



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



**Impacto De La Profilaxis Antimicótica Con Fluconazol En La Mortalidad De
Pacientes Adultos Con Diagnóstico De Leucemia Aguda De Novo En
Quimioterapia De Inducción En El Centro Médico Nacional 20 De
Noviembre, ISSSTE**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MARIA AUGUSTA PACHECO ARIAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. SANTA MARICELA ORTIZ ZEPEDA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2017

NUM. REGISTRO: 589.2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACION

DR. JOSUE MORA PEREZ
JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEANZA E INVESTIGACION

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO HEMATOLOGIA UNAM

DRA. SANTA MARICELA ORTIZ ZEPEDA
ASESOR DE TESIS

“El éxito es la suma de pequeños esfuerzos repetidos día tras día”

DEDICATORIA

Todo esto es gracias a mis padres, mis viejitos queridos, quienes siempre me mostraron apoyo incondicional y nunca me dejaron caminar sola, mis hermanas Masha y Angie, chiquititas, a quienes a pesar de la distancia que nos separa, siempre las sentí muy cerca con tanto amor y fuerza. A mi esposo Diego Fernando, por ser la parte más importante de mi vida y a quien admiro con todo mi corazón, gracias por haberme hecho sentir en casa desde hace 5 años, a pesar de estar a 3.250 km de distancia de Cuenca. Les amo con todo mi corazón.

INDICE

Página

RESUMEN (Abstract).....	6
INTRODUCCION.....	8
ANTECEDENTES.....	9
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	17
CONCLUSION.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

Impacto de la profilaxis antimicótica con fluconazol en la mortalidad de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda de Novo en quimioterapia de inducción a la remisión: Experiencia en el CMN “20 de Noviembre”

1. RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones fúngicas son comunes en los pacientes con neoplasias hematológicas, con mayor incidencia en la leucemia aguda con quimioterapia intensiva, provocando una elevada morbilidad y mortalidad ⁽¹⁾. El interés en la profilaxis antifúngica se ha ido impulsado por la creciente incidencia de las infecciones fúngicas, sobre todo de tipo invasivas, que amenazan la vida en pacientes con cáncer ⁽¹⁾. Se ha evidenciado que la profilaxis con fluconazol reduce la incidencia de la infección fúngica superficial e invasiva, además de la mortalidad relacionada con la infección por hongos en los pacientes que reciben quimioterapia intensiva y comorbilidades existentes ⁽²⁾.

Objetivos: Conocer el impacto de la profilaxis antimicótica con fluconazol en la mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Aguda de Novo en quimioterapia intensiva comparado con un grupo control que NO recibió profilaxis antimicótica.

Material y métodos: Se trata de un estudio comparativo con dos brazos que dependen de la SI Profilaxis o NO Profilaxis antimicótica con Fluconazol, realizado en pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda en quimioterapia intensiva.

Resultados: Se analizaron un total de 60 pacientes, de los cuales se distribuyeron en cada rama de SI PROFILAXIS (n=30) Y NO PROFILAXIS(n=30) con el diagnóstico de Leucemia Aguda (Mieloide o Linfoide) en quimioterapia intensiva de inducción a la remisión. La profilaxis antimicótica fue con Fluconazol 100 mg cada 12 horas. Se obtuvieron los siguientes resultados: casos de fiebre y neutropenia fueron 78.3% (n=47), de los cuales 25/30 53.1% (n=25) de SI profilaxis antimicótica y 46.9% (n=22) NO profilaxis, sin significancia estadística (p=0.2). En cuanto a la incidencia de micosis (micosis oral, gastrointestinal y candidiasis sistémica) en la rama de SI profilaxis antimicótica solo se documentó 1 caso debido a aspergilosis, correspondiendo al 3% contra 23% de la rama NO Profilaxis, disminuyendo en forma significativa. La mortalidad durante la quimioterapia fue del 15% (n=9) de los pacientes analizados de los dos brazos (n= 60), en la rama SI profilaxis se presentó en el 6.6% (n= 1) y el 93.4% (n= 8) en la rama NO profilaxis. Las comorbilidades en estos pacientes no influyó de manera significativa en la presencia de micosis y FYN (p=0.86).

Conclusiones: Se logró demostrar que la profilaxis antimicótica con fluconazol en pacientes sometidos a Quimioterapia Intensiva en Leucemia Aguda es efectiva en disminuir la incidencia de Micosis así como la mortalidad relacionada a la misma. Por lo tanto concluimos que dicha medida profiláctica tiene un impacto positivo, ya que se conoce que un gran número de pacientes fallece en esta fase de quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas.

Palabras clave: leucemia aguda, quimioterapia intensiva, profilaxis antimicótica

2. INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es el resultado de una secuencia de mutaciones somáticas en una célula hematopoyética primitiva multipotencial o, en algunos casos, una célula progenitora más diferenciada, a medida que la progenie de células multipotenciales “leucémicas” prolifera, la hematopoyesis normal se inhibe, la anemia resultante conduce a la debilidad, limitaciones por esfuerzo, y palidez; la trombocitopenia a la hemorragia espontánea, generalmente en la piel; y la neutropenia y monocitopenia a la mala cicatrización de las heridas y las infecciones. (1)

La quimioterapia intensiva citotóxica puede causar neutropenia profunda y prolongada o causar una infección potencialmente mortal (2). La neutropenia prolongada grave suele ocurrir en la protocolo de trasplante de células hematopoyéticas (HCT, en particular alogénico) y en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva como la inducción a la remisión para la leucemia aguda.

Dado que los pacientes neutropénicos son incapaces de montar respuestas inflamatorias efectivas, una infección grave puede ocurrir con síntomas y signos leves (4). En estos pacientes, la fiebre es a menudo el único signo de infección. Las infecciones en pacientes neutropénicos pueden progresar rápidamente, lo que lleva a la hipotensión y / u otras complicaciones potencialmente mortales. Por lo tanto, el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro se debe iniciar de inmediato en todos los pacientes neutropénicos febriles (8) (incluyendo los que recibieron profilaxis antimicrobiana) para reducir el riesgo de morbilidad.

Las Infecciones fúngicas son comunes en los pacientes de alto riesgo con neoplasias hematológicas, tales como pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia de inducción provocando una elevada morbilidad y mortalidad (3). El riesgo para las infecciones fúngicas invasivas aumenta con la duración y severidad de la neutropenia, el uso prolongado de antibióticos, y el número de ciclos de quimioterapia.

Un enfoque para reducir las complicaciones infecciosas involucra el uso de profiláctico antibacteriano, antiviral, y agentes antifúngicos en pacientes con riesgo alto de tales infecciones, siendo el fluconazol el antifúngico mas estudiado en la reducción de la incidencia de la infección fúngica superficial e invasiva (5-6), además de la mortalidad relacionada con la infección por hongos en los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica intensiva. Una relativamente alta incidencia de infecciones potencialmente mortales invasivas por hongos (por ejemplo, la candidemia) entre los pacientes con cáncer y receptores HCT desde finales de 1980 ha impulsado el interés en la profilaxis antimicótica en pacientes que reciben quimioterapia. (7).

3. ANTECEDENTES

En los pacientes con neoplasias hematológicas, tanto el grupo de levaduras y esporas causan graves infecciones fúngicas. Antes del uso rutinario de la profilaxis antimicótica, la *Cándida spp* condicionó la mayoría de las infecciones por hongos que se desarrollaban durante la neutropenia severa, seguido por *Aspergillus spp* ⁽¹⁾. Recientemente, el *Aspergillus* se considera una causa importante de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Ambos patógenos se asocian con un riesgo sustancial para la mortalidad.

Dentro de los factores de riesgo más estudiados para la infección fúngica encontramos los siguientes ⁽²⁾: 1. leucemia aguda, en donde se observa que la incidencia de infección por hongos (*Cándida* o *Aspergillus spp*) se eleva después de haber experimentado más de siete días de fiebre persistente y neutropenia, 2. quimioterapia intensiva causando una lesión de la mucosa oral y / o gastrointestinal, 3. utilización de antibióticos de amplio espectro y presencia de un catéter venoso central. Los factores de riesgo específicos para la aspergilosis invasiva en pacientes con neoplasias hematológicas son: leucemia mielóide aguda refractaria o síndrome mielodisplásico de alto riesgo, administración de múltiples regímenes de quimioterapia para tratar de lograr la remisión, sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones sanguíneas, neutropenia crónica antes de la iniciación de la quimioterapia y aspergilosis previa ⁽³⁾, además el trasplante de células hematopoyéticas (HCT), particularmente HCT alogénico, confiriendo un riesgo sustancial para las infecciones fúngicas invasivas.

Las terapias que suprimen las células T aumentan la susceptibilidad a las infecciones fúngicas invasivas. Tales regímenes incluyen la terapia intensiva de glucocorticoides, el uso de la globulina antitimocito, alemtuzumab, y análogos de la purina (por ejemplo, fludarabina, cladribina, pentostatina) ⁽⁴⁾.

La *cándida* es el patógeno más importante en cuanto a las infecciones fúngicas en general, provocando además infecciones invasivas. En el estudio prospectivo EORTC65031 ⁽⁵⁾ sobre la epidemiología y resultado de la fungemia en el cáncer que incluyó 145.033 pacientes de 13 centros de la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) se observó que la fungemia ocurrió en 333 pacientes (0,23%; 95% intervalo de confianza [IC]). En 297 pacientes evaluados con edad entre 17 a 88 años (media 56), 144 (48%) fueron mujeres, 165 (56%) tenían tumores sólidos y 140 (47%) tenían neoplasias hematológicas, la fungemia incluyendo la infección polimicrobiana fue a causa de *cándida spp.* en 267 (90%), *c. albicans* 128 (48%), y otra *cándida spp.* en 145 (52%).

Aunque *Candida* es normalmente un colonizador inofensivo, alteraciones de piel o pérdida de la integridad de la mucosa puede conducir a la invasión de los tejidos profundos y diseminación hematológica. El portal de entrada para este organismo se cree que es principalmente el tracto gastrointestinal, resultando de una lesión de la mucosa secundario a la quimioterapia citotóxica.

La candidemia es la manifestación clínica más frecuente de la candidiasis invasiva. La *Candida* es también una causa común de infecciones fúngicas asociadas a catéter venoso central ⁽⁶⁻⁸⁾. La *C. albicans* representa aproximadamente la mitad de las infecciones invasoras por *Candida*, en los pacientes con neoplasias hematológicas y los receptores de trasplante de células hematopoyéticas existe además mayor riesgo de infecciones causadas por especies de *Candida* no *albicans* (por ejemplo, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) en comparación con otros pacientes ⁽⁹⁾.

Las guías de práctica clínica han sido desarrollados por varias organizaciones para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con tumores malignos. Los beneficios de la profilaxis antimicótica primaria se han observado en múltiples estudios. Gran parte de la atención ha estado históricamente en la prevención de las infecciones por *Candida*. Sin embargo, los estudios de prevención de *Aspergillus* se han intensificado en los últimos años ⁽¹⁰⁾.

En el CMN 20 de Noviembre, se realizó un estudio en el 2004 donde se evaluó los factores que influyen en la evolución de pacientes con micosis más neutropenia febril, los criterios de inclusión fueron patología hematológica que condicione neutropenia, fiebre de 38 grados centígrados o más, síntomas y signos de infección micótica, incluidos en el programa de fiebre y neutropenia (FYN) del servicio de hematología. Se presentaron 197 episodios de FYN, 21 pacientes cursaron con infección micótica (10.6%). Se dividieron dos grupos según la edad, 11 (52.4%) eran menores de 15 años y 10 (47.6%) mayores de 15 años, fallecieron 7 pacientes (33%), 4 tenían mieloma múltiple, y todos presentaron neutropenia persistente con menos de $1 \times 10^9 /L$, sin fallecimientos en el grupo de menores de 15 años ($p=0.001$). La cepa más frecuente fue *C. albicans* ($p=0.3$), se encontró mayor mortalidad con *C. albicans* ($p=0.04$). Dentro de los factores adversos encontrados fueron la edad mayor de 15 años, diagnóstico de mieloma múltiple, neutropenia persistente y presencia de *C. albicans* ⁽¹¹⁾.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer el impacto en la mortalidad que presenta la profilaxis antimicótica con fluconazol en pacientes con el diagnóstico de Leucemia Aguda de Novo y que son sometidos a Quimioterapia de Inducción.

Objetivos específicos

1. Analizar si existe asociación entre la presencia de factores de riesgo como: edad, diabetes mellitus, obesidad, tipo de leucemia, con el riesgo de infección micótica entre los grupos de estudio.
2. Evidenciar el impacto en la sobrevida global en pacientes con leucemia aguda que reciban o no la profilaxis antimicótica con fluconazol.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de diseño transversal comparativo con una población control que se extrae de una cohorte histórica: los dos grupos implicados dependerán de la ocurrencia de la profilaxis (con o sin fluconazol). Además es un estudio retroproyectivo, ya que los datos del grupo control se tomarán de su expediente electrónico, y unicéntrico realizado en el CMN 20 de noviembre.

Se analizaron a dos grupos de pacientes que ingresaron al servicio de hematología con el diagnóstico de leucemia aguda (mieloide o linfóide) y que recibieron un protocolo de quimioterapia intensiva de inducción a la remisión sin o con profilaxis con fluconazol 100 mg cada 12 horas vía oral o intravenosa, previo al inicio de quimioterapia intensiva y hasta la recuperación de neutrófilos más de 1.500 miles/mm³.

Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años de edad, diagnóstico de leucemia aguda y que sean sometidos a quimioterapia intensiva de inducción a la remisión de acuerdo a los protocolos vigentes del servicio de Hematología Adultos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo de Enero 2016-Octubre 2016.

En cuanto a la Cohorte histórica, se tomaron datos del expediente clínico entre el período 2005-2014, donde no estaba incluido el fluconazol como parte integral de la profilaxis al inicio de quimioterapia intensiva en el manual del servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Los Criterios de exclusión fueron pacientes que cursen con infección micótica al diagnóstico de leucemia aguda o que no acepten quimioterapia intensiva.

Fueron revisados expedientes electrónicos y clínicos, así como hojas de concentración de datos propias del servicio para conocer las siguientes variables independientes: edad, sexo, tipo de leucemia aguda, neutrófilos, plaquetas y hemoglobina inicial, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica). Dentro de las variables Independientes esta la utilización de antimicótico (fluconazol) y la mortalidad.

El presente estudio se apega a los lineamientos éticos estipulados en el Código de Helsinki. Al ser un estudio retrolectivo no requiere consentimiento informado, por lo tanto, se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, referente a una “investigación sin riesgo”, por ser un estudio que contempla la investigación documental retrolectiva.

Análisis estadístico: Se realizó el procesamiento de la información mediante las aplicaciones y funciones estadísticas de Excel y SPSS y el reporte estadístico descriptivo, se utilizó el programa IBM SPSS versión 23. Se calculó la muestra según la incidencia evidenciada en un estudio realizado en el 2004 en el CMN 20 de noviembre con reporte de 21 pacientes que cursaron con

infección micótica (10.6%) de 197 pacientes que ingresaron al protocolo de fiebre y neutropenia. La muestra (n) calculada fue de 16.7 pacientes. Se obtuvieron datos de 60 pacientes divididos en las dos ramas (30:30) dependiendo si recibieron o no profilaxis antimicótica. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, medidas absolutas y porcentajes de acuerdo al tipo de variable. Para la comparación de variables nominales se utilizó χ^2 y se corroboró con la prueba de Pearson. Se consideró de significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

6. RESULTADOS

Se analizaron un total de 60 pacientes, (30 pacientes en la rama “sin profilaxis” antimicótica y 30 pacientes en la rama “con profilaxis” antimicótica, en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. El primer grupo de pacientes fueron tomados del periodo de 2010 a 2015 con el diagnóstico de leucemia aguda (mieloide o linfóide) sometidos a quimioterapia intensiva de inducción a la remisión, sin profilaxis antimicótica, considerada la cohorte histórica; y el segundo grupo con 30 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (mieloide o linfóide), con características demográficas similares, en el periodo Enero 2016 a Octubre 2016 que recibieron profilaxis antimicótica con fluconazol 100 mg cada 12 horas, al inicio de la quimioterapia intensiva de inducción a la remisión. En la tabla 1 se observan las características de cada grupo y se puede evidenciar una distribución balanceada en general entre ambos grupos.

Tabla 1: Caracterización clínica y demográfica

Características	CON Profilaxis antimicótica	SIN Profilaxis antimicótica
	n 30 (%)	n 30 (%)
Sexo		
Femenino	11 (36.6)	12 (40)
Masculino	19 (63.7)	18 (60)
Edad en años		
Media	40,6	46,5
DE	15,7	15,4
Diagnóstico		
LMA	14 (46.6)	15 (50)
LLA	16 (53.7)	15 (50)
Neutros <500 miles/mm ³	10 (33.3)	8 (26.6)
Hemoglobina <10 gr/dL	20 (66.6)	21 (70)
Plaquetas <50.000 miles/mm ³	20 (66.6)	20 (66.6)
Comorbilidades		
Si	9 (30)	12 (40)
No	21 (70)	18 (60)
FYN		
si	25 (83.4)	22 (73.4)
no	5 (16.6)	8 (26.6)
Micosis		
si	1 (3.3)*	7 (23,4)
no	29 (96.7)	23 (76.6)

Mortalidad		
Si	1 (3.3)	8 (26.6)
No	29 (96.7)	22 (73.4)

*aspergilosis detectado por galactomanano

En cuanto a las características basales de estos pacientes, en la rama “sin profilaxis”, de los 30 pacientes, 12 (40%) fueron mujeres y 18 (60%) fueron hombres, la edad media fue de 46.5 años (desviación estándar de 15.4), tuvieron el diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda (LLA) 15 pacientes respectivamente (50% en cada grupo). En la rama “con profilaxis” que incluyeron 30 pacientes, 11 (36.6%) fueron mujeres y 19 (63.7%) fueron hombres, la edad media fue de 40.6 años (desviación estándar de 15.7), con diagnóstico de LMA 14 (46.6%) y LLA 16 (53.7%). Con respecto a las comorbilidades estuvieron presentes en 9 (30%) de los pacientes con profilaxis y 12 (40%) de los pacientes sin profilaxis antimicótica, entre las cuales la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las que destacaron.

El número de casos que ingresaron al protocolo de fiebre y neutropenia (FYN) fue 47 (78.3%) de los 60 pacientes (figura 1), de los cuales 25/30 (53.1%) tenían profilaxis antimicótica y 22/30 (46.9%) no, considerándose no significativo estadísticamente ($p=0.2$). Dentro de las causas de FYN (figura 2) se ve una reducción en la incidencia de micosis (micosis oral, gastrointestinal con levaduras en coprológico y candidiasis sistémica) en el grupo que se encontraba con profilaxis antimicótica, con reporte únicamente de 1 caso debido a aspergilosis diagnosticado por galactomanano sérico.

Figura 1: Casos de FYN en los grupos con y sin profilaxis antimicótica

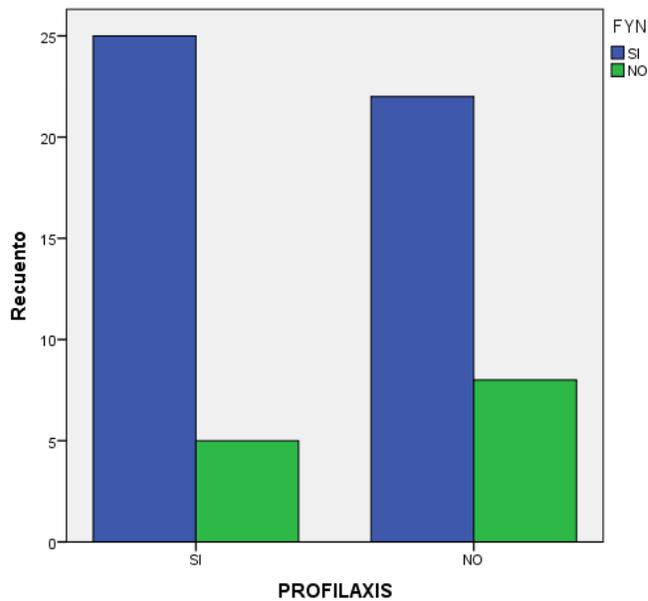


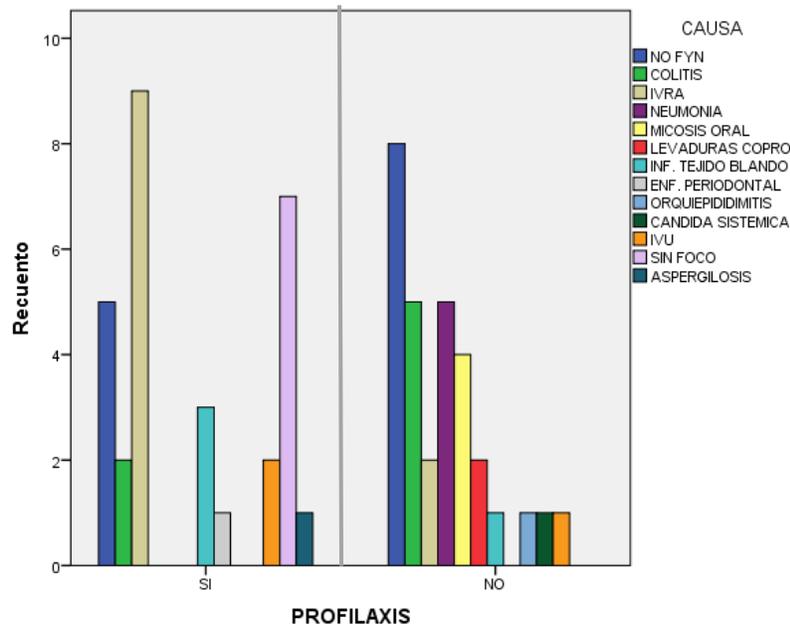
Tabla 2: Causas de mortalidad

Colitis	Neumonía	Micosis oral	Candidiasis sistémica	Infección de vías urinarias	Sin foco infeccioso	No relacionado a infección
1	2	1	1	1	1	2

En la figura 3 se realiza una descripción grafica del factor protector que tiene la profilaxis antimicótica en cuanto a la presencia o no de micosis. Se observó que las comorbilidades en estos grupos de pacientes no influyó de manera significativa en la presencia de FYN ($p=0.86$). La mortalidad durante la quimioterapia se registró en un total de 9 (15%) del total de los pacientes analizados ($n= 60$), de los cuales en la rama “con profilaxis” representó el 6.6% ($n= 1$)

mientras que, el 93.4% (n= 8) fueron de la rama “sin profilaxis”. Las causas fueron variables (tabla 2). De las causas de defunción en el rama “con profilaxis” no se asoció a causa micótica, sin embargo en la rama “sin profilaxis” se encontró en el 25% (n= 2) asociación a infección micótica. Por lo tanto se considera una ligera tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo “con profilaxis” con estimación de riesgo de 0.019-1.09 y en la rama “sin profilaxis” con estimación de riesgo de 1.02 a 1.55 (figura 4). En el análisis univariado, la neutropenia, anemia y trombocitopenia no tuvieron impacto estadístico en la mortalidad asociada a micosis.

Figura 2: Causas de FYN en el grupo con profilaxis y grupo control



7. DISCUSION

Los beneficios de la profilaxis antimicótica primaria se han observado en múltiples estudios. Gran parte de la atención ha estado históricamente en la prevención de las infecciones por *Cándida*.⁽¹⁰⁾

En un meta-análisis publicado en el año 2012, se compara la efectividad de tratamiento sistémico activo vs profilaxis con fluconazol en pacientes con cáncer que se encuentran recibiendo quimioterapia o HCT para prevenir IFI. De 984 artículos revisados, 20 fueron incluidos en esta revisión. El tratamiento-activo en comparación con la profilaxis con fluconazol redujo significativamente el número de IFI (RR 0,71; IC 95% 0,52-0,98; P¼0.03), también se observó disminución del riesgo de aspergilosis invasiva (AI; RR 0,53; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,37-0,75; P¼0.0004) y la mortalidad relacionada con el IFI (RR 0.67, IC 95% 0,47-0,96; P¼0.03), pero también se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos (EA) que conduce a la

interrupción del antifúngico (RR 1.95, IC 95% 1,24-3,07; P=0.004). No hubo disminución en la mortalidad general (RR 1,0; IC 95% 0,88-1,13; P=0.96) ⁽¹³⁾.

Otro meta-análisis publicado en el 2010, evaluó la efectividad de la profilaxis antifúngica sistémica en pacientes con neutropenia después de la quimioterapia en donde se incluyeron 26 trabajos con un total de 3.979 pacientes, y se observó una reducción significativa de la IFI (OR = 0.43; 95% CI, 0.31–0.60; NNT = 20), y mortalidad asociada a la infección fúngica (OR = 0.49; 95% CI, 0.30–0.80; NNT = 53), la mortalidad global no se encuentra afectada (OR = 0.92; 95% CI, 0.74–1.14), se evidencia una disminución de riesgo de infección por *Candida* (OR = 0.28; 95% CI, 0.20–0.38), pero no por aspergillosis o *Zygomycosis*. Además, la profilaxis antifúngica se encuentra asociada con la disminución de terapia sistémica antifúngica (OR = 0.64; 95% CI, 0.48–0.86) ⁽¹⁴⁾.

Los Meta-análisis y ensayos aleatorios han determinado que el fluconazol es eficaz en la prevención de las infecciones por *Candida* en pacientes de alto riesgo; la incidencia a la que esto puede ser apreciado es igual o superior a 6%. Las tasas de infección por encima de este umbral se ven principalmente en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción intensiva para la leucemia mieloide aguda severa que presentan mucositis oral y / o gastrointestinal.

Aunque el fluconazol se ha estudiado con más rigor para la profilaxis *Candida*, otros agentes también se han evaluado y se consideran alternativas aceptables, como itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina y caspofungina. El fluconazol tiene la ventaja de estar disponible tanto para vía oral como intravenosa, excelente tolerabilidad, formulaciones genéricas de bajo costo, y las interacciones menos graves con medicamentos concomitantes en comparación con el azoles de espectro extendido. En un análisis de costo-beneficio de posaconazol vs fluconazol o itraconazol como profilaxis primaria antifúngica en pacientes hematológicos de alto riesgo, se observa que de 419 pacientes, 100 en cada grupo, presentan disminución del desarrollo de IFI en un 14% en el grupo de posaconazol vs 3% en el grupo de otros antifúngicos (p=0.009), además, disminución de la utilización de terapia antifúngica empírica en un 46% (p=0.001), el costo total en el hospital no fue estadísticamente diferentes entre posaconazol y fluconazol/itraconazol. Sin embargo, los costos médicos diarios con el posaconazol resultaron en ganancias de \$72 por pacientes (p=0.002). Por lo que en este estudio el posaconazol aparece como la profilaxis antifúngica con mejor costo-beneficio ⁽¹⁵⁾.

En las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2017 ⁽¹⁶⁾, existe un apartado sobre la prevención y tratamiento de las infecciones en pacientes con cáncer, donde se considera a los pacientes con leucemia aguda en quimioterapia de inducción o consolidación, como alto riesgo por la incidencia alta de infecciones, sugiriendo la profilaxis para bacterias con fluoroquinolonas, fúngica con fluconazol o micafungina como categoría 1, y profilaxis viral con Aciclovir, famciclovir, valaciclovir. Así mismo, En el manual 2016 del servicio de Hematología del CMN de Noviembre ⁽¹⁷⁾, se hace referencia en cuanto a la profilaxis antifúngica con fluconazol.

8. CONCLUSIONES

La profilaxis antimicótica con fluconazol ha sido probada como benéfica en distintos estudios internacionales en pacientes con neoplasias hematológicas y quimioterapias intensivas sin contar con un estudio que demuestre los mismos beneficios en la población mexicana. En este estudio pudimos evidenciar una disminución de la incidencia de micosis en el grupo con profilaxis antimicótica así como una ligera tendencia estadística en la disminución de la mortalidad de los pacientes con leucemia aguda en quimioterapia intensiva.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) Wirk B, Wingard: Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *JR, Mycopathologia*. 2009 Dec; 168:299-311. Epub 2009 Feb 27
- 2) Wingard JR: Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient, Leather HL. *Oncology (Williston Park)*. 2001; 15(3):351.
- 3) Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jan;66 Suppl 1:i5-14.
- 4) Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. Robenshtok E, Gafer-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M, *J Clin Oncol*. 2007; 25(34):5471.

- 5) Epidemiology and Outcome of Fungemia in a Cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031): Oliver A. Cornely, *Clinical Infectious Diseases*® 2015;61(3):324–31
- 6) Juan Carlos García Ruiz: Micosis en los pacientes hematológicos, Servicio de Hematología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España, *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 13-16.
- 7) Cho SY, Choi HY :Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study, *Am J Clin Pathol.* 1979;72(4):617.
- 8) Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China: Yuqian Sun, *Tumor Biol.* (2015) 36:757–767
- 9) Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M, *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5471.
- 10) Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial.
- 11) Factores con valor predictivo sobre la evolución de pacientes con infección fúngica y neutropenia febril: Eva Fabiola Ramírez Romero, 2004.
- 12) 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: MC Ethier, *British Journal of Cancer* (2012) 106, 1626–1637
- 13) Effectiveness of Systemic Antifungal Prophylaxis in Patients with Neutropenia After Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Panayiotis D. Ziakas, MD, PhD1, 2010 Elsevier HS Journals, Inc. All rights reserved
- 14) Cost–benefit Analysis of Posaconazole Versus Fluconazole or Itraconazole as a Primary Antifungal Prophylaxis in High-risk Hematologic Patients: A Propensity Score-matched Analysis: Sung-Yeon Cho, M, Published by Elsevier HS Journals, Inc, 2015
- 15) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2017. <http://www.nccn.org>
- 16) Alvarado Ibarra, Martha; Manual de procedimientos diagnósticos y terapéuticos 2017, Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.
- 17) John R Wingard: Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high-risk adults, Uptodate, 2015