

Resultados de profilaxis con itraconazol 800 mg/día vía oral en adultos con leucemia aguda y neutropenia de alto riesgo. Hospital del Salvador 2006-2008

ALEJANDRO ANDRADE M.¹, BARBARA PUGA L.¹, CAROLINA GUERRA C.¹,
JAVIERA MOLINA E.¹, MARISA CAPURRO C.^{2,a}

Itraconazole 800 mg for the prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia and severe neutropenia

Background: Systemic fungal infections and specifically invasive aspergillosis (IA) are associated with a high morbi-mortality rate in patients with hematologic malignancies. Itraconazole kinetic studies show that plasma levels are not satisfactory, even though there is a reduction of the severity in clinical cases. **Aim:** To evaluate the results of oral prophylaxis with high dose itraconazole, 400 mg bid, among patients with adult acute leukemia. **Material and Methods:** Prospective analysis of 93 high risk febrile episodes (with an absolute neutrophil count of less than 500 x mm³ for more 10 days), that occurred in 76 patients. **Results:** Seventy five percent of episodes occurred in patients with acute myeloid leukemia and 25% in patients with acute lymphoblastic leukemia. Fifty two percent occurred during the induction of chemotherapy. Median duration of severe neutropenia was 21 days (range 10-48). Median duration of itraconazole prophylaxis was 17 days (range 6-34). A low frequency of invasive fungal infections was observed (17%). According to diagnostic criteria, 5% of episodes corresponded to persistent fever, 1% and 11% of episodes, to probable or possible IA, respectively. No confirmed or proven IA was observed. Mortality of IA was 18%. No serious adverse events due to itraconazole were observed. **Conclusions:** The use of high dose itraconazole prophylaxis in adult patients with acute leukemia and severe neutropenia was associated to low incidence and mortality of invasive mycoses. (Rev Med Chile 2011; 139: 1128-1134).

Key words: Aspergillosis; Itraconazole; Leukemia, lymphoid; Leukemia, myeloid; Mycoses fungoides.

¹Unidad de Hematología Intensiva Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

²Sección Hematología, Universidad de Chile, Sede Oriente, Hospital del Salvador.

^aBecada de Hematología.

Financiamiento: No contó con aportes externos.

Recibido el 24 de junio de 2010, aceptado el 14 de julio de 2011.

Correspondencia a:
Alejandro Andrade Madrid
Av. Salvador 364,
Providencia Santiago, Chile.
Fax: (56) (02) 5753520
E-mail: docandrade@yahoo.es

Las micosis sistémicas, en especial la aspergillosis invasiva (AI), se ha transformado en una importante causa de morbimortalidad en los pacientes hemato-oncológicos sometidos a quimioterapias intensivas que producen neutropenias profundas y prolongadas. Los pacientes con leucemia aguda tienen una probabilidad cercana al 10% de desarrollar una AI probable o probada, incidencia que puede aumentar a 40% en situacio-

nes ambientales con alta carga de esporas en el aire. De diagnóstico difícil y terapéutica compleja con alta tasa de fracasos, la AI se asocia a una elevada letalidad, lo que concita interés en seguir investigando estrategias de prevención más efectivas¹⁻⁴. El tratamiento antifúngico precoz ("pre-emptive"), frente a hallazgos menores de AI, como ser antígeno galactomanano positivo e imágenes sugerentes, ofrece una orientación racional, sin embargo, aún

así, se observan casos graves y fracasos terapéuticos superiores a 30%⁵⁻⁸.

Los estudios clínicos que analizan profilaxis de AI con itraconazol oral utilizando dosis bajas de 400 mg día en diferentes formulaciones muestran resultados contradictorios en relación a incidencia de AI. Sin embargo, en un análisis detallado se observa menor morbimortalidad de los casos⁹⁻¹⁵.

Una explicación a estos resultados contradictorios puede encontrarse en la biodisponibilidad de la formulación oral estándar de itraconazol (cápsulas sin ciclodextrina y dosis de 400 mg día), que muestra dificultad para lograr niveles efectivos en el plazo deseado, lo que se traduciría en una menor utilidad clínica.

El itraconazol ha sido ampliamente estudiado y clasificado como una droga Clase II (con baja solubilidad y alta permeabilidad), cuya biodisponibilidad puede ser mejorada por un cambio en la formulación, uso de vía intravenosa o aumento de la dosis oral del fármaco. Así, la formulación con ciclodextrina mejora la biodisponibilidad pero se asocia a una significativa intolerancia digestiva. El uso intravenoso de itraconazol logra niveles plasmáticos terapéuticos en el corto plazo, pero no ha sido una alternativa viable en nuestro medio por su elevado costo y baja accesibilidad. El aumento de la dosis de itraconazol en cápsula oral muestra aumentos variables de los niveles plasmáticos en diversos estudios, lo que ha desalentado su uso clínico. Sin embargo, la definición de niveles de itraconazol clínicamente útiles mayores a 500 ng/dl en plasma, puede ser equívoca, por tratarse de una droga con farmacocinética no lineal. Altamente lipofílica y adherente a proteínas, presenta un elevado espacio de distribución, asociado a alta concentración en tejidos y fluidos. Otro elemento a considerar es la presencia de otros metabolitos activos no siempre representados en las mediciones. Finalmente, la mala tolerancia asociada a la administración oral de itraconazol sin ciclodextrina, mencionada frecuentemente en la literatura, no ha sido relacionada a eventos adversos serios y es un hecho no bien estudiado en nuestro medio¹⁶⁻²².

En el año 2006, con la intención de controlar la morbimortalidad por infecciones fúngicas y específicamente por AI se puso en marcha en el Hospital del Salvador un protocolo de profilaxis con itraconazol puro, en cápsula, en altas dosis, 800 mg/día/vía oral fraccionado, con el objeto de alcanzar niveles terapéuticos precozmente, en

pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en tratamiento de quimioterapia intensiva manejados en salas comunes y sin filtro aéreo.

Pacientes y Método

Corresponde a un estudio de cohorte descriptivo prospectivo y cerrado, para evaluar los resultados clínicos del uso de profilaxis antifúngica con itraconazol 400 mg vía oral cada 12 horas en neutropenia de alto riesgo (NAR), en adultos con leucemia aguda, en el Hospital del Salvador, entre los años 2006 y 2008. Se consideraron como indicadores de resultados, la incidencia de episodios con criterios de infección fúngica, el tipo de infección fúngica, el requerimiento de apoyo en Unidad de Cuidados Intensivos, la letalidad observada y la toxicidad asociada a itraconazol. Se consideraron para inclusión al estudio aquellos episodios de neutropenia menor de $500 \times \text{mm}^3$ ocurridos en pacientes con leucemia aguda, quienes, informadamente consintieron en aceptar el uso de itraconazol en altas dosis. Se consideraron criterios de exclusión los siguientes: presencia de colestasia al diagnóstico, ausencia de vía oral disponible y uso de terapia antifúngica desde el ingreso o uso de otras profilaxis antifúngicas. Se consideró el esquema BFM para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e inducción con citarabina y daunorrubicina 3/7, más tres consolidaciones con altas dosis de citarabina en el caso de leucemia mieloide aguda (LMA). En leucemia aguda promielocítica (LPA) se utilizó el protocolo PANDA LPA 2000. El soporte transfusional tuvo por objeto mantener recuentos de plaquetas superiores a $10.000 \times \text{mm}^3$ y hemoglobina superior a 7 g/l. El soporte antibiótico se realizó de acuerdo a Protocolo de Neutropenia Febril PANDA, escalando según diversos criterios a partir de ceftriaxona y amikacina²³. La profilaxis antifúngica con itraconazol 400 mg c/12 h vía oral se administró en todos los pacientes desde el diagnóstico de su patología hematológica y en cada episodio de neutropenia de alto riesgo que requirió hospitalización, manteniéndose hasta la recuperación de los neutrófilos sobre $500 \times \text{mm}^3$ o el inicio de un tratamiento antifúngico. Los pacientes fueron hospitalizados para su diagnóstico y quimioterapia de inducción, para cada ciclo de quimioterapia de consolidación y para cada episo-

dio de neutropenia febril, en sala común sin filtro aéreo. Se indicó tratamiento antifúngico toda vez que se sospechó micosis invasiva (MI).

La sospecha diagnóstica de MI se planteó en todo paciente con temperatura superior a 38,5°C persistente por más de 96 horas a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro. La clasificación de la MI se realizó de acuerdo al Consenso Internacional de Infecciones Fúngicas Invasivas en pacientes inmunocomprometidos del año 2002, en base a criterios del huésped, clínicos y microbiológicos: AI probada toda vez que existió demostración de elementos fúngicos en sangre, tejidos o material estéril (el estudio histológico fue evaluado caso a caso en consideración a los riesgos y beneficios de este procedimiento). AI probable frente a la presencia de criterio clínico mayor y criterio microbiológico con presencia de *Aspergillus* en examen directo o cultivo en material de expectoración o lavado bronquio alveolar, o detección de antígeno en lavado bronquio alveolar. Para AI posible se exigió la presencia de fiebre mantenida por más de 96 horas en contexto de terapia antibiótica de amplio espectro, asociada a un criterio clínico mayor o al menos dos criterios clínicos menores concordantes con infección de vía respiratoria inferior²⁴. Se denominó fiebre persistente (FP) a todo episodio febril mantenido por más de 96 horas sin respuesta a antibacterianos de amplio espectro, con respuesta a tratamiento antifúngico y sin criterios de micosis específicas. La determinación de antígeno galactomanano en sangre no fue considerada como útil en el contexto de profilaxis.

Se consideró requerimiento de Unidad de Paciente Crítico (UPC) la necesidad de ingreso o permanencia en UPC debido a MI.

Los eventos adversos relacionados a itraconazol correspondieron a los descritos en la literatura evaluados a través de la clínica diaria y de laboratorio semanal (náuseas, vómitos, hipokalemia, alteración de pruebas hepáticas), los que se graduaron según su severidad en base a la clasificación del CTCAE, versión 3.0 año 2003, en: grado 1 leve, grado 2 moderado, grado 3 severo, grado 4 con riesgo vital y grado 5 asociada a mortalidad. La conducta adoptada se asoció al grado de severidad del evento adverso: Grado 1 no se toma una conducta al respecto. Grado 2 se reduce dosis o se administra medicamento para la eliminación del síntoma. Grado 3 y 4 suspensión del itraconazol^{25,26}.

Resultados

Durante el período 2006-2008, 95 casos de leucemia aguda en mayores de 15 años fueron diagnosticados en el Hospital del Salvador. El 61% correspondió a LMA y 39% a LLA, con una edad promedio de 36 años y una relación de género de 1. Recibieron quimioterapia intensiva con intención curativa 75 pacientes menores de 60 años y sin criterios de exclusión según protocolo PANDA. Durante la inducción el 77% de los pacientes alcanzó la remisión completa, 16% fracasó y el 7% de los pacientes falleció durante el período de aplasia (mortalidad precoz) (Tabla 1).

Entre los 75 pacientes tratados durante el período, se observó un total de 135 episodios de neutropenia que requirieron hospitalización. Se cumplieron los criterios de inclusión y se indicó profilaxis con itraconazol 800 mg en 114 episodios. Para el análisis fueron considerados 93 episodios que cumplieron los requisitos de NAR mayor de diez días y que recibieron itraconazol 800 mg VO por más de 5 días. Fueron descartados 18 episodios por neutropenia menor de diez días y 3 por falta de datos.

De los 93 episodios analizados, el 75% correspondió a LMA y 25% a LLA, siendo quimioterapia de inducción el 52% en cada grupo. El promedio de días de neutropenia menor de 500 x mm³ fue de 21 días, con un rango entre 10 y 48. El promedio de días de profilaxis con itraconazol 800 mg/día fue 17 (6 a 34 días) (Tabla 2).

Aplicando los criterios diagnósticos en 16 de los 93 episodios evaluados se sospechó clínicamente MI. Un episodio fue catalogado como AI probable en presencia de cultivo positivo para *Aspergillus* en lavado bronco alveolar. Fueron catalogados como AI posible 10 episodios, 7 de ellos por la presencia de imágenes nodulares con halo y/o crecientes en el *scanner* de tórax. En los otros 3 episodios la clasificación se basó en la presencia de fiebre persistente por más de 96 horas con antibiótico de amplio espectro asociado a infección de vía respiratoria inferior (tos, tope inspiratorio, derrame pleural) e imágenes pulmonares nuevas no específicas. Se hizo el diagnóstico de fiebre persistente en 5 episodios. No se cumplieron criterios para diagnóstico de aspergillosis probada ni de otras micosis. En suma la incidencia de AI observada en nuestro estudio fue de 12% (Tabla 3).

Tabla 1. Características de pacientes diagnosticados de leucemia aguda entre los años 2006 y 2008

Pacientes diagnosticados	95	100%
Edad promedio años (rango)	36 (15-85)	
Género (relación M/F)	1/1	
Tipo de leucemia		
Leucemia Mieloide Aguda	58	(61%)
Leucemia Linfoblástica Aguda	37	(39%)
Resultado de quimioterapia de inducción n (%)	75	100%
Remisión completa	58	77%
Fracaso	12	16%
Mortalidad precoz (2 a 30 días)	5	7%

Tabla 2. Características de episodios de neutropenia febril (NF) de alto riesgo (mayor de 10 días) con profilaxis de Itraconazol 800 mg por al menos 6 días

Tipo de leucemia	
Mieloide aguda	70 (75%)
Linfoblástica aguda	23 (25%)
Neutropenia días promedio de duración (rango)	21 (10-48)
Itraconazol 800 mg días promedio de profilaxis (rango)	17 (6-34)

Los 16 episodios con sospecha de MI recibieron tratamiento con anfotericina desoxicolato 1 mg por kilo día, asociado a itraconazol oral en 4 episodios y a voriconazol en 3 episodios. La dosis promedio de anfotericina utilizada fue de 756 mg (rango entre 425 y 1.350).

De los 16 episodios con sospecha de MI, 6 (38%) requirieron manejo en Unidad de Pacientes Críticos (UPC). Cuatro de ellos correspondientes a AI para manejo con ventilación mecánica y 2 catalogados como fiebre persistente en que el motivo de ingreso fue en un caso, fibrilación ventricular asociada a hiperkalemia y en el segundo caso, manejo post operatorio de colecistectomía de urgencia.

Dos de los 11 episodios diagnosticados de AI evolucionaron a la muerte, con una letalidad observada para AI de 18%: una paciente de 52 años, obesa, diagnosticada de LMA en quimioterapia de inducción, que evolucionó con falla respiratoria progresiva en el

Tabla 3. Clasificación de episodios de NF, según Consenso Internacional de Infecciones Fúngicas en inmunocomprometidos 2002

	AI probada	AI probable	AI posible	Fiebre persistente	Sin criterios de micosis invasiva	Total
Número de episodios observados	0	1 (1%)	10 (11%)	5 (5%)	77 (83%)	93
Criterios microbiológicos						
Cultivo (+) para <i>Aspergillus</i> en LBA.		1 (100%)	0	0	0	1 (1%)
Criterios clínicos respiratorios mayores						
Scanner pulmonar con nódulos densos con halo y/o crecientes y/o cavitación		1 (100%)	7 (70%)	0	0	8 (9%)
Criterios clínicos respiratorios menores						
Tos			10 (100%)	0	6 (8%)	16 (17%)
Tope inspiratorio		1 (100%)	7 (70%)		3 (4%)	11 (12%)
Hemoptisis		1 (100%)	0		0	1 (1%)
Disnea			8 (80%)		3 (4%)	11 (12%)
Frote pleural		1 (100%)	3 (30%)		0	4 (4%)
Scanner pulmonar con nuevas imágenes			6 (60%)		4 (5%)	10 (11%)
Scanner con derrame pleural			6 (60%)		0	6 (6%)

Tabla 4. Evolución y requerimiento de cuidados en Unidad de Paciente Crítico (UPC) en episodios de NF con sospecha de micosis invasiva

	Cuidados en UPC	Letalidad MI	Recuperabilidad
Diagnóstico de micosis invasiva	6/16(38%)	2/16 (13%)	14/16 (87%)
Aspergilosis invasiva	4/11(36%)	2/11 (18%)	9/11(82%)
Probable	1	1	0
Posible	3	1	9
Fiebre persistente	2/5(40%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)

Tabla 5. Episodios de NF y eventos adversos relacionados a profilaxis con Itraconazol en altas dosis

Tipo	Grado				
	1 Leve	2 Moderado	3 Severo	4 Riesgo vital	5 Muerte relacionada
Colestasia	1	0	0	0	0
Vómitos	1	1	1	0	0
Vómito y epigastralgia	1	0	0	0	0
Vómito, epigastralgia y colestasia	0	0	1	0	0

contexto de cuadro de AI probable y un paciente varón, de 48 años, tabáquico y alcohólico, diagnosticado de LLA en quimioterapia de inducción que evolucionó con falla respiratoria progresiva con criterios de AI posible. En el grupo fiebre persistente no se observó fallecimientos.

En 6 de los 93 episodios (6%), se observó toxicidad por itraconazol correspondiente a colestasia, epigastralgia, vómitos, o ambos. La suspensión del fármaco fue necesaria en 2 episodios catalogados como Grado 3. No se observó eventos adversos grados 4 y 5 (Tabla 5).

Discusión

El Hospital del Salvador es un hospital público de adultos que trata un promedio de 40 leucemias agudas al año, siendo centro de referencia para la Zona Norte del país y Zona Oriente de la Región Metropolitana. Dotado de grandes jardines y antiguas construcciones comporta carga de esporas fúngicas en su ambiente. Los pacientes con LA, hospitalizados en salas comunes, sin aire filtrado, reciben esquemas de quimioterapia intensiva, con períodos prolongados de neutropenia severa que

predisponen al desarrollo de MI y en especial AI.

Dados los resultados insatisfactorios y la complejidad de las diferentes estrategias terapéuticas en MI, especialmente en AI, nos pareció necesario insistir en el uso de profilaxis antifúngica, en este grupo de pacientes de alto riesgo y de acuerdo al Consenso Nacional de Manejo Racional del Paciente con Cáncer²⁷⁻²⁹. El presente trabajo evalúa la eficacia clínica del itraconazol oral administrado en altas dosis en un intento de mejorar su biodisponibilidad.

Aun en conocimiento de las limitaciones que presenta un estudio descriptivo, la incidencia observada de AI (12%), cifra que corresponde al rango más bajo referido por la literatura, en un ambiente con factores predisponentes, sugiere eficacia preventiva de esta estrategia apoyando nuestra hipótesis de trabajo.

Por otra parte, la ausencia de casos probados y el predominio de casos de AI posibles de localización pulmonar, asociados a una muy baja letalidad (9%), serían manifestación de una segunda utilidad del itraconazol al limitar la extensión y reducir la severidad de los casos de AI observados.

No dejamos de reconocer la baja especificidad diagnóstica que involucra el concepto de

AI posible. Sin embargo, al confrontar el riesgo beneficio de las técnicas diagnósticas requeridas para la certificación de los casos de AI posible, en pacientes que cursan con aplasia extrema, no fue considerado aceptable realizarlas en este grupo de pacientes que muestran buena evolución clínica³⁰. A su vez, el uso de exámenes diagnósticos no invasivos como el antígeno galactomanano en sangre, parece tener baja sensibilidad para el diagnóstico de los casos clínicos más leves como los observados en el contexto de profilaxis.

La baja incidencia y menor complejidad de los cuadros de AI en nuestro estudio, puede ser reflejo de un aumento en la biodisponibilidad del itraconazol cuando se utiliza en dosis fraccionada de 800 mg día en cápsula.

El itraconazol en esta dosis mostró buena tolerancia oral y escasa toxicidad asociada, aportando evidencia sobre la seguridad de su uso en este grupo de pacientes.

Esta estrategia, que pudiera ser de utilidad en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que reciben quimioterapia con intención curativa, requiere nuevos estudios comparativos de eficacia clínica, relacionados con el riesgo ambiental e idealmente con medición de niveles en tejidos y fluidos.

Referencias

1. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3398-409.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEI-FEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91 (8): 1068-75.
3. Sanz Alonso MA, Jarque Ramos I, Salavert Lletí M, Peñán J. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp and *Zygomycetes*. *Clinical Microbiology & Infection* 2006; 12 (7): 2-6.
4. Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbrecht R, Kontoyiannis 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.
5. 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): 1042-51.
6. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 225-34.
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global *Aspergillus* Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 408-15.
8. Maschmeyer G, Neuburger S, Fritz L, Böhme A, Penack O, Schwerdtfeger R, et al. on behalf of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. A prospective, randomised study on the use of well-fitting masks for prevention of invasive aspergillosis in high-risk patients. *Ann Oncol* 2009; 20 (9): 1560-4.
9. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94 (12): 3230-46.
10. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21 (24): 4615-26.
11. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005; 131 (1): 22-8.
12. Glasmacher A, Prentice A. Current experience with itraconazole in neutropenic patients: a concise overview of pharmacological properties and use in prophylactic and empirical antifungal therapy. *Clinical Microbiology & Infection* 2006; 12 (7): 84-90.
13. Winston DJ. Itraconazole vs fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic stem-cell transplant patients *Clinical Microbiology & Infection* 2006; 12 (7): 91-6 Blackwell Publishing.
14. Oren I, Rowe JM, Sprecher H, Tamir A, Benyamini N, Akria L, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38 (2): 127-34. Epub 2006 Jun 5.

15. Cornely O, Maertens J, Winston D, Perfect J, Ullmann A, Walsh T, et al. Posaconazole vs Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356 (4): 348-59.
16. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 2008; 30 (2): 167-72.
17. Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Navarro A, García Sánchez MJ. Therapeutic drug monitoring of itraconazole and the relevance of pharmacokinetic interactions. *Clinical Microbiology & Infection* 2006; 12 (7): 97-106. Wiley online library.
18. Persat F, Marzullo C, Guyotat D, Rochet MJ, Piens MA. Plasma itraconazole concentrations in neutropenic patients after repeated high-dose treatment. *Eur J Cancer* 1992; 28A (4-5): 838-41.
19. Glasmacher A, Prentice A. Making sense of itraconazole pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 Suppl 1: 17-22.
20. Hope W, Billaud E, Lestner J, Denning D. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21 (6): 580-6.
21. Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl-beta-cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses* 1999; 42 (11-12): 591-600.
22. Patterson TF, Peters J, Levine SM, Anzueto A, Bryan CL, Sako EY, et al. Systemic availability of itraconazole in lung transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (9): 2217-20.
23. Cabrera ME, Del Castillo C, Lois V. Protocolos programa nacional de cáncer del adulto (PANDA) 2007. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. 4º Edición, diciembre de 2007. Documento elaborado y de propiedad del Ministerio de Salud de Chile. ISBN 956-7711-37-2. Oficializada como Norma General Técnica N°74 por resolución exenta N°46 del Departamento de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud con fecha 31 de enero de 2005, Santiago Chile.
24. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (1): 7-14.
25. Dodds A, Perfect JR, Kauffman C, Thorner A. Pharmacology of azoles. Official reprint from *UpToDate*® Last literature review for version 17.2: mayo 1, 2009 | This topic last updated: junio 2, 2009. www.uptodate.com.
26. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.
27. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2007; 78 (4): 275-82. Epub 2007 Jan 23.
28. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (2): S79-S113 Consenso.
29. De la Cámara R. Antifungal prophylaxis in haematology patients. *Clinical Microbiology & Infection* 2006; 12 (7): 65-76 Blackwell Publishing.
30. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (12): 1813-21.