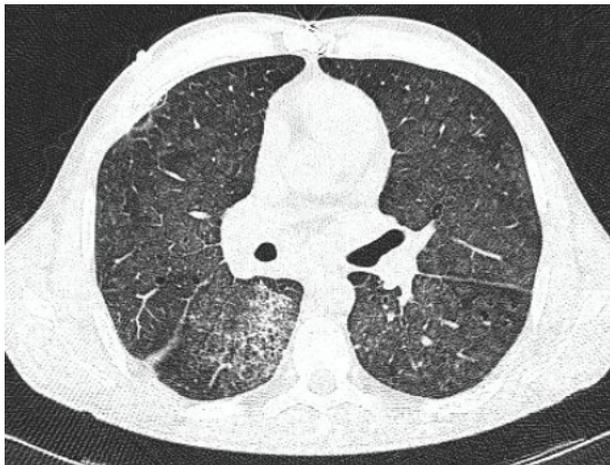
-**GMN en LBA: 0,48** -IFD PCP: negativa

-GeneXpert negativo, cultivo CHLA pendiente



3/5: Sin neutropenia, en apirexia, asintomático.

TC tórax: discreta mejoría de áreas en vidrio deslustrado bilaterales y difusas. Engrosamiento a nivel del cornete medio e inferior derecho.



6/5 se suspende caspofungina (14 días de biterapia).

8/5 Lámina periférica: 13% de blastos, inicia metotrexate i/t más citarabina i/t.

9/5 Se rota anfotericina a voriconazol 400mg i/v c/12hs dosis carga y luego 200mg i/v c/8hs, se plantea dosificación.

Asintomático, sin IR. Serología *Mycoplasma pneumoniae*: IgG reactiva débil, IgM reactiva.



- **En suma:**
- -Leucemia aguda mixta
- -Profilaxis con voriconazol 200 mg cada 12 horas no dosificación
- -Infección respiratoria de evolución subaguda en paciente con neutropenia profunda y prolongada
- -Aspergilosis pulmonar invasiva probable por GMN en LBA de 2,32
- -Coinfección probable con *Mycoplasma pneumoniae* por serología positiva



# Neutropenia e infecciones

- Las infecciones son la causa de muerte de 50-80% de los pacientes con leucemia y de alrededor del 50% de los pacientes con linfoma.
- 80% de los pacientes bajo quimioterapia presentan al menos 1 episodio de neutropenia febril y 5-10% de ellos fallecen a pesar del tratamiento.
- Factores determinantes:
  - Neutropenia, duración y recuento
  - Enfermedad hematooncológica. Tipo y fase de quimioterapia
  - Factores genéticos
  - Uso de agentes biológicos
  - Presencia de mucositis
- Predominio de Gram negativos, aumento de resistencia.





## NCCN Guidelines Version 1.2018 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER <sup>a</sup>	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	<u>FEVER &amp; NEUTROPENIA RISK</u> (See FEV-2)	ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS <sup>d,e,f,g,h,i</sup>
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard chemotherapy regimens for most solid tumors</li> <li>• Anticipated neutropenia less than 7 d</li> </ul>	Incidence low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial - None</li> <li>• Fungal - None</li> <li>• Viral - None unless prior HSV episode</li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologous HCT</li> <li>• Lymphoma<sup>c</sup></li> <li>• Multiple myeloma<sup>c</sup></li> <li>• CLL<sup>c</sup></li> <li>• Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladribine)</li> <li>• Anticipated neutropenia 7–10 d</li> </ul>	Incidence usually high, significant variability may exist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia</li> <li>• Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia and for anticipated mucositis (See INF-2); consider PCP prophylaxis (See INF-6)</li> <li>• Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See INF-3, INF-4, INF-5)</li> </ul>
High <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogeneic HCT including cord blood</li> <li>• Acute leukemia               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Induction</li> <li>▶ Consolidation/maintenance</li> </ul> </li> <li>• Alemtuzumab therapy</li> <li>• GVHD treated with high-dose steroids (&gt;20 mg daily)</li> <li>• Anticipated neutropenia greater than 10 d</li> </ul>	Incidence usually high, significant variability may exist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia</li> <li>• Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia (See INF-2); consider PCP prophylaxis (See INF-6)</li> <li>• Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See INF-3, INF-4, INF-5)</li> </ul>



# Infecciones respiratorias en el paciente neutropénico

- Las infecciones respiratorias son las más frecuentes (29%)

## Etiologías:

- **Fúngica: Infección fúngica invasiva, PCP**
- Bacteriana específica: Tuberculosis
- Bacteriana inespecífica
- Viral
- Coinfecciones

Toussaint E et al. Supportive Care in Cancer 2006



# Estudio del paciente neutropénico con fiebre y clínica respiratoria

**Table 2**  
Recommendations for imaging and bronchoalveolar lavage

Population	Intention	Intervention <sup>a</sup>	SoR	QoE	Comment	Ref.
Neutropenia, fever or clinical symptoms of pneumonia, empiric antibiotics failing to achieve defervescence, e.g. FUO	To detect pulmonary infiltrates	Chest CT and thin section multi-detector CT (MDCT)	A	II	Dose optimization recommended	[21,31,35,366]

Lung infiltrates →

- Blood and sputum cultures
- Consider depending on risk:
  - ▶ Nasal wash for respiratory viruses, rapid tests<sup>v</sup>
  - ▶ Legionella urine Ag test
  - ▶ Serum galactomannan or  $\beta$ -glucan test in patients at risk for mold infections (See Intermediate to High-risk Patients on [\(INF-1\)](#))
  - ▶ CT of chest to better define infiltrates
  - ▶ Consider BAL, including galactomannan and special stains or molecular techniques for identification of additional viral, protozoal, fungal, and bacterial pathogens, particularly if no response to initial therapy or if diffuse infiltrates present
  - ▶ Consider diagnostic lung biopsy

Ullmann AJ, et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases. ESCMID-ECMM-ERS, 2018. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN, 2017.



# Estudio del paciente con: neutropenia + fiebre + infiltrado pulmonar

Paciente con:  
-Neutropenia (Neu<500)  
-Fiebre (TAX>37,7°C)  
-Infiltrado pulmonar  
en Rx/TC

solicitar

- TC tórax y senos
- Hemocultivos x2
- GMN en sangre
- FBC con LBA:  
Bacteriológico  
Micológico con GMN e IFD  
para PCP  
GeneXpert, directo y  
cultivo para Micobacterias
- Panel PCR virus  
respiratorios.
- Serología para MO  
atípicos
- Considerar Ag Legionella  
en orina
- Ag neumocócico en orina

valorar

- Biopsia transbrónquica
- Biopsia nódulo pulmonar
- PCR CMV LBA cuantitativa



## **Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI)**

### **Factores de riesgo para IFI:**

- Neutropenia profunda y prolongada.
- Leucemias agudas y SMD. TPH alogénico. Uso de corticoides.
- Trasplante órgano sólido. VIH estadio SIDA. Uso de terapias biológicas.
- Haber tenido IFI previa, Infección por CMV previa, añoso (mayores de 65 años)
- EPOC, Cirrosis, Ingresos prolongados en UCI.

### **IFI con presentación pulmonar:**

#### **-Aspergilosis pulmonar invasiva**

- Fusariosis
- Mucormicosis
- Criptococosis
- Histoplasmosis



# Aspergilosis Pulmonar Invasiva

- IFI causada por un hongo filamentoso del género *Aspergillus spp.*
- *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*.
- Presente en la naturaleza, inhalación de conidias.
- Invasión tisular en pacientes neutropénicos o con cierto grado de inmunosupresión celular.
- Formas invasivas con elevada mortalidad.



# Herramientas diagnósticas en la aspergilosis pulmonar invasiva.

- TC de tórax y senos faciales
- GMN en sangre y LBA.
- 1,3- $\beta$ -D-glucano
- Micológico directo y cultivo: LBA, biopsia pulmonar
- Hallazgos histopatológicos
- Técnicas moleculares: PCR en sangre y LBA

Secuenciación rADN



# Galactomanano en el diagnóstico de aspergilosis

- Polisacárido presente en la pared celular de los hongos del género *Aspergillus spp.*
- Niveles por encima del *cut off* se correlacionan angioinvasión.
- Se considera positivo en sangre cuando existen dos determinaciones  $\geq 0,5$ , o una  $\geq 1,0$ .
- En LBA positivo  $\geq 1,0$ , “zona gris” entre 0,7-1,0.
- *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Acremonium* e *Histoplasma capsulatum*.
- En pacientes de alto riesgo en suero (x2) tiene una sensibilidad del 95% y especificidad del 98%, en LBA sensibilidad del 90% y especificidad del 94%. Excelente VPN.



# Voriconazol primera línea de tratamiento

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



## Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,<sup>1a</sup> George R. Thompson III,<sup>2</sup> David W. Denning,<sup>3</sup> Jay A. Fishman,<sup>4</sup> Susan Hadley,<sup>5</sup> Raoul Herbrecht,<sup>6</sup> Dimitrios P. Kontoyiannis,<sup>7</sup> Kieren A. Marr,<sup>8</sup> Vicki A. Morrison,<sup>9</sup> M. Hong Nguyen,<sup>10</sup> Brahm H. Segal,<sup>11</sup> William J. Steinbach,<sup>12</sup> David A. Stevens,<sup>13</sup> Thomas J. Walsh,<sup>14</sup> John R. Wingard,<sup>15</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>16</sup> and John E. Bennett<sup>17,a</sup>

**Table 1. Summary of Recommendations for the Treatment of Aspergillosis**

Condition	Therapy	
	Primary	Alternative
<b>Invasive syndromes of <i>Aspergillus</i></b>		
IPA	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or weight based dosing on a mg/kg basis); see text for pediatric dosing	Primary: Liposomal AmB (3–5 mg/kg/day IV), isavuconazole 200 mg every 8 h for 6 doses, then 200 mg daily Salvage: ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg/day IV × 1, then 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100–150 mg/day IV), posaconazole (oral suspension: 200 mg TID; tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily, IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily, itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h)



# Indicaciones de biterapia en Aspergilosis Pulmonar Invasiva

## Terapia de salvataje en AI refractaria:

- En pacientes con peoría clínica, progresión imagenológica o persistencia de GMN elevado.
- Considerar paciente individualizado, valorando comorbilidades y descartando nuevo patógeno.
- Adición de antifúngico de diferente familia manteniendo el actual o combinación de antifúngicos de dos nuevas familias.
- Opciones: formulaciones lipídicas de anfotericina, micafungina y caspofungina.
- Bajo nivel de evidencia.

Ullmann AJ, et al., Diagnosis and management of Aspergillus diseases: ESCMID-ECMM-ERS guideline, Clinical Microbiology and Infection (2018).



# Indicaciones de cirugía en la aspergilosis pulmonar invasiva.

- Resección quirúrgica en los casos de hemoptisis, masiva o secundaria a una lesión cercana a los grandes vasos, si hay infiltración del pericardio, grandes vasos, hueso, tejido subcutáneo o SNC.
- Considerar cirugía de lesiones residuales antes de una sesión de quimioterapia intensa o TPH.
- Considerar en lesiones pulmonares cavitadas residuales, en presencia de hemoptisis recurrente o amenazante o con episodios de sobreinfección bacteriana grave.



**Tabla 3**

Indicaciones de cirugía en aspergilosis invasiva

Situaciones clínicas	Procedimiento indicado
Lesiones próximas a grandes vasos y/o pericardio	Resección de la lesión
Afectación del pericardio	Pericardiectomía
Invasión de la pared torácica por lesión pulmonar	Resección lesión torácica pulmonar y de pared (posibilidad de reconstrucción posterior)
Empiema	Drenaje mediante tubo torácico o incluso drenaje quirúrgico y toracotomía (si organizado o infiltrativo)
Hemoptisis secundaria a lesión cavitada pulmonar única	Resección de la cavidad versus embolización <sup>a</sup>
Piel y tejidos blandos	Desbridamiento y resección con márgenes amplios
Catéteres vasculares infectados y prótesis	Retirada de los dispositivos
Endocarditis	Resección y extirpación de la vegetación y de la válvula infectada
Osteomielitis	Desbridamiento y limpieza del tejido afecto, con posibilidad de reconstrucción posterior (injertos musculoesqueléticos, injertos óseos)
Sinusitis	Limpieza, curetaje y resección del tejido afecto
Afectación del sistema nervioso central	Resección y extirpación del tejido afecto y de las lesiones ocupantes de espacio
Endoftalmitis/panoftalmitis	Vitrectomía, evisceración o enucleación, según los casos
Obstrucción de la vía biliar extrahepática o perihepática	Resección, extirpación y desobstrucción, o bien colocación de drenajes o de stents intraluminales

Fuente: Tomado de Fortún J et al.<sup>9</sup>.<sup>a</sup> Mayor porcentaje de recurrencias.

## Indicaciones de cirugía en la aspergilosis pulmonar invasiva.



# IFI en pacientes en profilaxis

- Dosificación en sangre por debajo de la necesaria para profilaxis adecuada
- Dosis inadecuada del fármaco
- Errores en administración o toma
- Problemas de absorción en tubo digestivo: **mucositis**
- Interacciones farmacológicas
- Hongo no cubierto por profilaxis seleccionada
- Elevada carga fúngica por colonización de VVC u otro dispositivo



# IFI de brecha

- IFI diagnosticada al menos 7 días luego del inicio de la profilaxis antifúngica, hasta los 7 días posteriores a su finalización.
- Dosificación del antifúngico en rango de profilaxis.
- Generalmente con azoles (voriconazol, itraconazol, etc.) en pacientes de alto riesgo de IFI.
- No está indicado el uso del GMN en pacientes bajo profilaxis primaria.
- Entidad de difícil diagnóstico.
- Asegurar de que no se trató de una falla en la profilaxis.
- Aspergilosis en 3,2% de los pacientes bajo profilaxis con voriconazol.



# Fármacos recomendados para profilaxis primaria

**Table 2** Recommended antifungal prophylaxis in patients with neutropenia (<500 cells/ $\mu$ L >7 days)

Intention	Intervention	SoR	QoE
Prevent IFI in patients with neutropenia (<500 cells/ $\mu$ L >7 days), excluding alloSCT <sup>a</sup>	Posaconazole	A	I <sup>b</sup>
		B	III <sup>c</sup>
	Amphotericin B, liposomal, inhalation	B	II <sup>d</sup>
	Amphotericin B, liposomal, iv	C	I
	Caspofungin	C	I
	Fluconazole	C	I
	Itraconazole	C	I
	Itraconazole, iv	C	I
	Voriconazole	C	II
	Amphotericin B deoxycholate	D	I
	Micafungin	C	III <sup>h</sup>
Isavuconazole	C	II <sup>u</sup>	

<sup>a</sup> Currently, no recommendations for ALL patients applicable

<sup>b</sup> Strong recommendation in AML/MDS remission induction chemotherapy only

<sup>c</sup> Other settings, e.g. very severe aplastic anaemia and palliative treatment of MDS

<sup>d</sup> All patients received fluconazole—dose and route were not reported

**Table 3** Dosage of recommended drugs (please refer to Table 2)

Drug	Dosage
Posaconazole, oral suspension	200 mg tid po
Posaconazole, tablet	300 mg qd po (bid on day 1)
Posaconazole, iv	300 mg/day iv (bid on day 1)
Amphotericin B, liposomal, inhalation	12.5 mg biw
Amphotericin B, liposomal, iv	50 mg q 48 h or 5 mg/kg biw (CI)
	15 mg/kg single infusion (CIII)
Caspofungin	50 mg qd iv
Fluconazole	400 mg qd po
Itraconazole, capsules	Any dose
Itraconazole, oral solution	2.5–7.5 mg/kg/day or 200 mg
Itraconazole, iv	200 mg qd iv
Voriconazole	200 mg bid iv
Amphotericin B deoxycholate	Any dose
Micafungin	50 mg iv
Isavuconazole	200 mg/d iv (tid on days 1–2)



# Profilaxis antifúngica para IFI según riesgo de infección

**Tabla 1. Profilaxis anti fúngica y estrategia anticipada hongos filamentosos**

Riesgo de infección	Enfermedad/Tratamiento	Profilaxis antifúngica
Baja	Regímenes de PQT estándar en la mayoría de los tumores sólidos Neutropenia (neutrófilos menor a 500 o que se estima niveles menores de 500 en las próximas 48 hs) menor a 7 días	No
Intermedia	Trasplante Autólogo Linfomas Mieloma Múltiple LLC Análogo de purinas (fludarabina, cladribine)	Considerar fluconazol durante la neutropenia sólo si presenta mucositis
Alta	Trasplante alogénico * LAM* (Inducción y reinducción) Síndrome Mielodisplásico (SMD) Terapia con Alemtuzumab EICH en tratamiento con corticoides (mayor a 20 mg día)	Voriconazol Fluconazol y seguimiento con galactomanano bisemanal

Adaptado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Versión 2016.



# Manejo inicial en pacientes en Px antifúngica o en estrategia de preventive therapy

## Definition of patient populations:

GM (and PCR) monitoring OR mould-active prophylaxis

Symptoms (e.g. persistent fever)

Positive GM or PCR

**Minimum diagnostic procedures:** CT and microbiological work-up (cytology, culture & biomarkers)

### CT negative / biomarker negative:

If prophylaxis: Continue prophylaxis, consider TDM, and actively exclude alternative foci (e.g. sinusitis)

If no prophylaxis: No antifungals and actively exclude alternative foci (e.g. sinusitis)

### CT positive / biomarker negative:

If prophylaxis: Discontinue prophylaxis or consider TDM. Treat as recommended for targeted treatment, but change antifungal class

If no prophylaxis: Start antifungal therapy for fever-driven strategy

### CT negative / biomarker positive:

Actively exclude alternative foci (e.g. sinusitis). Treat as recommended for targeted treatment, but change antifungal class if prophylaxis was given

### CT positive / biomarker positive:

Treat as recommended for targeted treatment, but change antifungal class if prophylaxis was given



## Conclusiones:

- Las infecciones son causa frecuente de muerte en pacientes con leucemia y linfoma.
- Las infecciones respiratorias son las más frecuentes.
- Los MO Gram negativos han aumentado su prevalencia y los MO resistentes son cada vez más frecuentes.
- Las IFI son una de las complicaciones de mayor mortalidad y difícil manejo.
- Se deben iniciar tratamientos empíricos de amplio espectro antifúngico precozmente.
- Es fundamental contar con algoritmos diagnósticos claros.
- Existen múltiples causas que pueden determinar una falla en la profilaxis antifúngica, debemos descartarlas correctamente antes de plantear una IFI de brecha.
- Importancia de monitorizar niveles del fármaco en sangre para determinar la eficacia de la profilaxis.



