

# Infecciones fúngicas invasivas en pacientes con hemopatías malignas: una aproximación clínica

Juan Carlos García-Ruiz<sup>a</sup> y José Pontón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Cruces. Baracaldo. <sup>b</sup>Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco. Leioa. Vizcaya.

### Infecciones fúngicas; Hemopatías malignas

En los últimos años, la mejor calidad de las remisiones obtenidas en el tratamiento de las hemopatías malignas ha sido consecuencia del uso de esquemas más erradicativos aplicados, en ocasiones, en situación de precariedad clínica o en edades avanzadas de la vida. Este desarrollo ha presentado, como contrapartida, un significativo aumento de la morbilidad infecciosa en nuestros pacientes. Si bien las infecciones producidas por microorganismos bacterianos son las más frecuentes, éstas habitualmente son tratadas con éxito en la mayoría de las ocasiones. No ocurre lo mismo con las infecciones graves producidas por hongos. Éstas han experimentado un espectacular aumento de prevalencia<sup>1</sup> y su conocimiento no ha sufrido cambios sustanciales en los últimos años. Aunque disponemos de numerosos datos epidemiológicos de los géneros más prevalentes como *Candida* y *Aspergillus* no ocurre lo mismo con *Scedosporium prolificans*, *Fusarium* spp. u otros hongos considerados hoy día como «emergentes». Tampoco se ha progresado sustancialmente en el terreno diagnóstico, ya que aún no disponemos de métodos lo suficientemente sensibles y específicos que nos permitan identificar la infección en su fase inicial y, por tanto, utilizar precozmente las medidas terapéuticas. Éstas, en gran medida, se basan en el uso de anfotericina B, que continúa siendo, durante más de 40 años, el fármaco de elección. Su administración esencialmente empírica es una práctica consolidada en el manejo de pacientes neutropénicos febriles durante las últimas 2 décadas<sup>2</sup>, hecho que no hace sino reflejar las consideraciones anteriormente apuntadas.

Por todo ello, es necesario desarrollar estudios clínicos encaminados a conocer la incidencia, la epidemiología, el diagnóstico precoz y las medidas terapéuticas y de prevención de las infecciones invasivas por hongos ya que representan un problema de primer orden en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas. El objetivo de este trabajo es establecer a la luz de los conocimientos actuales una aproximación en el tratamiento clínico de este tipo de infecciones en este grupo especial de pacientes.

### **Incidencia y niveles de riesgo: no todos los enfermos neutropénicos son iguales**

Por múltiples razones, es difícil conocer la frecuencia aproximada de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes con neoplasias hematológicas. La primera de todas ellas, obviamente, es que carecemos de procedimientos diagnósticos útiles y aplicables a las distintas situaciones clínicas. Además, todavía no hay criterios suficientemente estableci-

dos para definir uniformemente la infección invasiva o éstos no están universalmente aceptados. También la frecuencia de algunas micosis varía considerablemente entre los distintos hospitales dependiendo, por ejemplo, si se analizan hospitales generales o centros oncológicos<sup>3</sup>. Del mismo modo, la incidencia de algunas de ellas, como la aspergilosis, varía de año en año, estación en estación y su frecuencia se ve afectada por las condiciones de aislamiento de los pacientes y por los sistemas de ventilación de los distintos hospitales.

La única aproximación a la magnitud del problema nos la aporta el análisis de estudios necrópsicos con las limitaciones que ello conlleva, sobre todo derivadas del limitado número de autopsias que se llevan a cabo o de la inclusión de pacientes con niveles heterogéneos de riesgo. Bodey et al<sup>3</sup> en un amplio estudio necrópsico realizado en los años ochenta sobre pacientes fallecidos con cáncer, identificó distintos tipos de IFI en el 25% de los pacientes fallecidos con leucemias y en el 12% de los pacientes afectados de linfomas. En un estudio necrópsico desarrollado en nuestro país llevado a cabo entre los años 1986 y 1994, la prevalencia de IFI para el mismo grupo de pacientes fue del 17%<sup>4</sup>. En ambos estudios las infecciones invasivas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. fueron las observadas con mayor frecuencia. Recientemente en un estudio retrospectivo desarrollado entre los años 1977 y 1994 en nuestro país analizando episodios febriles en pacientes en programas de quimioterapia y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) por hemopatías malignas, López et al<sup>5</sup> observaron que el 15% de los episodios febriles microbiológicamente documentados fueron IFI. En el momento actual, aunque es difícil hacer una estimación global aproximada de la incidencia de IFI en pacientes en tratamiento por hemopatías malignas, es una realidad compartida por muchos autores que cada vez están siendo identificadas con mayor frecuencia<sup>6-9</sup> y que además representan graves problemas de tratamiento en este grupo especial de pacientes.

Si bien en los últimos años hemos asistido a cambios en los factores de riesgo de desarrollo de IFI<sup>10</sup>, no todos los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas presentan el mismo grado de riesgo. Esta idea se desarrolla acertadamente en el trabajo de Walsh et al<sup>11</sup> en el que estos autores discriminan en la globalidad de los pacientes neutropénicos dos grupos con un diferente riesgo. Un primer grupo de alto riesgo incluiría pacientes con neutropenia de larga duración, tratamiento prolongado con esteroides, uso de antibacterianos, enfermedad de base en recaída, aspergilosis pulmonar previa, uso de catéteres intravenosos centrales, irradiación corporal total y depleción linfocitaria T en programas de TPH, así como el desarrollo de la enfermedad injerto contra huésped. Otro grupo de pacientes granulocitopénicos con un teórico bajo riesgo serían aquellos con su enfermedad de base en remisión y con posibilidades de conseguir una rápida recuperación de la neutropenia, tanto espontánea como inducida por citocinas o transfusiones de granulocitos, situación que traduciría un adecuado nivel

Correspondencia: Dr. J.C. García-Ruiz.  
Servicio de Hematología. Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.  
Correo electrónico: jcgarcia@hcruc.osakidetza.net

Recibido el 15-5-2000; aceptado para su publicación el 5-7-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 305-312

de recambio medular. Es probable que esta discriminación sea capaz de estratificar a los pacientes en diferentes grados de riesgo y como tales deberían ser incluidos tanto en estudios epidemiológicos como de práctica clínica, tanto bajo el punto de vista diagnóstico como terapéutico y de prevención. Iniciativas como las propuestas en algunos estudios<sup>9,12</sup> contribuirán a uniformizar las distintas situaciones clínicas y, por tanto, a facilitar el desarrollo de análisis tanto epidemiológicos como de diagnóstico y de prevención.

### Tratamiento clínico de las distintas variedades de IFI

La persistencia de la fiebre a pesar de la administración de antibacterianos suele ser, frecuentemente, el único signo que alerta de la posibilidad de que el paciente haya desarrollado una IFI. Estas infecciones no presentan síntomas guías y pueden manifestarse tanto desarrollando cuadros clínicos oligosintomáticos como multisistémicos con fracaso multiorgánico. No obstante, los distintos géneros pueden desarrollar, si no cuadros clínicos patognomónicos, al menos característicos. En orden de frecuencia describiremos los tipos y el tratamiento clínico de las infecciones invasivas por hongos que presentan crecimiento unicelular y filamentosos observadas clásicamente en nuestro medio, así como las micosis invasivas emergentes.

#### Infecciones invasivas por hongos que presentan crecimiento unicelular (tabla 1)

Estos hongos, denominados en su mayoría levaduriformes, incluyen patógenos tan importantes como *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* y *Pneumocystis*. La invasión de microorganismos pertenecientes al género *Candida* en la mayor parte de las ocasiones procede de la mucositis gastrointestinal inducida por la quimioterapia<sup>13,14</sup>. Una vez alcanzada la circulación enteroportal colonizan el hígado y de ahí pueden diseminarse. Durante este trayecto pueden producirse fungemias episódicas que explicarían la afectación de parénquimas no contiguos. Desde este planteamiento patogénico puede deducirse que las formas clínicas más características de infección invasiva por *Candida* en pacientes hematológicos sean la candidemia y la candidiasis diseminada crónica, sobre todo en su variedad hepatosplénica.

La clínica de la candidemia no varía de una bacteriemia común con fiebre elevada, «en picos», y un mayor o menor grado de deterioro clínico. En los últimos años pese a haberse reducido sustancialmente su mortalidad, ésta aún se cifra entre el 42 y el 52%<sup>15-17</sup> y parece ser independiente del número de episodios de candidemia observados. Según Meunier et al<sup>15</sup> el pronóstico final de la infección no es distinto en pacientes que presentan tan sólo un episodio de candidemia que aquellos en los se producen tres o más.

TABLA 1

#### Hongos de crecimiento unicelular: formas de presentación más usuales y tratamiento

Género	Especie	Presentación clínica	Tratamiento
<i>Candida</i>	<i>C. albicans</i>	Candidemia Candidiasis hepatosplénica	AnB, FLU, ITR
	<i>C. tropicalis</i>	Candidemia	AnB
	<i>C. parapsilosis</i>	Candidemia asociada a catéteres	AnB
	<i>C. krusei</i>	Candidemia	AnB
	<i>C. glabrata</i>	Candidemia	AnB
<i>Cryptococcus</i>	<i>C. dubliniensis</i>	Candidemia	AnB
	<i>C. neoformans</i>	Meningoencefalitis	AnB/5 FU-FLU
	<i>T. beigeli</i>	Fungemia	AnB + FLU
<i>Trichosporon</i>	<i>P. carinii</i>	Neumonía	Cotrimoxazol

AnB: anfotericina B; FLU: fluconazol; ITR: itraconazol; 5 FU: 5-fluoritosina.

Tan sólo un episodio de candidemia ha de considerarse patógeno, ya que pudiera representar la única manifestación de una candidiasis diseminada<sup>18,19</sup> o producir candidiasis diseminada crónica, endoftalmitis, meningitis, cerebritis, endocarditis, osteomielitis o candidiasis renal<sup>20,21</sup>.

El manejo de catéteres intravasculares en pacientes con candidemia es controvertido pero, siempre que sea posible, es aconsejable retirarlos<sup>22</sup>. Esta idea la confirma un estudio llevado a cabo por el National Cancer Institute sobre 155 episodios de fungemia en el que se observó que el mantenimiento de los catéteres pese a la instauración de tratamiento antifúngico sistémico se asoció a una alta tasa de mortalidad por candidiasis diseminada<sup>23</sup>. En algunos pacientes la candidemia tiene indudablemente un origen nosocomial, generalmente de un foco cutáneo asociado a la inserción y/o manipulación de catéteres<sup>24,25</sup>. El creciente número de casos comunicados de tromboflebitis por *Candida* sugiere que esta vía de infección se encuentre posiblemente infraestimada<sup>26</sup>.

La candidiasis diseminada crónica es un síndrome caracterizado por fiebre, hepatomegalia dolorosa, colestasis e imágenes compatibles con abscesos múltiples en el hígado y en el bazo detectados por pruebas de imagen<sup>6,27,28</sup>. Generalmente se desarrolla en pacientes recuperados de la neutropenia correspondiente al tratamiento de leucemias agudas, y su diagnóstico exige la demostración del microorganismo por histopatología y cultivo de las lesiones, generalmente obtenidos por punción percutánea. La histología es de mayor rentabilidad que los cultivos, ya que éstos habitualmente son estériles<sup>29</sup>. El tratamiento ha de iniciarse precozmente por presentar malas respuestas al mismo y alta tasa de mortalidad, frecuentemente relacionada con la reactivación de la enfermedad de base. No obstante, no parece necesario suspender drásticamente los programas de quimioterapia o de TPH si la infección no está activa, se realiza un seguimiento escrupuloso de los enfermos y se administra tratamiento antifúngico energético de manera concomitante<sup>30-32</sup>. Recientemente se ha comunicado una alta tasa de respuesta (82%) al tratamiento prolongado con anfotericina B<sup>33</sup> y una adecuada monitorización de la respuesta terapéutica con técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM)<sup>34</sup>.

Las infecciones invasivas por *Candida* en el TPH alogénico se producen en la mayoría de las ocasiones en el período de neutropenia anterior al prendimiento del injerto o en la fase intermedia (< 100 días). No difieren en sus presentaciones clínicas a las descritas anteriormente y los factores predictores de un mayor riesgo de infección son la edad más avanzada de los pacientes, la presencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y un mayor grado de disparidad HLA<sup>35</sup>. En este estudio se observó una mortalidad del 39% en los casos de candidemia aislada y cercana al 90% en los casos de infección visceral<sup>35</sup>.

Aunque tradicionalmente la especie más frecuentemente implicada en infecciones invasivas ha sido *C. albicans*<sup>36</sup>, en los últimos años se ha observado un incremento de infecciones causadas por especies distintas<sup>15,37</sup>. Es relevante la aparición de *C. tropicalis*, sobre todo debido a la extremada virulencia que se le atribuye en pacientes neutropénicos<sup>38-40</sup>. *C. krusei* y *C. glabrata*, especies intrínsecamente resistentes al fluconazol, están siendo reconocidas con frecuencia creciente posiblemente seleccionadas por la utilización de este antifúngico en regímenes profilácticos<sup>41,42</sup>. Las candidemias debidas a *C. parapsilosis* también están siendo referidas con frecuencia creciente en pacientes con neoplasias hematológicas asociadas al tratamiento de catéteres intravenosos centrales y en las que la resolución de la fungemia ha de pasar por el tratamiento antifúngico sistémico y la retirada del catéter<sup>43</sup>. *C. dubliniensis*, una nueva especie aislada en la cavidad oral de

pacientes con infección por el VIH, está siendo asociada con candidemias en pacientes con enfermedades hematológicas<sup>44,45</sup>. Por todo ello, puede decirse que en los últimos años estamos asistiendo a un sustancial cambio epidemiológico en lo que a infecciones por *Candida* se refiere en pacientes con neoplasias hematológicas.

Actualmente el tratamiento de la candidiasis invasiva pasa por la utilización de anfotericina B, fluconazol o itraconazol. El fármaco de elección continúa siendo la anfotericina B. La mala tolerancia a su administración y la nefrotoxicidad en su formulación con desoxicolato han propiciado el desarrollo de otras formulaciones, como la anfotericina B asociada a complejo lipídico (Abelcet, Liposome Co., Princeton, NJ, EE.UU.) y la anfotericina B liposomal (AmBisome, Nexstar-Gilead Sciences, Foster City, CA, EE.UU.). A falta de datos definitivos, las nuevas formulaciones parecen tan eficaces como la formulación convencional y significativamente menos tóxicas<sup>46-48</sup>. El fluconazol puede utilizarse en episodios de candidemia en pacientes neutropénicos clínicamente estables, en los que no se haya utilizado en regímenes profilácticos previos, no existan datos de infección profunda y el microorganismo implicado no sea *C. krusei* o *C. glabrata*<sup>12</sup>. También, se ha utilizado con éxito en candidiasis hepato-splénicas resistentes al uso de anfotericina B<sup>49,50</sup>. El itraconazol ha demostrado una buena actividad *in vitro*, incluso frente a microorganismos resistentes al fluconazol en pacientes con sida<sup>51</sup>, pero presenta una errática biodisponibilidad en su administración oral. Las nuevas formulaciones intravenosas de itraconazol pueden resolver esta deficiencia<sup>52</sup>. Estos fármacos han de utilizarse con precaución en el TPH alógeno inmediato por la hepatotoxicidad que inducen además de producir un aumento de la absorción de ciclosporina con el riesgo de toxicidad que ello conlleva.

Otro hongo levaduriforme, *Cryptococcus neoformans*, desarrolla predominantemente infecciones del sistema nervioso central (SNC) en forma de meningoencefalitis subaguda en pacientes con déficit profundos en la inmunidad celular, fundamentalmente linfomas o fases intermedia o tardía del TPH alógeno<sup>53,54</sup>. Su cuadro clínico no difiere de una meningoencefalitis de otro origen y su diagnóstico generalmente se realiza al estudiar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el que frecuentemente se observa una moderada pleocitosis linfocitaria e hipoglucorraquia. Las pruebas de imagen, tomografía computarizada (TC) y RM cerebrales, suelen ser normales o presentar hallazgos inespecíficos como dilatación ventricular y/o atrofia cortical<sup>55</sup>. La baja prevalencia de esta infección en enfermos hematológicos, su evolución subaguda y las formas asintomáticas de presentación (10%)<sup>56</sup> hacen que con frecuencia no se considere en el diagnóstico diferencial de síntomas neurológicos confusos en estos enfermos, presentando, por ello, una significativa tasa de mortalidad (10-52%)<sup>57,58</sup>. El tratamiento secuencial con anfotericina B/5-fluorocitosina y fluconazol parece ser el más adecuado para la meningitis criptocócica<sup>54,59</sup>. Las formulaciones lipídicas también pueden resultar útiles en casos seleccionados. Son más infrecuentes las formas de presentación pulmonar, ocasionalmente asociada a la meníngea, cutánea, ósea o diseminadas<sup>60,61</sup>.

El espectro de las infecciones diseminadas por *Trichosporon beigelii* es similar a las producidas por *Candida*. Desarrolla fungemia, funguria, neumonía, lesiones cutáneas, oftalmítis y formas hepato-splénicas tras la recuperación de la granulocitopenia posquimioterápica<sup>7,62,63</sup>. Es característico de esta infección el hecho de que la aglutinación del antígeno criptocócico pueda ser positiva pudiendo ser utilizada esta prueba de apoyo diagnóstico<sup>64,65</sup>. El fluconazol parece más activo que la anfotericina B en el tratamiento de la tricospo-

TABLA 2

### Métodos más utilizados en el diagnóstico de laboratorio de las micosis invasivas

Método	Hongos unicelulares	Hongos filamentosos
Examen microscópico	<i>Candida</i> spp. <i>C. neoformans</i> <i>P. carinii</i>	<i>Aspergillus</i> spp. Mucorales <i>S. prolificans</i> <i>Fusarium</i> spp.
Hemocultivo	<i>Candida</i> spp. <i>C. neoformans</i>	<i>Fusarium</i> spp. <i>Scedosporium</i> <i>A. fumigatus</i>
Detección de antígenos Detección de anticuerpos	<i>Candida</i> spp. <i>Candida</i> spp.	

ronosis experimental<sup>7</sup>, y en ausencia de un tratamiento estándar la tricosporonosis aguda obliga a utilizar precozmente anfotericina B a dosis elevadas más fluconazol (800 mg/día)<sup>7</sup> e intentar la recuperación de los pacientes de la situación de granulocitopenia con citocinas.

*Pneumocystis carinii* es un microorganismo, reclasificado recientemente como perteneciente al reino de los hongos, que produce neumonías en pacientes con déficit en la inmunidad celular como linfomas, leucemias, inmunodeficiencias primarias o sometidos a TPH. Produce un significativo índice de mortalidad (35%) en pacientes con inmunodeficiencias distintas al sida<sup>66</sup>. La identificación de *P. carinii* del material biológico infectado como esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial obtiene altos rendimientos diagnósticos, generalmente superiores al 80%<sup>67</sup>. Es muy frecuente su asociación con otros microorganismos infectantes como bacterias o citomegalovirus<sup>66</sup>. En su tratamiento ha de utilizarse cotrimoxazol durante al menos 3 semanas<sup>67</sup>. Como alternativas pueden utilizarse la pentamidina, la dapsona, la atovaquona, la clindamicina asociada a la primaquina o el trimetrexato asociado a ácido fólico<sup>67</sup>. El uso de esteroides a dosis elevadas como tratamiento adyuvante en las formas moderadas o graves de la enfermedad con insuficiencia respiratoria está actualmente sujeto a controversia en pacientes no infectados por el VIH<sup>68</sup>.

El diagnóstico de laboratorio de las micosis se realiza mediante tres estrategias que habitualmente se utilizan de forma complementaria: el estudio microscópico de la muestra clínica, el cultivo y una serie de métodos independientes del cultivo, que incluyen la detección de antígenos, anticuerpos y la detección de componentes no antigénicos, entre los que podemos destacar los ácidos nucleicos (tabla 2). En el caso de las micosis por hongos que presentan crecimiento unicelular el examen microscópico es útil para demostrar la presencia de *P. carinii* y *C. neoformans* en lavados broncoalveolares así como de *C. neoformans* en LCR y puede propiciar información acerca de la cantidad relativa de *Candida* en la muestra clínica y de la morfología (levaduriforme o micelial) del organismo. Con la excepción de *P. carinii*, los hongos que presentan crecimiento unicelular suelen aislarse bien de la mayoría de las muestras clínicas incluyendo la sangre. La utilidad de los hemocultivos para demostrar una micosis invasiva por levaduras ha aumentado en los últimos años con la introducción de nuevas tecnologías que han permitido aumentar tanto la tasa de recuperación como acortar el tiempo necesario para obtener un cultivo positivo<sup>69</sup>. Sin embargo, la capacidad para detectar una fungemia es todavía limitada y puede depender del tipo de paciente estudiado, ya que en el caso de la candidemia, puede ser más difícil demostrar la infección en un paciente hematológico con quimioterapia que en un paciente sometido a cirugía abdominal. Con la excepción de la detección de antígeno capsular en pacientes con criptococosis, los métodos independientes del cultivo para el diagnóstico de las micosis

por hongos de crecimiento unicelular se encuentran todavía en fase de investigación o no han conseguido evaluaciones favorables tras su comercialización. La detección de glucuronoxilomanano mediante una prueba comercializada basada en la aglutinación de partículas de látex es un método sencillo y altamente específico, que permite detectar el 99% de las meningococis criptocócicas y el 67% de las criptococosis diseminadas<sup>70</sup>. La detección de antígeno y de anticuerpos en pacientes con candidiasis invasiva se ha estudiado ampliamente, pero no se ha desarrollado ninguna prueba que haya alcanzado una distribución generalizada por su baja sensibilidad en muestras únicas y el lento desarrollo en pruebas comercializadas<sup>71</sup>. Sin embargo, el diagnóstico de la candidiasis invasiva podría beneficiarse del desarrollo de nuevas pruebas comercializadas, basadas en la detección de antígenos como la enolasa y algunos epítomos del manano o en la detección de anticuerpos dirigidos contra antígenos de la fase micelial<sup>72</sup> y contra la enolasa<sup>73</sup>. La detección de componentes no antigénicos se encuentran en fase de desarrollo en centros de investigación y se basa en la detección de componentes como el  $\beta$ -1-3 glucano, el D-arabinitol y el ADN fúngico<sup>74</sup>.

#### Infecciones invasivas por hongos filamentosos (tabla 3)

Estos hongos que presentan crecimiento pluricelular incluyen patógenos tan importantes como *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Fusarium* y *Scedosporium*. Los microorganismos del género *Aspergillus* presentan una distribución universal y son ubicuos en la naturaleza y el medio hospitalario<sup>75</sup>. Tras la candidiasis, es la segunda causa más frecuente de micosis oportunista nosocomial en grupos globales de pacientes inmunocomprometidos<sup>76</sup>. En los últimos años la aspergilosis invasiva ha sido descrita con importancia creciente<sup>77,78</sup>. Se ha reconocido la neutropenia prolongada como el mayor factor de riesgo aislado para desarrollar aspergilosis invasiva<sup>79</sup>, pero la utilización de esteroides, catéteres intravenosos centrales y la presión selectiva ejercida por el uso de antibacterianos son otros factores de riesgo relevantes<sup>11</sup>. En los pacientes con neoplasias hematológicas, al combinarse varios de estos factores, es al grupo que se atribuye un mayor riesgo individual<sup>9,10</sup>. Sobre todos los anteriores, la «oferta ambiental» de esporas de *Aspergillus*, presentes en ciertos ambientes hospitalarios, es de importancia capital para facilitar el desarrollo de aspergilosis invasiva<sup>80,81</sup>. Los microorganismos del género *Aspergillus* se han implicado en infecciones de casi todos los órganos de la economía

humana<sup>75,82</sup>. En pacientes hematológicos, la neumonía necrosante es la forma de presentación más frecuente. La radiología convencional y otros signos clínicos como disnea, dolor torácico y hemoptisis no suelen evidenciarse hasta los días previos de la recuperación de la neutropenia. Radiográficamente pueden observarse desde infiltrados pulmonares solitarios hasta multifocales con tendencia a coalescer y cavitarse<sup>83</sup>. El angiotropismo que presenta *Aspergillus* puede ser el responsable del patrón micronodular que a veces se observa precozmente en la aspergilosis pulmonar invasiva (verdaderos infartos pulmonares) y del signo del aire de «disposición semilunar»<sup>83</sup>, expresión de la cavitación necrosante de una región del parénquima pulmonar. Esta última presentación ha de diferenciarse del «micetoma» ya que en éste, conceptualmente, no existe angioinvasividad. Todos estos signos también pueden observarse en infecciones producidas por otros hongos e incluso por algunas bacterias. Otra forma frecuente de presentación de la aspergilosis invasiva es la sinusitis invasiva fulminante que produce ulceración y destrucción extensa de los senos paranasales progresando rápidamente hacia la órbita y el cerebro. Clínicamente se manifiesta con tumefacción, dolor ocular, proptosis y oftalmoplejía y exige un tratamiento medicoquirúrgico enérgico y precoz. La aspergilosis invasiva del SNC se presenta sobre todo en pacientes sometidos a TPH alógeno. La enfermedad injerto contra huésped y la infección por citomegalovirus suponen factores de riesgo añadidos para el desarrollo de esta forma de presentación de aspergilosis invasiva<sup>84</sup>. La afección cerebral suele ocurrir tras una diseminación de origen pulmonar o por contigüidad de una localización paranasal<sup>85</sup>. Las formas de presentación pueden ser tanto en forma de meningococis o de abscesos cerebrales únicos o múltiples<sup>75</sup>. Los signos clínicos que presenta esta localización son fiebre, deterioro del nivel de conciencia o déficit focales con mayor o menor expresividad de signos menígeos. La mortalidad en estos pacientes es próxima al 100%<sup>86</sup>. Una forma rara de presentación es la aspergilosis cutánea primaria asociada a catéteres Hickman<sup>87</sup>. Esta complicación ha de considerarse en pacientes portadores de estos dispositivos ya que es necesario el desbridamiento de las lesiones y el tratamiento antifúngico enérgico para su resolución.

Las formas locales pueden diseminarse si las condiciones lo facilitan o no se realiza un tratamiento oportuno. El cerebro y el tracto gastrointestinal son los órganos involucrados con mayor frecuencia<sup>75</sup>. Es de importancia crucial la erradicación de cualquier foco residual de infección por *Aspergillus* antes de llevarse a cabo nuevos tratamientos quimioterápicos o procedimientos de TPH, ya que es muy probable que se produzcan reactivaciones de infecciones previas no diagnosticadas o insuficientemente tratados con resultados la mayoría de las veces fatales<sup>32,88</sup>.

En los últimos años, la incidencia de la aspergilosis invasiva pese a haber experimentado un significativo ascenso en pacientes sometidos a TPH no se ha modificado su mortalidad, que en la mayoría de los estudios se sitúa por encima del 90%<sup>89,90</sup>. En un estudio retrospectivo realizado entre los años 1987 y 1993 se observó que la incidencia de aspergilosis invasiva al inicio del estudio fue del 5,7 y del 11,2% al final del mismo<sup>90</sup>. En este estudio también pudo observarse que la aspergilosis invasiva se presenta adoptando una distribución bimodal: una presentación precoz (< 40 días del trasplante), generalmente en TPH autólogos, y una tardía (> 40 días postrasplante) casi exclusiva de los TPH alogénicos y probablemente en relación con el uso de esteroides u otros inmunodepresores utilizados para el control de la enfermedad injerto contra huésped<sup>90</sup>. Este estudio también su-

TABLA 3

#### Hongos filamentosos: formas de presentación más usuales y tratamiento

Género	Especie	Presentación clínica	Tratamiento
<i>Aspergillus</i>	<i>A. fumigatus</i>	Neumonía Sinusitis	AnB, ITR ± Cirugía
<i>Rhizopus</i>	<i>R. arrhizus</i>	Sinusitis Neumonía	AnB + Cirugía
<i>Absidia</i>	<i>A. corymbifera</i>	Sinusitis	AnB + Cirugía
<i>Mucor</i>		Sinusitis	AnB + Cirugía
<i>Curvularia</i>		Sinusitis	AnB, ITR ± Cirugía
<i>Bipolaris</i>		Sinusitis	AnB, ITR ± Cirugía
<i>Exorhizium</i>	<i>F. solani</i>	Meningococis	AnB, ITR ± Cirugía
<i>Alternaria</i>		Sinusitis	AnB, ITR ± Cirugía
<i>Fusarium</i>		Celulitis	AnB + Cirugía
		Fungemia	AnB + Cirugía
<i>Pseudallescheria</i>	<i>P. boydii</i>	Meningococis	MIC, ITR ± Cirugía
<i>Scedosporium</i>	<i>S. prolificans</i>	Fungemia Neumonía	¿AnB liposomal?

AnB: anfotericina B; ITR: itraconazol; MIC: miconazol



giere la influencia que representa el hecho de que los TPH se lleven a cabo durante el verano en cuanto a un mayor riesgo de aspergilosis invasiva se refiere<sup>90</sup>. La verdadera utilidad de las habitaciones de flujo laminar para la totalidad de los pacientes aún permanece en el terreno de la controversia<sup>91</sup>. Un problema de interés creciente es el que representan los brotes de aspergilosis nosocomial que aparecen ocasionalmente en unidades de trasplante o en salas de hematología clínica, a veces relacionadas con obras de restauración de los hospitales. Se ha podido demostrar en algunos casos, por estudios genotípicos, una única fuente de infección.

En el tratamiento de la aspergilosis invasiva la anfotericina B es el tratamiento de elección, aunque la tasa media de respuesta obtenida con este fármaco alcance entre el 40 y el 55%<sup>80,82</sup>. La administración de anfotericina B vehiculizada en liposomas, que permite la administración de dosis elevadas en cortos períodos de tiempo, es posible que mejore estos resultados<sup>92</sup>. La administración de itraconazol muestra una tasa de respuesta superponible a la obtenida con anfotericina B<sup>93</sup> pero no parece recomendado en el tratamiento de choque de esta infección. El itraconazol puede resultar un fármaco interesante para el tratamiento ambulatorio, administrado durante tiempo prolongado, una vez que la infección ha superado su período crítico y como previsión de reactivaciones ante posteriores períodos de riesgo<sup>94</sup>. La curación definitiva de la infección pasa por la recuperación de la capacidad de defensa inmunológica y la erradicación quirúrgica de lesiones residuales. En este sentido la administración de citocinas ha servido para acortar los períodos de neutropenia y mejorar la respuesta a antifúngicos en pacientes granulocitopénicos con infecciones graves<sup>95</sup>.

La aspergilosis invasiva, inexplicablemente, aún produce un bajo índice de sospecha en pacientes inmunocomprometidos. Recientemente, en un hospital terciario alemán el 56% de las aspergilosis invasivas diagnosticadas por procedimientos necrópsicos no fueron sospechadas antes de producirse la muerte de los pacientes<sup>78</sup>. También es revelador el hecho de que solamente el 38% de las API fueron correctamente sospechadas al examinar radiografías de tórax en pacientes inmunocomprometidos no afectados de sida por dos observadores independientes de la Universidad de British Columbia (Vancouver)<sup>96</sup>. De la misma manera, y según observaciones de Degregorio et al<sup>97</sup>, la frecuente concomitancia con otras infecciones hace que las actitudes terapéuticas sean equivocadas o diferidas y, por tanto, se produzca el inevitable final. Por todo ello, el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas o TPH exige mantener un elevado índice de sospecha ante esta temible infección ya que es probable que la aspergilosis invasiva sea más prevalente de lo que se sospecha en la actualidad.

Como mucormicosis se entienden todas las enfermedades causadas por hongos mucorales, casi siempre por las especies *Rhizopus*, *Mucor* y *Absidia*. Estos microorganismos son ubicuos en la naturaleza, encontrándose en la tierra y en materiales orgánicos de descomposición<sup>98</sup>. Colonizan ocasionalmente a personas sanas comportándose como patógenos en individuos en los que la integridad de las barreras cutaneomucosas, la inmunidad celular o la actividad macrofágica se vean alteradas por enfermedades predisponentes<sup>80,99</sup>. Al igual que *Aspergillus*, presentan un acentuado tropismo vascular que facilita la invasión local y la diseminación a distancia. Como en la aspergilosis invasiva, la mucormicosis afecta a los senos paranasales y al pulmón con mayor frecuencia. La forma rinoorbitocerebral es la de presentación más frecuente y se caracteriza por la aparición de costras negruzcas en las fosas nasales en el transcurso de un cuadro de infección nasosinusal en principio inespecífico<sup>100</sup>.

En muy pocos días la infección progresa hacia el paladar duro, la órbita y el endocráneo<sup>101,102</sup>. Las formas pulmonares se presentan como una neumonía necrosante grave indistinguible tanto clínica como radiológicamente de la API<sup>103</sup>.

El diagnóstico de la mucormicosis se realiza gracias al mantenimiento de un elevado índice de sospecha y se establece por el examen biopsico de las lesiones, necesitándose su posterior identificación por cultivo. El análisis de los exudados, secreciones o frotis rara vez es positivo<sup>104</sup>. La corrección de la neutropenia, la resección quirúrgica de las lesiones y el tratamiento enérgico con anfotericina B son necesarios para la curación de la infección. La limpieza quirúrgica diferida (> 12 días desde el comienzo de los primeros síntomas) se asocia a un pronóstico ominoso en la totalidad de los casos<sup>101</sup>. La mortalidad de las formas pulmonares o diseminadas es muy elevada<sup>80</sup>.

Otros géneros de hongos filamentosos están siendo implicados de manera creciente en infecciones invasivas. Por sus peculiaridades estas «micosis emergentes» han de ser conocidas adecuadamente. Las feohifomicosis son producidas por hongos oscuros o negros observados en las tinciones histopatológicas. Los cuatro géneros más comunes son *Curvularia*, *Bipolaris*, *Exerohilum* y *Alternaria* spp.<sup>105</sup>. Se presentan fundamentalmente con afectación de la piel, de los senos paranasales o del sistema nervioso central<sup>7</sup>. La afectación de la piel, del tejido celular subcutáneo y de los tejidos blandos circundantes es característica de *Alternaria*, aunque también han sido descritas afecciones de los senos paranasales y del pulmón<sup>106,107</sup>. Las sinusitis se observan con mayor frecuencia asociadas a *Curvularia*, *Bipolaris* y *Exerohilum*<sup>108,109</sup>. La afectación del SNC se produce en forma de meningoencefalitis y abscesos producidos fundamentalmente por *Bipolaris*<sup>7</sup>. La mayoría de estos cuadros clínicos son superponibles a los producidos por *Aspergillus* y solamente el análisis histopatológico y el cultivo de las muestras biopsicas es capaz de obtener un correcto diagnóstico. Para la erradicación de la infección es fundamental el desbridamiento quirúrgico de las lesiones, principalmente si afectan los senos paranasales y el SNC. El tratamiento con anfotericina B y con azoles, como el itraconazol, durante tiempo prolongado también han resultado de utilidad. El pronóstico de estas infecciones es generalmente malo.

La presencia de hifas de colores claros caracteriza las hialohifomicosis. Los géneros más comunes son *Fusarium*, *Pseudallescheria* y *Scedosporium*. Las especies del género *Fusarium* han sido reconocidas como agentes etiológicos de infecciones localizadas de la piel, uñas y córnea<sup>110</sup>. En pacientes con neoplasias hematológicas producen una variedad de infecciones que afectan fundamentalmente la piel y el tejido celular subcutáneo además de producir fungemia, afecciones orgánicas únicas o infecciones diseminadas<sup>111-113</sup>. Estas infecciones pueden ser diferenciadas de las infecciones producidas por *Aspergillus* por su frecuente afección cutánea, tipo ectima gangrenoso, y por la relativa facilidad para ser recuperado de la sangre<sup>112</sup>. Recientemente han sido observadas infecciones por *Fusarium* relacionadas con el uso de catéteres venosos centrales<sup>114</sup> y se ha sugerido su transmisión nosocomial y epidérmica<sup>115</sup>. Como siempre, el éxito terapéutico está determinado por el uso de anfotericina B, la corrección de los factores predisponentes, la limpieza de las lesiones cutáneas, el drenaje quirúrgico de colecciones líquidas y la retirada del catéter si puede determinarse su implicación. Recientemente el uso de anfotericina B liposómica junto con citocinas ha permitido resolver casos aislados de fusariosis diseminada<sup>116</sup>. Como otros hongos filamentosos, *Pseudallescheria boydii* es capaz de desa-

rollar cuadros clínicos que mimetizan en todas sus localizaciones a los producidos por *Aspergillus*. Es frecuente la afección del SNC en forma de abscesos cerebrales únicos o múltiples que se acompañan en la tercera parte de los casos de infiltrados pulmonares<sup>117</sup>, sinusitis o abscesos de tejidos blandos<sup>118,119</sup>. En la mayoría de las ocasiones la infección del SNC por *P. boydii* tiene un desenlace fatal. El tratamiento pasa por la realización de tratamiento quirúrgico y la utilización de miconazol<sup>118,120</sup> o itraconazol<sup>121</sup> durante tiempo prolongado, ya que el microorganismo muestra *in vitro* altas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para anfotericina B. Las mismas consideraciones pueden hacerse sobre *Scedosporium prolificans* (antes denominado *S. inflatum*), que en los últimos años se está relacionando con infecciones diseminadas en pacientes con hemopatías malignas<sup>122,123</sup>. Las formas de presentación generalmente implican a la piel o a los pulmones en el contexto de infecciones diseminadas con frecuentes fungemias<sup>124</sup>. Estas infecciones pueden aparecer en brotes<sup>125</sup>, mostrándose rápidamente progresivas, con aparición brusca de shock séptico y de fracaso multiorgánico. Una característica reseñable de este hongo es la resistencia que *in vitro* muestra a todos los antifúngicos conocidos, razón que podría explicar el alto grado de mortalidad que producen las infecciones diseminadas por este microorganismo. No obstante, recientemente se han descrito varios casos de resolución de infecciones profundas con la utilización de citocinas y anfotericina B liposómica<sup>126,127</sup>.

En el diagnóstico de laboratorio de las micosis por hongos filamentosos el examen microscópico es muy útil para demostrar la presencia del hongo en los tejidos del paciente y puede permitir una identificación preliminar del microorganismo en función de la morfología, tabicación, coloración de las hifas y presencia de conidias<sup>122,128</sup> (tabla 2). El cultivo de hongos filamentosos a partir de muestras respiratorias presenta problemas de interpretación, al encontrarse las conidias de estos hongos en el aire. Sin embargo, en los últimos años al aislamiento de *Aspergillus* spp. en el cultivo de muestras obtenidas por lavado broncoalveolar se le está otorgando una alta especificidad diagnóstica en pacientes inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares<sup>129,130</sup>. No obstante, hay mayores discrepancias en cuanto a la sensibilidad del procedimiento. En este sentido, la realización de la TC o RM torácicas parecen aportar mejoras tanto en sensibilidad como de precocidad diagnóstica<sup>131</sup>. La utilización conjunta de ambos métodos parece incluso haber mejorado los resultados<sup>132</sup>. Los hemocultivos pueden ser de utilidad para demostrar la infección invasiva por *Fusarium* u *Scedosporium* pero no por *Aspergillus*. Como en el caso de los hongos que presentan crecimiento unicelular, la mayoría de los métodos independientes del cultivo para el diagnóstico de las micosis por hongos filamentosos se encuentran todavía en fase de investigación. Recientemente se ha comercializado una prueba inmunoenzimática para la detección de galactomanano en pacientes con aspergilosis invasiva que ha mostrado una sensibilidad aceptable (60-100%), pero puede presentar problemas de especificidad relacionados con factores presentes en el suero de algunos pacientes y con la detección de antígenos de hongos ambientales que presentan reacción cruzada<sup>133</sup>. Las determinaciones seriadas de galactomanano (p. ej., dos veces por semana) pueden resultar de especial utilidad en el seguimiento de los pacientes en los períodos de máximo riesgo para así utilizar de manera más dirigida las pruebas de imagen e iniciar de forma temprana el tratamiento antifúngico. Lo comentado anteriormente para la detección de componentes no antigénicos de hongos de crecimiento unicelular es aplicable tam-

bién a los hongos filamentosos. En el caso de detección de ADN de hongos que producen infecciones poco frecuentes, se están estudiando estrategias que permitan la amplificación de regiones de ADN comunes a todos los hongos de importancia clínica, lo que puede facilitar su detección con una única prueba<sup>134</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Torres-Rodríguez J. Infecciones fúngicas invasivas. Med Clin (Barc) 1998; 110: 416-418.
- Pizzo P, Robicbaud K, Gill F, Witebsky F. Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982; 72: 101-111.
- Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 99-109.
- Blázquez R, Berenguer J, Sánchez-Carrillo C, Álvarez E, Bouza E. Fungal infections found during autopsies: a report from Spain. Clin Infect Dis 1995; 20: 479-480.
- López F, Jarque I, Martín G, Sanz GF, Palau JJ, Martínez J et al. Infecciones fúngicas invasoras en pacientes con hemopatías. Med Clin (Barc) 1998; 110: 401-405.
- Anaisie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992; 14 (Supl 1): S43-S53.
- Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients – classification, diagnosis, and management. Clin Infect Dis 1993; 17 (Supl 2): S487-S491.
- Bow E, Loewen R, Cheang M, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. Clin Infect Dis 1995; 21: 361-369.
- Denning D, Evans E, Kibbler C, Richardson M, Roberts M, Rogers T et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 424-436.
- Guiot H, Fibbe W, Vant't Wout J. Risk factors for fungal infections in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. Clin Infect Dis 1994; 18: 525-532.
- Walsh T, Hiemenz J, Pizzo P. Evolving risk factors for invasive fungal infections – All neutropenic patients are not the same. Clin Infect Dis 1994; 18: 793-798.
- Edwards JJ, Bodey G, Bowden R, Ruchner T, De Pauw B, Filler S 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.
- Myerowitz R, Pazin G, Allen C. Disseminated candidiasis. Changes in incidence, underlying disease and pathology. Am J Clin Pathol 1977; 68: 29-38.
- Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. Am J Med 1984; 77 (Supl 4D): S13-S19.
- Meunier F, Aoun M, Bitar M. Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1992; 14 (Supl 1): S120-S125.
- Iwama A, Yoshida M, Miwa A, Obayashi T, Sakamoto S, Miura Y. Improved survival from fungemia in patients with haematological malignancies – analysis of risk factors for death and usefulness of early antifungal therapy. Eur J Haematol 1993; 51: 156-160.
- Anaisie E, Rex J, Uzum O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998; 104: 238-245.
- Whimby E, Kiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. Am J med 1987; 82: 723-726.
- Swerdlow J, Filler S, Edwards JJ. Severe candidal infections in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993; 17 (Supl 2): S457-S467.
- Horn R, Wong B, Klehn T, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. Rev Infect Dis 1985; 7: 646-655.
- Johnston P, Lee J, Demanski M, Dressler F, Tucker E, Rothenberg M et al. Late recurrent *Candida* endocarditis. Chest 1991; 99: 1531-1533.
- Walsh TJ. Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. Hematol Oncol Clin N Amer 1993; 7: 1003-1026.
- Lecciones J, Lee J, Navarro E, Witebsky F, Marshall D, Steimberg S et al. Vascular catheter-associated fungemia in cancer patients: analysis of 155 episodes. Clin Infect Dis 1992; 14: 875-883.
- Edwards JE Jr. Candidemia and candida catheter – associated sepsis. En: Holmberg K, Meyer R, editores. Diagnosis and therapy of systemic fungal infections. Nueva York: Raven Press Ltd., 1989; 39-46.
- Verduyn Lunel F, Meis J, Vos A. Nosocomial fungal infections: candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 213-220.
- Walsh T, Bustamante C, Vlahov D, Standiford H. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis: recognition, prevention and management. Infect Contr 1986; 7: 16-22.

27. Bodey G, Anaissie E. Chronic systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 855-857.
28. Bladé J, López-Guillermo A, Rozman C, Grañena A, Bruguera M, Bordas J et al. Chronic systemic candidiasis in acute leukemia. *Ann Hematol* 1992; 64: 240-244.
29. Thaler M, Pastakia B, Shawker T, O'Leary T, Pizzo P. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100.
30. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis - A contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994; 84: 2811-2814.
31. Walsh T, Whitcomb P, Revankar S, Pizzo P. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995; 76: 2357-2362.
32. Martino R, López R, Sureda A, Brunet S, Domingo-Albós A. Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies undergoing further invasive chemo-radiotherapy. A single-center experience and review of the literature. *Haematologica* 1997; 82: 297-304.
33. Sallah S, Semelka R, Wehbie R, Sallah W, Nguyen N, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1999; 106: 697-701.
34. Sallah S, Semelka R, Kelekis N, Worawattanakul S, Sallah W. Diagnosis and monitoring response to treatment of hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia using magnetic resonance imaging. *Acta Haematol* 1998; 100: 77-91.
35. Goodrich J, Reed E, Mori M, Fisher L, Skerret S, Dandliker P et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164: 731-740.
36. Saral R. *Candida* and *Aspergillus* infections in immunocompromised patients: an overview. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 487-492.
37. Pagano L, Antinori A, Ammassari A, Mele L, Nosari A, Merino L et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999; 63: 77-85.
38. Wingard J, Merz W, Saral W. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1979; 91: 539-543.
39. Wingard J, Dick J, Merz W, Sandford G, Saral R. Pathogenicity of *Candida tropicalis* and *Candida albicans* after gastrointestinal inoculation in mice. *Infect Immun* 1980; 29: 808-813.
40. Terol M, Tassies D, López-Guillermo A, Martín-Ortega E, Bladé J, Cervantes F et al. Sepsis for *Candida tropicalis* en pacientes granulocitopénicos. Estudio de 10 casos. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 579-582.
41. Wingard J, Merz W, Rinaldi MG, Jhonson T, Karp J, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-1277.
42. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CG, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1847-1849.
43. Girmenia C, Martino P, De Bernardis F, Gentile G, Bocconeri M, Monaco M et al. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 506-514.
44. Meis J, Ruhnke M, De Pauw B, Odds F, Siegert W, Verweij P. *Candida dubliniensis* candidemia in patients with chemotherapy induced neutropenia and bone marrow transplantation. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 150-153.
45. Brandt M, Harrison L, Pass M, Sofair A, Huie S, Li R et al. *Candida dubliniensis* fungemia: the first four cases in North America. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 46-49.
46. Krüger W, Stockschröder M, Rüssmann B, Berger C, Hoffknecht M, Sobottka L et al. Experience with liposomal amphotericin B in 60 patients undergoing high-dose therapy and bone marrow or peripheral stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 1995; 91: 684-690.
47. Prentice H, Hann I, Herbrecht R, Aouin M, Catovsky D, Pinkerton C et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718.
48. Walsh T, Finberg R, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
49. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91: 142-150.
50. Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med* 1991; 91: 137-141.
51. Phillips P, Zemcov J, Mahmood W, Montaner J, Craib K, Clarke A. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidosis in AIDS. Correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *AIDS* 1996; 10: 1369-1376.
52. Prentice H, Caillot D, Dupont B, Menichetti F, Schuler U. Oral and intravenous itraconazole for systemic fungal infections in neutropenic haematological patients: meeting report. *Acta Haematol* 1999; 101: 56-62.
53. LaRocco M, Burgert S. Fungal infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 143-146.
54. Pintado V, Fortún J, Navas E, Quereda C, Cobo J, Corral I et al. Cryptococcosis no asociada al sida: estudio clínico de siete pacientes. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1999; 17: 274-278.
55. Valencia Ortega M, Camacho Siles J, Pintado García V. Cryptococcosis meníngea. En: Gil Aguado A, Lavilla Uriol P, Pintado García V, editores. *Micosis sistémicas: actualización*. Madrid: Aula Médica, 1997; 121-137.
56. Sabetta J, Andriole V. Cryptococcal infection of central nervous system. *Med Clin North Am* 1985; 69: 333-344.
57. Dismukes W, Cloud G, Gallis H, Kerkering T, Medoff G, Craven P et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; 317: 334-341.
58. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Supl 2): S154-S160.
59. Dismukes WE. Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Supl 2): S507-S512.
60. Aberg J, Mundy L, Powderly W. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999; 115: 734-740.
61. Yu R. Cutaneous cryptococcosis. *Mycoses* 1996; 39: 207-210.
62. Navas Elorza E, Funguemia. En: Gil Aguado A, Lavilla Uriol P, Pintado García V, editores. *Micosis sistémicas: actualización*. Madrid: Aula Médica, 1997; 201-217.
63. Tashiro T, Nagai H, Hagaoka H, Goto Y, Kamberi P, Nasu M. *Trichosporon beigelii* pneumonia in patients with hematologic malignancies. *Chest* 1995; 108: 190-195.
64. McManus E, Jones J. Detection of a *Trichosporon beigelii* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide in serum from a patient with disseminated trichosporon infection. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 681-685.
65. McManus E, Bozdech M, Jones J. Role of the latex agglutination test for cryptococcal antigen in diagnosing disseminated infections with *Trichosporon beigelii*. *J Infect Dis* 1985; 151: 1167-1169.
66. Arend S, Kroon F, Van't Wout J. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2436-2441.
67. Sullivan KM, Wade JC, Bowden RA, Reed EC. Management of the immunocompromised host. En: McArthur JR, Schrier SL, editors. *Hematology. Educational Program*. Saint Louis, Missouri: American Society of Hematology, 1993; 163-174.
68. Delclaux C, Zahar J, Amraoui G, Leleu G, Lebargy F, Brochard L et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 670-672.
69. Pontón J. Avances en el diagnóstico de laboratorio de la candidiasis sistémica. *Rev Iberoam Micol* 1996; 13 (Supl 1): S16-S19.
70. Merz W, Roberts G. Algorithms for detection and identification of fungi. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1999; 1167-1183.
71. Pontón J. Valor diagnóstico de la detección de antígenos y anticuerpos frente a *Candida* spp. *Med Intensiva* 1999; 23: 38-46.
72. García-Ruiz J, Arilla M, Regúlez P, Quindós G, Álvarez A, Pontón J. Detection of antibodies to *Candida albicans* germ tubes for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in patients with hematologic malignancies. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3284-3287.
73. Van Deventer A, Van Vliet H, Hop W, Goessens H. Diagnosis value of anti-*Candida* enolase antibodies. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 17-23.
74. Richardson M, Kokki M. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann Med* 1999; 31: 327-335.
75. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 413-437.
76. Bennett J. *Aspergillus* species. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 2306-2311.
77. Groll A, Shan P, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of fungal infections in a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
78. Vogeser M, Haas A, Ruckdeschel G. Postmortem analysis of invasive aspergillosis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 1-6.
79. Gerson SL, Talbott GH, Hurwitt S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 345-351.
80. Bouza E. Nuevos aspectos de la infección causada por *Aspergillus* y *Mucor* y otros hongos filamentosos en el paciente inmunocomprometido. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 15-25.
81. Van den Berg M, Verweij P, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diag Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 221-227.



82. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147-1201.
83. Miller W. Aspergillosis: a disease with many faces. *Sem Roentgenol* 1996; 31: 52-66.
84. McWhinney P, Kibbler C, Hamon M, Smith O, Gandhi L, Berger L et al. Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 397-404.
85. Pérez Elías M, Muñoz Labián V, Moreno Zamora A. Otras formas de aspergillosis. En: Gil Aguado A, Lavilla Uriol P, Pintado García, editores. *Micosis sistémicas: actualización*. Madrid: Grupo Aula Médica, 1997; 103-119.
86. Denning D. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 608-615.
87. Allo MD, Miller J, Townsend T, Tan C. Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *N Engl J Med* 1987; 317: 1105-1108.
88. Karp JE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. *Am J Med* 1988; 85: 203-206.
89. Pannuti C, Gringrich R, Pfaller M, Wenzel R. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 77-84.
90. Wald A, Leisenring W, Van Burik J, Bowden R. Epidemiology of Aspergillus infection in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-1466.
91. Viscoli C. Prevention of aspergillosis in bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1998; 177: 1775-1776.
92. Mills W, Chopra R, Linch D, Goldstone A. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994; 86: 754-760.
93. Denning D, Lee J, Hostettler J, Pappas P, Kauffman C, Dewsnup D et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144.
94. García Ruiz J, Álvarez C, Floristán F, Hernández I, Hernández J, Álvarez Blanco A et al. Aspergillosis broncopulmonar invasiva tratada con itraconazol en una paciente con leucemia aguda. *Sangre* 1993; 38: 399-402.
95. Offner F. Hematopoietic growth factors in cancer patients with invasive fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 56-63.
96. Logan P, Primack S, Taples C, Miller R, Müller M. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995; 108: 1283-1287.
97. Degregorio MW, Lee WLF, Linker CA, Jacobs RA, Ries CA. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1982; 73: 543-548.
98. Sugar A. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Supl 1): S126-S129.
99. Elgart M. Zygomycosis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 141-146.
100. Morais Pérez D, Guerra González A, Alonso Benito J, Miyar Villar V, Pérez González R, Martín Sigüenza G. La mucormicosis rino-órbito-cerebral. Revisión, actualización y aportación de un nuevo caso. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 48: 309-313.
101. Yohai R, Bullock J, Aziz A, Markert R. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 3-22.
102. Peterson K, Wang M, Canalis R, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997; 107: 855-862.
103. Page McAdams H, Rosado de Christenson M, Strollo D, Patz E. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1541-1548.
104. Pintado V, Valencia E, López-Dupla J, Lavilla P, González A, Gil A. Infección por hongos mucorales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 484-487.
105. Rossmann S, Cernoch P, Davis J. Dematiaceous fungi are an increasing cause of human disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 73-80.
106. Morrison V, Weisdorf D. *Alternaria*: a sinonasal pathogen of immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 265-270.
107. Gene J, Azon-Masoliver A, Guarro J, Ballester F, Pujol I, Llovera M et al. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria longipes* in an immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2274-2276.
108. Killingsworth S, Wetmore S. *Curvularia/Drechslera* sinusitis. *Laryngoscope* 1990; 100: 932-937.
109. Pingree T, Holt G, Otto R, Rinaldi M. *Bipolaris* caused fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 302-305.
110. Martino P, Gastaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect* 1994; 28 (Supl 1): S7-S15.
111. Anaissie E, Kantarjian H, Ro J, Hopfer R, Rolston K, Fainstein V et al. The emerging role for *Fusarium* infections in patients with cancer. *Medicine* 1988; 67: 77-83.
112. Venditti M, Micozzi A, Gentile G, Polonelli L, Morace G, Bianco P et al. Invasive *Fusarium solani* infections in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 653-660.
113. Boutati E, Anaissie E. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997; 90: 999-1008.
114. Velasco E, Martins C, Nucci M. Successful treatment of catheter-related fusarial infection in immunocompromised children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 697-699.
115. Sancho J, Ribera J, Matas L, Feliu E. Infección por *Fusarium solani* en una unidad de hematología. Estudio de dos casos y de dos aislamientos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 319.
116. Sancho JM, Ribera JM, Matas L, Batlle M. Resolución de una infección diseminada por *Fusarium solani* en un paciente con leucemia aguda promielocítica y granulocitopenia posquimioterápica mediante el uso combinado de G-CSF y anfotericina B liposómica. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 156-157.
117. Mesnard R, Lamy T, Dauriac C, Leprise PY. Lung abscess due to *Pseudallescheria boydii* in the course of acute leukaemia. Report of a case and review of the literature. *Acta Hematol* 1992; 87: 78-82.
118. Berenguer J, Díaz-Mediavilla J, Urda D, Muñoz P. Central nervous system infection caused by *Pseudallescheria boydii*: case report and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 890-896.
119. Bernstein E, Shuster M, Stieritz D, Heuman P, Vitto J. Disseminated cutaneous *Pseudallescheria boydii*. *Br J Dermatol* 1995; 132: 456-460.
120. Dworaczek D, Clark R, Borkowsky W, Smith D, Dykstra M, Pugsley M et al. *Pseudallescheria boydii* brain abscess: association with near-drowning and efficacy of high-dose, prolonged miconazole therapy in patients with multiple abscesses. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 218-224.
121. Goldberg S, Gea D, Marshall W, Inwards D, Hoagland H. Successful treatment of simultaneous pulmonary. *Pseudallescheria boydii* and *Aspergillus terreus* infection with oral itraconazole. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 803-805.
122. Salesa R, Burgos A, Ondiviela R, Richard C, Quindós G, Pontón J. Fatal disseminated infection with *Scedosporium inflatum* after bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 389-393.
123. Tapia M, Richard C, Baro J, Salesa R, Figols J, Zurbano F et al. *Scedosporium inflatum* infection in immunocompromised hematological patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 212-214.
124. Berenguer J, Rodríguez-Tudela J, Richard C, Álvarez M, Sanz M, Gaztelurrutia L et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 256-265.
125. Álvarez M, López Ponga B, Rayón C, García Gala J, Rosón Porto M, González M et al. Nosocomial outbreak caused by *Scedosporium prolificans* (inflatum): four fatal cases in leukemic patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3290-3295.
126. Bouza E, Muñoz P, Vega L, Rodríguez-Créixems M, Berenguer J, Escudero A. Clinical resolution of *Scedosporium prolificans* fungemia associated with reversal of neutropenia following administration of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 192-193.
127. García-Ruiz JC, Amutio E, Hernández I, Álvarez C, Floristán F, Zuazúa I et al. Clinical resolution of *Scedosporium prolificans* pneumonia associated with treatment with liposomal amphotericin B in patient with acute leukemia. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 153-154.
128. García-Ruiz J, Hernández I, Muñoz F, Álvarez-Blanco A, Pontón J. Cholangitis due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 228-229.
129. Levy H, Horak DA, Tegtmeier BR, Yokota SB, Forman SJ. The value of bronchoalveolar lavage and bronchial washings in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Resp Med* 1992; 86: 243-248.
130. Horvath J, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-178.
131. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Téllez C, Sigmund G, Herbst E, Langer M. Invasive pulmonary aspergillosis: MRI, CT and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest* 1994; 106: 1156-1161.
132. Brown M, Worthing S, Flint D, Müller N. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. *Clin Radiol* 1998; 53: 255-257.
133. Verweij P, Poulain D, Obayashi T, Patterson T, Denning D, Pontón J. Current trends in the detection of antigenemia, metabolites and cell markers for the diagnosis and therapeutic monitoring of fungal infections. *Med Mycol* 1998; 36 (Supl 1): S146-S155.
134. Hopfer R, Walden P, Setterquist S, Highsmith W. Detection and differentiation of fungi in clinical specimens using polymerase chain reaction (PCR) amplification and restriction enzyme analysis. *J Med Vet Mycol* 1993; 31: 65-75.