

García-Ortega, Sebastián<sup>1</sup>  
Soto-Manzano, Anggy Valentina<sup>1</sup>  
Martínez-Sánchez, Lina María<sup>1</sup>

## Infecciones fúngicas en trasplante de médula ósea y su manejo profiláctico

## Fungal infections in bone marrow transplantation and their prophylactic management

Fecha de aceptación: septiembre 2025

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos, como aquéllos con leucemia o sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas. Los principales factores de riesgo incluyen neutropenia prolongada y uso de corticosteroides. Las IFI más comunes son la candidiasis y la aspergilosis, que suelen adquirirse por inhalación de esporas. Su tratamiento y la profilaxis pueden representar un reto médico debido a los efectos adversos y la resistencia a los antifúngicos con los que se cuenta actualmente.

**MATERIALES Y MÉTODOS.** Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed y Elsevier. Se revisaron 100 artículos publicados en los últimos años, de los cuales se seleccionaron 47, limitando la participación a aquellos que no estuvieran disponibles en español o inglés, o que hablaran específicamente de población pediátrica.

**CONCLUSIÓN.** Las infecciones fúngicas invasivas siguen siendo una amenaza para pacientes inmunocomprometidos, como aquéllos con neoplasias hematológicas o trasplantes de células madre. Aun con los avances en cuanto a diagnóstico, los tratamientos enfrentan desafíos como la resistencia antifúngica y efectos secundarios. La profilaxis con azoles ha sido efectiva, pero la elección del tratamiento debe ser personalizada a cada paciente. La investigación de nuevos antifúngicos y la optimización de terapias profilácticas son claves para mejorar los resultados en estos pacientes.

**Palabras clave:** *infecciones fúngicas, médula ósea, profilaxis antibiótica.*

### Abstract

**INTRODUCTION.** Invasive fungal infections (IFIs) are a frequent cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, such as those with leukemia or who have undergone hematopoietic stem cell transplantation. The main risk factors include prolonged neutropenia and corticosteroid use. The most common IFIs are candidiasis and aspergillosis, which is usually acquired by inhaling spores. Their treatment and prophylaxis can present a medical challenge due to adverse effects and resistance to currently available antifungal agents.

**MATERIALS AND METHODS.** A review of the literature was carried out in databases such as PubMed and Elsevier. We reviewed 100 articles published in recent years, of which 47 were selected to be part of this review, limiting participation to those that were not available in Spanish or English, or that spoke specifically of the pediatric population.

**CONCLUSION.** Invasive fungal infections remain a threat to immunocompromised patients, such as those with hematologic malignancies or stem cell transplants. Despite advances in diagnosis, treatments face challenges such as antifungal resistance and side effects. Azole prophylaxis has been effective, but the choice of treatment must be tailored to the individual patient. Research into new antifungals and optimization of prophylactic therapies are key to improving outcomes in these patients.

**Keywords:** *mycoses, bone marrow, antibiotic prophylaxis.*

<sup>1</sup> Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Sede Central Medellín, Colombia  
Correspondencia: Dra. Lina María Martínez-Sánchez  
Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud,

Facultad de Medicina, Sede Central Medellín  
Circular 1 núm. 70-01, Medellín, Colombia  
Correo electrónico: linam.martinez@upb.edu.co

## Introducción

La infección fúngica invasiva (IFI) se clasifica como probable o probada según la definición revisada del Grupo de Consenso del Grupo de Estudio de Micosis (MSG), de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC):<sup>1</sup> la IFI probada requiere diagnóstico micológico de un sitio normalmente estéril, mientras que la IFI probable se respalda por el factor del huésped, las características clínicas y la evidencia micológica, como un ensayo positivo de galactomanano.<sup>1,2</sup> La IFI es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos.<sup>3-5</sup> Sin embargo, la profilaxis en pacientes con neoplasias hematológicas y los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas (TCMH) deben evaluarse con cautela debido al gran número de factores que pueden intervenir en el enfoque profiláctico adecuado.<sup>3,5</sup> Una IFI en los pacientes con las condiciones clínicas mencionadas puede conducir a una administración tardía de quimioterapia, hospitalización prolongada y costos adicionales asociados con la terapia antimicótica.<sup>3,6</sup>

Los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) tienen alto riesgo de desarrollar IFI, en particular durante la quimioterapia, al igual que los enfermos con leucemia linfocítica crónica (LLC), posiblemente debido al uso extendido y prolongado de anticuerpos monoclonales.<sup>3,7-9</sup> Además, aquéllos sometidos a TCMH tienen tasas significativamente altas de mortalidad atribuidas a la IFI, en particular quienes la desarrollan dentro de los 100 días posteriores al trasplante.<sup>3,10</sup>

Los factores de riesgo para una IFI están bien establecidos, como las neutropenias profundas y prolongadas o la terapia con corticosteroides por periodos extendidos.<sup>11</sup> No obstante, hay grupos especiales, como niños y adolescentes bajo tratamiento para leucemia linfocítica aguda, que configuran características heterogéneas entre sí, por lo que sus factores de riesgo dependen de la edad o la intensidad del tratamiento.<sup>11</sup>

En relación con la IFI atribuida a levaduras, el principal agente etiológico identificado es *Candida* spp., y entre los factores de riesgo para la candidiasis invasiva diseminada o visceral se incluyen:<sup>3,12</sup>

- Colonización del tracto gastrointestinal y otras superficies mucosas por *Candida* spp
- Alteración de las barreras protectoras de la membrana mucocutánea debido a la quimioterapia y/o radioterapia
- Disminución de la actividad de las células fagocíticas en sangre y tejidos
- Falta de una terapia antimicótica efectiva

Por otro lado, la aspergilosis invasiva suele adquirirse por inhalación de esporas transportadas por el aire, es poco frecuente, aunque la neutropenia es el principal factor de riesgo.<sup>3,12-15</sup> Después del TCMH, el uso de inmunosupresores es un factor de riesgo común, otros aspectos importantes son edad avanzada, fase avanzada de la enfermedad y ausencia de un entorno protector para el aislamiento de los pacientes.<sup>3,12-15</sup> El entorno protector podría definirse como el alojamiento de los pacientes en habitaciones individuales bien selladas con un flujo dirigido de aire filtrado de partículas de alta eficiencia y presión positiva.<sup>2</sup>

En cuanto al comportamiento epidemiológico de las IFI, Girmenia y colaboradores<sup>16</sup> demostraron que los injertos umbilical se asociaron con un alto riesgo de IFI temprana.<sup>16</sup> La incidencia acumulada de IFI probable probada un año después del TCMH fue de 8.8%, sin embargo, cabe destacar que la aspergilosis invasiva fue la infección más frecuente con 81%, seguida de la candidiasis con 11% y la zigomicosis con 3.7%.<sup>16</sup> En otro estudio prospectivo multicéntrico realizado entre 2006 y 2011, que incluyó a cuatro centros de trasplante de Estados Unidos y 444 receptores de TCMH, se informó una incidencia general de IFI de 11%, principalmente infecciones por mohos con 7% y pocas levaduras con 4%.<sup>17</sup>

## Métodos diagnósticos

Desde la década de 1980, cuando sólo se contaba con la microscopía de luz y el cultivo de hongos para diagnosticar la IFI, se propuso el uso de antifúngicos de amplio espectro empíricos, la anfotericina B liposomal y la caspofungina fueron las más recomendadas para esto, sin embargo, muy probablemente esto conduce a un esquema de sobretratamiento que da lugar a efectos secundarios, interacciones medicamentosas, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hiponatremia, fototoxicidad, alteraciones visuales, encefalopatía, neuropatía periférica y altos costos para el sistema de salud.<sup>18,19</sup>

Con la disponibilidad de las actuales técnicas moleculares como la prueba de Platelia, un ensayo inmunoenzimático de galactomanano para *Aspergillus*, o las imágenes como la tomografía computarizada se han planteado nuevos enfoques preventivos y diagnósticos en el manejo de las IFI.<sup>18</sup> En lugar de guiarse por una fiebre inexplicada, ahora se buscan anomalías en la tomografía o resultados de pruebas moleculares positivos para iniciar la administración de antifúngicos.<sup>18</sup>

Por lo anterior, es importante el ahorro y la gestión apropiada de antifúngicos seleccionando la opción más adecuada según el caso de cada paciente. Una manera de hacerlo es mediante el uso de biomarcadores séricos para el diagnóstico, como el  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3)-D-glucano (BDG) y el manano para determinar cuál antifúngico usar.<sup>19</sup> Ambos son antígenos presentes en la pared celular del hongo que se liberan al torrente sanguíneo durante una IFI, el BDG es producido por varios hongos medicamente relevantes como *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis*, mientras que el manano es más específico para *Candida*.<sup>19</sup> Las dos pruebas han sido evaluadas, y demostraron un rango de moderada a buena sensibilidad y especificidad (87.5 y 85.5% para BDG; 58.9 y 97.5% para manano).<sup>19</sup>

Las especies de *Candida* comensales se encuentran en las mucosas y en la piel de personas sanas hasta 50 a 70% de los casos, sin embargo, pueden volverse candidemia o candidiasis invasiva en aquellas personas que presenten un estado de inmunosupresión o pacientes inmunocomprometidos, por lo que es una de las causas más frecuentes de infecciones fúngicas con una alta morbilidad y mortalidad asociadas a su aparición.<sup>20</sup>

## Desenlaces clínicos

Las guías actuales recomiendan un tratamiento rápido y oportuno con el fin de eliminar la IFI, ya que ésta se asocia con mejores desenlaces clínicos, disminuyendo tanto la mortalidad como la morbilidad.<sup>21</sup> Al desarrollo de IFI se le puede atribuir una mortalidad de hasta 60% en pacientes con leucemia mieloide aguda, y es incluso mayor en pacientes que se someten a trasplante.<sup>22</sup>

Las aspergilosis invasiva es una de las complicaciones más comunes en pacientes con neoplasias hematológicas o en aquellos que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas, cuyo desenlace puede ser potencialmente mortal.<sup>23</sup>

### Manejo médico y profilaxis

La terapia citotóxica intensa en combinación con el rescate de células madre hematopoyéticas ahora es el tratamiento de primera línea o de rescate para una variedad de neoplasias malignas hematológicas. Sin embargo, esta forma terapéutica está asociada a un gran número de efectos secundarios, directamente de la terapia o generados por la inmunosupresión.<sup>24,25</sup>

Por esto, en la actualidad las infecciones fúngicas sistémicas continúan siendo un desenlace preocupante en los receptores de trasplantes de médula ósea que principalmente cursan con neutropenia prolongada o que reciben corticosteroides en dosis altas.<sup>26</sup>

Las infecciones fúngicas requieren un tratamiento a largo plazo, e incluso con el inicio rápido de la terapia, provocan una mortalidad considerable.<sup>27</sup> No obstante, las infecciones fúngicas invasivas son difíciles de diagnosticar y los pacientes neutropénicos con fiebre a menudo reciben tratamientos antimicóticos empíricos, y en más de la mitad de las infecciones mortales los responsables son agentes microbianos como *Candida*, *Aspergillus* y las mucormicosis.<sup>28</sup>

En la última década se le ha atribuido una prioridad alta a la profilaxis antimicótica en esta población susceptible.<sup>29-31</sup> A pesar de esto, es necesario mencionar que en la literatura no existe una claridad sobre cómo debe ser esta profilaxis, y particularmente cómo hacer la elección de los agentes que se deberían usar en estos esquemas, ya que los metaanálisis convencionales se basan en una comparación directa, son relativamente limitados y difíciles de utilizar.<sup>29</sup>

En cuanto al tratamiento profiláctico, en general los azoles como el posaconazol y el voriconazol destacan como los agentes más apropiados para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas en esta población; y de todos los antifúngicos, sólo el posaconazol ha demostrado superioridad en la relación IFI-mortalidad.<sup>32-35</sup>

En un estudio de metaanálisis de red donde se hace la comparación de seis antimicóticos profilácticos, entre ellos anfotericina B, fluconazol, itraconazol, micafungina, posaconazol y voriconazol, se determinó que éstos tienen una mayor eficacia para controlar las IFI comprobadas que otros en el mercado, además, que el voriconazol, el posaconazol y el itraconazol fueron los tres mejores para prevenir IFI comprobadas.<sup>36</sup> De forma similar, se identificó que es recomendable el uso de posaconazol y voriconazol como las opciones más razonables para prevenir las IFI, y que los

principales efectos adversos al tratamiento son afectación del tracto digestivo como náuseas, vómitos y malestar gastrointestinal.<sup>37,38</sup>

En cuanto a la candidiasis invasiva, la literatura recomienda caspofungina y equinocandina como tratamiento inicial para la candidemia, según las guías de práctica clínica para el tratamiento de la candidiasis de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas.<sup>39</sup> Desde otro enfoque, en lo que respecta a la prevención de las infecciones causadas específicamente por *Candida* spp., la literatura establece casos donde el fluconazol es superior, justo después del voriconazol y el posaconazol, probablemente no se establece así por el hecho de que el fluconazol no es eficaz frente a *Candida krusei* y tiene una actividad variable frente a *Candida glabrata*.<sup>40</sup>

En cuanto a la eficacia de los antifúngicos sistémicos para prevenir las infecciones por *Aspergillus* spp., el posaconazol se ha clasificado como la mejor opción para prevenir las infecciones invasivas, seguido de la caspofungina, como sugieren las guías para el diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), que sugieren el uso de posaconazol, voriconazol y micafungina como principal indicación en la profilaxis de aspergilosis invasiva durante la neutropenia prolongada.<sup>33,37,41,42</sup> Adicionalmente, las directrices de la IDSA no aconsejan el uso de polienos para la profilaxis de la aspergilosis invasiva, con base en que ningún estudio ha demostrado una reducción de la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo.<sup>43,44</sup>

Cabe mencionar que en la actualidad se encuentra en desarrollo una nueva generación de equinocandinas para la prevención de la IFI producida por *Candida* y *Aspergillus*, especialmente en los pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de hemoderivados y médula ósea.<sup>20,45</sup> Estos nuevos medicamentos prometen ser efectivos incluso contra aquellas cepas que presenten resistencias ante los antifúngicos actuales.<sup>20</sup>

Por otro lado, desde un punto de vista de rentabilidad, en un estudio comparativo de modelo analítico donde sólo se comparaba anfotericina B y micafungina, se determinó que esta última fue una estrategia antimicótica profiláctica rentable al proporcionar costos médicos más bajos y una esperanza de vida más larga que el fluconazol.<sup>46</sup>

En la revisión que hicimos de la literatura pudimos observar que a pesar de que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de importantes agentes antifúngicos como la caspofungina en 2001, el voriconazol en 2002 y el posaconazol en 2006, se están realizando menos estudios aleatorizados doble ciego, y que a pesar que ya se han publicado algunos metaanálisis en red sobre la profilaxis de las IFI, todos varían según la comparación y tienen limitaciones, como se mencionó al inicio.<sup>39,40,47</sup> El tratamiento de la candidemia fracasa en alrededor de 35% de los pacientes, y los antifúngicos disponibles presentan desafíos debido a su forma de administración, las significativas interacciones con otros medicamentos y la falta de eficacia causada por la resistencia farmacológica.<sup>39</sup> Esta preocupación médica no resuelta sigue siendo especialmente relevante en aquellos enfermos de alto riesgo, como los inmunocomprometidos, trasplantados y pacientes en unidades de cuidados intensivos.<sup>39</sup>

## Conclusión

En definitiva, las infecciones fúngicas invasivas continúan siendo una amenaza importante para los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquéllos con neoplasias hematológicas y los que son sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. A pesar de los avances médicos en los métodos diagnósticos tanto imagenológicos como moleculares, las opciones de tratamiento se siguen enfrentando a desafíos como la resistencia antifúngica y los múltiples efectos secundarios asociados a estos medicamentos. La profilaxis antimicótica particularmente con

azoles, como posaconazol y voriconazol, ha demostrado que es efectiva en la prevención de IFI en los pacientes de alto riesgo, sin embargo, la falta de estudios concluyentes y la necesidad de estrategias individualizadas subrayan la complejidad en la elección de un tratamiento más adecuado para cada paciente. La persistente investigación sobre nuevos agentes antifúngicos y la optimización de la terapia profiláctica son esenciales para mejorar los desenlaces clínicos en esta población vulnerable, y es necesario continuar con los esfuerzos en la implementación de nuevas alternativas terapéuticas tanto para el tratamiento como para la profilaxis de los casos más vulnerables de IFI.

## Referencias

1. Donnelly, J.P., Chen, S.C., Kauffman, C.A., Steinbach, W.J., Baddley, J.W., Verweij, P.E. *et al.*, "Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium", *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (6): 1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
2. Busca, A., Cinatti, N., Gill, J., Passera, R., Dellacasa, C.M., Giaccone, L. *et al.*, "Management of invasive fungal infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Turin experience", *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 805514. doi: 10.3389/fcimb.2021.805514.
3. Akan, H., Antia, V.P., Kouba, M., Sinkó, J., Tănase, A.D., Vrhovac, R. *et al.*, "Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects", *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68 Suppl 3: iii5-16. doi: 10.1093/jac/dkt389.
4. Kontoyiannis, D.P., Marr, K.A., Park, B.J., Alexander, B.D., Anaissie, E.J., Walsh, T.J. *et al.*, "Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database", *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (8): 1091-1100. doi: 10.1086/651263.
5. Shafiee, F., Soltani, R. y Meidani, M., "Invasive fungal infections in hematologic malignancies: incidence, management, and antifungal therapy", *J Res Med Sci*, 2023, 28: 73. doi: 10.4103/jrms.jrms\_1072\_21.
6. Worth, L.J. y Slavin, M.A., "Bloodstream infections in haematology: risks and new challenges for prevention", *Blood Rev*, 2009, 23 (3): 113-122. doi: 10.1016/j.blre.2008.10.003.
7. Rüpung, M.J., Vehreschild, J.J. y Cornely, O.A., "Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat", *Drugs*, 2008, 68 (14): 1941-1962. doi: 10.2165/00003495-200868140-00002.
8. Cordonnier, C., Pautas, C., Maury, S., Vekhoff, A., Farhat, H., Suárez, F. *et al.*, "Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial", *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (8): 1042-1051. doi: 10.1086/597395.
9. Montagna, M.T., Giglio, O., Napoli, C., Lovero, G., Caggiano, G. Delia, M. *et al.*, "Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (Aurora project): lights and shadows during 18-months surveillance", *Int J Mol Sci*, 2012, 13 (1): 774-787. doi: 10.3390/ijms13010774.
10. Caira, M., Girmenia, C., Fadda, R.M., Mitra, M.E., Picardi, M., Van Lint, M.T. *et al.*, "Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk?", *Eur J Haematol*, 2008, 81 (3): 242-243. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01096.x.
11. Lehrnbecher, T., Groll, A.H., Cesaro, S., Alten, J., Attarbaschi, A., Barbaric, D. *et al.*, "Invasive fungal diseases impact on outcome of childhood ALL: an analysis of the international trial AIEOP-BFM ALL 2009", *Leukemia*, 2023, 37 (1): 72-78. doi: 10.1038/s41375-022-01768-x.
12. Martino, R. y Subirà, M., "Invasive fungal infections in hematology: new trends", *Ann Hematol*, 2002, 81 (5): 233-243. doi: 10.1007/s00277-002-0466-3.
13. Pagano, L., Akova, M., Dimopoulos, G., Herbrecht, R., Drgona, L. y Blijlevens, N., "Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients", *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66 Suppl 1: i5-14. doi: 10.1093/jac/dkq437.
14. Zhang, X., Zhang, L., Li, Y., Wang, N. y Zhang, Y., "Clinical performance of metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of invasive fungal disease after hematopoietic cell transplant", *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1210857. doi: 10.3389/fcimb.2024.1210857.
15. Ledoux, M.P. y Herbrecht, R., "Invasive pulmonary aspergillosis", *J Fungi (Basilea)*, 2023, 9 (2): 131. doi: 10.3390/jof9020131.
16. Girmenia, C., Raiola, A.M., Piciocchi, A., Algarotti, A., Stanzani, M., Cudillo, L. *et al.*, "Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)", *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (6): 872-880. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.004.
17. Schuster, M.G., Cleveland, A.A., Dubberke, E.R., Kauffman, C.A., Avery, R.K., Husain, S. *et al.*, "Infections in hematopoietic cell transplant recipients: results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study", *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (2): ofx050. doi: 10.1093/ofid/ofx050.
18. Maertens, J., Lodewyck, T., Donnelly, J.P., Chantepie, S., Robin, C., Blijlevens, N. *et al.*, "Empiric vs preemptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer", *Clin Infect Dis*, 2023, 76 (4): 674-682. doi: 10.1093/cid/ciac623.

19. Erb, T., Mihai, S., Strauß, R., Herbst, L., Castellanos, I., Diesch, K. *et al.*, "β-(1→3)-D-glucan- and mannan-guided early termination of antifungal therapy in ICU patients: a randomized controlled study", *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67 (11): e0072523. DOI: 10.1128/aac.00725-23.
20. Locke, J.B., Pillar, C.M., Castanheira, M., Carvalhaes, C.G., Andes, D., Aram, J.A. *et al.*, "Outcomes by *Candida* spp. in the RESTORE phase 3 trial of rezafungin versus caspofungin for candidemia and/or invasive candidiasis", *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68 (5): e0158423. DOI: 10.1128/aac.01584-23.
21. Thompson, G.R. 3rd, Soriano, A., Honore, P.M., Bassetti, M., Cornely, O.A., Kollef, M. *et al.*, "Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials", *Lancet Infect Dis*, 2024, 24 (3): 319-328. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0.
22. Saber-Moghaddam, N., Nodeh, M.M., Ghavami, V., Rahimi, H., Azimi, S.A., Seddigh-Shamsi, M. *et al.*, "The evaluation of atorvastatin as an adjunct to fluconazole for the anti-fungal prophylaxis in acute myeloid leukemia: a multicenter, triple-blinded, randomized clinical trial", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397 (6): 4355-4364. DOI: 10.1007/s00210-023-02892-w.
23. Veringa, A., Brüggemann, R.J., Span, L.F.R., Biemond, B.J., De Boer, M.G.J., Van den Heuvel, E.R. *et al.*, "Therapeutic drug monitoring-guided treatment versus standard dosing of voriconazole for invasive aspergillosis in haematological patients: a multicentre, prospective, cluster randomised, crossover clinical trial", *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61 (2): 106711. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106711.
24. Khardori, N. y Bodey, G.P., "Infections in hematologic malignancies", *Hematology*, 1991, 14: 363-424.
25. Verfaillie, C., Weisdorf, D., Haake, R., Hostetter, M., Ramsay, N.K. y McGlave, P., "Candida infections in bone marrow transplant recipients", *Bone Marrow Transplant*, 1991, 8 (3): 177-184.
26. Wolff, S.N., Fay, J., Stevens, D., Herzig, R.H., Pohlman, B., Bolwell, B. *et al.*, "Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group", *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25 (8): 853-859. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702233.
27. Krüger, W., Sobottka, I., Stockschräder, M., Mross, K., Hoffknecht, M., Rüssmann, B. *et al.*, "Fatal outcome of disseminated candidosis after allogeneic bone marrow transplantation under treatment with liposomal and conventional amphotericin-B. A report of 4 cases with determination of the MIC values", *Scand J Infect Dis*, 1996, 28 (3): 313-316. DOI: 10.3109/00365549609027181.
28. Sastry, P.S., Parikh, P.M., Kulkarni, P.S., Bhagwat, R. y Gadade, H., "Use of liposomal amphotericin B in bone marrow transplant", *J Postgrad Med*, 2005, 51 Suppl 1: S49-52.
29. Wang, J., Zhan, P., Zhou, R., Xu, J., Shao, X., Yang, Y. *et al.*, "Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomized-controlled trials", *Med Oncol*, 2010, 27 (4): 1082-1088. DOI: 10.1007/s12032-009-9339-0.
30. Xu, S.X., Shen, J.L., Tang, X.F., Feng, B. y Xu, H.Q., "Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (2): 381-390.
31. Bow, E.J., Vanness, D.J., Slavin, M., Cordonnier, C., Cornely, O.A., Marks, D.I. *et al.*, "Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients", *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 128. DOI: 10.1186/s12879-015-0855-6.
32. Flowers, C.R., Seidenfeld, J., Bow, E.J., Karten, C., Gleason, C., Hawley, D.K. *et al.*, "Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline", *J Clin Oncol*, 2013, 31 (6): 794-810. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8661.
33. Patterson, T.F., Thompson, G.R. 3rd, Denning, D.W., Fishman, J.A., Hadley, S., Herbrecht, R. *et al.*, "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (4): e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
34. Ruiz-Campos, I., Aguado, J.M., Almirante, B., Bouza, E., Ferrer-Barbera, C.F., Len, O. *et al.*, "Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)", *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 Suppl 2: 1-24. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03477.x.
35. Barberán, J., Mensa, J., Llamas, J.C., Ramos, I.J., Ruiz, J.C., Marín, J.R. *et al.*, "Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient", *Rev Esp Quimioter*, 2011, 24 (4): 263-270.
36. Su, H.C., Hua, Y.M., Feng, I.J. y Wu, H.C., "Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis", *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 1311-1324. DOI: 10.2147/IDR.S203579.
37. Wang, J., Zhou, M., Xu, J.Y., Zhou, R.F., Chen, B. y Wan, Y., "Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis", *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (10): e2017652. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17652.
38. Guarascio, A.J. y Slain, D., "Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole", *Pharmacotherapy*, 2015, 35 (2): 208-219. DOI: 10.1002/phar.1533.
39. Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D.R., Clancy, C.J., Marr, K.A., Ostrosky-Zeichner, L. *et al.*, "Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (4): e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
40. Leonart, L.P., Tonin, F.S., Ferreira, V.L., Pentead, S.T.S., Wiens, A. *et al.*, "A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in hematological patients", *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42 (5): 530-538. DOI: 10.1111/jcpt.12579.
41. Wingard, J.R., Carter, S.L., Walsh, T.J., Kurtzberg, J., Small, T.N., Baden, L.R. *et al.*, "Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic

- hematopoietic cell transplantation", *Blood*, 2010, 116 (24): 5111-5118. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268151.vv.
42. Van Burik, J.A., Ratanatharathorn, V., Stepan, D.E., Miller, C.B., Lipton, J.H. Vesole, D.H. *et al.*, "Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation", *Clin Infect Dis*, 2004, 39 (10): 1407-16. DOI: 10.1086/422312.
43. De Laurenzi, A., Matteocci, A., Lanti, A., Pescador, L., Blandino, F y Papetti, C., "Amphotericin B prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients: a single center experience from 1980 to 1995", *Infection*, 1996, 24 (5): 361-366. DOI: 10.1007/BF01716080.
44. Perfect, J.R., Klotman, M.E., Gilbert, C.C., Crawford, D.D., Rosner, G.L., Wright, K.A. *et al.*, "Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients", *J Infect Dis*, 1992, 165 (5): 891-897. DOI: 10.1093/infdis/165.5.891.
45. Yan, X., Huang, Y., Xie, J., Wu, Q., Yang, S., Yang, X. *et al.*, "Safety, tolerability, and pharmacokinetics of HRS9432(A) injection in healthy Chinese subjects: a phase-I randomized, double-blind, dose escalation, placebo-controlled study", *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68 (7): e0052424. DOI: 10.1128/aac.00524-24.
46. Sohn, H.S., Lee, T.J., Kim, J. y Kim, D., "Cost-effectiveness analysis of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Korea", *Clin Ther*, 2009, 31 (5): 1105-1115; discussion 1066-1068. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.05.011.
47. Cornely, O.A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B.J., Lortholary, O. *et al.*, "ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients", *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 Suppl 7: 19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.