

RESOLUCION DE GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD N° 068-GCPS-ESSALUD-2011

Lima,

01 SEP 2011

VISTA:

La Carta N° 411-GPH-GCPS-ESSALUD-2011, de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud; y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 366-PE-ESSALUD-2010 de fecha 20 de Agosto del 2010, se aprobó la Estructura Orgánica y el Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud;

Que, mediante el referido Reglamento de Organización y Funciones se establece en el inciso j) del artículo 6°, del Título II; como una de las funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud: promover el uso de instrumentos que mejoren la gestión de los servicios, la gestión clínica, intervenciones costo-efectivas y uso de la medicina basada en evidencias;

Que, en el artículo 24° del Reglamento de Organización y Funciones de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, se establece como unidad orgánica de línea a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias y que tiene dentro de sus funciones establecidas en el inciso c) del artículo 31°: conducir la formulación e implantación de normas y procedimientos para la atención integral de salud en los Servicios Finales, Servicios Intermedios, Servicios de Cuidados Críticos, estrategias sanitarias, y organización y articulación de los mismos con criterios de costo-efectividad, basados en evidencias y acorde con las prioridades sanitarias institucionales; que garanticen la oportunidad, pertinencia y continuidad de las prestaciones de salud con los estándares de calidad y eficiencia requeridos;

Que, la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias tiene como funciones establecidas en el inciso c) del artículo 34°: elaborar y proponer las intervenciones y actividades de la Cartera de Servicios, Guías de Práctica Clínica y Planes de Salud en el ámbito de la consulta ambulatoria y hospitalización con criterios de costo-efectividad, basadas en evidencias y acorde y acorde con las prioridades sanitarias;

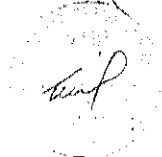
Que, en este sentido, resulta necesario aprobar los documentos técnicos normativos "Guía de Práctica Clínica Infecciones Fúngicas Invasivas" en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados, que se detalla en el numeral 1 de la parte Resolutiva; la misma que fue elaborada, adaptada y validada por médicos especialistas de los Hospitales Nacionales Almenara y Rebagliati de la Red Asistencial de Lima y del Hospital IV Alberto Sabogal de la Red Asistencial del Callao; acorde a las normas institucionales y sectoriales vigentes, así como a estándares internacionales para la elaboración de GPC Basadas en Evidencias; con la finalidad de estandarizar los procesos clínicos para el diagnóstico y tratamiento de la patología infecciosa en pacientes pre y post trasplantados.

Estando a lo propuesto y de conformidad a la delegación conferida:

SE RESUELVE:

1. APROBAR la Guía de Práctica Clínica "Infecciones Fúngicas Invasivas" en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados, a ser aplicados en los Centros Asistenciales de Salud de EsSalud a nivel nacional.
2. ENCARGAR a la Oficina de Apoyo a la Gestión e Información, a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información, la difusión de la indicada Guía.

3. ENCARGAR a la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias a través de la Sub Gerencia de Servicios Finales, la evaluación y actualización periódica de la indicada Guía.
4. ENCARGAR a los Gerentes / Directores de las Redes Asistenciales, la implementación e implantación de la citada Guía, en los Centros Asistenciales de su jurisdicción, según nivel de complejidad y competencia.
5. ENCARGAR a la Gerencia de Control de Prestaciones y Gerencia de Operaciones de Salud –según sus ámbitos de competencia–; a realizar las actividades de monitoreo y control de la adherencia a la indicada Guía.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Rino Garcia Carbone

 Dr. RINO GARCIA CARBONE
 Gerente Central de Prestaciones de Salud
 ESSALUD

20/

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL
MANEJO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS
INVASIVAS EN PACIENTES
INMUNOSUPRIMIDOS Y TRASPLANTADOS**

Gerencia Central de Prestaciones de Salud

Gerencia de Prestaciones Hospitalarias

Agosto 2011



DR. ALVARO VIDAL RIVADENEYRA
Presidente Ejecutivo de EsSalud

DR. HUGO ALIAGA GASTELUMENDI
Gerente General de EsSalud

DR. RINO GARCÍA CARBONE
Gerente Central de Prestaciones de Salud

DR. TOMÁS PÁRRAGA ALIAGA
Gerente de Prestaciones Hospitalarias



TÍTULO ORIGINAL:

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LAS
INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES
INMUNOSUPRIMIDOS Y TRANSPLANTADOS.**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD
GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD**
Jr. Domingo Cueto N° 120 Jesús María - Lima 11 – Perú

DERECHOS DE AUTOR:

Este documento no puede reproducirse total o parcialmente por ningún método gráfico, electrónico o mecánico, incluso los sistemas de fotocopiado, registro magnetofónico o alimentación de datos; sin previo permiso de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud - EsSalud.



COMITÉ TÉCNICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS Y TRASPLANTADOS:

RED ASISTENCIAL ALMENARA:

Dra. Lourdes Rodríguez Piazzè

Médico Asistente del Servicio de Medicina Interna - Unidad de Infectología

Dr. Ricardo Illescas Mucha

Médico Asistente del Servicio de Medicina Interna - Unidad de Infectología

Dr. Martín Padilla Machaca

Jefe del Servicio de Apoyo Clínico y Quirúrgico al Transplante de Órganos

RED ASISTENCIAL REBAGLIATI:

Dr. Miguel Villegas Chiroque

Médico Asistente del Servicio de Medicina Interna e Infectología.

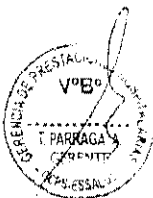
Dr. Sergio Murillo Vizcarra

Jefe del Servicio de Hematología Especializada – Departamento de Hematología

RED ASISTENCIAL SABOGAL:

Dra. Cecilia Agurto Lescano

Médico Asistente del Servicio de Infectología



COORDINADOR – GCPS:

Dr. Tomás Párraga Aliaga

Gerente de Prestaciones Hospitalarias

PRÓLOGO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC), son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática, para orientar y ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes, en la toma de decisiones sobre la atención médica más apropiada, oportuna y costo-efectiva; seleccionando las opiniones diagnósticas y terapéuticas basados en las mejores evidencias disponibles en el abordaje de un problema de salud o condición clínica específica.

En el diario quehacer de los profesionales de la salud, tienen que tomar decisiones relacionados con la práctica clínica y la gestión de los servicios médicos; por ello, la incorporación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones en salud, contribuirá en la mejora de la calidad y seguridad en la atención médica; adoptando la cultura de informarse, reflexionar, decidir y actuar basado en evidencias, como un proceso educativo en el espacio laboral y obtener la mejor efectividad clínica.

La aplicación de las GPC contribuye a asegurar la calidad técnica con base de la mejor experiencia clínica, las preferencias de pacientes y familiares, el análisis de costos con criterios de costo-efectividad y eficiencia, la calidad y seguridad percibida por los pacientes; aprovechando los conocimientos y tecnologías proporcionados por la investigación científica en la atención de los pacientes, así como favorecer la comunicación y la toma de decisiones entre los grupos profesionales de la salud y realizar la planeación de los recursos, de acuerdo a lo que es efectivo, seguro y costo razonable y permita definir criterios de calidad para el monitoreo y evaluación de la práctica clínica.

En este contexto, por necesidad institucional y como política de gestión de la Seguridad Social, se ha elaborado la presente Guía de Práctica Clínica a ser implementada e implantada en las Redes de Servicios de los establecimientos de salud de EsSalud, según niveles de complejidad y grado de resolutivez, que fortalezca implementar una nueva cultura en la gestión clínica y de las políticas en salud.

La presente Guía de Práctica Clínica; ha sido elaborada con la participación de un equipo de expertos en el tema, en el marco de documentos normativos nacionales e internacionales estandarizados para la elaboración ó adaptación de este tipo de documentos técnicos; así como en observancia al Petitorio Farmacológico Institucional y bajo la coordinación de la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud.

Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información contenida en la presente Guía, sea completa y actualizada, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran no tener conflicto de intereses. Sin embargo, las recomendaciones vertidas en la presente Guía son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento; por lo que deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, las necesidades específicas del paciente, así como de los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida en el área de práctica ó la Institución sobre el particular.

Gerencia Central de Prestaciones de Salud.



ÍNDICE

	pág.
1. Introducción	08
2. Objetivos	08
3. Calidad de Evidencia y Grado de Recomendación	08
4. Manejo de las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI)	
4.1 Criterios de Diagnóstico.....	09
4.1.1. Métodos de diagnóstico microbiológico	11
4.2. Actividades de Promoción y Prevención	
4.2.1. Profilaxis de las IFI.....	12
4.3. Actividades de Tratamiento	
4.3.1. Tratamiento Empírico.....	16
4.3.2. Tratamiento Específico.....	17
4.3.3. Tratamiento Anticipado.....	20
5. Flujogramas de Atención.....	22
6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	22
7. Niveles de Atención	23
8. Declaración de Conflicto de Intereses.....	24
9. Difusión y Actualización	24
10. Referencias Bibliográficas.....	25



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS Y TRASPLANTADOS

1. INTRODUCCIÓN

Las Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) han aumentado en los últimos años en frecuencia y complejidad, en gran parte por el incremento de huéspedes susceptibles. Los pacientes inmunosuprimidos y aquellos que requieren de cuidados críticos se han convertido en huéspedes predispuestos a este tipo de patología debido a factores como: inmunodepresión provocada, instrumentación diagnóstica, procedimientos quirúrgicos, estancias hospitalarias prolongadas y uso de antibióticos. La mortalidad de las IFIs se mantiene muy elevada, siendo la relacionada con la candidemia no inferior al 30% y con aspergilosis invasiva superior al 50%. Se suma, la dificultad para el diagnóstico precoz y seguro de este tipo de infecciones.

Por otro lado, en los años recientes, la farmacopea antifúngica sistémica se ha visto incrementada con la aparición de los nuevos azoles y las equinocandinas que se suman a los antimicóticos tradicionales y que son una ayuda valiosa para mejorar o ampliar el espectro contra la también creciente variedad de agentes infecciosos micóticos. En consecuencia, existen nuevos medicamentos para un manejo más eficaz de las IFI en los pacientes inmunosuprimidos y se requieren pautas claras para su incorporación racional a la terapéutica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Estandarizar el manejo de las Infecciones Fúngicas Sistémicas (IFI) en pacientes adultos inmunosuprimidos VIH negativos (trasplantados de órganos sólidos, trasplantados de progenitores hematopoyéticos, pacientes onco-hematológicos) atendidos en los hospitales de EsSalud.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Promover el uso racional de los antifúngicos sistémicos en la profilaxis y tratamiento de las IFIs en los hospitales de EsSalud.
- b) Estandarizar los flujogramas de atención y algoritmos de decisión en el manejo de las IFI en pacientes inmunosuprimidos.
- c) Reducir la incidencia de las IFI en los pacientes inmunosuprimidos que por su condición o terapias previas los predispone al riesgo de adquirir estas infecciones.

3. CALIDAD DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

El grado de las recomendaciones según la calidad de las evidencias a la que se refiere la presente guía clínica, se muestra en la siguiente tabla:

Tabla N°1. Grado de Recomendación según la Calidad de la Evidencia Sistema de Ranking utilizado en Guías Clínicas

Grado	Definición
	Buena evidencia para soportar una recomendación de uso Moderada evidencia para soportar una recomendación de uso Pobre evidencia para soportar una recomendación.
Calidad	Definición
	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico adecuado, controlado y aleatorizado. Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o de casos y controles (preferible de >1 centro), de múltiples series temporales, o resultados muy evidentes de estudios no controlados Evidencia de opiniones de expertos, basada sobre la experiencia clínica, estudios descriptivos o documentos elaborados por comités de expertos

4. MANEJO DE LAS INFECCIONES FUNGICAS INVASIVAS (IFI)

4.1. Criterios de Diagnóstico

Según los criterios de la EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group) existen las siguientes categorías diagnósticas:

- a) **IFI Probada:** Ver criterios en Tabla N° 2
- b) **IFI Probable:** Se define por la presencia de al menos un criterio de riesgo ligado al huésped, un criterio microbiológico y un criterio clínico mayor o dos menores en un lugar de infección (A+B+C de la Tabla N° 3).
- c) **IFI Posible:** Se define por la presencia de al menos un criterio de riesgo ligado al huésped más un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor, o dos menores en un lugar de infección (A+B o A+C de la Tabla N° 3).

Tabla N°2. Criterios de Diagnóstico de IFI Probada según localización de la micosis y tipo de hongo identificado

	Infección Fúngica Invasiva	
	Infección Histica Profunda	Fungemia
Hongos Filamentosos (mohos)	-Tinción de Gram que muestra hifas o esporas tras aspiración con aguja o biopsia de tejidos con evidencia de lesión (microscópicamente o por imágenes), o -Cultivo positivo obtenido de una muestra normalmente estéril (obtenida por un procedimiento estéril) y con sospecha clínica o radiográfica de infección fúngica.	-Hemocultivo (+) para hongos, excluyendo <i>Aspergillus</i> y <i>Penicillium</i> , además de signos y síntomas compatibles con el microorganismo del que se trate.
Levaduras	-Tinción de Gram que muestra células levaduriformes o pseudohifas, o ambas, tras	-Hemocultivo (+) para <i>Candida spp.</i> y otras

	<p>aspiración con aguja o biopsia excluyendo muestras de mucosas, o</p> <p>-Cultivo positivo de una muestra normalmente estéril (obtenida por un procedimiento estéril) y con sospecha clínica o radiográfica de infección, excluyendo orina y muestras de mucosas nasales y paranasales.</p> <p>-Tinción de tinta china positiva o detección de antígeno para <i>Cryptococcus</i> en LCR.</p>	<p>leva duras en pacientes con signos y síntomas clínicos compatibles con la infección.</p>
<p>Hongos Endémicos (Histoplasma, Paracoccidioidomycosis)</p>	<p>Tanto si son sistémicas como localizadas en el pulmón, deben ser demostradas por un cultivo de una muestra de la zona afectada, en un huésped con síntomas atribuibles a la infección fúngica. Si los cultivos son negativos o no asequibles, se debe combinar la demostración histopatológica de formas morfológicas con pruebas serológicas.</p>	

Tabla N°3. Criterios de Diagnóstico de IFI Probable y Posible

A. Criterios ligados al huésped	B. Criterios microbiológicos
<p>-Neutropenia severa ($<500/mm^3$) y prolongada (>10 días).</p> <p>-Fiebre persistente ($>96h$), sin respuesta al tratamiento antibiótico.</p> <p>-Temperatura $>38^\circ C$ o $<36^\circ C$ y cualquiera de las sgtes situaciones: <input type="checkbox"/> Neutropenia prolongada en los 60 días previos. <input type="checkbox"/> Uso reciente o actual de agentes inmunosupresores significativos en los 30 días previos IFI en un episodio previo <input type="checkbox"/> Coexistencia de SIDA.</p> <p>-Signos y síntomas que indiquen enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).</p> <p>-Uso de corticoides prolongado (>3 sem) en los 60 días previos</p>	<p>-Cultivo positivo de un hongo filamentos.</p> <p>-Cultivo, citología o microscopía (+) para hongos filamentosos en aspirado sinusal</p> <p>-Citología o microscopía (+) para un hongo filamentos o <i>Cryptococcus</i> en esputo o BAL.</p> <p>-Antígeno <i>Aspergillus</i> (+) en BAL, LCR o en más de dos muestras de sangre.</p> <p>-Antígeno de <i>Cryptococcus</i> (+) en sangre</p> <p>-Citología o microscopía directo (+) para elementos fúngicos, excepto <i>Cryptococcus</i>, en fluidos corporales estériles.</p> <p>-Dos urinocultivos positivos para levaduras en ausencia de catéter urinario.</p> <p>-<i>Candida</i> en orina en ausencia de catéter urinario.</p> <p>-Hemocultivo positivo para <i>Candida spp.</i></p> <p>-Anormalidad pulmonar y cultivos bacterianos negativos de gérmenes relacionados con infección de vías respiratorias bajas, incluyendo sangre, esputo y BAL.</p>
Criterios Clínicos	
<p><u>-Infección fúngica diseminada:</u></p> <p><input type="checkbox"/> Lesiones pápulo-nodulares en piel sin otra explicación</p> <p><input type="checkbox"/> Lesiones intraoculares sugestivas de coriorreitis o endoftalmitis fúngica hematogénica.</p> <p><u>-Candidiasis diseminada crónica:</u></p> <p>Abscesos pequeños, periféricos, localizados en hígado o bazo, demostrados por TAC o</p>	<p><u>Infección de vías respiratorias:</u></p> <p><u>Mayor:</u> Nuevas imágenes en TAC, como: signo del halo o cavidad dentro de una consolidación.</p> <p><u>Menor:</u> Síntomas de infección respiratoria baja o signos de irritación pleural. Infiltración que no cumple criterio mayor.</p> <p><u>Infección de senos paranasales:</u></p> <p><u>Mayor:</u> Rx sugerente de IFI (erosión de las paredes o extensión a estructuras vecinas)</p>



RMN. <u>-Posible candidemia:</u> Cultivo positivo para <i>Candida spp.</i> en sangre en un paciente sin signos ni síntomas de infección	<u>Menor:</u> Síntomas de vías respiratorias altas. Ulceración de nasal o palatina, epistaxis e hinchazón periorbita unilateral. <u>Infección del sistema nervioso central:</u> <u>Mayor:</u> Imágenes sugerente de infección de SNC (meningitis por extensión paranasal, ótico o vertebral; abscesos intracerebrales). <u>Menor (LCR negativo para otros patógenos):</u> Síndrome focales, alteraciones mentales. Síndrome meníngeo y alteración del LCR.
---	---

4.1.1. Métodos de Diagnóstico Microbiológico

Los métodos convencionales de diagnóstico son la microscopía directa, el cultivo y la histología. Otros métodos más recientes incluyen el galactomanano sérico, el cual tiene una sensibilidad y especificidad cerca del 90% para diagnóstico de aspergilosis en pacientes onco-hematológicos y se recomienda realizar dos veces por semana, durante el período más crítico en los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o durante los períodos de neutropenia prolongada. Otra herramienta de uso clínico reciente es el dosaje de β -d-glucano para el descarte de infección invasiva por hongos.

Un documento de consenso ha establecido las recomendaciones para los métodos de diagnóstico de las IFI en los pacientes inmunosuprimidos (Tabla N°4).

Tabla N°4. Consenso sobre diagnóstico microbiológico de IFI

Técnica de Diagnóstico	Grado de Recomendación
Métodos convencionales de cultivo e identificación	AI, AII
<u>Diagnóstico de candidiasis invasiva</u>	
-Detección de antígenos y anticuerpos por ELISA	BII
-Detección de antígenos de tubos germinales de <i>Candida</i>	BII
-Técnicas basadas en aglutinación	CII
Diagnóstico de criptococcosis con antígeno	AI
<u>Diagnóstico de aspergilosis invasiva</u>	
-Detección de galactomanano en enfermos oncohematológicos	AII
-Detección de galactomanano en otros inmunodeprimidos	BII
-Detección de otros antígenos o componentes fúngicos	CII
<u>Detección genérico de las micosis invasivas</u>	
-Detección de beta (1,3)-glucano	BII
<u>Técnicas moleculares de diagnóstico de las micosis</u>	
-Detección de ADN de levaduras y hongos filamentosos	BII, CII
-PCR cuantitativa para la detección de ADN de <i>Aspergillus</i>	BII, CII



4.2. Actividades de Promoción y Prevención

Entre las principales actividades tenemos:

- Identificación oportuna de los pacientes en riesgo de desarrollar IFI.
- Cumplimiento estricto de las medidas de bioseguridad hospitalaria, sobretodo lavado de manos y medidas de aislamiento estrictas.
- Aplicación adecuada del aislamiento invertido en inmunosuprimidos de riesgo, que incluye habitación individual, restricción de visitas, uso de mascarillas, batas y guantes.
- Reducir la transmisión de patógenos desde el tracto digestivo del propio paciente, mediante la higiene de mucosas (oral, nasal y genital), el manejo de la mucositis, la dieta baja en bacterias y la moderación del uso de antiácidos.
- De ser posible, optimización de habitaciones con filtros HEPA, a presión positiva y/o flujo laminar, para reducir la adquisición de patógenos ambientales por vía respiratoria.
- Manejo adecuado de catéter venoso central y otros dispositivos médicos invasivos.
- Uso racional de antibióticos y evitar el uso prolongado de antibióticos amplio espectro.
- Funcionamiento de los Comités de Infecciones Intrahospitalarias.
- Elaboración y actualización del mapa microbiológico local.
- Manejo adecuado de la profilaxis antimicótica y antiviral.
- Empleo de Cabinas de Flujo Laminar para la preparación de la medicación, de las líneas centrales, componentes sanguíneos, etc.

4.2.1. Profilaxis de las Infecciones Fúngicas Invasivas

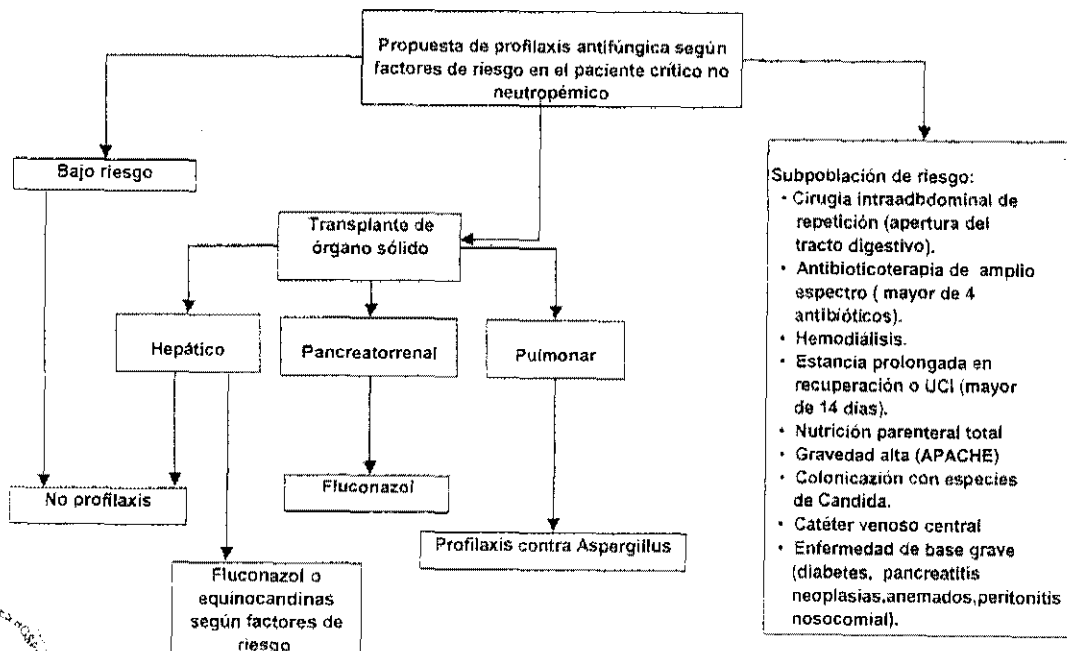
Para disminuir la morbimortalidad por agentes micóticos en los huéspedes vulnerables.

a) Paciente crítico no neutropénico:

Se recomienda la profilaxis antimicótica de rutina, solo en subpoblaciones de alto riesgo:

- Paciente trasplantado de órgano sólido con algún factor de riesgo.
- Paciente crítico con múltiples factores de riesgo (Fig. 1).

Fig. N° 1. Profilaxis de la IFI en el paciente crítico no neutropénico



Los factores de riesgo de IFI en trasplantados son:

Precoz (<3 meses):

- Disparidad en la serología para CMV.
- Más de 24 horas con vasopresores.
- Reingreso a la UCI.
- Tratamiento con anti-CD3.
- Más de un episodio de infección bacteriana.
- Postoperatorio complicado.

Tardío (>3 meses):

- Edad >50 años.
- Uso de corticoides pretrasplante.
- Insuficiencia renal postrasplante.
- Niveles alto en la concentración de inmunosupresores (FK >15 ng/mL, CsA >500 ng/mL).
- Más de una infección bacteriana.
- Neoplasia (linfomas).
- Rechazo crónico.

La recomendación de profilaxis antimicótica, cuando está indicada en trasplante hepático, incluye: **CASPOFUNGINA** 70 mg a 50 mg/d [AI]. **FLUCONAZOL** 200-400 mg/día VO (3-6 mg/Kg/día EV) en pancreático [BII] y de intestino delgado [BIII] y en hospitalizados en UCI [BI] con alto riesgo de IFI por candidas.

En trasplantados cardiopulmonares se recomienda el uso de una quimioprofilaxis efectiva contra *Aspergillus*, por ejemplo cuando hay colonización con el germen fuera de la vía área en el período postrasplante tardío (>6 meses) con o sin rechazo crónico.

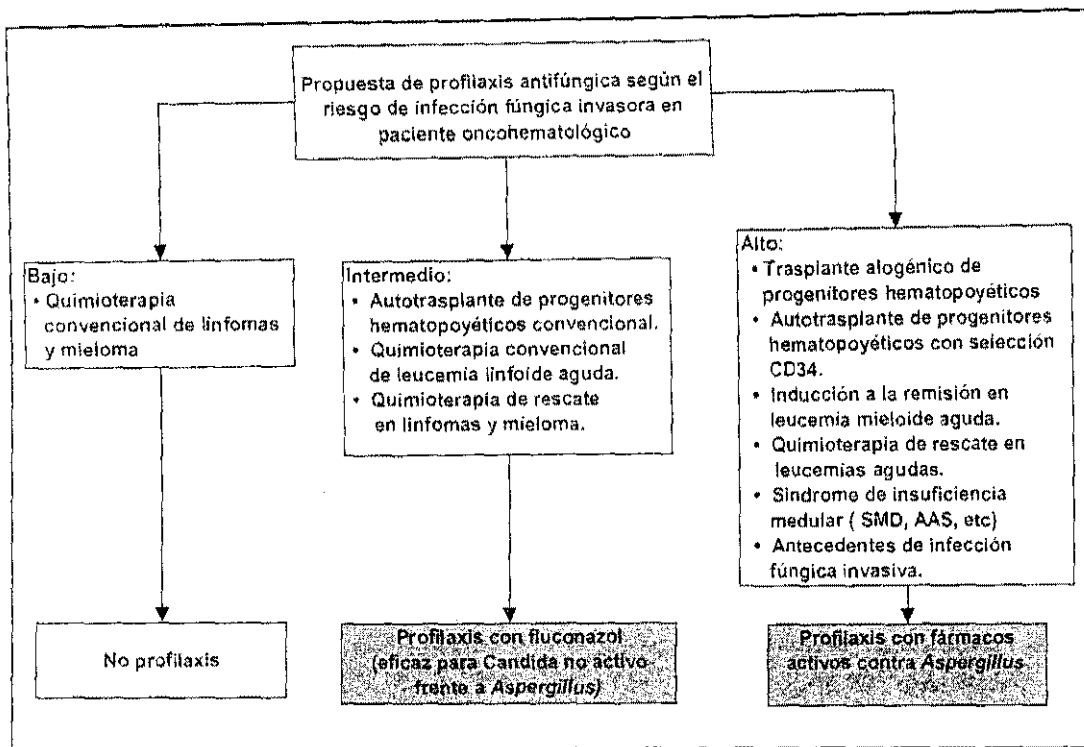
b) Paciente oncohematológico y neutropénico

La profilaxis se recomienda en subpoblaciones de riesgo:

- 1) Pacientes oncohematológicos con riesgo intermedio/alto (Fig. 2).
- 2) Pacientes neutropénicos oncológicos (en quimioterapia) y no oncológicos (trasplantados de órgano sólido con inmunosupresores, usuario de corticoides, etc.)



Fig. N° 2. Profilaxis de la IFI en el paciente oncohematológico



* SMD: Síndromes Mielodisplásicos, AAS : Anemia Aplásica Severa

La profilaxis está recomendada en el paciente de **riesgo intermedio** con neutropenia severa (PMN<500) y prolongada (>7 días). Se recomienda **FLUCONAZOL** 200-400 mg/día VO, hasta la resolución de la neutropenia o durante 3 meses en el trasplante alogénico [AI]. No se recomienda el uso de Fluconazol en dosis menores de 200 mg/día como profilaxis en neutropénicos.

En neutropénicos con **riesgo alto** se recomienda profilaxis con: **POSACONAZOL** suspensión 200 mg tid VO [BI] o **VORICONAZOL** tabletas 200 mg bid [BI], hasta la resolución de la neutropenia o durante 3 meses en trasplante alogénico.

El uso de **Posaconazol** se recomienda en neutropénicos con Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y en receptores alogénicos de Trasplante de Células Precursoras Hematopoyéticas (TPCH), desde el día siguiente de la infusión de progenitores hematopoyéticos y por un periodo no menor de un mes post trasplante, pero siempre con al menos dos semanas de recuperación de PMN. Para el caso de los tratamientos de leucemias agudas con alta probabilidad de infección fúngica, se iniciará antes del inicio previsto de neutropenia hasta una semana después de salir de la neutropenia y cuando se sospecha o confirma la EICH [AI]. También se sugiere usar Posaconazol en pacientes con Trasplante Alogénico por Síndromes de Insuficiencia Medular (Anemia Aplásica Severa, Mielodisplasias, etc.), pacientes mayores de 55 años, uso de Irradiación corporal total, uso en los últimos 6 meses de esquemas con Fludarabina y/o anticuerpos monoclonales.

Cuando se utiliza azoles, considerar las interacciones medicamentosas con otros fármacos que se metabolizan en el citocromo p450, como la ciclosporina A. Tener precaución con los inhibidores de tirosina quinasa y el uso simultáneo de Voriconazol, el cual inhibe la enzima cyp 3A4 y por ende mantiene elevado los niveles de inhibidores de tirosina quinasa con el respectivo evento adverso de citopenias severas.

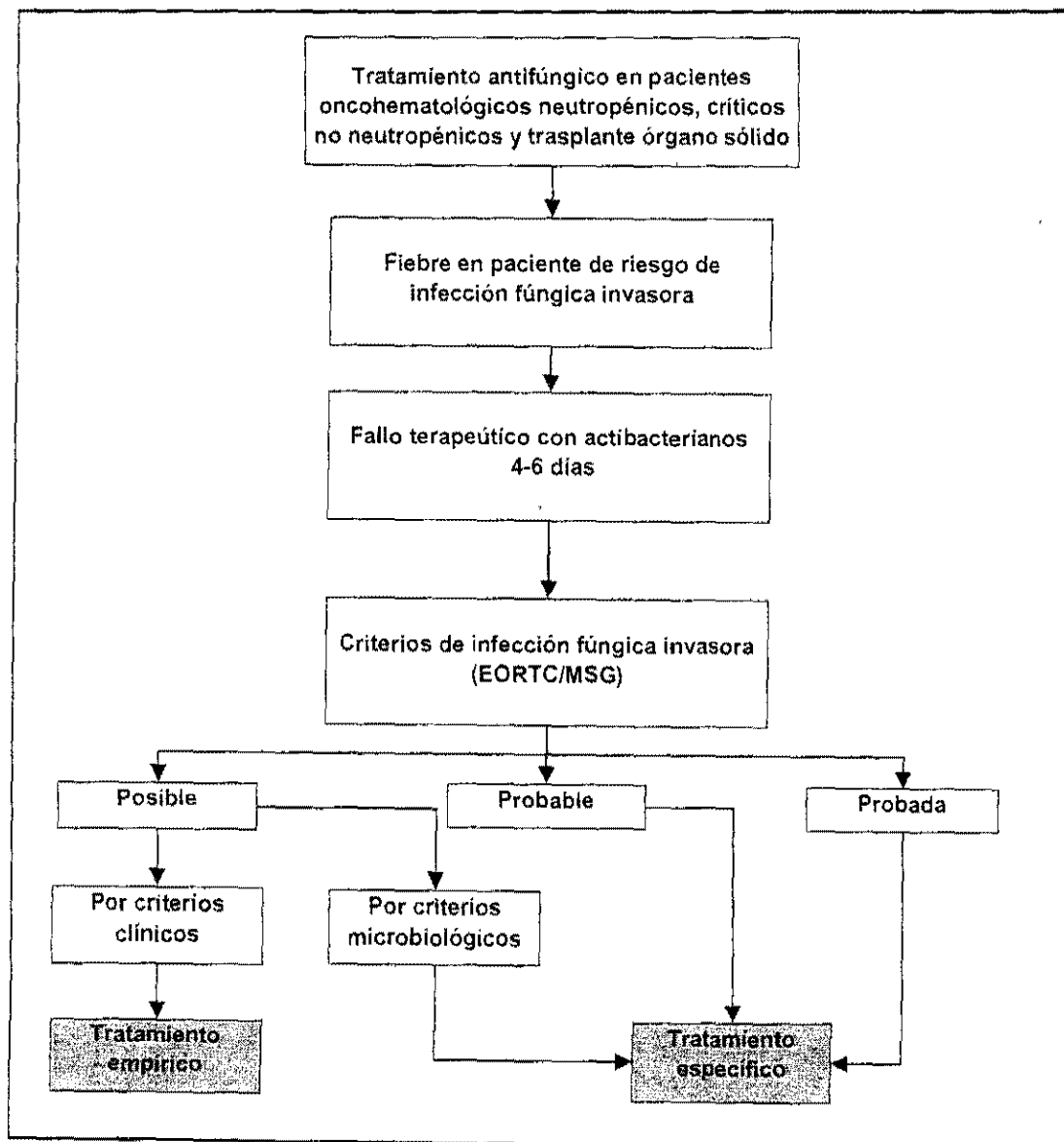
Según la epidemiología del centro o unidad hospitalaria, la profilaxis antimicótica puede iniciarse con un fármaco activo contra la flora fúngica predominante.

Haya o no profilaxis debe haber además medidas de prevención hospitalarias apropiadas que incluyen el lavado de manos y el uso de medidas estrictas de aislamiento (de contacto, para cándidas; y respiratorio, para aspergillus) [AII]. La prevención de complicaciones implica también el manejo de neutropenia e inmunosupresión, por ejemplo utilizando factores de crecimiento hematopoyético [BIII], reduciendo la dosis de corticoides [AIII], la suspensión transitoria de inmunosupresión [AIII], etc.

4.3. Actividades de Tratamiento

Según las categorías de diagnóstico de las IFI (probada, probable y posible) el tratamiento antifúngico puede ser empírico o específico (ver Fig. 3). En cualquiera de estos casos la decisión de dar terapia (empírica o específica) surge porque hay criterios que plantean la presencia de la infección invasiva por hongos (tabla N° 3).

Fig. N° 3. Algoritmo de decisión del Tipo de Tratamiento de las IFI



4.3.1. Tratamiento Empírico

El 80% de las IFI en inmunosuprimidos son producidas por candidas y aspergillus (cuya prevalencia depende de la flora fúngica, resistencia, antecedentes infecciosos y de tratamientos recibidos de cada centro). La mortalidad supera el 50% y la mayoría de las veces es difícil determinar el germen implicado, por tanto el inicio empírico del tratamiento no debería retrasarse más de 48 horas ante la sospecha y diagnóstico de IFI posible sin criterio microbiológico.

a) Paciente crítico NO neutropénico

Los factores de riesgo de IFI en el trasplante de órgano sólido son:

En el pretrasplante:

- Uso de corticoides y de antibióticos de amplio espectro.
- Elevación de creatinina, bilirrubinas o anemia.
- Insuficiencia renal aguda con hemodiálisis.
- Colonización por hongos o levaduras.
- Hepatitis fulminante.

En el intraoperatorio

- Intervención quirúrgica prolongada (>11 horas),
- Coledocoyunostomía.
- Politransfusión (>40 U de hemoderivados).

En el postrasplante

- Necesidad de reintervención quirúrgica.
- Estancia en recuperación >5 días
- Insuficiencia renal con hemodiálisis.
- Inmunosupresión elevada.
- Infección por CMV.
- Antibioticoterapia amplia.

El tratamiento empírico recomendado en paciente NO neutropénicos es con **FLUCONAZOL** 200-400 mg/día VO.

Si el paciente está hemodinámicamente inestable y existe sospecha de resistencia a azoles, se recomienda usar **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (Dimiristoilfosfatidilcolina - DMPC ó Dimiristoilfosfatidilglicerol- DMPG) [AI]**, a dosis de 5 mg/Kg/día ó **CASPOFUNGINA EV 70 mg/día** por un día, luego a 50 mg/día [AII].

En pacientes con diagnóstico de IFI posible y alta sospecha de aspergilosis invasiva, se recomienda tratamiento específico para este germen (ver tratamiento específico de aspergilosis).

b) Paciente oncohematológico y neutropénico

El objetivo es tratar precozmente la IFI sospechada. El 40% de pacientes con neutropenia prolongada en antibioticoterapia y fiebre persistente tienen una IFI sensible a terapia

empírica. Esta debe procurar la mayor cobertura posible de los patógenos más frecuentes (levaduras: candidas y hongos filamentosos: aspergillus).

El tratamiento empírico recomendado en pacientes neutropénicos, es con **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (DMPC ó DMPG)**, a dosis de 5 mg/Kg/día [AI], ó **CASPOFUNGINA EV 70 mg/día** por un día, luego 50 mg/día [AII].

Los azoles **no** se recomiendan para uso empírico en pacientes neutropénicos o que han recibido profilaxis con azoles [BII].

4.3.2. Tratamiento Específico

El tratamiento antifúngico específico está indicado cuando se realiza el diagnóstico de una IFI probada y probable. También está indicado en el caso de una IFI posible con criterio microbiológico del aislamiento de un hongo. Además, está recomendada en el diagnóstico de una IFI posible con sospecha de aspergilosis invasiva.

a) IFI por candidas (candidemia y candidiasis invasiva)

Las infecciones por candidas son las IFI más frecuentes, siendo *C. albicans* la más habitual, especialmente en localización mucocutánea. Sin embargo, otras especies y cepas resistentes están en aumento, sobretodo en pacientes que reciben profilaxis con azoles. (43).

La susceptibilidad de las diferentes especies de candidas para orientar el tratamiento específico se muestra en la tabla siguiente:

Tabla N°5. Suceptibilidad antifúngica de las especies de *Candida*

Especie de Car	Flucon	Itraconaz	Vorico/Pos conazol	Anfo B	Caspo-fun
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S a R
<i>C. glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S-DD a R	S a I	S
<i>C. krusei</i>	R	S-DD a R	S	S a I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S a R	S

*S: sensible; S-DD: sensible dependiendo de la dosis; I: intermedio; R: resistente.

El tratamiento recomendado en pacientes NO neutropénicos con IFI por candidas es **FLUCONAZOL VO [AI]** a 400 mg bid por un día (12 mg/Kg/día), seguido de 200 mg bid (6 mg/Kg/día). Si se evidencia o se sospecha de candidas resistente a azoles se recomienda usar **CASPOFUNGINA EV 70 mg/día** por un día seguido de 50 mg/día [AIII].

En pacientes neutropénicos se recomienda el uso fungicidas como **CASPOFUNGINA EV [AII]** a dosis de 70 mg/día por un día, seguido de 50 mg/día ó de **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (DMPC ó DMPG)**, a dosis de 5 mg/Kg/día [AII].

La duración de la terapia para candidemia sin complicaciones metastásicas es por dos semanas después de que se haya documentado hemocultivos negativos para cándida y resolución de síntomas atribuibles a candidemia [AIII].



Si en una semana no hay mejoría, considerar la cobertura adicional para hongos filamentosos como aspergillus (ver acápite siguiente).

Se recomienda la remoción del CVC en pacientes no neutropénicos y cuando se aísla *C. parapsilosis* [AII]. En neutropénicos el retiro del CVC es controversial, porque el origen de la candidiasis es entérico y son pacientes con difícil acceso venoso. Su retiro está indicado cuando se aísla *C. parapsilosis*, existe contaminación de la fluidoterapia o NPT, hay signos de infección en sitio de inserción, inestabilidad hemodinámica sin respuesta clínica o riesgo de endocarditis o tromboflebitis séptica.

b) IFI por aspergillus

Los aspergillus son hongos filamentosos o mohos ambientales que se adquieren por vía respiratoria. Se debe considerar su presencia en superficies relacionadas con agua. Las especies más frecuentes son: *A. fumigatus* (85-90%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%) y *A. terreus* (2-3%). Esta última especie es comúnmente resistente a Anfotericina B.

La IFI por aspergillus tiene elevada mortalidad (60-70%) por lo que se recomienda su tratamiento específico inmediato ante la sospecha clínica y diagnóstico de aspergilosis invasiva posible [BIII]. El aislamiento microbiológico de aspergilosis invasiva es difícil, de allí que los diagnósticos de aspergilosis probable y probada son infrecuentes.

Tabla N° 6. Incidencia de aspergilosis invasiva según condición

Condiciones	Incidencia (%)
Trasplante pulmonar o cardiopulmonar	19-26
Enfermedad granulomatosa crónica	25-40
Leucemia aguda	5-24
Receptor alogénico de TCPH	4-9
Receptor autólogo de TCPH sin G-CSF	0,5-6
Receptor de TCPH con G-CSF	<1
Infección VIH/sida	0-12
Trasplante hepático	1,5-10
Trasplante cardiaco/renal	0,5-10

TCPH: Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.
G-CSF: Factor Estimulante del Crecimiento Granulocítico

Los criterios de riesgo para IFI por Aspergillus son:

- Neutropenia severa extrema (PMN <100) por > de 2 sem.
- Uso de corticoides (prednisona >20mg/día) por > de 2 sem.
- EICH aguda (grado >2) o crónica extensa.
- Alteración de la inmunidad celular.
- Infección o enfermedad por CMV.
- Diabetes Mellitus.
- Aislamiento en habitación sin filtro HEPA.
- Colonización de las vías respiratorias previo a quimioterapia.
- Antecedente de infección por aspergillus con nuevo episodio de neutropenia.

El tratamiento recomendado es con **VORICONAZOL VO [AII]**, a dosis de 200 mg bid ó **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (DMPC ó DMPG)**, a dosis de 5 mg/Kg/día [AI].



El incremento del galactomanano sérico ayuda a establecer el diagnóstico etiológico y a predecir una evolución desfavorable durante el tratamiento, pero su disminución no sirve como criterio para discontinuar la terapia [BIII].

Si la enfermedad progresa luego de una semana de tratamiento efectivo a dosis plenas considerar el cambio de familia de antimicóticos. Si luego de otra semana de tratamiento con el nuevo antimicótico, la enfermedad persiste y progresa, afecta el SNC o hay compromiso pulmonar extenso, como medida de salvataje podría utilizarse la combinación fármacos (Caspofungina y/o Voriconazol y/o Anfotericina B), a dosis establecidas.

La resección quirúrgica está indicada en casos de aspergilomas únicos [BIII], lesiones pulmonares contiguas a grandes vasos, invasión de la pared torácica, osteomielitis, pericarditis y endocarditis.

En trasplante pulmonar, los factores de riesgo de aspergilosis son:

- La colonización previa por *Aspergillus*.
- Trasplante unipulmonar.
- Bronquiolitis obliterante.
- Enfermedad por CMV.
- Cursos repetidos de inmunosupresores como tratamiento antirrechazo.

La presencia de signos de traqueobronquitis en el trasplantado cardiopulmonar obliga al seguimiento broncoscópico y microbiológico (galactomanano sérico y ADN de *Aspergillus* por PCR) y el tratamiento específico también está recomendado. El tratamiento específico también se recomienda cuando hay colonización por *Aspergillus* durante el período postrasplante inmediato. Además, podría ser importante asociar Anfotericina B en aerosol (25mg c/48 h) a los tratamientos habituales [CIII].

c) IFI por criptococos

Cryptococcus neoformans es una levadura que se transmite por vía respiratoria y tiene especial tropismo por el SNC. No obstante, puede ocasionar enfermedad sistémica con compromiso de diferentes órganos.

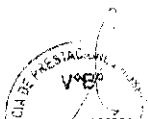
La forma típica de presentación de la meningitis criptocócica es con cefalea subaguda y fiebre. El diagnóstico se establece por el aislamiento del hongo en cultivos de LCR, sangre u otra localización. En LCR se pueden observar a través del examen de tinta china. La prueba de látex sérico y en LCR, tiene alta sensibilidad y especificidad.

El tratamiento recomendado es **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (DMPC ó DMPG)**, a dosis de 5 mg/Kg/día [AI], durante al menos 2 semanas; seguido de **FLUCONAZOL VO 400 mg bid**, luego 200 mg bid, hasta completar 8 a 12 semanas de tratamiento.

d) IFI por zigomicetos (mucormicosis)

La mucormicosis más frecuente es de localización rino-sino-orbita-cerebral y se manifiesta por edema periorbitario y proptosis unilateral. Es común en pacientes diabéticos, usuarios de corticoides y pacientes con cáncer en quimioterapia.

Se recomienda el uso de **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (DMPC ó DMPG)**, a dosis de 5 mg/Kg/día, [AI], durante al menos 3 a 4 semanas;



seguido de **POSACONAZOL** VO suspensión 200 mg, luego 400 mg bid, según estabilización de la enfermedad [BIII]. Algunos expertos recomiendan: asociar Posaconazol, al Anfotericina B, desde el inicio del tratamiento.

El tratamiento farmacológico siempre debe ir acompañado de tratamiento quirúrgico agresivo y control de la inmunosupresión.

e) IFI por mohos hialinos

Las IFI por hongos emergentes se asocian con una elevada mortalidad, que supera a la de los hongos oportunistas clásicos. Debido a la falta de hallazgos clínicos, radiográficos e histológicos específicos y ausencia de pruebas diagnósticas en sangre, la confirmación diagnóstica depende de los métodos de cultivo.

Los tratamientos recomendados se presentan en la tabla que sigue:

Tabla N° 7. Tratamiento de las IFI causadas por mohos hialinos septados

Hongos	Tratamiento de Elección	Tratamiento Alternativo
<i>Scedosporium apiospermum</i>	DMPC ó DMPG 5mg/Kg/día	Vorico / Posaconazol
<i>Scedosporium prolificans</i>		
<i>Fusarium spp.</i>		
<i>Paecilomyces varioti</i>		
<i>Paecilomyces lilacinus</i>		
<i>Acremonium spp.</i>		
<i>Trichoderma longibrachiatum</i>		
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>		
Dermatofitos (<i>Trichophyton spp.</i> , <i>Microsporum sp.</i> , <i>Epidermophyton sp.</i>)	Fluconazol VO Terbinafina VO	Itraconazol solución

4.3.3 Tratamiento Anticipado

El Tratamiento Anticipado (**Pre-emptive Therapy**) implica dar terapia a un paciente sin cuadro clínico de IFI, pero con aislamiento o evidencia del hongo a través de exámenes microbiológicos o radiológicos. Estas pruebas son parte de la vigilancia en pacientes asintomáticos durante períodos de alto riesgo de desarrollar una IFI. Este concepto intenta optimizar el tratamiento para disminuir las complicaciones y la mortalidad relacionada con las IFI.

Los antifúngicos recomendados y las dosis establecidas en tratamiento anticipado son los mismos que se recomiendan durante el tratamiento específico, sin embargo la duración del mismo es mucho menor: hasta la erradicación del hongo o hasta la desaparición del período de riesgo de IFI.



a) Terapia Anticipada para Candidiasis

En pacientes Críticos No Neutropénicos, se sugiere la **Puntuación de Candida (Candida Score)**, para determinar la necesidad de uso de terapia anticipada. Con tres o más puntos se recomienda iniciar terapia. La **Puntuación de Candida** incluye 4 parámetros:

- Nutrición Parenteral (1 punto).
- Cirugía (1 punto).
- Colonización Multifocal* (1 punto).
- Sepsis Grave (2 puntos)

* Dos o más aislamientos no contiguos de igual o diferente especie de Candida.

En pacientes con neutropenia severa (PMN <500) y prolongada (> 7 días) es suficiente el **índice de Colonización de Pittet mayor de 0,5** para iniciar terapia anticipada. El índice de colonización corresponde a la relación del número de sitios positivos entre el número de sitios cultivados.

La terapia anticipada también se indica en neutropénicos con **Criterios de Riesgo para Candidiasis Invasiva** (uno mayor o dos menores):

Criterios mayores:

- Aislamiento de *Candida sp.* en dos o más mucosas.
- Aislamiento de *Candida sp.* en orina (candiduria).
- Aislamiento de *C. tropicalis* en una localización.
- Antecedentes de candidiasis hepatoesplénica crónica.

Criterios menores:

- Aislamiento de *Candida sp.* en una mucosa.
- Tratamiento antibiótico de amplio espectro por >1 semana
- Uso previo de corticoides.
- Alimentación parenteral (NPT).
- Mucositis grado > 2 (OMS).

El tratamiento recomendado es con FLUCONAZOL VO en pacientes NO neutropénicos y con CASPOFUNGINA EV en neutropénicos [AII].

b) Terapia Anticipada para Aspergilosis

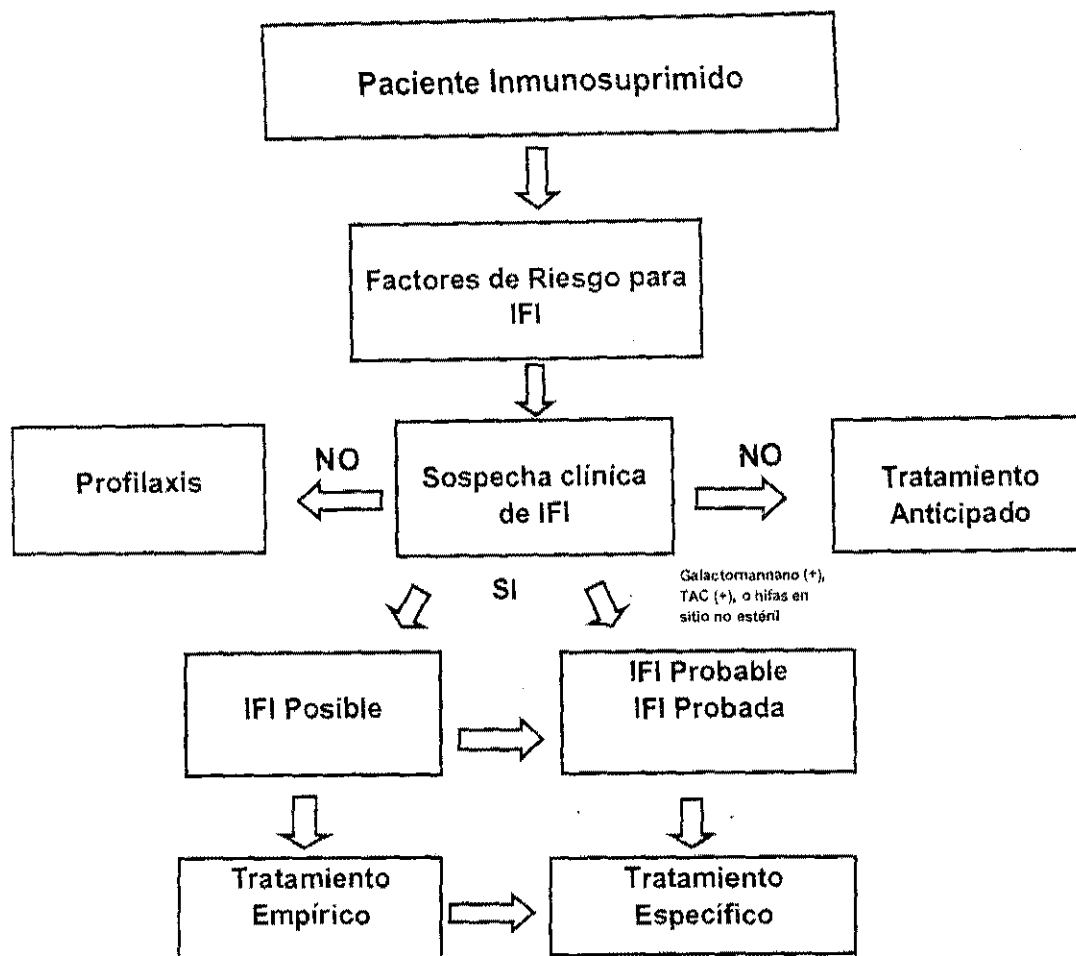
El tratamiento anticipado se emplea ante la evidencia microbiológica de *Aspergillus* para prevenir la IFI. Asimismo, se requiere pruebas que detecten la presencia de infección temprana o pre clínica, como son el galactomanano sérico, TAC de alta definición y/o hallazgo de hifas en sitios no estériles (vg: secreción bronquial).

El tratamiento anticipado está recomendado en pacientes colonizados con *Aspergillus sp.* en mucosa respiratoria, que van ser sometidos a quimioterapia, terapia inmunosupresora y cirugía. Asimismo, en aquellos pacientes neutropénicos de alto riesgo de IFI y evidencia de galactomanano sérico alto o en incremento.

El tratamiento anticipado recomendado es con VORICONAZOL VO a dosis establecidas [AII], hasta la eliminación del germen o al término del periodo de alto riesgo de IFI. Si el paciente recibía profilaxis con azoles, se recomienda **Formulaciones Lipídicas de ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO (DMPC ó DMPG)**, a dosis de 5 mg/Kg/día ó CASPOFUNGINA EV, a dosis de 70 mg/día por un día, seguido de 50 mg/día [BII].



5. FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN



6. CRITERIOS DE ALTA, REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Considerando que la principal condición de riesgo para IFI es la inmunosupresión, ya sea terapéutica o definida por la enfermedad de base, los pacientes requieren manejo diagnóstico y terapéutico a cargo de servicios especializados como Oncología, Hematología, Infectología, etc. de los hospitales nivel IV.

Por tanto, los establecimientos de salud nivel I, II y III deben referir a los centros especializados nivel IV a los pacientes inmunosuprimidos con riesgo o sospecha de IFI para su manejo oportuno (ver Flujograma de Atención). Estos centros especializados son los responsables de la atención, manejo y seguimiento de los pacientes.

Solo serán dados de alta y contrarreferidos a los establecimientos de nivel I, II y III a aquellos pacientes estables con IFI tratada cuya condición de inmunosupresión sea transitoria. Asimismo, serán contrarreferidos a los centros de atención nivel I y II a los pacientes con IFI que por su condición médica sólo son tributarios de manejo de soporte paliativo.

7. NIVELES DE ATENCIÓN

Las actividades a desarrollar según los niveles de atención son:

Niveles I, II y III

En estos niveles se cumplen las siguientes actividades:

- 1) Evaluación clínica de los pacientes inmunosuprimidos para determinar signos de alarma (fiebre, disnea, taquicardia, neutropenia, anemia, etc.). Si están presentes, estabilizar y referir al nivel correspondiente. Asegurar medidas de bioseguridad básicas durante la atención.
- 2) Referencia a Hospitales de Nivel III para diagnóstico y manejo.

Nivel III

En este nivel se realizan las siguientes actividades:

- 1) Evaluación clínica de los pacientes con factores de riesgo para IFI para determinar su estabilidad hemodinámica.
- 2) Valorar el uso de quimioprofilaxis en pacientes estables y sin sospecha de IFI actual.
- 3) Asegurar medidas de bioseguridad estrictas en paciente Inmunosuprimido con riesgo de IFI.
- 4) Monitoreo clínico y laboratorio (galactomanano) y de imágenes (TAC, RMN) para descartar IFI posible o probable en paciente con sospecha.
- 5) Determinar el diagnóstico de IFI posible, probable o probada e iniciar tratamiento de inmediato.
- 6) Asegurar el abastecimiento oportuno de insumos de laboratorio, bioseguridad y medicamentos para el manejo óptimo de las IFI.

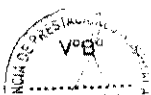
7.1. Recursos Necesarios

Recursos Humanos:

- Médicos: infectólogos o internistas entrenados en infecciones en inmunosuprimidos, patólogos clínicos capacitados en micología clínica y biología molecular, médicos especialistas en el manejo de la enfermedad o condición de base (hematólogos, oncólogos, nefrólogos, reumatólogos, etc.) y médicos intensivistas.
- Profesionales de enfermería, tecnología médica, farmacia, nutrición y psicología capacitados en el manejo de pacientes inmunosuprimidos críticos.
- Personal técnico y administrativo capacitado.

Infraestructura y Equipamiento:

- Unidad o Servicio de Infectología
- Unidad de Biomedicina Molecular
- Unidades de Cuidados Críticos.
- Unidades o Servicios Especializados: Trasplantes de Órganos Sólidos, Hematología Clínica, Trasplante de Precursores Hematopoyéticos, Oncología Médica y Quirúrgica.
- Laboratorio de Microbiología, Inmunología y Biología Molecular.
- Ambientes de aislamiento general (salas unipersonales) y especial (flujo laminar y/o presión positiva, filtros HEPA).
- Equipos e insumos de bioseguridad hospitalaria (mascarillas, guantes, mandilones).



Pruebas Especiales Requeridas

- Galactomanano sérico.
- Detección de β -1,3-D-Glucano
- Criptolátex sérico y en LCR.
- Cultivo y tipificación de hongos (convencional y PCR)
- TAC de Alta Resolución y RMN.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los médicos especialistas participantes de la elaboración de esta guía clínica, declaran no tener conflicto de intereses.

9. DIFUSION Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA

La Oficina de Apoyo a la Gestión e Información de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud, a través de la Oficina de Gestión de Iniciativas e Información; será la responsable de la difusión de la presente Guía de Práctica Clínica y la Gerencia de Prestaciones Hospitalarias, será la responsable de la actualización cada dos años o en función de nuevas evidencias disponibles, en el marco de las políticas y requerimientos institucionales.

AGRADECIMIENTO

Presentamos la guía de práctica clínica de Infecciones Fúngicas Invasivas en pacientes inmuno suprimidos de Essalud, desarrollada por un equipo multidisciplinario de médicos especialistas en Medicina Interna, Infectología, Hematología y Transplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y Hospital IV Alberto Sabogal Sologuren de EsSalud; a quienes expresamos nuestro profundo agradecimiento por haber desarrollado la presente Guía, con base a su amplia experiencia en el manejo de pacientes inmunosuprimidos con patología infecciosa y teniendo en consideración referentes importante de guías nacionales e internacionales aceptadas en el mundo científico.



Nota.- Las drogas no incluidas en el Petitorio Farmacológico Institucional y cuyo uso se consideren como necesario ó indispensable; requerirán ser solicitadas para su inclusión en el Petitorio Farmacológico Institucional, según el Numeral 11.4 de la Directiva N° 005-GG-ESSALUD-2011, Normativa de uso del Petitorio.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayats J, Martín E, Pemán J, Quindos G, Sánchez F, García J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 39 e1-15.
2. Borges M. Actualización sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas graves. *Rev Esp Quimioterap* 2008; 21: 14-25.
3. Borges M, Morales R. Peritonitis grave y uso de antifúngicos: profilaxis, terapia empírica y anticipada ¿Qué debemos hacer? *Med Intensiva* 2006; 4: 29-37.
4. British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for hematologic malignancy. 2008. [en internet] [citado el 04.04.11]. Disponible en:

URL: http://www.bcshguidelines.com/documents/fungal_infection_bcsh_2008.pdf
5. Chandrasecar P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 457-65.
6. Cuetara MS, Alhambra A, Palacios A. Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 4-7
7. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub2
8. Leon C, Ruiz -Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alavrez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patient with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-7.
9. Miceli M, Díaz J, Lee S. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 142-51.
10. Mensa J, De la Cámara R, Carreras E, Estrella MC, García JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clín (Barc)* 2009; 132: 507-21.
11. Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin D, Calandra T, Edward J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
12. Perfect J, Dismukes W, Dromer F, Goldman D, Graybill J, Hamill R, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by de Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322.
13. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fangicas en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 387-401.



14. Tomblym M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for prevention infection complications among hematopoietic cell transplantation receptors: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 115: 1143-1238.
15. Torres M, Guinea J, Muñoz P, Bouza E. Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas. *Rev Esp Quimiotererap* 2007; 20: 375-86.
16. Vallejo C, Rovira M. Profilaxis y tratamiento de la infección fúngica invasora en el paciente neutropénico. *Rev Esp Quimioterap* 2010; 23: 177-183.
17. Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbercht R, Kontoyannis D, Marr K, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
18. N. Singh et al. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 4): S180–S191

