

Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras

Jerónimo Pachón, José Miguel Cisneros, Antonio Ramón Collado-Romacho, José Manuel Lomas-Cabezas, Fernando Lozano de León-Naranjo, Jorge Parra-Ruiz y Antonio Rivero-Román por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI)

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). España.

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son un grupo de enfermedades en aumento progresivo en las dos últimas décadas, con morbilidad y mortalidad elevadas. En los últimos años han aparecido avances en el tratamiento de estas enfermedades, como consecuencia de la aparición de nuevos medicamentos y de nuevos conocimientos derivados de diferentes tipos de estudios, los cuales mejoran el pronóstico de algunas de las IFI y aumentan las opciones terapéuticas en diversos tipos de situaciones clínicas. Estos conocimientos necesitan valorarse para su aplicación a la práctica clínica, en base a la evidencia científica disponible y a la experiencia clínica. Por ello, la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas ha desarrollado este documento de consenso sobre las recomendaciones para el tratamiento de las IFI.

Palabras clave: Micosis invasoras. Tratamiento. Evidencia científica. Recomendaciones.

Treatment of invasive fungal infections

Invasive fungal infections have increased progressively in the last decades, producing elevated morbidity and mortality. In recent years, there have been numerous advances in the treatment of these diseases, with the introduction of new drugs in clinical practice and the information derived from several types of studies. This has improved the prognosis of some invasive fungal infections and increased the therapeutic options in various clinical situations. This new knowledge must be assessed to determine its application in clinical practice, taking into account available scientific evidence and clinical experience. With this aim, the Andalusian Society of Infectious Diseases has developed this consensus document containing recommendations for the treatment of the invasive fungal infections.

Key words: Invasive mycoses. Treatment. Scientific evidence. Recommendations.

Correspondencia: Dr. Jerónimo Pachón.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: jeronimo.pachon.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 1-10-2005; aceptado el 27-11-2005.

Introducción

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son un grupo de enfermedades en aumento progresivo en las dos últimas décadas, fundamentalmente en ámbito nosocomial. Su importancia radica, además, en la morbilidad y mortalidad secundarias a estos procesos, especialmente en el caso de los causados por hongos filamentosos¹. Entre ellas, las candidiasis son los procesos más frecuentes, con una incidencia de candidemias de 0,9/1.000 ingresos en nuestro país², las cuales inciden más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas y en aquellos ingresados en áreas de cuidados intensivos de adultos o niños, sin olvidar la frecuencia en otros pacientes inmunodeprimidos como los que padecen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) avanzada o los receptores de trasplantes. Un aspecto que considerar es la frecuencia creciente de las especies diferentes a *Candida albicans*, menos sensibles a los antifúngicos y que pueden llegar a representar la mitad de los episodios. Entre los hongos filamentosos, deben destacarse las infecciones por especies de *Aspergillus* que inciden en pacientes con neutropenia profunda y prolongada, así como en receptores de trasplantes y otros inmunodeprimidos. Otras micosis invasoras son menos frecuentes, destacando las infecciones por *Cryptococcus neoformans*, sobre todo la forma de meningitis en pacientes con infección por el VIH avanzada, y las infecciones emergentes por otros hongos filamentosos.

El presente documento es una Guía de Práctica sobre el tratamiento de los pacientes con micosis invasoras para su uso en la práctica clínica diaria, basada en la evidencia existente en el momento de su elaboración y, por tanto, sujeta a las modificaciones derivadas de las nuevas evidencias que en el futuro estén disponibles, en un área del conocimiento con problemas de tratamiento aún no resueltos. Por otra parte, no es una revisión de la extensa literatura médica existente sobre las micosis invasoras ni una edición de las Guías de Práctica Clínica más prestigiosas sobre algunas de las micosis invasoras³, a las que remitimos al lector interesado en profundizar en los diferentes aspectos de estos procesos. Del mismo modo, dado que recientemente se han revisado los fármacos antifúngicos⁴, hemos excluido este apartado de la presente Guía.

Como método de elaboración de esta Guía se propuso un equipo compuesto por especialistas en Medicina Interna expertos en Enfermedades Infecciosas, cada uno de los cuales elaboró el primer borrador de uno de los cuatro apartados que la integran, con un formato y metodología predefinidos. Los documentos iniciales fueron discutidos en una sesión de trabajo, para dar lugar al primer borrador

conjunto el cual se difundió a través del portal de Internet de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), para su estudio por todos los miembros de la SAEI durante 30 días y el envío de sugerencias al coordinador del documento. Con las sugerencias recibidas, el grupo de trabajo elaboró el borrador final, el cual fue finalmente debatido y aprobado en una sesión de trabajo de la SAEI el 25 de junio de 2005. La versión actual, documento oficial de la SAEI, se ha finalizado a partir de las modificaciones introducidas en dicha reunión.

Como se ha referido, esta Guía está basada en la evidencia científica. Para graduar ésta se han seguido los estándares de calidad propuestos por la Infectious Diseases Society of America⁵:

1. Calidad de la evidencia.

a) Grado I. Evidencia desde al menos un ensayo controlado y aleatorizado, bien diseñado.

b) Grado II. Evidencia desde al menos un ensayo bien diseñado sin aleatorización, desde estudios analíticos de cohortes o casos y controles (preferiblemente de más de un centro), desde múltiples series temporales, o desde resultados muy evidentes en experimentos no controlados.

c) Grado III. Evidencia desde las opiniones de expertos respetados, basada en la experiencia clínica, estudios descriptivos o comités de expertos.

2. Potencia de la recomendación.

a) Categoría A. Buena evidencia que apoya la recomendación de uso.

b) Categoría B. Moderada evidencia que apoya la recomendación de uso.

c) Categoría C. Pobre evidencia para apoyar la recomendación de uso o contra su uso.

d) Categoría D. Moderada evidencia que apoya la recomendación contra su uso.

e) Categoría E. Buena evidencia que apoya la recomendación contra su uso.

Apartados del documento

1. Tratamiento de la candidiasis invasora.
2. Tratamiento de la criptococosis.
3. Tratamiento de la aspergilosis invasora.
4. Tratamiento de las infecciones invasoras por otros hongos filamentosos.

Tratamiento de la candidiasis invasora

Concepto y epidemiología

En este apartado nos vamos a centrar en comentar el tratamiento de las candidiasis sistémicas y/o con afectación orgánica, excluyendo aquellas formas de candidiasis mucocutáneas.

Especies y sensibilidad

La profilaxis antifúngica con fluconazol en pacientes hematológicos y el amplio uso de antifúngicos en pacientes inmunodeprimidos y críticos, ha convertido a las resistencias en un problema serio y creciente. Las especies implicadas en patología humana y su patrón de sensibilidad están detalladas en la tabla 1.

Tratamiento

Las recomendaciones establecidas en este apartado están basadas en las publicaciones existentes, siendo éstas ensayos clínicos aleatorizados en las formas hematógenas agudas, y presentación de casos clínicos o series limitadas en las otras formas de presentación de la candidiasis. En la tabla 2 se resumen las indicaciones principales en el tratamiento de las candidiasis invasoras.

Candidemia y candidiasis diseminada

En la actualidad contamos, en el arsenal terapéutico frente a estas formas de candidiasis invasora, con los derivados triazólicos, anfotericina B y caspofungina.

Disponemos de varios ensayos clínicos aleatorizados que muestran que fluconazol es, en aquellas especies susceptibles, tan eficaz como anfotericina B para el tratamiento de la candidemia y con un perfil de seguridad superior. El primer estudio⁶, multicéntrico y aleatorizado, evaluó la seguridad y eficacia de anfotericina B desoxicolato (ABD) (0,5-0,6 mg/kg/día) y fluconazol (400 mg/día) en 206 pacientes, no neutropénicos ni inmunodeprimidos, evidenciando que ambos fármacos tenían una tasa equivalente de éxitos (70% frente a 79% para fluconazol y ABD, respectivamente) con una toxicidad renal significativamente menor en el grupo de fluconazol (2% frente a 37%). En un segundo estudio⁷, de diseño y población similares al anterior, los pacientes fueron aleatorizados a recibir ABD (0,6 mg/kg/día, 42 pacientes) o fluconazol (6 mg/kg/día tras dosis inicial de 12 mg/kg/día, 42 pacientes), obteniéndose el éxito terapéutico en el 57% de los pacientes que recibieron fluconazol y en el 62% de los que fueron tratados con ABD. Este estudio confirma el mejor perfil de seguridad de fluconazol

TABLA 1. Sensibilidad de las distintas especies de *Candida*

<i>Candida</i> spp.	Fluconazol	Itraconazol	Flucitosina	Anfotericina B	Caspofungina	Voriconazol
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S-I	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD a R	S-DD a R	S	S-I	S	S-I
<i>C. krusei</i>	R	S-DD a R	I-R	S-I	S	S-I
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S a R	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S	S	S	S	S	S

S: sensible; S-DD: sensibilidad dosis/distribución dependiente; I: intermedia; R: resistente.

TABLA 2. Resumen de las indicaciones del tratamiento en la candidiasis invasora

Situación	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Bibliografía
Candidemia Estable sin neutropenia ni azoles Estable con neutropenia o azoles Sepsis grave/shock séptico	Fluconazol [AI] ABD o caspofungina [AI] Caspofungina o ABD [AIII]	ABD, caspofungina o voriconazol [AI] Fluconazol, ABL ABL	6-11, 15
Candidiasis diseminada crónica	Fluconazol [BIII] ABD	Caspofungina Voriconazol ABL	30-31, 52
Candidiasis urinaria	Fluconazol [BII] ABD [BII]		32, 33
Peritonitis	Fluconazol [BIII] ABD	ABL Caspofungina	34-36
Neumonía	Igual que la candidemia		3
Endoftalmitis	Fluconazol [BIII] ABD +/- flucitosina [BIII]	Voriconazol Caspofungina ABL	37-41
Meningitis	ABD +/- flucitosina [BIII]	Fluconazol Voriconazol Caspofungina ABL	42-45
Endocarditis	ABD +/- flucitosina [BIII] Fluconazol (secuencial)	Caspofungina Voriconazol ABL	46-51
Osteomielitis	ABD [BIII] Fluconazol [BIII]	Caspofungina	52-54

Se indica la calidad y potencia de la evidencia cuando está disponible.

ABD: anfotericina B desoxicolato; ABL: anfotericina B liposomal.

(19% de deterioro de función renal en el grupo de fluconazol frente al 43% del grupo de ABD).

En un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, anfotericina B complejo lipídico (ABCL), a dosis de 5 mg/kg/día, demostró actividad terapéutica equivalente a la ABD para el tratamiento de la candidemia nosocomial⁸. En un ensayo clínico posterior, aleatorizado y doble ciego, de 224 pacientes con candidiasis invasora, caspofungina mostró eficacia terapéutica equivalente a ABD (73% frente a 62%) con una tasa significativamente menor de efectos adversos⁹. Por último, en un ensayo reciente aleatorizado 2:1, se comparó voriconazol con ABD seguida de fluconazol, en 422 pacientes no neutropénicos con candidemia, mostrando tasas de éxito terapéutico equivalentes (65% frente a 71%) y sin diferencia en la mortalidad, existiendo significativamente mayor número de suspensiones del tratamiento a causa de cualquier efecto adverso en el grupo de voriconazol (15% frente a 7%) y, en cambio, con toxicidad renal significativamente mayor en el grupo de ABD/fluconazol (21% frente a 8%)¹⁰.

Actualmente no está establecido el tratamiento combinado de la candidemia. Sólo disponemos de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, de 219 pacientes, no neutropénicos, donde el tratamiento de 2 semanas con fluconazol (800 mg/día), junto a ABD durante los primeros 5-6 días, demostró tasas similares de éxito al tratamiento aislado con fluconazol (800 mg/día) durante el mismo tiempo, aunque con una tendencia hacia un aclaramiento más rápido de la fungemia en el grupo de tratamiento combinado¹¹.

Por todo lo comentado previamente, consideramos que el tratamiento de elección para el paciente estable sin neutropenia, y que no ha recibido previamente azoles, es fluconazol [AI], a dosis de 6 mg/kg/día. ABD y caspofungina han demostrado una eficacia equivalente a fluconazol en estos pacientes [AI].

En pacientes estables que han recibido azoles o que tienen neutropenia el tratamiento de elección es ABD o caspofungina [AI]. En pacientes con sepsis grave o shock séptico el tratamiento recomendado sería ABD ($\geq 0,7$ mg/kg/día) o caspofungina [AIII].

Los efectos adversos de la ABD son muy frecuentes e importantes, y no sólo por su gravedad potencial, sino por impedir que se alcancen dosis eficaces frente a muchas IFI. Clásicamente, ABD se infundía durante un período de 2-6 h, aunque diversos estudios han mostrado que su infusión continua durante 24 h disminuye significativamente la tasa de efectos adversos, incluida la insuficiencia renal¹²⁻¹⁴, y ello permite, incluso, alcanzar dosis más elevadas¹³; hay que resaltar que la perfusión durante 24 h necesita una vía venosa específica. La insuficiencia renal es también menos frecuente si la ABD se administra junto a 500-1.000 ml/día de suero fisiológico¹²⁻¹⁴. Por ello, siempre que se administre ABD debe considerarse su uso en perfusión continua y/o con sobrecarga salina.

Una vez se conozca la especie de *Candida*, se debe adecuar el tratamiento antifúngico atendiendo a la sensibilidad de la misma. Además, se recomienda una exploración oftalmológica para descartar endoftalmitis [AII] y la retirada del catéter venoso central siempre que sea la causa

de la candidemia¹⁵ [BII]. Debe tratarse hasta 2 semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de los signos y síntomas de la infección, manteniendo un mínimo de 4 semanas si se constata afectación visceral.

Otras formas de candidiasis invasora

En estas situaciones no existen ensayos clínicos que avalen la utilidad de un antifúngico frente a otro, por lo que las recomendaciones que se especifican se han basado en la experiencia del manejo de las candidemias y las descripciones de series limitadas y casos aislados de las otras formas de candidiasis invasora que se describen a continuación [CIII], salvo que se indique lo contrario.

Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica)

Esta manifestación de candidiasis ocurre casi exclusivamente en pacientes con neoplasias hematológicas que acaban de recuperarse de un episodio de neutropenia.

De la misma forma que en la candidemia, los pacientes clínicamente estables y que no han recibido profilaxis previa con azoles deben recibir fluconazol (6 mg/kg/día) [BIII], mientras que si no cumplen alguna de estas condiciones son candidatos al tratamiento con ABD ($\geq 0,7$ mg/kg/día). En los casos con intolerancia o toxicidad a la ABD se recomienda la utilización de caspofungina¹⁶ o formulaciones lipídicas de anfotericina (3-5 mg/kg/día). Una vez transcurridas 1-2 semanas, conseguida la estabilización del paciente y conocida la especie y susceptibilidad, debe mantenerse un curso prolongado de fluconazol¹⁷ por vía oral durante un mínimo de 6 semanas y hasta la calcificación o resolución de las lesiones. En caso de especies de *Candida* resistentes a fluconazol, puede utilizarse tratamiento de continuación con voriconazol o itraconazol por vía oral.

Candidiasis urinaria

En muchas ocasiones la candiduria no es expresión de IFI. Por ello, sólo está recomendado el tratamiento de la candiduria en pacientes sintomáticos, neutropénicos, receptores de trasplantes renales y en aquellos que van a ser sometidos a manipulaciones urológicas¹⁸ [BIII]. En todos los casos es recomendable la retirada, o el recambio si ésta no es posible, del catéter urinario. Siempre debe descartarse que la candiduria sea expresión de una candidiasis diseminada.

Los antifúngicos recomendados actualmente son: fluconazol (200 mg/día v.o. o i.v.)¹⁹ [BII] o, en caso de especies resistentes a azoles, ABD (0,3-1 mg/kg/día)³ [BII]. La duración del tratamiento (7-14 días) debe ajustarse a las circunstancias clínicas. Dado que, a diferencia de la ABD, con las formulaciones lipídicas se alcanzan bajas concentraciones en riñón, está especialmente desaconsejado su uso en esta forma de candidiasis.

Peritonitis

Existen básicamente dos escenarios clínicos: la perforación de la pared intestinal, ya sea traumática o quirúrgica²⁰, y el paciente sometido a diálisis peritoneal.

El tratamiento implica la corrección del defecto anatómico, el drenaje quirúrgico del absceso y la retirada, durante al menos 2 semanas, del catéter de diálisis [BIII]. La mayoría de los clínicos consideran adecuado el tratamiento con fluconazol (6 mg/kg/día i.v.) [BIII], reservando el uso de ABD ($\geq 0,7$ mg/kg/día) en caso de especies resis-

tentes a fluconazol²¹. Si existe intolerancia a ABD puede utilizarse anfotericina B liposomal (ABL) (≥ 3 mg/kg/día). El tratamiento se debe mantener en función de la respuesta clínica, habitualmente 2-3 semanas²². No se aconseja el uso de anfotericina B intraperitoneal por el elevado riesgo de peritonitis química.

Neumonía

En el contexto de una candidiasis hematógena diseminada, no requiere manejo específico. Las descripciones anecdóticas de neumonía *primaria*, en relación con aspiraciones orofaríngeas, se han tratado en la mayoría de los casos con ABD (0,7-1 mg/kg/día)³ [BIII].

Endoftalmitis

Existen dos formas en función del mecanismo de adquisición: la hematógena, en el contexto de una candidiasis diseminada y la forma posquirúrgica.

Fluconazol (6-12 mg/kg/día) puede utilizarse inicialmente y como tratamiento de secuenciación oral²³ [BIII]. Otro tratamiento clásicamente recomendado es la utilización de ABD (1 mg/kg/día), que podría asociarse a flucitosina (100 mg/kg/día) en los casos más graves [BIII]. Voriconazol o caspofungina puede tener un papel en los casos donde los tratamientos de primera línea no pueden ser usados por toxicidad o resistencia^{24,25}. El tratamiento se debe mantener hasta la resolución o estabilización del cuadro, lo que generalmente se consigue en 6-12 semanas. La vitrectomía precoz y la administración intravítrea de anfotericina B (5-10 μ g en 0,1 ml) se recomiendan en pacientes con déficit visual sustancial y en las formas posquirúrgicas^{26,27}.

Meningitis

Puede aparecer como complicación de una candidiasis diseminada o en relación con procedimientos neuroquirúrgicos o traumatismos.

ABD (0,7-1 mg/kg/día)²⁸, o dosis equivalente de una formulación lipídica²⁹, junto a flucitosina (100 mg/kg/día) parece ser el tratamiento de primera línea [BIII] mientras que fluconazol es utilizado principalmente como tratamiento secuencial o supresor³⁰. Caspofungina podría ser útil en situaciones refractarias al tratamiento convencional³¹. La buena penetración de voriconazol en el sistema nervioso central (SNC) podría favorecer su futura indicación en esta forma de candidiasis invasora. El tratamiento debe mantenerse hasta un mínimo de 4 semanas tras la resolución de las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas. En aquellos casos asociados a procesos neuroquirúrgicos es necesaria la retirada del material protésico.

Endocarditis candidiásica

Como en el resto de formas de candidiasis invasoras distintas a la hematógena aguda, no existen evidencias de cuál es el mejor tratamiento. ABD (0,7-1,2 mg/kg/día) con o sin flucitosina (100 mg/kg/día) podría ser el tratamiento recomendado [BIII]. En aquellos casos con respuesta al tratamiento y etiología por especies de *Candida* sensibles a azoles se puede continuar tratamiento secuencial con fluconazol a dosis de 400 mg/día.

También han sido utilizados con éxito ABL^{32,33}, caspofungina cuando el tratamiento convencional está limitado por su toxicidad y perfil de resistencias³⁴⁻³⁶, y voriconazol,

por su perfil farmacocinético, constituyen alternativas terapéuticas³⁷.

No debe olvidarse que el tratamiento de la endocarditis candidiásica es médico y quirúrgico. Se recomienda mantener el tratamiento antifúngico al menos 6 semanas tras el recambio valvular, el cual debería ser obligado. Si el recambio no es posible, se necesita un régimen supresor a largo plazo, probablemente indefinido [CIII].

Osteomielitis y artritis por *Candida*

Se recomienda iniciar el tratamiento médico con ABD ($\geq 0,6$ mg/kg/día) durante 2-3 semanas, seguido de fluconazol (400 mg/día) para completar un tratamiento de 6-12 meses³⁸ [BIII]. Caspofungina constituye un potencial componente del arsenal terapéutico en caso de fracaso con el tratamiento convencional y/o toxicidad³⁹. Es necesario, cuando sea posible, el desbridamiento o drenaje quirúrgico. En las infecciones de prótesis articulares está indicado el recambio del material protésico⁴⁰.

Tratamiento de la criptococosis

Concepto

La criptococosis es una infección sistémica causada por el hongo levaduriforme y capsulado denominado *C. neoformans*. La infección por el VIH es la causa predisponente en alrededor del 80-90% de los casos de criptococosis, ocurriendo por lo general en pacientes con recuento de linfocitos CD4+ inferiores a 100/ μ l⁴¹. El uso de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), ha reducido en los últimos años de forma drástica su incidencia en países desarrollados. El trasplante de órganos es la segunda causa predisponente de criptococosis, la cual, también ha sido descrita en pacientes con disminución idiopática de linfocitos CD4+^{42,43}. La meningitis es con mucha diferencia la forma clínica más frecuente y en la que existen evidencias sobre el tratamiento más eficaz, por lo que nos referiremos exclusivamente a ella.

Especies de *Cryptococcus*

El género *Cryptococcus* incluye diversas especies, de las que *C. neoformans* se considera el patógeno humano más importante. Se han descrito casos de enfermedad en humanos por otras especies, *C. laurentii* y *C. albicans*, especialmente en sujetos inmunodeprimidos.

Tratamiento

En ausencia de tratamiento la meningitis criptocócica es una enfermedad de curso fatal. El tratamiento de elección consiste en una fase de inducción de 2 semanas con ABD a dosis de 0,7 mg/kg/día en combinación o no con flucitosina a dosis de 100 mg/kg/día, seguido de una fase de consolidación del tratamiento con fluconazol a dosis de 400 mg/día durante 8 semanas; en caso de respuesta microbiológica tardía, debe mantenerse el tratamiento 8 semanas desde que el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) sea estéril [AI]. Con esta pauta la mortalidad es baja (< 10%) y la respuesta microbiológica es aproximadamente el 70%^{44,45}. Se ha discutido sobre la conveniencia o no de añadir flucitosina a la ABD durante la fase de inducción del tratamiento de la meningitis criptocócica. La adición de flucitosina no mejora el pronóstico a corto pla-

zo pero disminuye el riesgo de recidivas de la enfermedad y, además, es bien tolerada cuando se administra por un período de tan sólo 2 semanas^{44,45}. Se ha demostrado que itraconazol es menos eficaz que fluconazol cuando se emplea en la fase de consolidación del tratamiento⁴⁶ [BI].

El empleo de ABL (4 mg/kg/día) y ABCL (a dosis de 1, 2, 2,5 y 5 mg/kg/día) no mejora los resultados obtenidos por la ABD^{45,47,48} [AI]. Las diferencias de coste entre las formulaciones lipídicas de anfotericina B y la ABD y el hecho de que no mejoren la eficacia obtenida con esta última, justifican en nuestra opinión que la ABD deba ser considerada de elección para el tratamiento de la meningitis criptocócica.

La combinación fluconazol y flucitosina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la meningitis criptocócica⁴⁹ [BII]. Sin embargo, el empleo de esta pauta se ha asociado a frecuente toxicidad, especialmente mielotoxicidad e intolerancia digestiva⁴⁹. Por ello, sólo se recomienda como alternativa al tratamiento estándar en caso de intolerancia o falta de respuesta⁵⁰ [CII].

La terapia óptima en pacientes con fracaso terapéutico es desconocida. Parece razonable recomendar el uso de ABD con o sin flucitosina en aquellos pacientes que hayan sido tratados con fluconazol inicialmente, manteniendo el tratamiento hasta que se verifique una respuesta clínica [BIII]. Voriconazol tiene una excelente actividad *in vitro* frente a *Cryptococcus* spp. y ha demostrado eficacia en el tratamiento de meningitis criptocócica que han fracasado al tratamiento⁵¹ [CIII]. Por ello, puede ser una alternativa en caso de fracaso o intolerancia al tratamiento estándar⁵⁰. Las dosis de voriconazol recomendadas para el tratamiento de las meningitis criptocócicas son las habituales.

Los pacientes infectados por el VIH con criptococosis que han completado la terapia inicial deben seguir recibiendo tratamiento de forma indefinida (profilaxis secundaria) hasta que se consiga la restauración del sistema inmunitario como consecuencia de la realización del TARGA [AI]. Fluconazol a dosis de 200 mg/día es el fármaco de elección para esta indicación ya que ha demostrado mayor eficacia que itraconazol para prevenir la aparición de recidivas^{52,53} [AI]. Así mismo, parece razonable extender esta recomendación a otros pacientes inmunodeprimidos mientras que permanezcan en esta situación [CIII].

No disponemos de los estudios necesarios para realizar una recomendación concluyente respecto a los criterios de retirada de la profilaxis secundaria anticriptocócica. Se ha sugerido que en pacientes infectados por el VIH se podría retirar la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que permanecen asintomáticos respecto a la criptococosis y que hayan conseguido una respuesta inmunológica mantenida con el TARGA, definida como el incremento de las cifras absolutas de linfocitos CD4+ por encima de 100-200/ μ l durante al menos 6 meses y en al menos dos determinaciones⁵⁰ [CIII].

Tratamiento de la aspergilosis invasora

Concepto

La aspergilosis invasora (AI) se ha convertido en la primera causa de micosis por hongos filamentosos y la segunda causa de IFI, sólo superada por *Candida* spp.⁵⁴.

Dado que *Aspergillus* es un hongo ubicuo, la exposición a sus esporas es habitual, si bien la enfermedad por invasión tisular de este hongo no es un evento frecuente y, como en el caso de otras infecciones fúngicas, aparece en el contexto de una situación de inmunosupresión.

La AI es una infección excepcionalmente grave, con una incidencia que oscila entre el 5 y el 20%, en pacientes con neutropenia o disfunción de neutrófilos y/o macrófagos, quimioterapia citotóxica, tratamiento crónico con corticoides, trasplante de progenitores hematopoyéticos u órgano sólido o con inmunodeficiencia congénita o adquirida^{55,56}.

La forma más frecuente de adquisición de *Aspergillus* es a través de inhalación de esporas, por lo que el órgano más frecuentemente afectado es el pulmón, y las manifestaciones más frecuentes de la AI son la neumonía y la rinosinusitis⁵⁷, si bien también se pueden ver afectados otros órganos y sistemas. Las formas clínicas más frecuentes se resumen en la tabla 3.

Especies y sensibilidad

El género *Aspergillus* incluye más de 185 especies, de las cuales unas 20 causan enfermedad en el ser humano. *A. fumigatus* es la especie que con más frecuencia causa enfermedad invasora, seguida en frecuencia por *A. flavus* y, a mayor distancia, *A. niger*. Los patrones de sensibilidad son fundamentalmente los mismos para las distintas especies de *Aspergillus*, siendo la mayoría de los aislados sensibles a anfotericina B, itraconazol, voriconazol y caspofungina. No obstante, se han descrito especies con concentración inhibitoria mínima (CMI) elevada para anfotericina B (*A. terreus*) y para itraconazol (*A. fumigatus*), aunque no para voriconazol, que en los distintos estudios realizados ha demostrado ser, junto a caspofungina, el agente antifúngico más activo frente a *Aspergillus* spp.⁵⁸⁻⁶¹.

Tratamiento

La mortalidad de la AI sin tratamiento es casi del 100%, y con tratamiento, en función de las formas de presentación y del estado inmunológico del paciente, se sitúa siempre por encima del 50%. Por ello, se debe ser agresivo en el diagnóstico en los pacientes de alto riesgo e iniciar el tratamiento lo más precozmente posible para intentar mejorar la supervivencia^{62,63} [BII].

Tres son los componentes fundamentales del tratamiento de la AI:

Recuperación de las situaciones predisponentes

En los pacientes neutropénicos la recuperación de la médula ósea es fundamental en el control de la aspergilosis. Así, en los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el fracaso en el prendimiento del injerto conduce invariablemente a la muerte de paciente. En el año 2000, Patterson et al⁶⁴ comunicaron los resultados de un estudio retrospectivo en el que la supervivencia se correlacionó de forma inversa con el grado de inmunosupresión de los pacientes.

Por otro lado, el papel de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, transfusiones de granulocitos y otras terapias inmunológicas (interferón γ [IFN- γ] recombinante) no está bien establecido. Se ha comunicado que el empleo de estas terapias es capaz de aumentar, *in vitro*, la actividad de los neutrófilos frente a hifas⁶⁵ y algunos estudios aleatorizados y controlados por placebo han demos-

TABLA 3. Clasificación de las formas clínicas de la aspergilosis invasora

<i>Aspergilosis relacionada con la presencia de un cuerpo extraño, cirugía o tejido dañado</i>
Queratitis o endoftalmítis
Infección cutánea: en traumatismos o en grandes quemados
Infección del lecho quirúrgico
Infección asociada a un cuerpo extraño: catéteres, endocarditis protésicas
<i>Aspergilosis del paciente inmunodeprimido</i>
Aspergilosis cutánea primaria
Aspergilosis pulmonar
– Invasora aguda: es la forma más frecuente en los pacientes neutropénicos y/o con neoplasia hematológica
– Crónica necrosante: aparece en pacientes con infección por el VIH, enfermedad granulomatosa crónica y con tratamientos corticoides prolongados
Aspergilosis de la vía aérea
– Traqueobronquitis invasora: casi exclusiva del receptor del trasplante pulmonar
– Bronquial obstructiva: en pacientes infectados por el VIH
– Traqueobronquitis ulcerativa: en pacientes infectados por el VIH
– Traqueobronquitis pseudomembranosa: en pacientes infectados por el VIH
Rinosinusitis
Aspergilosis diseminada: afectación de cualquier órgano, especialmente cerebro, hígado, bazo y tracto gastrointestinal

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificada de Lumbreras y Gavaldá⁷⁷.

trado la seguridad de estas terapias adyuvantes en el tratamiento de candidiasis invasora⁶⁶ y de la criptococosis en pacientes con infección por el VIH⁶⁷. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún ensayo clínico que haya evaluado la utilidad de las terapias inmunológicas en el tratamiento de la AI⁶⁸, por lo que habitualmente no se recomienda su empleo⁵⁶ [CIII].

Tratamiento médico

En el momento actual y en base a los datos publicados en los tres últimos años, tanto voriconazol como caspofungina han desplazado a la anfotericina B, en cualquiera de sus formulaciones, en el tratamiento de la AI.

Existen dos grandes estudios sobre voriconazol. El primero⁶⁹, no comparativo y abierto, evaluó su eficacia y seguridad en pacientes con aspergilosis como terapia de inicio (52%) o en rescate (48%). En ese estudio voriconazol obtuvo una respuesta favorable (completa o parcial) en el 59% de los casos cuando se administró como tratamiento inicial, y del 38% en los pacientes que habían fracasado con otro antifúngico. El segundo⁷⁰, multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto, comparó voriconazol frente a ABD como terapia inicial de 277 pacientes con AI. La respuesta favorable a las 12 semanas del 52% para el grupo del voriconazol frente a sólo 32% para el grupo de ABD, junto a una disminución significativa de la mortalidad en el grupo asignado a voriconazol (58% frente a 71%) [AI] han favorecido que en el momento actual sea el tratamiento de elección de la AI, incluyendo los casos con afectación del SNC⁶⁹ [BII].

Caspofungina está indicada en el momento actual en el tratamiento de la aspergilosis refractaria o cuando existe intolerancia al tratamiento con voriconazol. En un reciente trabajo la caspofungina consiguió una respuesta com-

TABLA 4. Hongos filamentosos responsables de micosis invasoras

Zigomicetos*	Hongos hialinos*
Mucorales**	Mohos hialinos septados**
1. <i>Mucor</i> ***	1. <i>Aspergillus</i> ***
<i>M. racemosus</i>	<i>A. fumigatus</i>
<i>M. circinelloides</i>	<i>A. flavus</i>
<i>M. ramossisimus</i>	<i>A. niger</i>
<i>M. indicus</i>	<i>A. terreus</i>
<i>M. hiemalis</i>	<i>A. nidulans</i>
2. <i>Rhizopus</i> ***	2. <i>Fusarium</i> ***
<i>R. arrizhus</i>	<i>F. solani</i>
<i>R. rhizopodiformis</i>	<i>F. oxysporum</i>
<i>R. azygosporus</i>	<i>F. moniliforme</i>
<i>R. stolonifer</i>	3. <i>Scedosporium</i> ***
<i>R. schipperae</i>	<i>S. prolificans</i>
<i>R. microsporus</i>	<i>S. apiospermum</i>
3. <i>Rhizomucor</i> ***	4. <i>Acremonium</i> ***
<i>R. pusillus</i>	<i>A. falciforme</i>
4. <i>Absidia</i> **	<i>A. strictum</i>
<i>A. corymbifera</i>	5. <i>Paecilomyces</i> ***
5. <i>Apophysomyces</i> ***	<i>P. variotii</i>
<i>Apophysomyces</i>	<i>P. lilacinus</i>
6. <i>Cunninghamellaceae</i> ***	
<i>Cunninghamella</i>	
7. <i>Sakseneaceae</i> ***	
<i>Saksenaea</i>	
8. <i>Cokeromyces</i> ***	
<i>C. recurvatus</i>	

*Clase; **Orden; ***Género.

pleta o parcial en el 45% de 90 pacientes tratados por intolerancia o fracaso al tratamiento de primera elección, resultados que fueron superiores al de un grupo control contemporáneo, rigurosamente elegido por un grupo de investigadores independientes⁷¹. Estos resultados, motivaron la autorización por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de caspofungina para el tratamiento de rescate de la AI [BII].

Como se desprende del análisis previo, el uso de la anfotericina B en la AI sólo debe considerarse tras el fracaso o la imposibilidad de uso de voriconazol [AI] y caspofungina [BII], sin que haya evidencia suficiente para hacer recomendaciones de unas u otras formulaciones en esta situación clínica.

El papel del itraconazol en la AI no está bien establecido. La biodisponibilidad variable de las formulaciones orales y el número elevado de interacciones farmacológicas limitan su utilización. Se han comunicado resultados satisfactorios utilizando itraconazol oral de forma secuencial con anfotericina B, una vez alcanzada una respuesta parcial con ésta^{56,72}, aunque no hay estudios que confirmen esta pauta [CIII]. En la actualidad no existen datos para recomendar el uso de itraconazol intravenoso en la AI.

Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio aleatorizado usando tratamientos combinados, y toda la información disponible proviene de estudios observacionales con distintas combinaciones de fármacos y criterios de inclusión, todos ellos con serias limitaciones^{73,74}. Por tanto, no existe evidencia firme en la actualidad que permita aconsejar el tratamiento combinado en la AI [CIII]. Estudios futuros podrán contestar a esta interrogante en una patología con una mortalidad tan elevada.

La duración del tratamiento depende de la localización de la infección, la enfermedad subyacente y la respuesta al tratamiento⁷⁵ [BIII]. Por lo general debe mantenerse el

tratamiento antifúngico 12 semanas y hasta al menos 2 semanas tras la resolución de los signos y síntomas de la infección, pero siempre valorando la posible inmunosupresión subyacente [BII]. La radiografía de tórax, si estaba alterada, debe haberse estabilizado y los signos de infección activa deben haber desaparecido [BIII]. Si bien no existen datos suficientes, en base a los resultados disponibles⁷⁰, si la evolución clínica es favorable, tras al menos 7 días de tratamiento intravenoso se podría completar el resto del tratamiento por vía oral [CIII].

Tratamiento quirúrgico

Su finalidad es eliminar el tejido necrótico. Es, habitualmente, imprescindible en el tratamiento de la sinusitis por *Aspergillus*, cuando existen lesiones cutáneas necróticas y en la afectación pulmonar con riesgo de hemoptisis⁷⁶ [CIII].

Tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos

Los hongos filamentosos patógenos para los seres humanos capaces de causar infecciones invasoras se clasifican en dos grupos, zigomicetos y hongos hialinos⁷⁸. En el primero de ellos se agrupan los agentes responsables de la mucormicosis (mucorales)⁷⁹. En el segundo grupo son clasificados los mohos hialinos y los mohos dermatofitos y dimórficos que quedan fuera del objeto de esta revisión (tabla 4).

Mucormicosis

Concepto y epidemiología

Con este término se designan una serie de enfermedades de características clínicas similares, causadas por diferentes hongos pertenecientes al orden mucorales. Es la segunda micosis filamentosa más frecuente después de la aspergilosis^{79,80}. Los agentes más frecuentemente aislados son las especies de *Rhizopus* y *Rhizomucor* y en menor medida *Cunninghamella*, *Saksenaea* y *Apophysomyces*.

Suelen ser hongos saprofitos que se encuentran en la tierra y materia orgánica en descomposición, que bajo determinadas condiciones del huésped (diabetes mellitus, infección por el VIH, receptores de trasplantes, pacientes oncológicos sometidos a tratamiento citostático, entre otros) pueden causar una enfermedad invasora⁷⁹. La diseminación se produce habitualmente por la inhalación de las esporas o, menos frecuentemente, por vía hematogena a partir de quemaduras o traumatismos graves⁸¹, siendo excepcional en sujetos inmunocompetentes⁸². La importancia clínica de esta enfermedad radica en su elevada mortalidad (mayor al 75% para las formas invasoras)^{79,83-85}.

Tratamiento

Debe iniciarse tratamiento de forma inmediata ante la sospecha de esta micosis invasora. El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales^{79,80,85}: tratamiento de la enfermedad subyacente, desbridamiento quirúrgico agresivo para eliminar el tejido necrótico y el foco infeccioso, restableciendo el aporte sanguíneo, y uso de agentes antifúngicos. Anfotericina B a dosis elevadas, en cualquiera de sus formas, es el único agente con actividad *in vitro* demostra-

da⁸⁰, siendo el tratamiento de elección [BIII], con la que se han descrito tasas de respuesta de hasta el 63%⁸⁵. El uso de oxigenación hiperbárica como tratamiento coadyuvante en las formas rinocerebrales no ha mostrado beneficio adicional. En general, los mucorales muestran resistencia *in vitro* a caspofungina, flucitosina y azoles en monoterapia^{78,79}.

Scedosporium

Concepto y epidemiología

Son mohos emergentes que puede ser causa de micosis diseminadas, habitualmente de mal pronóstico. Las especies con trascendencia médica para el ser humano son *S. apiospermum* y *S. prolificans*, siendo esta última especie resistente a todos los antifúngicos disponibles.

Ambas especies son de distribución ubicua y pueden causar infecciones focales en pacientes inmunocompetentes o enfermedad diseminada fundamentalmente en pacientes oncológicos, receptores de trasplante, con neutropenia prolongada, enfermedad pulmonar crónica o infectados por el VIH^{86,87}.

Tratamiento

No existen ensayos controlados aleatorizados en los que se comparen las distintas posibilidades terapéuticas. Voriconazol tiene una buena actividad *in vitro* y es considerado el fármaco de elección⁸⁷⁻⁸⁹ [CIII]. Caspofungina tiene también una buena actividad *in vitro*⁹⁰. La combinación de voriconazol o itraconazol con terbinafina parece tener un importante efecto sinérgico *in vitro*^{91,92}, pero su eficacia clínica es desconocida. El tratamiento farmacológico debe ir asociado al de la enfermedad subyacente y desbridamiento quirúrgico cuando sea posible. El tratamiento de las IFI causadas por *S. prolificans* está por determinar⁸⁷.

Fusarium

Concepto y epidemiología

La fusariosis es una micosis oportunista emergente con una muy elevada morbimortalidad en pacientes no inmunocompetentes⁹³. Las especies patógenas más frecuentes son *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme* y *F. proliferatum*.

Fusarium puede causar infecciones diseminadas en neutropénicos o receptores de trasplante, fundamentalmente hematológicos, siendo actualmente, junto con la mucormicosis, la segunda causa de IFI por hongos filamentosos tras *Aspergillus*⁹⁴.

Tratamiento

Fusarium es uno de los hongos más resistentes a los tratamientos disponibles en la actualidad, en especial *F. solani*⁹⁵, no existiendo datos en la actualidad que permitan establecer una recomendación de tratamiento basada en la evidencia.

En pacientes inmunodeprimidos no ha sido determinado con exactitud cual sería el tratamiento de elección⁹⁴ pues los fármacos antifúngicos habituales se caracterizan por una muy limitada actividad *in vivo*⁹⁵ y porque las evidencias disponibles proceden de series breves de casos no aleatorizados. Anfotericina B y caspofungina no son activas en este tipo de micosis^{96,97}, aunque se han descrito casos curados con altas dosis de formulaciones lipídicas de anfotericina B^{97,98}, más aún si se usan dosis de hasta

5 mg/kg/día y se prolonga el tiempo de administración. Por otro lado, se han descrito resultados satisfactorios con la asociación de estas formulaciones de anfotericina B y terbinafina oral⁹⁹ o voriconazol¹⁰⁰ y con voriconazol en monoterapia⁸⁹. Pentamidina ha demostrado actividad fungistática *in vitro* frente a *F. solani* y actividad fungicida frente al resto de especies de *Fusarium*¹⁰¹.

Acremonium

Concepto y epidemiología

Las especies de *Acremonium* son hongos filamentosos oportunistas responsables de las poco habituales hialohifomicosis humanas. Las especies potencialmente patógenas para el ser humano son *A. falciforme* y *A. strictum*. Son microorganismos saprofitos y de distribución ubicua en el medio ambiente, que pueden ser responsables de infección diseminada y fungemia en pacientes inmunodeprimidos⁷⁸.

Tratamiento

El tratamiento de elección de las infecciones invasoras por *Acremonium* queda aún por determinar debido a la escasa información existente al respecto. En general, las especies de *Acremonium* suelen ser resistentes a la mayoría de antifúngicos disponibles, fundamentalmente anfotericina, fluconazol e itraconazol¹⁰², aunque la sensibilidad parece ser especie dependiente. Se han descrito casos con buena evolución tratados con voriconazol¹⁰³, aunque probablemente anfotericina B sea el agente más eficaz, habiéndose comunicado al menos 2 casos con neutropenia profunda en los que existió respuesta satisfactoria con altas dosis de ABL¹⁰⁴.

Paecilomyces

Concepto y epidemiología

Es un hongo filamentosos que suele causar queratitis e infección de tejidos blandos. Las especies de *Paecilomyces* responsables de micosis invasoras son *P. lilacinus* y *P. variotii*. Estos hongos filamentosos son gérmenes habitualmente presentes en el aire, tierra y materia orgánica en descomposición, tejidos y plásticos¹⁰⁵. Pueden causar micosis profundas en el ser humano habitualmente asociadas a infección de prótesis y catéteres intravasculares en pacientes inmunodeprimidos¹⁰⁶.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de las infecciones invasoras causadas por las especies de *Paecilomyces* no ha sido establecido, a diferencia de lo que ocurre con las infecciones localizadas¹⁰⁵. Se recomienda el uso de las formulaciones lipídicas de anfotericina o dosis elevadas de anfotericina convencional si es bien tolerada⁷⁸, salvo en el caso de infecciones invasoras por *P. lilacinus* resistente a anfotericina B y en el que se han descrito casos con buena respuesta a voriconazol¹⁰⁷.

Agradecimientos

Al Dr. Víctor Gutiérrez-Ravé Pecero y al Dr. Julián de la Torre Cisneros por sus comentarios críticos al borrador original de este documento. A D. Manuel Milla Martín por su colaboración en la confección final del manuscrito.

Bibliografía

- Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: Predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1692-6.
- Gómez J, Baños V, Simarro E, Ruiz J, Requena L, Pérez J, et al. Fungemias nosocomiales en un hospital general: epidemiología y factores pronósticos. Estudio prospectivo 1993-1998. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:304-7.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-89.
- Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:366-79.
- Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Purpose of quality standards for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 1994;18:421.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med*. 1994;331:1325-30.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotsein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:337-45.
- Anaissie EJ, White M, Uzun O, Anaissie EJ, White M, Uzun O. Amphotericin B lipid complex (ABLC) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial [abstract LM21]. En: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington: American Society for Microbiology; 1995.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein R, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1221-8.
- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ*. 2001;322:1-6.
- Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis*. 2003;36:943-51.
- Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: A comparative study involving high-risk haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:803-8.
- Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis*. 2002;34:600-2.
- Sora F, Chiusolo P, Piccirillo N, Pagano L, Laurenti L, Farina G, et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1135-6.
- Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, De Pauw BE, Filler SG, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25:43-59.
- Kauffman CA, Vázquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;30:14-8.
- Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vázquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis*. 2000;30:19-24.
- Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intraabdominal perforations. *Crit Care Med*. 2002;30:541-7.
- Salvaggio MR, Pappas PG. Current concepts in the management of fungal peritonitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2003;5:120-4.
- Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres C, Gorban-Brennan N, Dunne D, Klinger AS, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: A report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:86-91.
- Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 1995;20:657-64.
- Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:135-40.
- Sarria JC, Bradley JC, Habash R, Mitchell KT, Kimbrough RC, Vidal AM. *Candida glabrata* endophthalmitis treated successfully with caspofungin. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e46-8.
- Results of the endophthalmitis vitrectomy study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis vitrectomy study group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1479-96.
- Martínez Vázquez C, Fernández Ulloa J, Bordón J. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: Response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1130-3.
- Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37:169-79.
- Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemia M, De Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:146-8.
- Casado JL, Quedera C, Oliva J, Navas E, Moreno A, Pintado V, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: Analysis of 14 Cases. *Clin Infect Dis*. 1997;25:673-6.
- Liu KH, Wu CJ, Chou CH, Lee HC, Lee NY, Hung ST, et al. Refractory candidal meningitis in an immunocompromised patient cured by caspofungin. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5950-3.
- Melamed R, Leibovitz E, Abramson O, Levitas A, Zucker N, Gorodisher R. Successful non-surgical treatment of *Candida tropicalis* endocarditis with liposomal amphotericin-B (AmBisome). *Scand J Infect Dis*. 2000;32:86-9.
- Hauser M, Hess J, Belohradsky BH. Treatment of *Candida albicans* endocarditis: Case report and a review. *Infection*. 2003;31:125-7.
- Nevado J, Alarcón A, Hernández A. Caspofungin: A new therapeutic option for fungal endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:248.
- Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, Bowler IC, Forfar JC. *Candida* prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e72-4.
- Jiménez-Expósito MJ, Torres G, Baraldés A, Benito N, Marco F, Pare JC, et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: A potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis*. 2004;39:e70-3.
- Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-Better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res*. 2002;7:242-56.
- Gavaldá J, Ruiz I. Grupos de estudio de la infección fúngica invasora (MICOMED) y de estudio de la infección en el trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasora por *Candida* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:498-508.
- Sim JP, Kho BC, Liu HS, Yung R, Chan JC. *Candida tropicalis* arthritis of the knee in a patient with acute lymphoblastic leukaemia: successful treatment with caspofungin. *Hong Kong Med J*. 2005;11:120-3.
- Tunkel AR, Thomas CY, Wispelwey B. *Candida* prosthetic arthritis: report of a case treated with fluconazole and review of the literature. *Am J Med*. 1993;94:100-3.
- Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989;321:794-9.
- Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med*. 1993;328:373-9.
- Duncan RA, Von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia—four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:393-8.
- Van der Horst CM, Saag NS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337:15-21.
- Saag MS, Graybill JR, Larsen R, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:710-8.
- Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:291-6.
- Coker RJ, Viviani M, Gazzard BG, Du Pont B, Pohle HD, Murphy SM, et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS*. 1993;7:829-35.
- Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS*. 1997;11:1463-71.
- Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, Haghghat D, Leal MA, Forthall D, et al. Fluconazole combined with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994;19:741-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR*. 2004;53(RR15):1-112.
- Perfect JR, Lutsar I, González-Ruiz A. Voriconazole for the treatment of resistant and rare fungal pathogens. *Clin Infect Dis*. 2000;31:265.
- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse

- of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:793-8.
53. Larsen RA. Editorial response: A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:297-8.
 54. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:310-50.
 55. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:781-803.
 56. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guideline for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis*. 2000;30:696-709.
 57. Schwartz S, Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses*. 1997;40 Suppl 2:21-4.
 58. Mallie M, Bastide JM, Blancard A, Bonnin A, Bretagne S, Cambon M, et al. *In vitro* susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* spp. to voriconazole and other antifungal agents using Etest: results of a French multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;23:321-8.
 59. García-Martos P, García-Agudo L, Gutiérrez-Calzada J, Ruiz-Aragón J, Saldarreja A, Marín P. *In vitro* activity of amphotericin B, itraconazole and voriconazole against 20 species of *Aspergillus* using the Sensititre microdilution method. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:15-8.
 60. Hsueh PR, Lau YJ, Chuang YC, Wan JH, Huang WK, Shyr JM, et al. Antifungal susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species from Taiwan: surveillance of multicenter antimicrobial resistance in Taiwan program data from 2003. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:512-7.
 61. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3623-6.
 62. Von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zuhlsdorf M, Van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration*. 1995;62:341-7.
 63. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel CP, Kiehl M, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:118-26.
 64. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:250-60.
 65. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, Pizzo PA, Walsh TJ. Enhancement of oxidative responses and damage caused by human neutrophils to *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. *Infect Immun*. 1993;61:1185-93.
 66. Kullberg BJ, Vandewoude K, Aoun M, Jacobs J, Herbrecht R, Kujath P, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study of filgrastim (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) in combination with fluconazole for treatment of invasive candidiasis and candidemia in non-neutropenic patients [abstract J-100]. En: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington: American Society for Microbiology; 1998. p. 479.
 67. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, Hamill RJ, Johnson PC, Reboli A, et al. Recombinant interferon-1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis*. 2004;189:2185-91.
 68. Kullberg BJ, Oude Lashof AM, Netea MG. Design of efficacy trials of cytokines in combination with antifungal drugs. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 4: S218-S23.
 69. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht D, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002;34:563-71.
 70. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
 71. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of Caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1563-71.
 72. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:571-8.
 73. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory aspergillosis pneumonia in patients with acute leukemia. *Cancer*. 2003;97:1025-32.
 74. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:797-802.
 75. Kontoyannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:161-72.
 76. Caillot D, Casanovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997;15:139-47.
 77. Lumbreras C, Gavalda J. Aspergillosis invasiva: manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20:79-89.
 78. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 2:8-24.
 79. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:31-47.
 80. Euker J, Sezer O, Graf B, Possinger K. Mucormycoses. *Mycoses*. 2001;44: 253-60.
 81. Mondy KE, Haughey B, Custer PL, Wippold FJ 2nd, Ritchie DJ, Mundy LM. Rhinocerebral mucormycosis in the era of lipid-based amphotericin B: case report and literature review. *Pharmacotherapy*. 2002;22:519-26.
 82. Kimura M, Smith MB, McGinnis MR. Zygomyces due to *Apophysomyces elegans*. Report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:386-90.
 83. Pagano L, Ricci P, Tonso A, Nosari A, Cudillo L, Montillo M, et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *Br J Haem*. 1997;99:331-6.
 84. Del Río O, Santin M, Manos M, Rufi G, Gudiol F. Mucormycosis: una infección clásica con una alta mortalidad. Presentación de 5 casos. *Rev Clin Esp*. 2001;201:184-7.
 85. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:460-6.
 86. Idigoras P, Pérez-Trallero E, Piñero L, Larruskain J, López-Lopategui MC, Rodríguez N, et al. Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans*: A review of 18 cases 1990-99. *Clin Infect Dis*. 2001;32:58-65.
 87. Bouza E, Muñoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:76-85.
 88. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40:89-100.
 89. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, De la Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1122-31.
 90. Safdar A, Papadopoulos EB, Young JW. Breakthrough *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) brain abscess during therapy for invasive pulmonary aspergillosis following high-risk allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Recent Adv Antifungal Ther Transpl Infect Dis*. 2002;4:212-7.
 91. Howden BP, Slavin MA, Schwarzer AP, Mijch AM. Successful Control of Disseminated *Scedosporium prolificans* Infection with a Combination of Voriconazole and Terbinafine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:111-3.
 92. Meletiadis J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. *In vitro* drug interaction modeling of combinations of azoles with terbinafine against clinical *Scedosporium prolificans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:106-17.
 93. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003;98:315-9.
 94. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10:67-75.
 95. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. *Fusarium* Infections in Critically Ill Patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25:159-69.
 96. Guarro J, Pujol I, Mayayo E. *In vitro* and *in vivo* experimental activities of antifungal agents against *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1256-7.
 97. Arikian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. *In vitro* susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:327-30.
 98. Spelman D, Morrissey CO. Miscellaneous and emerging fungal infections. En: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Welleley, MA, 2004.
 99. Rothe A, Seibold M, Hoppe T, Seifert H, Engert A, Caspar C, et al. Combination therapy of disseminated *Fusarium oxysporum* infection with terbinafine and amphotericin B. *Ann Hematol*. 2004;83:394-7.
 100. Durand-Joly I, Alfandari S, Benchikh Z, Rodrigue M, Espinel-Ingroff A, Cateau B, et al. Successful outcome of disseminated *Fusarium* infection with skin localization treated with voriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4898-900.
 101. Lionakis MS, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Pentamidine is active *in vitro* against *Fusarium* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:3252-9.
 102. Saldarreja A, García Martos P, Ruiz Aragón J, García Agudo L, Montes de Oca M, Puerto JL, et al. Sensibilidad a antifúngicos de especies de *Acremonium* mediante los métodos E-test y Sensititre. *Rev Esp Quimioter*. 2004;17:44-7.
 103. Mattei D, Mordini N, Lo Nigro, Gallamini A, Osenda M, Pugno F, et al. Successful treatment of *Acremonium* fungemia with voriconazole. *Mycoses*. 2003;46:511-4.
 104. Schinabeck MK, Ghanoun MA. Human hyalohyphomycoses: a review of human infections due to *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., and *Scopulariopsis* spp. *J Chemother*. 2003;15 Suppl 2:5-15.
 105. Martin CA, Roberts S, Greenberg RN. Voriconazole treatment of disseminated *Paecilomyces* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;35:78-81.
 106. Kantarcioglu AS, Hatemi G, Yucel A. *Paecilomyces variotii* central nervous system infection in a patient with cancer. *Mycoses*. 2003;46:45-50.
 107. Garbino J, Ondrusova A, Baglivo E, Lew D, Bouchuiguir-Wafa K, Rohner P. Successful treatment of *Paecilomyces lilacinus* endophthalmitis with voriconazole. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:701-3.