

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl 2):36463 doi: 10.5867/medwave.2016.6463

¿Es la terapia antifúngica "preemptive" (anticipada) una buena alternativa a la terapia empírica en pacientes con neutropenia febril prolongada?

Autores: Erica Koch[1,2], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

Filiación:

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] GRADE working group

[5] The Cochrane Collaboration

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Koch E, Rada G. Is preemptive antifungal therapy a good alternative to empirical treatment in prolonged febrile neutropenia?. *Medwave* 2016;16(Suppl 2):36463 doi: 10.5867/medwave.2016.6463

Fecha de publicación: 9/6/2016

Resumen

La neutropenia febril prolongada conlleva un alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras, por lo que habitualmente se administra terapia antifúngica empírica en estos casos. Sin embargo, esta se asocia a importantes efectos adversos, por lo que se ha propuesto como alternativa la estrategia "preemptive" o anticipada, es decir, la indicación de antifúngicos sólo ante la evidencia indirecta de infección fúngica invasora. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen doce estudios. Cuatro estudios aleatorizados evaluaron la pregunta abordada en este artículo. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que no está claro si la estrategia "preemptive" tiene algún efecto sobre la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja, pero podría disminuir levemente el uso de antifúngicos en pacientes con neutropenia febril prolongada.

Problema

La fiebre ocurre con frecuencia en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, pero la infección es clínicamente documentada sólo en un 20 a 30% de los casos [1]. Las infecciones fúngicas invasoras suelen aparecer después de la primera semana de neutropenia febril con tratamiento antibiótico empírico y conllevan alta morbimortalidad, en especial en pacientes sometidos a trasplante alogénico de médula ósea [2]. Es por esto que ha sido práctica habitual el inicio empírico de antifúngicos en pacientes con neutropenia febril prolongada, y así es recomendado en varias guías clínicas. Con esta estrategia un 40 a 50% de pacientes son tratados con terapia antifúngica empírica, mientras que la incidencia estimada de infecciones fúngicas invasoras es sólo 10 a 15% [3]. Esto implica que una importante proporción de los pacientes son sometidos a un tratamiento innecesario, con

potencial toxicidad y alto costo. Se ha planteado como alternativa la estrategia *preemptive* o anticipada, basada en la indicación de antifúngicos sólo ante la evidencia indirecta de infección fúngica invasora (ya sea test serológico positivo o imagen sugerente).

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- No está claro si la estrategia preemptive tiene algún efecto sobre la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja, pero podría disminuir levemente el uso de antifúngicos en pacientes con neutropenia febril prolongada.
- No es posible realizar un adecuado balance entre los beneficios y los riesgos y costos, debido a la incertidumbre asociada a la evidencia existente.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas [4],[5],[6] que incluyen en total doce estudios primarios [7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18] entre ellos cinco estudios controlados aleatorizados [9],[10],[13],[15],[18].</p> <p>Uno de los estudios controlados aleatorizados fue excluido de este resumen por no presentar tratamiento empírico como comparación [9].</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basan en los cuatro estudios aleatorizados pertinentes a la pregunta [10],[13],[15],[18].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Dos estudios incluyeron pacientes adultos [10],[15], un estudio incluyó adultos y niños [18] y un estudio no especificó si incluía adultos o niños [13].</p> <p>Los cuatro estudios incluyeron únicamente neoplasias hematológicas; de estos, un estudio incluyó sólo pacientes con trasplante de médula ósea [13], y el resto de los estudios incluyó pacientes en quimioterapia o con trasplante de médula ósea [10],[15],[18].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios utilizaron criterios distintos para iniciar antifúngicos en la estrategia preemptive. Respecto a los test diagnósticos usados para definir inicio de antifúngicos: tres estudios midieron galactomanana dos veces a la semana [10],[15],[18]; dos estudios usaron PCR, un estudio nested PCR para Aspergillus [15] y un estudio non-nested PCR para Aspergillus y Candida [13]; sólo un estudio realizó hemocultivos [13]; todos los estudios emplearon imágenes; dos estudios realizaron tomografía computada de tórax si existían criterios diagnósticos de laboratorio positivos [15],[18], un estudio tomografía computada de tórax y abdomen a todos los pacientes [13], y un estudio radiografía de tórax seguida de tomografía computada de tórax [10].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas realizaron metanálisis de los siguientes desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de infección fúngica invasora • Mortalidad por infección fúngica invasora • Mortalidad global • Uso de antifúngicos

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la estrategia *preemptive* está basada en cuatro estudios aleatorizados que incluyen 988 pacientes [10],[13],[15],[18]. Tres estudios reportaron mortalidad total [10],[13],[15] y los cuatro reportaron el uso de antifúngicos. El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si la estrategia *preemptive* tiene algún efecto sobre la mortalidad en pacientes con neutropenia febril prolongada porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- La estrategia *preemptive* podría disminuir levemente el uso de antifúngicos en pacientes con neutropenia febril prolongada. La certeza de la evidencia es baja.

Terapia preemptiva en neutropenia febril prolongada				
Pacientes	Neutropenia febril prolongada (mayor o igual a 3 a 5 días)			
Intervención	Terapia antifúngica <i>preemptiva</i>			
Comparación	Terapia antifúngica empírica			
Desenlaces	Efecto relativo*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON antifúngicos empíricos	CON estrategia <i>preemptiva</i>		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad total	105 por 1000	116 por 1000	RR 1,11 (0,77 a 1,62)	⊕○○○ ^{1 2 3} Muy baja
	Diferencia: 11 pacientes más por 1000 (Margen de error: 24 menos a 65 más)			
Uso de antifúngicos	433 por 1000	402 por 1000	RR 0,93 (0,81 a 1,08)	⊕⊕○○ ^{1 2} Baja
	Diferencia: 31 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 82 menos a 35 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON antifúngicos empíricos** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON estrategia preemptiva** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, debido a que la mayoría de los estudios, incluyendo aquellos que aportan más peso al metanálisis, tienen alto riesgo de sesgo, incluyendo la ausencia de ciego.
 2 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel debido a que la evidencia es indirecta en relación a la terapia empírica, la cual es iniciada más precozmente que lo habitual. Además existe importante variabilidad en los exámenes utilizados como parte de la estrategia *preemptiva*.
 3 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza contempla la posibilidad tanto de una disminución clínicamente importante de la mortalidad como de un aumento en el riesgo de esta. No se disminuyó la certeza por imprecisión para el desenlace "uso de antifúngicos", ya que si bien el intervalo cruza la línea de no efecto, este es bastante preciso.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a pacientes con neoplasias hematológicas o trasplante de médula ósea que desarrollan neutropenia febril postquimioterapia, y que persisten con fiebre a pesar de algunos días de tratamiento antibiótico.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces seleccionados en la tabla de resumen de resultados corresponden a aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen.
 - No se incluyó el desenlace desarrollo de infección fúngica por ser considerado de menor relevancia clínica que los dos incluidos, y también por ser muy susceptible al sesgo derivado de la ausencia de ciego.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un adecuado balance entre riesgos y beneficios debido al alto grado de incertidumbre existente.
 - Si bien podría haber una disminución en el uso de antifúngicos, y por tanto una disminución en los efectos adversos asociados a estos, se debe ser cauto a la hora de utilizar esta información en la toma de decisiones clínicas debido a la muy baja certeza de la evidencia acerca del efecto sobre la mortalidad.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Aquellos tratantes y pacientes que pongan mayor valor en evitar el riesgo de efectos adversos por sobre el incierto beneficio de la terapia empírica, probablemente se inclinarán por la terapia *preemptive*.
 - Es particularmente importante informar al paciente sobre la incertidumbre asociada a esta decisión.
-

Consideraciones de recursos

- Debido a la incertidumbre sobre los beneficios no es posible realizar un adecuado balance costo/beneficio.
 - Los costos de la estrategia *preemptive* son muy variables dependiendo de qué exámenes se incluyan. Los costos de la terapia empírica también son variables dependiendo del antifúngico elegido.
 - Incluso aunque existiera evidencia de mayor certeza sobre los efectos, las características de este tipo de decisión hacen razonable la realización de una evaluación formal de costo-efectividad en aquellos lugares en que se quiera implementar.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

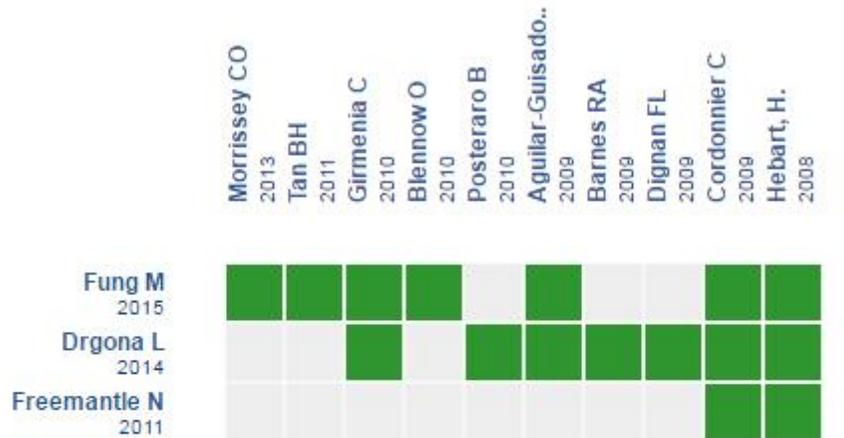
- Las conclusiones de nuestro resumen coinciden parcialmente con las revisiones sistemáticas identificadas. La revisión más reciente y completa [6] concluye que la terapia antifúngica basada en estrategia *preemptive* es una alternativa razonable a la terapia empírica en términos de desenlaces clínicos y de costos. Sin embargo, nuestro resumen pone un mayor énfasis en la incertidumbre asociada a la evidencia existente.
 - Nuestro resumen es concordante con la guía de la *Infectious Diseases Society of America* [1] que considera a la estrategia *preemptive* como una alternativa aceptable a la terapia empírica en pacientes neutropénicos que persisten febriles luego de cuatro a siete días de uso de antibiótico de amplio espectro, pero que se encuentran clínicamente estables, y sin evidencia de infección fúngica (test serológicos negativos, tomografía computada de tórax o senos paranasales sin signos de infección fúngica, y sin identificación de hongos como *Candida* o *Aspergillus* en cultivos). Sugieren inicio de antifúngico si cualquiera de los indicadores previamente mencionados resulta positivo. La mayor parte de la evidencia identificada en este resumen no se encontraba disponible el año 2010 cuando fue confeccionada la guía.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que las conclusiones de este resumen cambien con la aparición de futuros estudios es muy alta, debido al alto grado de incertidumbre asociado a la evidencia existente.
 - No existen estudios en curso o nuevos respecto a esta materia, al menos de acuerdo a los registros de la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud y a una búsqueda de estudios aleatorizados publicados con posterioridad a la fecha de búsqueda de la revisión más reciente identificada. Sin embargo, al menos un estudio incluido se encuentra aún abierto, por lo que podrían emerger nuevos datos de éste [19].
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Estrategia anticipada \(*preemptive*\) en neutropenia febril](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Dignan FL, Evans SO, Ethell ME, Shaw BE, Davies FE, Dearden CE, et al. An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jul;44(1):51-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

3. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Aug;4(8):974-90. | [PubMed](#) |
4. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jan;66 Suppl 1:i25-35. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Drgona L, Khachatryan A, Stephens J, Charbonneau C, Kantecki M, Haider S, et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jan;33(1):7-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzhinger M, Koo S. Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. *PLoS One*. 2015 Nov 10;10(11):e0140930. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, Nogueira M, Parody R, Pachón J, et al. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jan;45(1):159-64. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Barnes RA, White PL, Bygrave C, Evans N, Healy B, Kell J. Clinical impact of enhanced diagnosis of invasive fungal disease in high-risk haematology and stem cell transplant patients. *J Clin Pathol*. 2009 Jan;62(1):64-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Blennow O, Remberger M, Klingspor L, Omazic B, Fransson K, Ljungman P, et al. Randomized PCR-based therapy and risk factors for invasive fungal infection following reduced-intensity conditioning and hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Dec;45(12):1710-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1042-51. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Dignan FL, Evans SO, Ethell ME, Shaw BE, Davies FE, Dearden CE, et al. An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jul;44(1):51-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Girmenia C, Micozzi A, Gentile G, Santilli S, Arleo E, Cardarelli L, et al. Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):667-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollemar J, Ljungman P, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(7):553-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1242-50. | [PubMed](#) |
15. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun;13(6):519-28. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, et al. Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):350-5. | [PubMed](#) |
17. Posteraro B, Sanguinetti M, Boccia S, De Feo E, La Sorda M, Tana M, et al. Early mannan detection in bronchoalveolar lavage fluid with preemptive treatment reduces the incidence of invasive *Candida* infections in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Sep;29(9):844-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RT, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis*. 2011 May;15(5):e350-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Donnelly JP, Maertens J. The end of the road for empirical antifungal treatment? *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun;13(6):470-2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.