Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(6):435–454

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Documento de consenso

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011

Jesús Fortún[a,*], Jordi Carratalá[b], Joan Gavaldá[c], Manuel Lizasoain[d], Miguel Salavert[e], Rafael de la Cámara[f], Marcio Borges[g], Carlos Cervera[h], José Garnacho[i], Álvaro Lassaleta[j], Carlos Lumbreras[d], Miguel Ángel Sanz[e], José T. Ramos[k], Julián Torre-Cisneros[l], José M. Aguado[d] y Manuel Cuenca-Estrella[m], Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED)

[a] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*
[b] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*
[c] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall dïHebron, Barcelona, España*
[d] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España*
[e] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España*
[f] *Servicio de Hematología, Hospital de la Zarzuela, Madrid, España*
[g] *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España*
[h] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS Barcelona, España*
[i] *Servicio de Medicina Intensiva, Virgen del Rocío, Sevilla, España*
[j] *Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital del Niño Jesús, Madrid, España*
[k] *Servicio de Pediatría, Hospital de Getafe, Madrid, España*
[l] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
[m] *Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 13 de enero de 2011
Aceptado el 24 de enero de 2011
On-line el 6 de abril de 2011

Palabras clave:
Aspergillus
Aspergilosis
Enfermedad fúngica invasiva
Zigomicosis
Hongos-filamentosos

RESUMEN

El presente trabajo actualiza las recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y las infecciones producidas por otros hongos filamentosos, elaboradas por el Grupo de Estudio de Micología Médica (GEMICOMED), incluido dentro de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Se analiza el tratamiento de estas infecciones en cuatro grupos de patologías médicas: oncohematología, trasplante de órgano sólido, paciente crítico ingresado en cuidados intensivos y pediatría. Se realiza una revisión exhaustiva de las novedades terapéuticas y de los niveles de evidencia. Estas guías han sido elaboradas, siguiendo las normativas de la SEIMC, por un grupo de trabajo formado por especialistas en enfermedades infecciosas, microbiología clínica, medicina intensiva, pediatría y oncohematología. Se proporciona también unas recomendaciones para la prevención de estas infecciones.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Guidelines for the Treatment of Invasive Fungal Disease by *Aspergillus* spp. and Other Fungi Issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update

Keywords:
Aspergillus
Aspergillosis
Invasive fungal disease
Zygomycosis
Molds

ABSTRACT

The guidelines on the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) are presented. These recommendations are focused on four clinical categories: oncology-haematology patients, solid organ transplant recipients, patients admitted to intensive care units, and children. An extensive review is made of therapeutical advances and scientific evidence in these settings. These guidelines have been

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fortunabete@gmail.com (J. Fortún).

0213-005X/$ – see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.eimc.2011.01.010

prepared according the SEIMC consensus rules by a working group composed of specialists in infectious diseases, clinical microbiology, critical care medicine, paediatrics and oncology-haematology. Specific recommendations on the prevention of fungal infections in these patients are included.
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aspergilosis invasiva (AI) y otras enfermedades fúngicas invasivas (EFI) producidas por hongos filamentosos afectan principalmente a adultos y niños con neutropenia profunda y prolongada inducida por quimioterapia, pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), y en menor medida los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS)[1–5]. Sin embargo, en los últimos años, la población de pacientes susceptibles de desarrollar EFI se ha ampliado de forma importante y han surgido nuevos grupos de riesgo que están adquiriendo un notable protagonismo[6–11]. En el año 2003, el Grupo de Estudio de Micología Médica de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (GEMICOMED-SEIMC) participó en la elaboración de unas recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp.[12]. En los últimos años ha habido diferentes novedades en la estrategia diagnóstica de estas infecciones y fundamentalmente de índole terapéutica. Se dispone de nuevos fármacos y la realización de estudios más amplios y contrastados ha permitido obtener nuevas evidencias en esta área. Estas recomendaciones han sido realizadas por un grupo de expertos en diferentes campos (enfermedades infecciosas, oncohematología, microbiología clínica, medicina intensiva y pediatría) siguiendo las normativas de elaboración de los Documentos de Consenso SEIMC (http://www.seimc.org) e incorporando grados de evidencia (tabla 1). El trabajo se ha dividido en cuatro apartados: infecciones en oncohematología, infecciones en el paciente trasplantado de órgano sólido, infecciones en pacientes críticos e infecciones en pediatría. El contenido y las conclusiones del documento han sido consensuadas por los autores y los coordinadores.

Aspergilosis y otros hongos filamentosos en pacientes oncohematológicos

Importancia y factores de riesgo

La AI es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con leucemia aguda, síndrome mielodisplásico (SMD) y receptores de TPH, siendo la EFI más frecuente en TPH alogénico (alo-TPH)[13,14].

Se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollo de AI aquellos con una neutropenia esperable mayor de 14 días, pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD) en tratamiento de inducción o en tratamiento de rescate por recaída o refractariedad, y los receptores de alo-TPH con enfermedad injerto contra huésped (EICH) grave. El uso de esteroides a dosis altas ($\geq$ 2 mg/kg) y prolongado (> 2 semanas), de análogos de purinas o alemtuzumab, la selección de CD34 y la depleción de células T son factores de riesgo añadidos.

Para el desarrollo de estas guías se han tenido en cuenta las guías publicadas por distintas sociedades: *Infectious Diseases Society of América* (IDSA) para aspergilosis[13], la guías ECIL-3[14], las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[15], y las guías de la Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (SEQ-AEHH) para el tratamiento de las infecciones fúngicas[16] y para la profilaxis antifúngica[17].

Estrategias de prevención y tratamiento

La *profilaxis primaria* se refiere a la prevención de la adquisición de la infección, la *profilaxis secundaria* al tratamiento antifúngico instaurado durante períodos de riesgo subsecuentes a un diagnóstico de AI. El *tratamiento antifúngico empírico* en pacientes oncohematológicos se debe reservar para el tratamiento de la neutropenia febril persistente y refractaria al tratamiento antibacteriano de amplio espectro. El *tratamiento específico* o dirigido se refiere al tratamiento una vez establecido el diagnóstico de AI en sus distintos grados de certeza. Dentro de este último se ha acuñado el término *tratamiento anticipado* que *sensu estricto* se debería reservar al de la infección establecida sin evidencia de enfermedad clínica. Este concepto creemos que se debería reservar al tratamiento de cuadros clínicos en pacientes susceptibles diagnosticados por marcadores biológicos (galactomanano) sin evidencia de lesión radiológica.

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria frente a *Aspergillus* no debería ser usada de forma rutinaria en todos los pacientes oncohematológicos. Se recomienda individualizar por grupos de riesgo, debiéndose reservar para pacientes de alto riesgo y considerar su uso en pacientes de riesgo moderado (tabla 2tablas 2, 3a y 3b). Los pacientes con neutropenia crónica profunda como son los pacientes con anemia aplásica están en riesgo de sufrir AI y por lo tanto se recomienda el uso de profilaxis primaria aunque no haya estudios específicos en este grupo.

El fármaco de elección para la profilaxis frente a *Aspergillus* es posaconazol. Esta recomendación se basa en dos estudios, uno realizado en pacientes neutropénicos (LMA y SMD)[18] y el otro en receptores de TPH alogénico con EICH en tratamiento inmunosupresor[19]. En ambos estudios, posaconazol se muestra más eficaz en la prevención de la AI que el comparador (fluconazol o itraconazol), y en el estudio en pacientes neutropénicos, el uso de posaconazol se asocia a una mayor supervivencia.

Posaconazol solo está disponible en solución oral. La dosis recomendada es de 200 mg/8 h. Se recomienda administrarlo durante o inmediatamente después de las comidas y que éstas sean de alto contenido graso para favorecer la absorción. Los pacientes con intolerancia digestiva deberán usar un fármaco alternativo por vía intravenosa (i.v.). Los pacientes con diarrea y mucositis alcanzan niveles bajos. Tanto por los problemas de absorción referidos como por diferencias individuales en el metabolismo es difícil predecir los niveles séricos alcanzados, por lo que se recomienda la monitorización de estos[20]. La profilaxis con posaconazol y otros azoles debe ser evitada en pacientes que estén recibiendo alcaloides de la vinca debido a que aumenta los niveles de estos y el riesgo de toxicidad. Esto ocurre en pacientes adultos en tratamiento de inducción de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que son considerados por algunos grupos como pacientes de alto riesgo de desarrollar AI.

Itraconazol en profilaxis ha demostrado prevenir la AI, siendo este efecto dependiente de la dosis y del uso de la formulación adecuada[21]. Su uso en solución oral (no se debe usar la formulación en cápsulas por su absorción errática) está limitado por la tolerancia, pero se mantiene como una alternativa, especialmente en su formulación i.v. Al igual que en el caso de posaconazol se deben medir niveles y evitar su uso en pacientes que están recibiendo alcaloides de la vinca.

Con respecto al uso de voriconazol en profilaxis de AI en receptores de alo-TPH, se dispone de un estudio publicado y otro comunicado en un reciente congreso. En un ensayo multicéntrico, doble ciego, realizado en 600 receptores de TPH comparando

Tabla 1
Evidencia científica

Grado	Definición
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico, aleatorizado y controlado
II	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico, no aleatorizado, o estudio de cohortes, o casos-control, preferiblemente de más de un centro
III	Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos
Fuerza de la recomendación	
A	Buena evidencia para recomendar su uso
B	Moderada evidencia para recomendar su uso
C	Pobre evidencia para recomendar su uso
D	Moderada evidencia para desaconsejar su uso
E	Buena evidencia para desaconsejar su uso

Tabla 2
Grupos de riesgo para aspergilosis y otros hongos filamentosos en pacientes oncohematológicos

Riesgo	Entidad	Profilaxis	Tratamiento empírico	Tratamiento anticipado
Bajo riesgo	Neutropenia < 7 días Mieloma múltiple Linfoma TPH autólogo	No	No	No
Riesgo moderado	Neutropenia 7-14 días LMA consolidación Alo-TPH < 40 años, HLA idénticos	Considerar[a]	Sí	Sí
Riesgo alto	Neutropenia > 14 días Inducción/rescate LMA/SMD Alo-TPH Alo-TPH cordón EICH	Sí	Sí	Sí

EICH: enfermedad injerto contra huésped; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
[a] Considerar factores de riesgo añadidos: esteroides a dosis altas (≥ 2 mg/kg) y prolongado (> 2 semanas), análogos de purinas o alentuzumab, selección de CD34 y depleción de células T.

voriconazol con fluconazol, el uso del primero, aunque no redujo la mortalidad, se asoció con menor AI que con fluconazol y con menor requerimiento de tratamiento empírico, aunque las diferencias no fueron significativas (p=0,09 y p=0,11, respectivamente). Voriconazol redujo de forma significativa la frecuencia de EFI en los pacientes trasplantados con LMA y no hubo diferencias de intolerancia con relación a fluconazol[22]. En otro estudio, prospectivo y abierto, voriconazol mostró menos infecciones fúngicas que itraconazol y fue claramente mejor tolerado[23]. En pacientes con leucemia la evidencia es más limitada[24,25]. Al igual que con los otros azoles, se deben medir niveles y evitar su uso en pacientes que están recibiendo alcaloides de la vinca. tablas 3a and 3b

En cuanto a las equinocandinas, hay experiencia publicada con caspofungina[26] y micafungina[27]. Esta última muestra una tendencia a reducir la AI comparada con fluconazol en receptores de alo-TPH durante la fase de neutropenia. Solo micafungina tiene incluida esta indicación en la ficha técnica.

La administración i.v. de anfotericina liposomal (AmB-L) a dosis bajas reduce la incidencia de EFI de forma global en pacientes neutropénicos y la AI analizada separadamente[28]. En receptores de alo-TPH no se confirmaron estos resultados[29]. El uso de AmB-L nebulizada en profilaxis redujo la incidencia de AI en un estudio reciente aleatorizado frente a placebo en pacientes con neutropenia prolongada incluyendo receptores de TPH[30]. Sin embargo, un estudio español no ha obtenido resultados favorables[31].

La duración de la profilaxis depende de los factores de riesgo asociados. En pacientes neutropénicos se debe mantener hasta alcanzar una regeneración estable (>500 neutrófilos/μL) o hasta el inicio de tratamiento antifúngico empírico o específico. En receptores de TPH se mantiene hasta el día +100 o +120 prolongándose en caso de EICH grave[17].

Tratamiento específico

La precocidad del inicio de tratamiento es un factor pronóstico fundamental de la AI. Voriconazol es el tratamiento de elección de primera línea según un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico comparado con anfotericina B (AmB) deoxicolato[32]. Este

Tabla 3a
Profilaxis frente a *Aspergillus* en LMA/SMD inducción/rescate

Fármaco	IDSA	ECIL	SEQ-AEHH	NCCN	SEIMC
Posaconazol	A-I	A-I	A-I	1	A-I
Voriconazol		ND	ND	2-B	ND
Itraconazol[a]	B-I	C-I	B-I		B-I
Micafungina		ND	C-I	1[a]	ND
AmB-L		C-I	B-I	2-B	B-I
AmB-L nebulizada		B-I	B-I		B-II

AmB-L: Anfotericina liposomal; IDSA: *Infectious Diseases Society of America;* ECIL: *European Conference on Infections in Leukemia;* NCCN: *National Comprehensive Cancer Network;* ND: no datos o datos insuficientes; LMA: leucemia mieloide aguda; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; SMD: síndrome mielodisplásico; SEQ-AEHH: *Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.*
[a] Itraconazol solución oral o intravenosa, no cápsulas

Tabla 3b
Profilaxis frente a *Aspergillus* en alo-TPH con EICH grave

Fármaco	IDSA	ECIL	SEQ-AEHH	NCCN	SEIMC
Posaconazol	A-I	A-I	A-I	1	A-I
Voriconazol		A-I	C-I	2-B	A-I
Itraconazol[a]	B-I	B-I	A-I		A-II
Micafungina		ND	C-I	2-B	B-I
AmB-L		C-I	D-I	2-B	C-III
AmB-L nebulizada		ND	C-I		ND

AmB-L: anfotericina liposomal; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; ECIL: *European Conference on Infections in Leukemia;* EICH: enfermedad injerto contra huésped; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network;* ND: no datos o datos insuficientes; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; SEQ-AEHH: *Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia;* TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.
[a] Itraconazol solución oral o intravenosa, no cápsulas.

Tabla 4
Tratamiento de primera línea en aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
Voriconazol	A-I	A-I	A-I
AmB-L	A-I	B-I	A-I[a]
ABCL		B-II	ND
Caspofungina		C-II	C-II
Micafungina			ND
Itraconazol		C-III	D-III[b]
Posaconazol		ND	ND
Combinación	B-II	D-III	C-III[c]

ABCL: AmB en complejo lipídico; AI: aspergilosis invasiva; AmB-L: anfotericina liposomal; ECIL: *European Conference on Infections in Leukemia;* IDSA: *Infectious Diseases Society of America;* ND: no datos o datos insuficientes; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

[a] Dosis recomendada: 3 mg/kd/d (comparado con 10 mg/kg/d).

[b] Existiendo voriconazol no se considera indicado emplear itraconazol en tratamiento de primera línea. Solo en el caso de que no se pudiera emplear voriconazol y sí itraconazol, cabría emplear este agente (CIII).

[c] Valorar en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central.

estudio, realizado en pacientes con AI probada, probable o posible, según los criterios de micosis invasiva de la Organización Europea para el tratamiento del cáncer (EORTC)[33], demostró una mayor eficacia y supervivencia en los pacientes que fueron tratados con voriconazol[32] (tabla 4). Al emplear voriconazol es necesaria una dosis de carga (i.v.: 6 mg/kg/12 h, v.o.: 400 mg/12 h), seguida de una dosis de mantenimiento (i.v.: 4 mg/kg/12 h, v.o.: 200 mg/12 h). Para pacientes graves se prefiere el inicio i.v.[14]. Los niveles séricos bajos se asocian a fracaso terapéutico y los niveles altos a toxicidad, particularmente neurotoxicidad[34]. Las diferencias individuales en el metabolismo hacen necesaria la monitorización de los niveles séricos tanto para la administración por v.o. como i.v.[34] (tabla 5).

Las formulaciones lipídicas de AmB tienen al menos una actividad comparable a AmB deoxicolato y menor toxicidad, por lo que consideramos que deben sustituir a esta en el tratamiento de la AI. La AmB-L tiene una menor nefrotoxicidad que AmB en complejo lipídico (ABCL)[35]. Aunque la AmB-L se ha administrado con seguridad a dosis de 15 mg/kg/d[36], un estudio prospectivo comparando dosis de 3 versus 10 mg/kg/d en AI probadas, probables o posibles según los criterios anteriormente mencionados[33] mostró eficacia similar con mayor toxicidad en el grupo de dosis alta[37]. Este estudio demuestra que la AmB-L es una alternativa eficaz en AI en el tratamiento de primera línea[13,14].

En un estudio analizando el uso de caspofungina en el tratamiento de primera línea de AI en pacientes neutropénicos de alto riesgo eésta no alcanzó los resultados esperados, mostrando una eficacia inferior a la deseada[38]. No obstante, a diferencia de los estudios de voriconazol[32] y AmB-L[37], en el estudio de caspofungina[38] solo se incluyeron a pacientes con AI probada o probable, lo que condicionó un reclutamiento de pacientes con un estado de enfermedad más avanzado. Un estudio en receptores de TPH fue suspendido antes de tiempo debido al bajo reclutamiento del mismo[39]. Sin embargo, pese al menor número de pacientes incluidos de los previstos, y a diferencia de lo ocurrido en el estudio en pacientes no trasplantados[38], los resultados cumplieron con los objetivos marcados y se consideró que la caspofungina fue eficaz y segura en el tratamiento de la AI microbiológicamente confirmada. Como tratamiento de rescate se pueden usar las formulaciones lipídicas de AmB o voriconazol (si no se ha utilizado como primera línea), caspofungina[40], itraconazol[41], posaconazol[42] y micafungina[43] (tabla 6). En general, en el tratamiento de rescate es recomendable cambiar de grupo terapéutico o utilizar tratamiento de combinación. Desde un punto de vista teórico, no contrastado en estudios clínicos controlados[44], el tratamiento de combinación puede estar indicado en el tratamiento de rescate y en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central (SNC)[13,14].

Una situación que genera debate es el manejo de la AI "de brecha" en el seno de profilaxis con azoles, y específicamente con posaconazol. Aunque podría tratarse de un fracaso de la profilaxis al no alcanzar niveles adecuados, es preferible cambiar de grupo terapéutico ante la posibilidad de que exista resistencia a azoles, que es excepcional por ahora en nuestro país, pero que se ha descrito en otros países. Recientemente un estudio ha demostrado que el uso de AmB después del empleo de azoles es eficaz[45].

Tabla 5
Niveles de antifúngicos

Antifúngico	Comentario	Niveles séricos recomedados para su uso en profilaxis	Niveles séricos recomendados para uso en tratamiento
Itraconazol	Determinar a partir del 4.°-7.° día y cuando haya ausencia de respuesta, disfunción gastrointestinal o posibles interacciones medicamentosas	> 0,5 μg/ml	> 1-2 μg/ml
Voriconazol	Determinar a partir del 4.°-7.° día. Se recomienda especialmente ante ausencia de respuesta, cuando exista disfunción gastrointestinal, posibles interacciones, cambio de vía intravenosa a vía oral, insuficiencia hepática grave y síntomas o signos neurológicos	> 0,5 μg/ml	> 1-2 μg/ml; < 5-6 μg/ml
Posaconazol	Determinar a partir del 4.°-7.° día. Se recomienda especialmente ante ausencia de respuesta, cuando exista disfunción gastrointestinal, posibles interacciones medicamentosas	> 0,5 μg/ml (0,35 μg/ml 3-5 h de la dosis en el 2.° día, 0,7 μg/ml a las 3-5 h de la dosis del 7.° día)	>1-1.5 μg/ml

Tabla 6
Tratamiento de rescate en aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos

Fármaco	IDSA	ECIL	SEIMC
AmB-L	A-II	B-III	A-II
ABCL	A-II	B-III	A-II
Posaconazol	B-II	B-II	B-II
Voriconazol		B-II	B-II
Caspofungina	B-II	B-II	B-II
Micafungina	B-II		B-II
Itraconazol	B-II	C-III	B-II
Caspofungina + AmB-L	B-II	C-II	B-III
Caspofungina + voriconazol	B-II	C-II	B-III
AmB + azoles	B-II	ND	B-III

ABCL: AmB en complejo lipídico; AmB-L: anfotericina liposomal; ECIL: *European Conference on Infections in Leukemia;* IDSA: *Infectious Diseases Society of America;* ND: no datos o datos insuficientes; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

No se pueden emitir recomendaciones generales sobre la duración del tratamiento y se deberá individualizar en cada caso según sea la evolución clínica y radiológica. La monitorización de los niveles séricos de galactomanano, aunque útiles en predecir la respuesta inicial, no lo son para determinar la duración del tratamiento.

Las indicaciones quirúrgicas de la AI se van reduciendo a medida que mejora el pronóstico con el tratamiento médico. La cirugía en fase aguda de la AI se debería reservar a casos de riesgo de hemoptisis masiva por cercanía de la lesión con grandes vasos y en lesiones focales extrapulmonares, incluido el SNC. Se puede considerar la cirugía de lesiones residuales antes de someterse a nuevo episodio de riesgo, tipo quimioterapia intensiva o TPH.

Siempre que sea posible se debe reducir el factor de riesgo asociado. Así se deberán retirar (si es posible) o disminuir las dosis de los agentes inmunosupresores y especialmente de los esteroides. Para acelerar la recuperación de la neutropenia se recomienda el uso de factor estimulante de granulocitos o de granulocitos y macrófagos si el paciente no lo estaba recibiendo previamente[46–48].

Tratamiento antifúngico empírico

El tratamiento antifúngico empírico en pacientes con neutropenia febril refractaria a tratamiento antibacteriano de amplio espectro ha sido una estrategia ampliamente utilizada. Se apoyaba en dos primeros estudios clínicos abiertos que utilizaban AmB deoxicolato[49,50]. Aunque mostraban eficacia, carecían de poder estadístico suficiente. Posteriormente se han realizado estudios comparativos con distintos antifúngicos que han mostrado, en la mayoría de los casos, no inferioridad con el comparador[51–55]. Están realizados en distintos grupos de riesgo y miden diferentes parámetros de eficacia.

La disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos ha cuestionado esta modalidad de tratamiento. En este sentido, algunos autores han demostrado la eficacia y seguridad de una estrategia de tratamiento específico anticipado guiado por la determinación seriada de galactomanano sérico y los hallazgos radiológicos en TAC frente al tratamiento antifúngico empírico[56].

Un estudio reciente que compara el tratamiento empírico con el tratamiento específico anticipado guiado por varios parámetros clínicos, radiológicos y analíticos mostró eficacia y seguridad del tratamiento anticipado, pero observa una mayor incidencia de EFI en este brazo y, al analizar los pacientes de alto riesgo, el tratamiento empírico parece más seguro que el anticipado para los pacientes con LAM en tratamiento de inducción a la remisión y alo-TPH, y el anticipado fue válido como estrategia para la neutropenia posquimioterapia de consolidación y el auto-TPH, donde tal vez el riesgo de EFI es algo menor[57].

Es recomendable reservar el tratamiento antifúngico empírico para pacientes de alto riesgo de aspergilosis y otros hongos filamentosos como estrategia para empezar un tratamiento antifúngico precoz. Para esta indicación se considera indicado el uso de una formulación lipídica de AmB, caspofungina y/o voriconazol. Parece razonable incluir voriconazol en esta indicación, ya que es el tratamiento de elección de la AI, sin embargo, esta indicación no figura en su ficha técnica debido a que no se cumplió el criterio de no inferioridad cuando se comparó con AmB-L[54].

Tratamiento anticipado

El tratamiento anticipado se refiere al de la infección establecida sin evidencia de enfermedad clínica. El objetivo de esta estrategia es evitar el tratamiento antifúngico innecesario que conlleva el tratamiento empírico tratando de forma precoz AI ya diagnosticadas. Creemos que este término se debería reservar al tratamiento de cuadros clínicos basados en marcadores biológicos (galactomanano) sin evidencia de lesión radiológica. Aunque hay estudios prometedores mediante la aplicación de PCR a *Aspergillus* en estos pacientes, que demuestran más precocidad que galactomanano[58], la utilización de PCR de *Aspergillus* en esta aplicación todavía no está validada. Proponemos una estrategia de tratamiento de la AI según grupos de riesgo (tabla 2).

Profilaxis secundaria

Los pacientes diagnosticados de AI que van a ser sometidos a otro episodio de riesgo deberán recibir tratamiento antifúngico a dosis terapéuticas durante todo el tiempo que dure el período de riesgo. Esto es especialmente importante en pacientes con previsión de neutropenia prolongada (>14 días), el uso de citarabina a alta dosis, tratamiento antibiótico previo y una respuesta parcial al tratamiento antifúngico previo[59]. Un reciente estudio prospectivo realizado en 45 receptores de TPH alogénico con EFI previa al trasplante ha confirmado que voriconazol es seguro y eficaz en estos pacientes[60].

Otros hongos filamentosos

Zigomicosis (hongos mucorales)

Las infecciones por hongos del orden mucorales constituyen un problema importante tanto por su emergencia como por su elevada morbimortalidad. En los últimos años se está asistiendo en algunos centros a un aumento de su incidencia que se ha puesto en relación con el uso de voriconazol[61], aunque este hecho es controvertido.

El tratamiento debe ser combinado, incluyendo la reversión de los factores de riesgo asociados, cirugía con criterio oncológico y tratamiento antifúngico. El antifúngico de elección sigue siendo la AmB en formulación lipídica administrada de forma precoz[62]. Posaconazol se ha mostrado eficaz en el tratamiento de rescate[63,64]. La asociación de caspofungina con AmB en complejo lipídico se ha mostrado sinérgica *in vitro* y eficaz en algún caso clínico[65]. La asociación con deferasirox, un quelante del hierro de gran afinidad, se ha mostrado eficaz en algunos casos[66,67].

Otros hongos emergentes

Está aumentando la incidencia de otros hongos filamentosos como *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*, *Fusarium* spp, y otros. En general evidencian una respuesta peor al tratamiento antifúngico y en algunos casos se muestran clínicamente resistentes a todos los antifúngicos disponibles como es el caso de las infecciones por *Scedosporium prolificans.* Voriconazol[68] y posaconazol[69] se han mostrado eficaces en el tratamiento de rescate de algunas de estas infecciones y pueden ser considerados tratamiento de primera elección, asociado o no a terbinafina en casos de escedosporiasis por cepas panresistentes. El uso de la inmunoterapia con factor estimulante de colonias e interferón-γ se ha ensayado en algunos pacientes oncohematológicos[70].

Recomendaciones

Recomendaciones de prevención y tratamiento de AI en pacientes oncohematológicos (ver grados de evidencia en tablas)

Profilaxis. La profilaxis primaria frente a *Aspergillus* no debería ser usada de forma rutinaria en todos los pacientes oncohematológicos; está indicada en pacientes de alto riesgo y puede ser considerada en pacientes de riesgo moderado.

El fármaco de elección para la profilaxis primaria frente a *Aspergillus* es posaconazol (A-I) y su dosis recomendada es de 200 mg/8 h, administrado durante o inmediatamente después de comidas de alto contenido graso para favorecer la absorción. Los pacientes con intolerancia oral deberán usar un fármaco alternativo a posaconazol i.v.. La profilaxis con posaconazol debe ser evitada en pacientes que están recibiendo alcaloides de la vinca por riesgo de incrementar su toxicidad (D-I). Se deben monitorizar los niveles séricos.

Con respecto al uso de voriconazol en profilaxis, la evidencia es limitada a receptores de alo-TPH, pero constituye una alternativa (A-I). Al igual que con los otros azoles se deben medir niveles y evitar su uso en pacientes que están recibiendo alcaloides de la vinca (D-I). Itraconazol es una alternativa en la profilaxis de AI en su solución oral e i.v. (B-I en LMA/SMD, A-II en TPH). Las cápsulas no deben emplearse, dada su pobre absorción en estos pacientes y la falta de eficacia demostrada en varios ensayos (D-I). Como ocurre con posaconazol se deben medir niveles y evitar su uso en pacientes que están recibiendo alcaloides de la vinca.

Las equinocandinas son una alternativa en la profilaxis primaria de AI. Solo micafungina tiene incluida esta indicación en ficha técnica en Europa y con un estudio realizado en pacientes con TPH (B-I).

La administración i.v. de AmB-L es una alternativa como profilaxis frente a AI en pacientes neutropénicos, no sometidos a TPH (B-I). La AmB-L nebulizada asociada a fluconazol es una alternativa como profilaxis frente a AI en pacientes neutropénicos (B-II).

La profilaxis antifúngica se debe mantener hasta alcanzar una regeneración estable (>500 neutrófilos) o hasta el inicio de tratamiento antifúngico empírico o específico en pacientes neutropénicos (A-II). En receptores de TPH se mantiene hasta el día +100 o +120 prolongándose en caso de EICH grave (A-II).

Los pacientes diagnosticados de AI que van a ser sometidos a otro episodio de riesgo deberán recibir tratamiento antifúngico a dosis terapéuticas durante todo el tiempo que dure el período de riesgo (profilaxis secundaria) (A-II). Esto es especialmente importante en pacientes con previsión de neutropenia prolongada (> 14 días), el uso de citarabina a alta dosis, tratamiento antibiótico previo y una respuesta parcial al tratamiento antifúngico previo.

Tratamiento específico. No se debe retrasar el tratamiento en espera de un diagnóstico de certeza y ha de instaurarse tratamiento precoz en la sospecha de AI mientras se procede a su diagnóstico (A-I).

Voriconazol es el agente de elección en el tratamiento de primera línea (A-I). Se deben monitorizar niveles séricos.

La AmB-L es una alternativa eficaz (A-I). Dosis mayores de 3 mg/kg/d no ofrecen mayor eficacia y se asocian con mayor toxicidad.

Caspofungina en monoterapia no se recomienda como tratamiento de primera línea de la AI en pacientes con LAM. Su uso en TPH alogénico es opcional (C-II).

No hay evidencia que soporte el uso de tratamiento de combinación en primera línea. Sin embargo se puede plantear en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del SNC (C-III).

Como tratamiento de rescate se puede usar formulaciones lipídicas de AmB (A-II), voriconazol (si no se ha usado como primera línea) (B-II), itraconazol (B-II), posaconazol (B-II), caspofungina (B-II) y micafungina (B-II). En general, en el tratamiento de rescate se recomienda cambiar de grupo terapéutico o utilizar tratamiento de combinación.

En el tratamiento de la AI «de brecha» en el seno de profilaxis con azoles activos frente a *Aspergillus* se prefiere cambiar de grupo terapéutico ante la posibilidad de resistencia. El uso de AmB es eficaz y seguro después del uso de azoles (B-II).

La cirugía en fase aguda de la AI se debería reservar a casos de riesgo de hemoptisis masiva o secundaria a una lesión que se localice cerca de los grandes vasos, en la enfermedad sinusal, infiltración del pericardio, grandes vasos, SNC, hueso o tejido subcutáneo durante el tratamiento (B-III). En los casos de endocarditis, dado el mal pronóstico del tratamiento médico en solitario, se hace recomendable la cirugía y sustitución valvular o de los tejidos afectos para el manejo de esta forma de enfermedad (A-III). Se puede considerar la cirugía de lesiones residuales antes de someterse a un nuevo episodio de riesgo tipo quimioterapia intensiva o TPH.

Si el paciente está neutropénico, se recomienda el uso de factor estimulante de granulocitos o de granulocitos/macrófagos si no lo estaba recibiendo ya (A-II).

Tratamiento empírico y anticipado. El tratamiento antifúngico empírico no debe ser una pauta rutinaria sino que se debe reservar para pacientes de alto riesgo. Para está indicación se considera indicado el uso de una formulación lipídica de AmB (A-I), voriconazol (A-II) y caspofungina (A-I).

El tratamiento anticipado se debería reservar para cuadros clínicos basados en marcadores biológicos (galactomanano) sin evidencia de lesión radiológica (B-II). La utilización de PCR de *Aspergillus* en esta aplicación todavía no está validada.

Recomendaciones de tratamiento de zigomicosis y otros hongos emergentes en pacientes oncohematológicos

El tratamiento de zigomicosis debe combinar la reversión de los factores de riesgo asociados (incluida la neutropenia mediante uso de factor estimulante de granulocitos), cirugía con criterio oncológico y el tratamiento antifúngico precoz (A-II). El antifúngico de elección es la AmB en formulación lipídica a dosis altas (B-II). Posaconazol está indicado como tratamiento secuencial y en el tratamiento de rescate (B-III). Para el tratamiento de *Fusarium* spp. se recomienda la corrección de factores de base y dosis altas de anfotericinas lipídicas (B-III) o voriconazol (B-III). El manejo de las infecciones por *Scedosporium* spp. también se basa en la corrección de factores de base. El antifúngico recomendado es voriconazol, sobre todo en las infecciones por *S. apiospermum* (B-II).

Tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos en pacientes con trasplante de órgano sólido

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de AI se sitúa, de forma global, entre el 1 y el 15% de los receptores de un TOS, con una mortalidad que oscila entre el 65 y el 92%[1,5,71–91], Un estudio realizado en el grupo RESITRA (Red Estudio de la Infección en el Trasplante) mostró una incidencia entre el 0,2 y el 3,9% dependiendo del tipo del trasplante y una mortalidad superior al 60%. Históricamente, la AI se ha considerado una complicación del periodo inmediatamente posterior al trasplante. Sin embargo, distintos estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de la AI persiste elevada una vez superado ese periodo[5,74,92]. Diferentes estudios han demostrado que la AI se concentra en subpoblaciones específicas dentro de los receptores de TOS. Estos pacientes de alto riesgo son diferentes para cada uno de los órganos trasplantados (tabla 7). Sin embargo, existen una serie de factores comunes. Un postoperatorio complicado, la enfermedad por CMV y la hemodiálisis aumentan significativamente el

Tabla 7
Factores de riesgo de aspergilosis invasiva en receptores de trasplante de órgano sólido

	AI precoz	AI tardía (> 90 días postrasplante)
Trasplante hepático	Retrasplante Insuficiencia renal, especialmente si requiere hemodiálisis postrasplante Trasplante por insuficiencia hepática fulminante Cirugía complicada o reintervención quirúrgica	Más 6 g de prednisona en 3.er mes postrasplante Hemodiálisis postrasplante Insuficiencia renal postrasplante Leucopenia postrasplante (< 500/mm^3)
Trasplante pulmonar	Isquemia de la anastomosis bronquial o colocación stent bronquial Infección por CMV Rechazo agudo Trasplante unipulmonar Colonización por *Aspergillus* spp. pretrasplante o en primer año Hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl)	Rechazo crónico
Trasplante cardíaco	Aislamiento de *Aspergillus* spp. en cultivos del tracto respiratorio Reintervención quirúrgica Enfermedad por CMV Hemodiálisis tras el trasplante	Reingreso en UCI Insuficiencia renal postrasplante Niveles FK > 15 o CyA >500 en mes + 3 > 2 episodios de rechazo agudo
Trasplante renal	Pérdida del injerto Hemodiálisis Dosis altas y prolongadas de corticoides	

Tomada de Gavalda J et al[5].

riesgo en lo que se considera una AI precoz o diagnosticada los primeros tres meses tras el trasplante. Para la aspergilosis tardía (> 3 meses postrasplante) los factores de riesgo serían la insuficiencia renal o un mayor grado de inmunosupresión[5,74].

En los receptores de un trasplante hepático la incidencia de AI se estima entre el 1 y el 9%[1,73,74,82,83,86,88,89,92]. En esta población se han caracterizado una serie de factores específicos que elevan significativamente el riesgo de padecer una AI. Tanto el retrasplante como la insuficiencia renal se colocan entre los factores de riesgo más importantes[74,92–95]. Otros factores asociados a la aparición de una AI son la necesidad de trasplante por insuficiencia hepática fulminante, la infección por CMV y una estancia prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)[74,76,92–95]. La mortalidad por AI en el trasplante hepático oscila entre el 80 y el 90% de los estudios de la década de los noventa[5,71,74,85,92,94] al 33 a 65% de los estudios más recientes[96,97], probablemente en relación con la aparición de los casos de AI en el periodo tardío, ya que en los casos diagnosticados tras un retrasplante la mortalidad es cercana al 100%[97,98]. La incidencia de la AI en el trasplante pulmonar es la más elevada entre los receptores de trasplante de órgano sólido y se sitúa entre el 4 y el 23,3%[83,86,99–103]. No obstante, un estudio realizado en RESITRA (Red Estudio de la Infección en el Trasplante), confirmó una incidencia, con profilaxis, del 3% entre los años 2003-2005[99]. En la década de los noventa la mediana de aparición de la AI se situaba en los 120 días; actualmente, más de la mitad de los episodios suceden pasados los primeros 6 meses del trasplante[90,99,100,103]. La colonización de la vía aérea por *Aspergillus* spp. durante los 6 primeros meses tras el trasplante aumenta en 11 veces el riesgo de padecer la enfermedad. Otros factores que confieren un mayor riesgo a esta población son la isquemia de la anastomosis bronquial, el trasplante unipulmonar, la hipogammaglobulinemia, la colocación de una prótesis bronquial y la infección por CMV[99,102,104–106]. La mortalidad de la AI en el trasplante pulmonar depende de la presentación clínica. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad alrededor del 25% mientras que en los que sufren una enfermedad pulmonar invasiva es del 67 al 82%[86,89,99,100].

Tratamiento

Antecedentes

En la década de los noventa la aparición de las anfotericinas lipídicas comportó una mejoría en el pronóstico de la AI en el TOS. Los estudios con estos fármacos no son recientes y es difícil valorar tanto el tipo de enfermedad como la respuesta terapéutica. Un estudio que comparó la eficacia de la AmB deoxicolato y de la AmB en complejo lipídico en trasplantados hepáticos demostró que la mortalidad de los pacientes tratados con el primer fármaco fue superior al 75% y la del segundo del 25%[107]. La eficacia fue del 54% en otro estudio en los que los pacientes con AI fueron tratados con anfotericina B complejo lipídico[108]. El estudio CLEAR *(Collaborative Exchange of Antifungal Research)* recoge los casos de 721 pacientes inmunodeprimidos con EFI tratados con AmB en complejo lipídico. En este estudio se incluyen 109 TOS con AI, con una respuesta favorable del 54%[109]. Voriconazol está aprobado para el tratamiento de la AI en TOS basándose en los resultados de un pequeño ensayo europeo, abierto, no comparativo[110] y en el ensayo que comparó voriconazol y AmB deoxicolato como tratamiento inicial en pacientes oncohematológicos[32], Sin embargo, en este estudio solo se incluyeron 11 receptores de TOS. Aunque la experiencia de los grupos de TOS con la utilización de voriconazol es importante, no son muchos los datos publicados[111–114].

La mortalidad de la aspergilosis cuando afecta al SNC es cercana al 100%. Voriconazol ha mejorado el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad por su penetración en el SNC. Schwartz et al[115] confirmaron una respuesta parcial o completa en el 35% de sus pacientes con afectación del SNC si se asociaba el procedimiento neuroquirúrgico de forma concomitante. Caspofungina es la única equinocandina aprobada por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la AI. En un estudio en 12 trasplantados torácicos se utilizó como tratamiento inicial con una eficacia del 86%[116]. Recientemente, Maertens et al[117], confirmaron una respuesta favorable en 6 de 9 TOS. Winkler et al[118] en un estudio observacional en 19 TOS con AI obtuvieron una respuesta favorable con caspofungina en primera línea del 78% con monoterapia y 70% con combinación.

El papel del tratamiento combinado en el tratamiento de la AI en el TOS no está establecido. Un estudio multicéntrico analizó la evolución de 40 pacientes que fueron tratados con voriconazol y caspofungina como tratamiento inicial AI[97]. Se comparó con una cohorte histórica, que recibió una forma lipídica de anfotericina B. En el análisis multivariado, el tratamiento combinado reducía la mortalidad a los 90 días en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal y AI por *A. fumigatus.*

Hasta la fecha la experiencia publicada con la utilización de posaconazol o micafungina para el tratamiento de la AI en TOS es reducida, aunque con resultados satisfactorios[119–121]. Con anidulafungina los datos son todavía muy aislados.

Interacciones farmacológicas

Los triazoles son unos inhibidores muy potentes de las isoenzimas del complejo CYP34A hepático, por lo que incrementan de

Tabla 8
Tratamiento de aspergilosis invasiva en trasplante de órgano sólido

- Inicio precoz, si sospecha clínica, en espera de pruebas diagnósticas (A-II)
- El tratamiento debe ser individualizado en virtud de la enfermedad de base, el tipo de trasplante, el tipo de infección y la inmunosupresión utilizada (A-III)
Tratamiento de primera línea
Voriconazol (A-III)
En pacientes graves recomendable vía intravenosa
Pasar a vía oral en presencia de insuficiencia renal
Confirmar niveles séricos entre 2-5 (g/ml (B-III)
Anfotericina liposomal (A-III) si:
Riesgo de hepatotoxicidad incrementada con voriconazol
Interacción farmacológica asociada a voriconazol
Intolerancia o alergia a los azoles
Tratamiento de rescate
Anfotericina B complejo lipídico (B-II)
Posaconazol (B-III)
Itraconazol (B-III)
Caspofungin (B-III)
Micafungina (B-III)
Combinación (B-III)

forma considerable las concentraciones séricas de los principales inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina - inhibidores de la enzima m-TOR; everolimus, sirolimus)[122]. Itraconazol incrementa la concentración sérica de CsA o tacrolimus entre un 40 y un 83%[123]. En el caso de administrar voriconazol se debe disminuir la dosis del inhibidor calcineurínico entre un 50 y un 60%[122]. La coadministración de voriconazol y sirolimus está formalmente contraindicada, aunque algunos autores lo han utilizado reduciendo la dosis de sirolimus entre un 75 y un 90%[124]. La utilización de posaconazol obliga a disminuir la dosis de tacrolimus o CsA entre un 60 y un 75%. Las equinocandinas tienen pocas interacciones farmacológicas, caspofungina es la más dependiente, mientras que anidulafungina es la que tiene menos interacciones. Fármacos como rifampicina, nevirapina, efavirenz, carbamacepina, dexametasona y fenitoína disminuyen las concentraciones de caspofungina. La administración de caspofungina reduce la concentración de tacrolimus en cerca del 20% y la CsA puede incrementar alrededor del 35% la concentración de caspofungina[125]. La micafungina es un inhihidor leve de la enzima CYP3A, con lo que puede incrementar las concentraciones de sirolimus un 20%[126]. Los estudios farmacocinéticos de anidulafungina han demostrado que no necesita ajuste en su dosis cuando se administra con otros fármacos inmunosupresores.

Infecciones por otros hongos filamentosos

Además de *Aspergillus* spp., en los últimos años se ha documentado una mayor incidencia de infecciones por otros hongos filamentosos en pacientes trasplantados[127]. La mayoría de estas están producidas por mucorales (zigomicosis), pero también son relevantes las infecciones por *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp. Dos recientes series americanas de infecciones fúngicas en TOS han confirmado una frecuencia de zigomicosis inferior al 3% entre todas las EFI[82,83]. Sin embargo, la frecuencia de otros hongos filamentosos llega a alcanzar en los trasplantados de pulmón una frecuencia del 20%[83]. La importancia de estos hongos filamentosos en trasplantados pulmonares también se ha confirmado en otras series; Solé et al confirman una frecuencia del 27% entre sus pacientes, con una mayor tendencia a la diseminación y mayor mortalidad[128].

No existen unas recomendaciones específicas para el manejo de estas infecciones en TOS y se aplican las mismas aplicadas a otros inmunodeprimidos. No obstante, la frecuente ausencia de neutropenia en pacientes con TOS hace que el pronóstico de estas infecciones sea más favorable que cuando se presenta en pacientes oncohematológicos o con TPH.

Un estudio de casos-control que incluía 50 TOS con zigomicosis confirmó la insuficiencia renal, la diabetes y la administración previa de voriconazol o caspofungina como factores de riesgo independientes[129]. El éxito terapéutico fue del 60%, muy vinculado a la resección quirúrgica. La mayoría fueron tratados con AmB liposomal, aunque posaconazol solo o en combinación se administró en 11 casos. La forma de zigomicosis más frecuente en TOS es la pulmonar[129–132]. En estas, la mortalidad es del 45-50%[133] y alcanza el 70-93% en las formas cerebrales[134]. Como en otros pacientes inmunodeprimidos, el manejo de la zigomicosis en TOS se basa en tres puntos: 1) tratamiento antifúngico con AmB, 2) resección quirúrgica, y 3) reducción del grado de inmunosupresión del huésped. En los últimos años, se pueden constatar como avances terapéuticos: la aparición de las nuevas formulaciones lipídicas de AmB[135], de posaconazol[64], de los quelantes del hierro como el deferasirox o deferiprona[136,137], el desarrollo de equinocandinas que pueden ser usadas en combinación con AmB[65,138], y las citoquinas recombinantes como el factor estimulante de colonias de granulocitos o macrófagos-granulocitos[139,140].

La experiencia en el manejo de infecciones por *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp. en TOS es mucho más limitada. Para el tratamiento de *Fusarium* spp. se recomiendan dosis altas de anfotericinas lipídicas (fundamentalmente en *F. solanii* y *F. verticillioides*) o voriconazol, junto con la retirada de catéteres infectados y la resección del material necrótico. El manejo de las infecciones por *Scedosporium* spp. también se basa en la corrección de los factores de base. La cirugía puede mejorar las expectativas terapéuticas especialmente en el tratamiento de algunos procesos como sinusitis, queratitis, artritis, osteomielitis y abscesos cerebrales. Voriconazol es el tratamiento de elección, sobre todo en las infecciones por *S. apiospermum*[141]. Por el contrario, *S. prolificans* es resistente a la mayoría de los antifúngicos. En una serie reciente de 162 casos de infección por *S. prolificans*, el 9% eran TOS[142]. La mortalidad en las formas diseminadas fue del 87%, pero fundamentalmente asociada a neutropenias prolongadas, circunstancia que no se daba en los pacientes con TOS.

Recomendaciones

- En el tratamiento primario de la AI, voriconazol (4 mg/kg/12 h, con dosis de carga de 6 mg/kg/12 h) (A-III) o anfotericina liposomal (3 mg/kg/d) (A-III) constituyen el tratamiento recomendado en la mayoría de los pacientes (tabla 8). Si se utiliza voriconazol en pacientes graves, la formulación parenteral sería lo aconsejable para garantizar su biodisponibilidad. Si existe deterioro de la función renal o estabilidad clínica se aconseja pasar a v.o. (200 mg/12 h). Siempre que se utilice voriconazol deberían monitorizarse sus concentraciones plasmáticas para que se mantengan en el intervalo entre 2 y 5 μg/ml (B-III). En los pacientes sometidos a TOS la utilización de azoles debe ser individualizada y

Tabla 9
Situaciones clínicas y procedimiento quirúrgico indicado en la aspergilosis invasiva y otros hongos filamentosos

Situaciones clínicas	Procedimiento indicado
Lesiones próximas a grandes vasos y/o pericardio	Resección de la lesión
Afectación del pericardio	Pericardiectomía
Invasión de pared torácica por lesión pulmonar	Resección lesión torácica pulmonar y de pared (posibilidad de reconstrucción posterior)
Empiema	Drenaje mediante tubo torácico, o incluso drenaje quirúrgico y toracotomía (si organizado o infiltrativo)
Hemoptisis secundaria a lesión cavitada pulmonar única	Resección de la cavidad versus embolización[a]
Piel y tejidos blandos	Desbridamiento y resección con márgenes amplios
Catéteres vasculares infectados y prótesis	Retirada de los dispositivos
Endocarditis	Resección y extirpación de la vegetación y de la válvula infectada
Osteomielitis	Desbridamiento y limpieza del tejido afecto, con posibilidad de reconstrucción posterior (injertos musculoesqueléticos, injertos óseos)
Sinusitis	Limpieza, curetaje y resección del tejido afecto
Afectación del sistema nervioso central	Resección y extirpación del tejido afecto y de las lesiones ocupantes de espacio
Endoftalmitis/panoftalmitis	Vitrectomía, evisceración o enucleación, según los casos
Obstrucción de la vía biliar extrahepática o perihepática	Resección, extirpación y desobstrucción, o bien colocación de drenajes o de *stents* intraluminales

[a] Mayor porcentaje de recurrencias.

cuestionada en algunos casos, especialmente en trasplantados hepáticos. En los pacientes en los que la administración de voriconazol sea problemática (riesgo de hepatotoxicidad, interacción farmacológica grave, intolerancia o alergia a los azoles), se recomienda la utilización de AmB liposomal (A-III). El inicio precoz del tratamiento antifúngico en pacientes con alta sospecha de AI debe ser iniciado lo antes posible y mientras se desarrolla toda la evaluación diagnóstica con el objetivo de confirmar una AI (A-II).

- La monitorización de la respuesta terapéutica debe realizarse mediante el seguimiento clínico y la realización de una TAC de alta resolución de forma periódica. Debe tenerse en cuenta que la cavitación de las lesiones, que indica necrosis, no indica mala evolución. Asimismo, tampoco es indicativo de mala evolución un aumento discreto del volumen de las lesiones, sobre todo en el contexto de una recuperación después de una neutropenia absoluta (A-III).
- El tratamiento de rescate, en el caso de AI, se refiere al tratamiento de pacientes infectados que son refractarios o no toleran el tratamiento inicial. El tiempo que debe transcurrir para considerarse fracaso terapéutico no está bien definido. Los siguientes hallazgos se asocian con mala evolución y pudieran ser considerados como fracaso terapéutico en ausencia de mejoría clínica: *a*) si aparece clínica de diseminación durante el tratamiento, *b*) si en la TAC realizada a los 7-10 días se evidencia nuevas lesiones o un aumento de las previas en ausencia de recuperación de una neutropenia absoluta, o *c*) si en la TAC a los 15-21 días, las lesiones no han disminuido de tamaño. Ante la presencia de estos hallazgos es recomendable cambiar a un antifúngico de otra clase al utilizado en el tratamiento inicial (A-III). Los antifúngicos que han confirmado respuesta clínica para el tratamiento de rescate son las anfotericina B complejo lipídico (B-II), posaconazol (B-III), itraconazol (B-III), caspofungin (B-III) y micafungina (B-III).
- El papel del tratamiento combinado para la AI no está definido de forma definitiva. Hasta la actualidad, no hay suficiente evidencia para su utilización en primera línea y se recomienda su aplicación en tratamiento de rescate (B-III).
- En el receptor de un trasplante de pulmón con enfermedad traqueobronquial es recomendable la realización de una broncoscopia completa para evaluar la extensión de la enfermedad y para limpiar los residuos necróticos y los nódulos o bolas fúngicas. Asimismo debe realizarse una TAC de alta resolución para descartar la extensión parenquimatosa.
- Se recomienda la resección quirúrgica en los casos de hemoptisis, cuando sea masiva o secundaria a una lesión que se localice cerca de los grandes vasos, en la enfermedad sinusal, en la infiltración del pericardio, grandes vasos, hueso, tejido subcutáneo o SNC durante el tratamiento (B-III). En los casos de endocarditis, dado el mal pronóstico del tratamiento médico en solitario, se hace recomendable la cirugía y sustitución valvular o de los tejidos afectos para el manejo de esta forma de enfermedad. Las indicaciones y el tipo de cirugía se resumen en la tabla 9.
- Es importante la reducción de la inmunosupresión como coadyuvante al tratamiento antifúngico pero sin poner en riesgo la viabilidad del injerto. Probablemente, lo más relevante es la disminución de la dosis de corticoides Puede existir mayor riesgo de miopatía esteroidea con voriconazol y metil-prednisolona a dosis superiores a 20 mg/día (B-III).
- La duración del tratamiento no está bien establecida, pero debe mantenerse hasta la desaparición de los signos radiológicos, habitualmente con un mínimo de 6 a 12 semanas. Puede ser recomendable prolongar el tratamiento con voriconazol oral durante semanas para tratar la existencia de posibles microfocos residuales de aspergilosis.
- Se deben considerar las posibles toxicidades inherentes a cada uno de los antifúngicos a la hora de prescribirlos. De esta manera, se ha de tener en cuenta la nefrotoxicidad de las anfotericinas B lipídicas o la hepatotoxicidad de los nuevos azoles (voriconazol y posaconazol, con mayor riesgo en el trasplante hepático). Deben valorarse las interacciones farmacológicas de los nuevos azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) con la mayoría de los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus). Las tablas 10 y 11 recogen interacciones y recomendaciones para el uso de azoles en estos pacientes.

  Finalmente, se debe considerar el riesgo de selección de hongos emergentes asociado al uso prolongado de algunos antifúngicos, como voriconazol o caspofungina.
- El tratamiento de la zigomicosis descansa en tres pilares básicos: precocidad en el diagnóstico y tratamiento, corrección de factores predisponentes y tratamiento combinado médico-quirúrgico (A-II). El tratamiento antifúngico de elección es la AmB-L a dosis igual

Tabla 10
Interacciones de los azoles

	Fluconazo	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Ciclosporina	++	++	+++	++
Tacrolimus	++	++	+++	++
Sirolimus	++	++	++++	++
Estatinas	++	+++	+++	++
Fenitoína	+++	+++	+++	+++
IBP	++	++	+++	++
Rifampicina	+++	+++	+++	+++
Warfarina	++	+++	+++	++

IBP: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, etc.).
+: leve; ++: moderada; +++: alta; ++++: muy alta.

Tabla 11
Principales recomendaciones para el uso de azoles

	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Ciclosporina	Reducir dosis de ciclosporina un 50%	Reducir dosis de ciclosporina un 66%	Reducir dosis de ciclosporina un 75%
Tacrolimus	Reducir dosis de tacrolimus un 50%	Reducir dosis de tacrolimus un 66%	Reducir dosis de tacrolimus un 50%
Sirolimus		Evitar combinación	Evitar combinación
Vincristina	Evitar combinación	Evitar combinación	Evitar combinación
Ciclofosfamida	Evitar combinación	Evitar combinación	

o superiores a 5 mg/kg/d (B-II) y la alternativa es posaconazol (B-III).
- Para el tratamiento de *Fusarium* spp. se recomiendan dosis altas de anfotericinas lipídicas (B-III) o voriconazol (B-III), junto con la retirada de catéteres infectados y la resección del material necrótico. El manejo de las infecciones por *Scedosporium* spp. también se basa en la corrección de factores de base y la resección quirúrgica de material necrótico. El antifúngico recomendado es voriconazol, sobre todo en las infecciones por *S. apiospermum* (B-II).

Prevención de IFI por hongos filamentosos en el paciente con trasplante de órgano sólido

La escasez de grandes estudios y las diferencias epidemiológicas de estas infecciones en los distintos centros hacen que no haya unas recomendaciones bien establecidas para la prevención de EFI en los pacientes que reciben TOS.

La eficacia en la reducción de este tipo de infecciones no debe ser atribuida únicamente a la utilización de antifúngicos en profilaxis. Esta debe ser analizada junto con otro tipo de medidas, posiblemente más importantes, como son la optimización de los procedimientos quirúrgicos, el manejo adecuado de la inmunosupresión, el control ambiental de determinados hongos, el correcto manejo de la infección hospitalaria y la adecuada cumplimentación y seguimiento de las medidas por parte de los pacientes. Muchas de estas medidas están incluidas en las últimas recomendaciones para la prevención de IFI por hongos filamentosos SEIMC-MICOMED recientemente publicadas[143]. La IDSA en sus últimas recomendaciones para el manejo de candidiasis hace una referencia a la profilaxis con antifúngicos para la prevención de estas infecciones en TOS[144]. En estas guías se recomienda fluconazol a dosis de 200-400 mg (3-6 mg/kg/d) o AmB-L (1-2 mg/kg/d), durante 7-14 días en trasplante hepático de alto riesgo (A-I), trasplante de páncreas (B-II), y trasplante intestinal (B-II). Sin embargo, aunque las infecciones por *Candida* spp. son las más frecuentes, son las infecciones por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos las que se asocian con una mayor morbimortalidad y, dado que comparten factores de riesgo, su prevención debe de hacerse de forma combinada y, al menos en algunos trasplantes, reservarla a pacientes de alto riesgo.

Trasplante hepático

Dos metaanálisis han analizado en los últimos años la eficacia de la *profilaxis universal* en los trasplantados hepáticos[145,146]. Estos estudios confirman que la profilaxis con fluconazol reduce significativamente la colonización, la infección fúngica superficial e invasiva y la mortalidad atribuible a infección fúngica, pero no modifica la mortalidad global, ni el uso de antifúngicos empíricos. Los estudios que analizan AmB e itraconazol también demuestran una reducción, aunque no significativa, de los mismos parámetros, y en todos ellos el beneficio se consigue fundamentalmente reduciendo las infecciones por *Candida albicans*, pero no se observa un beneficio significativo en la reducción de infecciones por *Aspergillus* spp. Algunos autores han sido críticos y han afirmado que las *profilaxis universales* en estos pacientes se asocian a un incremento de toxicidad, no son coste-eficaces y pueden tener un impacto negativo sobre el desarrollo de resistencias[147]. Las *profilaxis selectivas* se basan en el análisis de factores de riesgo. En ausencia de factores de riesgo la frecuencia de IFI es <3%[148,149]. La profilaxis selectiva ha utilizado mayoritariamente anfotericinas lipídicas. Estas se han utilizado en al menos 6 estudios, fundamentalmente administrada a pacientes en diálisis, y/o retrasplante, consiguiendo en ellos una reducción significativa de la AI, aunque el reducido número de pacientes incluidos no confirmó una reducción de la mortalidad en estos estudios[94,95,150–153]. Las formulaciones lipídicas de AmB tienen un amplio espectro, incluyendo la cobertura de hongos filamentosos diferentes a *Aspergillus* spp., lo cual puede ser ventajoso. Sin embargo, la insuficiencia renal es uno de los principales factores de riesgo de EFI, especialmente de AI, y la nefrotoxicidad asociada al uso de AmB, incluso en sus forma lipídicas, puede ser una limitación a la utilización profiláctica de esta. Es muy limitada la experiencia con la administración profiláctica de voriconazol o posaconazol en estos pacientes, aunque se ha documentado un incremento significativo de transaminasas en trasplantados pulmonares que reciben voriconazol en profilaxis[154,155]. Las equinocandinas no son nefrotóxicas. Recientemente, el grupo de Estudio de infecciones en pacientes trasplantados (GESITRA, SEIMC) ha llevado a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico y no comparativo con caspofungina en 71 trasplantados hepáticos de alto riesgo[156]. El análisis por intención de tratar demostró una eficacia para caspofungina del 88,7%. En la actualidad hay en marcha un ensayo clínico internacional con micafungina en la misma indicación y se prevé iniciar otro estudio a nivel nacional con anidulafungina. La duración de la profilaxis no está establecida, si bien duraciones $\leq$ 1 semana se han asociado con desarrollo de AI. No existe un acuerdo sobre las estrategias de prevención de EFI tardías (> 90 días postrasplante), sobre todo en lo que se refiere a la AI. Este es un problema relevante, porque en algunos centros la mitad de las AI ocurren de forma tardía.

Trasplante pulmonar

La profilaxis antifúngica frente *Aspergillus* se aplica prácticamente de forma universal, si bien la estrategia empleada varía ampliamente de unos centros a otros[157]. Un estudio español ya comunicó la eficacia en la reducción de la AI en los trasplantados pulmonares mediante la utilización de anfotericina B convencional nebulizada[158]. Posteriormente se demostró en un modelo experimental las ventajas de utilizar formulaciones lipídicas de AmB en este tipo de profilaxis[159], y se ratificó en otros trasplantados pulmonares[160]. Existen dos estudios aleatorizados que confirman su eficacia[161,162]. No está bien establecida la duración. Esta suele limitarse a los primeros 3-6 meses postrasplante, pero algunos grupos recomiendan proseguirla sobre todo si persisten los factores de riesgo o reiniciar el protocolo si se evidencia rechazo agudo o aumento de la inmunosupresión[161–163]. La aplicación de este protocolo de profilaxis se ha asociado a una frecuencia global de infección de 4,8% (2% traqueobronquitis y 2,8% de AI)[163]. Las principales ventajas de las profilaxis nebulizadas son la ausencia de interacciones medicamentosas al evitar su administración sistémica, la relación coste-eficacia, y la posibilidad de conseguir altas concentraciones

de antifúngico local sin efectos sistémicos. Los inconvenientes más significativos son los efectos irritativos locales (presentes en menos del 10% de los pacientes, que pueden mejorar con la administración de salbutamol o disminuyendo a la mitad la concentración del fármaco), la necesidad de personal familiarizado con el proceso y de equipamiento adecuado, la distribución irregular de los depósitos pulmonares de AmB, y la incógnita sobre la duración recomendable del procedimiento. Otra alternativa de profilaxis en estos pacientes es la utilización sistémica de azoles, como itraconazol, voriconazol y posaconazol. Con posaconazol no existe experiencia en la utilización profiláctica en trasplantados pulmonares, ni en otros TOS. Recientemente, Husain et al han estudiado la eficacia y perfil de toxicidad de la profilaxis universal con voriconazol[154]. La incidencia global de AI descendió al año a un 1,5% en el grupo de voriconazol, comparándola con el 23,5% en el grupo de profilaxis dirigida. Con relación a la seguridad, en este estudio se observo un incremento (×3) de enzimas hepáticas en el 37-60% (ALT 37%, AST 45%, GGT 60%) de los pacientes que recibieron voriconazol, y que requirieron la suspensión en el 14%.

Trasplantes de páncreas

El riesgo de EFI asociado al trasplante de páncreas en solitario, trasplante simultáneo páncreas-riñón y trasplante de páncreas diferido respecto al trasplante renal suele ser superior al del trasplante hepático, al menos en lo referente a[164–166]. Dado el protagonismo periquirúrgico de *Candida* spp. en estos trasplantes y la repercusión sobre el injerto, la mayoría de los grupos suelen optar por una *profilaxis universal*, habitualmente con fluconazol. La duración de esta dependerá de la persistencia de factores de riesgo, pero es recomendable durante 1 o 2 semanas, ampliable en casos de rechazo persistente o pobre función del injerto, no normalización de la anastomosis, comorbilidad médica, laparotomías repetidas e infección concomitante (bacteriana o por CMV).

Trasplante intestinal

La utilización de profilaxis antifúngica universal es una práctica habitual en estos pacientes, si bien no existe ningún estudio que analice esta estrategia. La frecuencia estimada de EFI en estos pacientes está próxima al 60%, ocurriendo fundamentalmente en las primera 8 semanas[164], aunque hay infecciones fúngicas tardías (> 6 meses) en relación con rechazo o infección por CMV.

En ausencia de estudios específicos, la mayoría de los centros utiliza profilaxis universal con fluconazol o formulaciones lipídicas de AmB al menos durante las primeras 4 semanas, hasta la curación de la anastomosis y ausencia de rechazo.

Trasplante cardiaco

La incidencia de EFI en trasplantados cardiacos oscila en las series publicadas entre el 2 y el 15%, aunque se ha reducido considerablemente en los últimos años[167–169]. *Aspergillus* spp. es el causante de la mayoría de las infecciones y son más precoces que las infecciones por *Candida* spp. Se han descrito brotes nosocomiales en relación con la contaminación de los sistemas de ventilación y con la realización de obras cerca del hospital que seguramente han justificado las diferencias de incidencia en las distintas series. Dada la ausencia de estudios clínicos, no existe un claro acuerdo entre los diferentes grupos para la recomendación de una profilaxis antifúngica en este tipo de pacientes y la mayoría de ellos optan por aplicarla exclusivamente a pacientes de riesgo. Un estudio español reciente confirmó que la frecuencia de AI se asociaba de forma independiente con la necesidad de reintervención quirúrgica, la enfermedad por CMV, el requerimiento de hemodiálisis y la presencia de otro caso de AI en el centro en los 2 meses previos. Por el contrario, la utilización de itraconazol fue un factor protector para el desarrollo de EFI[168].

Trasplante renal

El riesgo de EFI en trasplantados renales es bajo, siendo en la mayoría de las series inferior al 3%[170,171]. El agente más común es *Candida* spp. Aunque algunas experiencias relacionan a *Candida* con pielonefritis ascendentes y obstrucciones ureterales y algunos recomiendan el tratamiento en las candidurias de repetición[164], un estudio retrospectivo mostró similar riesgo de infección ascendente secundaria a candiduria en pacientes trasplantados y no trasplantados[172]. La diabetes es el principal factor de riesgo de EFI en el trasplantado renal. No suele recomendarse ninguna pauta de profilaxis antifúngica en estos pacientes.

Recomendaciones de profilaxis

La tabla 12 recoge las recomendaciones de profilaxis según el tipo de trasplante.

Aspergilosis y otros hongos filamentosos en pacientes críticos

Importancia y estado actual del tema

Diversos estudios han documentado un aumento de la incidencia de AI en pacientes críticos sin hemopatía o neutropenia ingresados en UCI[173–175]. La incidencia de AI en pacientes ingresados en UCI varía del 0,3% hasta el 5,8%[176–179] y la infección se asocia a una mortalidad global que puede exceder el 80%, con una mortalidad atribuible del 20%[180,181]. En contraste, las infecciones invasivas producidas por otros hongos filamentosos como zigomicetos, *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp. son raras en los pacientes en UCI[182–184].

Garnacho-Montero et al[176], en un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en 73 UCI en España confirmaron el aislamiento de *Aspergillus* spp. en 36 (2%) de 1.756 pacientes, con confirmación de invasión en el 55% de aquellos. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el tratamiento con corticosteroides se identificaron mediante un análisis multivariante como los únicos factores asociados con el aislamiento de *Aspergillus* spp. La mortalidad fue del 50% en los pacientes colonizados y alcanzó el 80% en el grupo de pacientes con AI.

Un estudio retrospectivo, realizado en Bélgica documentó evidencia microbiológica o histológica de *Aspergillus* spp. en 127 (6,9%) de 1.850 pacientes durante su estancia en UCI (probada: 30, probable: 37). Un 30% tenía cáncer, en su mayoría hematológico, y un 70%, otras enfermedades de base, la mitad de ellos EPOC. La mortalidad global fue del 80%[177]. Uno de los aspectos interesantes de este estudio es la presencia en algunos pacientes de cirrosis hepática grado C de Child-Pugh como único factor de riesgo aparente de AI[177]. Otros investigadores también han descrito esta asociación[7,185]. En estos casos el diagnóstico es particularmente complejo y tardío[179]. Como se desprende de diversos estudios[6,176,177,179,186,187], el núcleo más importante de los pacientes no hematológicos con AI ingresados en UCI lo constituyen aquellos con EPOC o neumonía estructural como enfermedad de base y fundamentalmente pacientes que reciben corticoides[187].

Bulpa et al[6] recogieron los casos de 56 pacientes con EPOC y AI descritos en la literatura. Un total de 43 pacientes (77%) estaba recibiendo corticosteroides en el momento del ingreso (40 por vía sistémica y 3 inhalados). La detección de galactomanano en suero fue positiva en 12 de los 25 casos (48%) en que se estudió. Se trató a la mayoría de los pacientes con anfotericina B (n= 41) y la mortalidad fue del 95%.

Tabla 12
Profilaxis antifúngica según tipo de trasplante

Tipo de trasplante	Profilaxis recomendadas por los autores	Comentario
Hígado	Profilaxis selectiva a pacientes con factores de riesgo[a] con caspofungina (B-II), anfotericinas lipídicas (B-II), micafungina (C-III) o anidulafungina (C-III)	La duración en el estudio con caspofungina fue de 3 semanas y en los estudios con anfotericinas lipídicas es variable, entre 1 y 4 semanas (dosis acumulada: 1-5 g) Si no se analizan factores de riesgo de IFI, se recomienda profilaxis universal con fluconazol oral (3-4 semanas)
Pulmón	Profilaxis universal con anfotericinas lipídicas nebulizadas (B-II) Completar con profilaxis selectiva con voriconazol oral en los casos de colonización (pre- o postrasplante) por *Aspergillus* spp. o en rechazo crónico (B-III)	Duración de anfotericinas lipídicas nebulizadas: 6-12 meses; prolongar en casos de colonización persistente o rechazo crónico
Páncreas	Profilaxis universal con fluconazol (B-II) o anfotericina liposomal (C-III)	1o 2 semanas; prolongar en casos de rechazo persistente o pobre función del injerto, no normalización de la anastomosis, comorbilidad médica, laparotomías repetidas e infección concomitante (bacteriana o por citomegalovirus)
Intestino	Profilaxis universal con fluconazol (B-III) o anfotericina liposomal (C-III)	4 semanas, hasta curación de anastomosis y ausencia de rechazo. Prolongar si disfunción del injerto, rechazo o sospecha de fístula
Cardiaco	En ausencia de factores de riesgo: no profilaxis Si reintervención quirúrgica, enfermedad por CMV, hemodiálisis o colonización ambiental por *Aspergillus* spp., valorar administrar azoles con actividad anti-*Aspergillus* (itraconazol, voriconazol o posaconazol) o equinocandinas (C-III)	En los casos de utilización de azoles la duración recomendable es de 3 meses; prolongar a 6 meses en los casos de rechazo
Renal	No profilaxis (D-III)	

[a] Uno de los siguientes factores: diálisis, retrasplante o hepatitis fulminante, o dos o más de los siguientes factores: aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, transfusión intraoperatoria de > 40 unidades de hemoderivados, coledocoyeyunostomía en Y de Roux, > 3 cultivos de vigilancia peritrasplante positivos para *Candida* spp. (esputo, faringe, recto, drenajes, orina...), reintervención.

En un estudio realizado en pacientes ingresados en la UCI (el 90% en ventilación mecánica y solo un 38% con neutropenia), la determinación de galactomanano en el LBA tuvo una sensibilidad y especificidad para diagnóstico de AI del 88 y 87% respectivamente[188]. Los pacientes con EPOC evolucionada que requieren ingreso en UCI con frecuencia presentan distintos factores de riesgo para desarrollar AI, pero la administración de corticosteroides sistémicos, y en menor grado por vía inhalada, son los factores de riesgo más importantes[189–191].

Por otro lado, algunos autores han sugerido la posibilidad de que el estado de inmunoparálisis presente en el paciente crítico pueda ser considerado como un factor de riesgo de adquisición de infecciones oportunistas. Se han descrito casos de AI en pacientes con síndrome de disfunción orgánica de larga evolución, sin existencia de criterios clásicos de inmunodeficiencia[192,193].

Tratamiento antifúngico

El diagnóstico de certeza de AI en los pacientes críticos no neutropénicos es difícil, ya que no existe ningún signo clínico o radiológico patognomónicos y es de escasa utilidad la determinación sérica de galactomanano[11,173]. Por tanto, el inicio del tratamiento antifúngico debe realizarse de forma precoz y con frecuencia de forma empírica. Desde un punto de vista práctico, es importante tener un alto índice de sospecha y considerar la instauración inmediata de tratamiento antifúngico en los pacientes con factores de riesgo, incluidos aquellos con EPOC tratados con corticosteroides, que presentan signos de infección respiratoria que no responden a un tratamiento antibacteriano de amplio espectro, y en los que se aísla *Aspergillus* spp. en muestras respiratorias[11,173,194]. Aunque en el estudio de Herbrescht et al[32] no se hace un análisis específico de los pacientes e UCI, el tratamiento recomendado de la AI en estos pacientes es voriconazol en una dosis i.v. de 6 mg/kg/12 h seguido de 4 mg/kg/12 h a partir del segundo día. Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas del voriconazol como inhibidor del metabolismo del citocromo P-450, el potencial riesgo de su utilización i.v. en aquellos pacientes con un aclaramiento de la creatinina inferior a 50 ml/min y la conveniencia de medir los niveles séricos a fin de asegurarnos una concentración sérica en el valle superior a 1 μg/ml[20,195].

Tampoco, en el estudio *Ambiload* se hace una valoración específica en pacientes ingresados en UCI[37]. En cuanto a la utilidad de otras anfotericinas lipídicas, otros estudios no comparativos, que incluyeron principalmente pacientes refractarios o que habían desarrollado toxicidad a la AmB desoxicolato, demostraron que la eficacia de la formulación de complejo lipídico en 132 casos de AI fue del 42%[196].

Posaconazol ha mostrado eficacia como terapia de rescate en diversas EFI, en casos de intolerancia o fracaso del tratamiento previo con itraconazol o con formulaciones lipídicas de AmB[42,64]. Sin embargo, el posaconazol solo esta disponible en formulación oral, lo que limita su uso en los pacientes críticos que con frecuencia tienen alterada la capacidad de absorción de fármacos en el tracto digestivo.

En España, en la actualidad, de las 3 candinas disponibles, solo caspofungina está aprobada para el tratamiento de AI[40,197]. Con excepción de pacientes oncohematológicos[38,39,198] no hay estudios en pacientes críticos con caspofungina en primera línea. En la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de tratamiento combinado en todos los casos de AI, por lo que son necesarios ensayos clínicos, prospectivos y aleatorizados. Por el momento, la asociación de voriconazol o una formulación lipídica de AmB con caspofungina se debería reservar para los siguientes escenarios: afectación del SNC, infección pulmonar con insuficiencia respiratoria y/o imagen radiológica bilateral, extensa y cavitada, infección diseminada con criterios de sepsis grave, e inmunodepresión grave no corregible. Finalmente, en el tratamiento de los pacientes con cualquier EFI es recomendable, siempre que sea posible, suprimir o reducir el tratamiento con corticosteroides, y en los pacientes con neutropenia profunda persistente se debe considerar la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos.

Recomendaciones

Voriconazol es el tratamiento primario de elección de la AI (A-III), si bien esta recomendación, como las siguientes, se basa principalmente en la evidencia obtenida a partir de estudios realizados en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Alternativamente se puede utilizar una formulación lipídica de AmB, como la AmB-L liposómica (3-5 mg/kg/d) (A-III). No se

recomienda emplear ninguna candina en monoterapia como tratamiento primario de la AI (D-III). No hay evidencia suficiente para recomendar la utilización de tratamiento antifúngico combinado en primera línea. Se puede considerar la administración de tratamiento combinado en caso de afectación del SNC y en los pacientes graves con infección diseminada, aunque no existen evidencias actualmente que permitan recomendar una asociación de antifúngicos concreta (C-III). Siempre que sea posible se debe suprimir o reducir el tratamiento con corticosteroides. En los pacientes con neutropenia persistente se debe considerar la administración de factor estimulante de las colonias de granulocitos.

Aspergilosis y otros hongos filamentosos en pediatría

Revisión global y estado del arte

Hongos filamentosos patógenos en población pediátrica

El impacto de una EFI en los niños puede ser devastador, mostrando una alta tasa de morbilidad y mortalidad[3]. *Aspergillus* es el segundo patógeno fúngico más frecuentemente aislado en las EFI de esta población[4] y el primero entre los hongos filamentosos, siendo con mucho *Aspergillus fumigatus* la especie más comúnmente implicada al causar el 80-90% de los casos de AI, especialmente en los más inmunocomprometidos. *Aspergillus flavus* es también aislado con cierta frecuencia[199], especialmente en formas de presentación rinosinusal u otomastoidea, mientras que otras especies de *Aspergillus* se encuentran relacionadas con factores ambientales o la presión selectiva de los antifúngicos, como *Aspergillus terreus*, o con las deficiencias inmunitarias principales del huésped. Así, *Aspergillus nidulans* es encontrado casi exclusivamente en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC)[200], La incidencia de AI y otros hongos filamentosos en oncohematología pediátrica se ha incrementado en la última década, con una incidencia acumulada del 1,96% y una mortalidad relacionada del 55%[201–203].

Huéspedes con factores de riesgo

Los pacientes pediátricos con riesgo más elevado para padecer una EFI incluyen el grupo de neonatos prematuros, los niños en situación crítica bajo cuidados intensivos, los receptores de TOS, los sometidos aTPH, con neoplasias hematológicas y los que padecen inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Los enfermos pediátricos que han recibido un TPH y los que sufren una leucemia aguda o EGC son la principal población en riesgo de AI. La neutropenia prolongada y profunda (con recuento de neutrófilos $< 500/mm^3$, durante > 10 días) es considerada el principal factor de riesgo para la AI, así como para otros hongos filamentosos[204,205]. La quimioterapia previa, la administración de corticoides a altas dosis y de antibióticos de amplio espectro son factores de riesgo adicionales[206]. Otros agentes inmunosupresores específicos, como análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales, ciclosporina o tacrolimus, también son importantes factores de riesgo añadido[207].

La AI es menos frecuente que la candidiasis invasiva en la edad neonatal y suele manifestarse como enfermedad cutánea primaria. No suele haber neutropenia en los casos de AI neonatal, constituyendo los principales factores de riesgo la prematuridad, el muy bajo peso al nacer, el uso de corticoides, la hospitalización prolongada y los traumatismos cutaneomucosos[199].

A diferencia de los adultos, las EFI ocurren de forma particular en la población pediátrica con inmunodeficiencias primarias, que incluyen la EGC, la inmunodeficiencia combinada severa, la candidiasis mucocutánea crónica, el síndrome de hiper-IgE, la deficiencia de mieloperoxidasa, el déficit de adhesión leucocitaria, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de hiperIgM, la inmunodeficiencia variable común y las neutropenias congénitas.

Gracias al advenimiento del tratamiento antirretroviral de gran actividad, la frecuencia y gravedad de las principales EFI ha cambiado favorablemente en los pacientes con infección por VIH[204,208–211]. En los pacientes pediátricos receptores de TOS o de TPH, aunque la EFI más frecuente es la candidiasis invasiva y la candidemia, la AI es la principal causa de muerte[204]. Los factores relacionados con un mayor riesgo de AI incluyen la infusión de precursores hematopoyéticos con selección CD34+ o con depleción de linfocitos T, la administración de corticoides, el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa como infliximab, la neutropenia, la linfopenia, la EICH y la enfermedad por CMV[204]. La incidencia de AI en el periodo postrasplante alogénico se ha incrementado de un 5,7% a un 11,2%, estableciéndose unas tasas de supervivencia de las más bajas, en torno al 20-30%[212]. Entre los receptores de TOS, son los trasplantados de pulmón los que poseen un riesgo más alto de AI, localizándose la infección principalmente en los pulmones y en el lugar de la anastomosis bronquial[204,213].

Mucho menos conocida en la población pediátrica es la epidemiología y el perfil clínico de otras EFI por hongos filamentosos diferentes a *Aspergillus*, como es el caso de las zigomicosis[214,215], las escedosporiasis[216] y las fusariosis[70]. A diferencia de la zigomicosis del adulto, en el neonato predominan las formas gastrointestinales y cutáneas. La prematuridad fue el principal factor subyacente entre los 59 casos de zigomicosis neonatal (< 1 mes) revisados en una serie reciente[214], en comparación con los factores de riesgo habituales encontrados en pacientes pediátricos de mayor edad (1 mes a 18 años), tales como: neutropenia, neoplasias, TPH, diabetes mellitus y cetoacidosis. La mortalidad es mayor en las formas diseminadas (65-70%), que muestran peor pronóstico, y menor en las formas cutáneas superficiales (15%)[215,217].

Consideraciones generales del tratamiento antifúngico en pediatría

El número de estudios clínicos bien controlados en el tratamiento de infecciones por hongos filamentosos en pediatría es reducido. Se dispone de guías para algunas EFI en los adultos que comentan el tratamiento de estas infecciones en niños. Sobre la base de estas recomendaciones, la epidemiología de las EFI en niños y los datos farmacocinéticos pediátricos actualmente disponibles, se pueden hacer algunas consideraciones y sugerencias en el tratamiento de las EFI por hongos filamentosos en pediatría. Los niños, especialmente los neonatos, toleran mejor que los adultos la AmB convencional (deoxicolato), y la elección entre esta (allí donde aún se distribuye) y las formulaciones lipídicas disponibles en nuestro medio (complejo lipídico o liposomal) depende de la edad del paciente y de la tolerancia de la infusión inicial. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son preferidas en niños más mayores y cuando es previsible un periodo prolongado de tratamiento.

La cinética del metabolismo de voriconazol es lineal en los niños, a diferencia del adulto, precisándose dosis más altas en niños para conseguir niveles terapéuticos, si bien los niveles plasmáticos son muy variables. Recientes evidencias sugieren que la biodisponibilidad del voriconazol administrado por vía oral se sitúa entre el 45 y el 81% en pacientes menores a 12 años, lo cual se aleja mucho del 96% estimado en adultos[218]. Los datos actuales sobre el uso de posaconazol y otros nuevos azoles en niños menores de 13 años de edad son limitados, pero parecen indicar que la farmacodinamia y el perfil de toxicidad son bastante similares a los observados en adultos[219].

Entre las tres candinas disponibles, solo caspofungina está aceptada para el tratamiento de aspergilosis, aunque hay también datos con micafungina. Existen datos relevantes sobre el uso de la caspofungina en niños menores de 3 meses de edad, y su tolerancia y eficacia parecen muy similares a la de los adultos cuando se dosifica ajustada a la superficie del área corporal del niño[220–222].

Tabla 13
Resumen y conclusiones del tratamiento frente a hongos filamentosos en pediatría

Antifúngico	Vía	Grupo edad autorizado	Dosis neonatos (< 1 mes)	Dosis infantil (1 mes-16 años)	Indicaciones en IFI por hongos filamentosos	Comentarios
AmB-d	i.v.	Neonatos	0,5-1 mg/kg/d	1-1,5 mg/kg/d	Tratamiento primera línea (AI, zigomicoosis)	Nefrotoxicidad y reacciones infusionales
- AmB-L - AmB-CL	i.v.	Niños (sin rango de edad específico)	AmB-L: 1-5 mg/kg/d	AmB-L: 3-5 mg/kg/d AmB-CL: 5 mg/kg/d	Tratamiento primera línea si: desabastecimiento de AmB-d, ClCreat < 50 ml/min/1,73m^2, o fármacos nefrotóxicos Tratamiento segunda línea si: intolerancia o refractariedad a AmB-d	AmB-L es la formulación asociada con menos reacciones infusionales
Itraconazol	i.v. v.o.	Niños	ND	2,5-5 mg/kg/12 h	Tratamiento primera línea en AI	Mala absorción v.o.; interacción con otros fármacos; recomendable medir niveles; formulación i.v.. ajustar si insuficiencia renal
Voriconazol	i.v. v.o.	Niños (> 2 años)	ND	i.v.: 7 mg/kg/12 h v.o.: 200 mg/12 h Si > 12 años, i.v.: 6 mg/kg/12 h seguido de 4 mg/kg/12 h o v.o.: 200 mg/12 h (400 mg si > 40 kg), seguido de 100 mg/12 h (200 mg/12 h si > 40 kg)	Tratamiento primera línea AI y otros mohos *(Fusarium*, *Scedosporium)*; no actividad sobre zigomicetos	Buena absorción v.o., recomendable medir niveles Interacción con otros fármacos; formulación i.v. debe ajustarse si insuficiencia renal (ciclodextrina)
Posaconazol	v.o.	ND	ND (> 13 años de edad)	Si > 40 kg: 400 mg/12 h (1.^{er} día), seguido de 200-300 mg/12 h Si < 40 kg: 200 mg/12 h (1.^{er} día), seguido de 100-150 mg/12 h	Tratamiento de rescate de AI e IFI por otros hongos filamentosos, incluyendo zigomicosis, por refractariedad o intolerancia	Absorción irregular, comidas grasas No datos en neonatos ni población pediátrica más joven; medir niveles; interacción con otros fármacos
Caspofungina	i.v.	Neonatos Niños	25 mg/m^2/d	70 mg/m^2 en día 1°, seguido de 50 mg/m^2/d (dosis máxima, 70 mg/d)	Tratamiento de rescate de AI por fracaso o intolerancia	Interacciones con otros fármacos

AmB-CL: anfotericina B en complejo lipídico; AmB-d: anfotericina B deoxicolato; AmB-L: anfotericina B liposomal; AI: aspergilosis invasiva; IFI: infección fúngica invasiva; i.v.: vía de administración intravenosa; ND: no disponible; v.o.: vía oral de administración.

Aunque no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados comparando antifúngicos en pediatría para la AI, los estudios abiertos prospectivos han mostrado tasas de respuesta con voriconazol en el tratamiento de casos pediátricos[223] similares a las de los adultos tratados con voriconazol o AmB-L[32,37].

En un estudio multicéntrico, no comparativo, que evaluó la eficacia de caspofungina en 49 niños con EFI, entre los que se encontraban 10 casos de aspergilosis probada o probable (con refractariedad o intolerancia a voriconazol, itraconazol o anfotericinas lipídicas) se confirmó una respuesta completa o parcial en el 50% de los niños, con ausencia de efectos secundarios que obligaran a la suspensión[224]. Otro estudio multicéntrico, prospectivo y abierto utilizó anfotericina B en complejo lipídico en un gran número de niños oncohematológicos o TOS que habían desarrollado EFI. En los 69 casos de AI, se obtuvo una respuesta completa en el 9% y mejoría en el 30%. No se observaron incrementos significativos de los niveles séricos de creatinina, excepto en los niños mayores de 12 años[225].

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que compara AmB-L y caspofungina como tratamiento empírico (ratio 1:2) en niños de 2 a 17 años con neutropenia febril prolongada[226]. El diseño de este estudio fue similar al de Walsh et al, realizado en adultos[55]. Se incluyeron 84 niños y el objetivo primario combinado del estudio se consiguió de forma favorable en 46,4% para caspofungina y 32% para AmB-L. El análisis de seguridad también demostró similitud (no inferioridad) entre los dos brazos.

Aunque no se dispone de ensayos controlados aleatorizados, las formulaciones de AmB son consideradas el tratamiento principal de las zigomicosis pediátricas basándose en los estudios de sensibilidad *in vitro* y en la comunicación de series de casos más o menos amplias. En entornos con alta frecuencia de zigomicosis, voriconazol no sería una elección apropiada como terapia precoz o anticipada[216]. Sin embargo, voriconazol es recomendado en el tratamiento de la AI con afectación cerebral basándose en datos preclínicos, en su buena penetración en el LCR y en limitados estudios clínicos. Aunque posaconazol es actualmente la única alternativa en el tratamiento de las zigomicosis, solo disponemos de dosis estandarizadas en pacientes con edades superiores a 13 años, aunque se ha utilizado en casos aislados por debajo de esta edad. En una breve serie de 8 niños con EGC y AI o EFI por otros hongos filamentosos que presentaron fracaso o intolerancia a la terapia antifúngica inicial, el tratamiento de rescate con posaconazol fue efectivo y seguro en la mayoría, conduciendo hacia respuestas completas en 7 pacientes[227].

Los azoles como voriconazol y posaconazol tienen un importante papel en el caso de las infecciones por *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp., pese a los datos limitados y los estudios no controlados[223]. La frecuente expresión de resistencia a múltiples antifúngicos por algunas especies de estos dos géneros hace necesario el uso de tratamientos combinados con dos o más fármacos (voriconazol y AmB, voriconazol y terbinafina)[70,216].

Recomendaciones terapéuticas en población pediátrica

En la tabla 13 se resumen las características farmacológicas, espectro de actividad, propiedades e indicaciones de los principales agentes antifúngicos disponibles para el tratamiento de las EFI por hongos filamentosos en pacientes pediátricos, haciendo especial mención al manejo de la AI. Existen excelentes revisiones en la literatura durante los últimos tiempos con relación a los fármacos antifúngicos utilizados en Pediatría[228,229].

Recomendaciones de tratamiento de la aspergilosis invasiva y otros hongos filamentosos en población pediátrica

El tratamiento antifúngico de la AI, y de otras EFI por hongos filamentosos debe ser iniciado de forma precoz según sospecha clínica, en espera de completar el estudio diagnóstico [A-I].

Los criterios de selección de uno u otro agente antifúngico incluyen la edad del paciente, la alteración funcional de órganos, el uso de medicaciones concomitantes, el tipo de estrategia o de tratamiento antifúngico previo y la epidemiología local [B-III].

Las opciones para tratamiento en primera línea de AI incluyen voriconazol [A-III], AmB deoxicolato [B-III] y las formulaciones lipídicas deAmB [A-III]. Si existen problemas de abastecimiento de AmB deoxicolato, o en presencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min/1,73m^2), o en combinación con fármacos nefrotóxicos, es recomendable el uso de AmB en formulación lipídica [B-III]. Aunque no hay datos en niños, los datos en adultos confirman una mejor tolerancia de AmB-L respecto a la AmB en complejo lipídico.

Se recomienda AmB como primera opción en los casos de aspergilosis neonatal [B-III] y voriconazol en el tratamiento de AI en niños con 2 o más años de edad [A-III]. Las alternativas terapéuticas son AmB en complejo lipídico [B-III], caspofungina [B-III], itraconazol [C-III] y posaconazol [C-III]. No existen datos del uso de itraconazol y posaconazol en neonatos. Dado que la experiencia con caspofungina en niños menores de 3 meses (a dosis de 25 mg/m^2/d) es limitada, se recomienda su uso con precaución en esta población.

La combinación de antifúngicos estaría solo indicada en el tratamiento de rescate para pacientes con AI claramente progresiva o con amenaza vital [C-III].

Debe subrayarse que las especies de *A. terreus* poseen una resistencia intrínseca a la anfotericina B, por lo que deben usarse voriconazol [B-III] o caspofungina [B-III] en este contexto.

De forma similar a los adultos, las intervenciones quirúrgicas coadyuvantes pueden ser necesarias en infecciones de piel y tejidos blandos, rinosinusales, torácicas (para impedir la erosión de arterias pulmonares) osteoarticulares y en lesiones cerebrales y broncopulmonares que sean accesibles y operables [B-II].

El empleo de factores estimuladores de colonias (G-CSF, GM-CSF) estaría indicado en pacientes con neutropenia profunda y prolongada, y la disminución, interrupción o reemplazamiento de los corticoides u otras terapias inmunosupresoras se considera una actitud esencial en el paciente trasplantado o inmunosuprimido farmacológicamente.

Por último, la duración del tratamiento de la AI debe ser individualizada según la presencia o no de enfermedad diseminada y el grado de inmunosupresión, y determinada por los parámetros de respuesta clínica, radiológica y microbiológica. La estabilización clínica y radiológica, y el poder alcanzar al menos los criterios definidos de una respuesta parcial de la AI al tratamiento antifúngico, permitirían que se pudiera realizar el paso secuencial hacia una terapia de consolidación por vía oral. El mantenimiento durante al menos 6-12 meses es recomendable en la AI con el fin de evitar recurrencias tardías.

Las formulaciones lipídicas de AmB son consideradas el tratamiento principal de las zigomicosis pediátricas basándose en los estudios de sensibilidad *in vitro* y en la comunicación de series de casos más o menos amplias [A-III]. La alternativa en estos casos sería posaconazol [C-III], aunque la experiencia en pediatría es anecdótica.

Conflicto de intereses

En los últimos cinco años, JF ha recibido fondos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y ha recibido honorarios por ponencias, capítulos y viajes de Pfizer, Gilead, Merck, y Astellas Pharma. MS ha recibido en el último año honorarios por la participación en reuniones, asesorías y conferencias organizadas o patrocinadas por los Laboratorios Pfizer, MSD, Astellas Pharma, Novartis y Gilead Science. R. De C ha recibido honorarios por su participación en symposium organizados por Pfizer, Merck Sharp & Dohme (MSD), Schering-Plough, Astellas y Gilead Science, y ha participado en comités de asesoramiento sobre antifúngicos organizados por MSD, Schering-Plough, Pfizer, Astellas y Gilead. CC ha recibido honorarios no educacionales de Pfizer; Ponente, Charlas, Capítulos libros: Pfizer, MSD, Gilead, Novartis, Roche; y ha recibido financiación de viajes de Pfizer, MSD, Gilead, Novartis. MB ha realizado ponencias para Pfizer, Astellas, Gilead, MSD, Brahms, Astra Zeneca, Lilly y posee una beca del Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad y Consumo. JTR ha recibido fondos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y de la Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE); ha recibido honorarios por ponencias, capítulos, viajes y asesoramiento de Pfizer, Gilead, Janssen-Cilag, Abbott, Bristol-Myers-Squibb y Astellas Pharma. JTC ha recibido fondos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y de la Junta de Andalucia; ha recibido honorarios por ponencias, capítulos y viajes de Pfizer, Gilead, Merck, y Astellas Pharma; ha participado en comités de asesoramiento sobre antifúngicos organizados por MSD, Schering-Plough, Pfizer, Astellas y Gilead; forma parte como investigador de la Red Española de Investigación en Patologia Infecciosa (REIPI) financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa» FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008). JMA ha recibido fondos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria y de la Fundación de Investigación Mutua Madrileña, ha recibido honorarios por ponencias de Pfizer, Gilead Sciences, Merck, y Astellas Pharma y Schering Plough. MCE ha recibido fondos de investigación de Astellas Pharma, bioMerieux, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, Schering Plough, Soria Melguizo SA, la Unión Europea, el programa ALBAN, la agencia española para la cooperación internacional, el Ministerio de Educación y cultura, el Instituto de Salud Carlos III la Fundación Ramon Areces, la Mutua Madrileña; ha sido asesor/consultor de the Panamerican Health Organization, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Pfizer, and Schering Plough. Ha recibido honorarios por ponencias de Gilead Sciences, Merck, Pfizer, Astellas Pharma y Schering Plough. Otros autores no declaran tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Los miembros del Grupo de Estudio de Micología de la SEIMC (GEMICOMED) que han participado como *comité de consenso* de las recomendaciones son los siguientes: Benito Almirante (Hospital Universitario de Vall d'Hebrón, Barcelona) Francisco Álvarez-Lerma (Hospital Universitario del Mar, Barcelona), Josefina Ayats (Hospital Universitario de Bellvitge), Julio García-Rodríguez (Hospital Universitario La Paz), Josep Guarro (Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, IISPV, Universitat Rovira i Virgili), Jesús Guinea (Hospital General Universitario Gregorio Marañón y CIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES CD06/06/0058), Cristóbal León (Hospital Universitario de Valme, Sevilla), María J. Linares

(Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba), Luís Madero (Hospital del Niño Jesús, Madrid), Pilar Martín-Dávila (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), Estrella Martín-Mazuelos (Hospital Universitario de Valme), Jose Mensa (Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona), Asunción Moreno (Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona), Patricia Muñoz (Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Javier Pemán (Hospital Universitario La Fe), José Pontón (Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco), Guillermo Quindós (Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco), Juan L. Rodríguez-Tudela (Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III), Montserrat Rovira (Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona), Isabel Ruiz-Camps (Hospital Universitario de Vall d'Hebron, Barcelona), Jesús Ruiz-Contreras (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Fernando Sánchez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), y Lourdes Vázquez (Hospital Clínico Universitario, Salamanca).

Bibliografía

1. Richardson M, Lass-Florl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect. 2008;14 Suppl 4:5–24.
2. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. Blood. 2002;100:4358–66.
3. Dornbusch HJ, Manzoni P, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:734–7.
4. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. Pediatrics. 2006;117:e711–6.
5. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. Clin Infect Dis. 2005;41:52–9.
6. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007;30:782–800.
7. Lipke AB, Mihas AA. Non-decompensated cirrhosis as a risk factor for invasive aspergillosis: a case report and review of the immune dysfunction of cirrhosis. Am J Med Sci. 2007;334:314–6.
8. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. Clin Microbiol Infect. 2006;12:1060–76.
9. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. Mayo Clin Proc. 2008;83:181–94.
10. De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. Surg Infect (Larchmt). 2006;7 Suppl 2:S93–6.
11. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. Intensive Care Med. 2007;33:1694–703.
12. Gavalda J, Ruiz I. Guidelines for the treatment of infection due to *Aspergillus* spp. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:571–8.
13. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46:327–60.
14. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. Bone Marrow Transplant. 2010 [Epub ahead of print].
15. Network NCC. Prevention and treatment of cancer-related infection. NCCN V.2.2009. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2009 [consultado 2009]. Disponible en: http://www.oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/infections-NCCN.pdf.
16. Mensa J, De la Camara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia. Med Clin (Barc). 2009;132:507–21.
17. De la Camara R, Mensa J, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Antifungal prophylaxis in oncohematologic patients: Literature review and recommendations. Med Clin (Barc). 2010;134:222–33.
18. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356:348–59.
19. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007;356:335–47.
20. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:24–34.
21. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. J Clin Oncol. 2003;21:4615–26.
22. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection (IFI) after allo hematopoietic cell transplantation (HCT). Blood. 2010;116:5111–8.
23. Marks DI KC, Pagliuca A, Ribaud P, Solano C, Heussel CP, Cook G, et al. Voriconazole (VOR) vs itraconazole (ITR) for primary prophylaxis of invasive fungal infection (IFI) in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients. San Francisco. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2009;M-1249a.
24. Mattiuzzi G AG, Kantarjian H, Verstovsek S, Cabanillas M, Faderl S, Cooper T, et al. Intravenous voriconazole (IV-VORI) prevents invasive fungal infections (IFI) in patients (pts) with acute myelogenous leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). Blood. 2011; 104 (Abstract 885).
25. Vehreschild JJ, Bohme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). J Infect. 2007;55:445–9.
26. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:143–7.
27. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2004;39:1407–16.
28. Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Thiel E, et al. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. Ann Oncol. 2006;17:1306–12.
29. Falagas ME, Vardakas KZ. Liposomal amphotericin B as antifungal prophylaxis in bone marrow transplant patients. Am J Hematol. 2006;81:299–300.
30. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2008;46:1401–8.
31. Ruiz I, Rovira M, Vázquez L, Martino R, De la Cámara R, Sanz MA, et al. Nebulized liposomal amphotericin B (L-AmB) as antifungal prophylaxis for high-risk hematological patients. San Francisco. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2009;M-1047.
32. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett 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.
33. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002;34:7–14.
34. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis. 2008;46:201–11.
35. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA, Husni RN, Torres HA, Afif C, et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. Cancer. 2008;112:1282–7.
36. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3487–96.
37. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007;44:1289–97.
38. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. J Antimicrob Chemother. 2009;64:1274–81.
39. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. Bone Marrow Transplant. 2010;45:1227–33.
40. Maertens J, Raad I, Petrikkos 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.
41. Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. Acta Haematol. 2003;109:111–8.
42. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis. 2007;44:2–12.
43. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdiere M, Denning DW, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. Transpl Infect Dis. 2009;11:89–93.
44. Ostrosky-Zeichner L. Combination antifungal therapy: a critical review of the evidence. Clin Microbiol Infect. 2008;14 Suppl 4:65–70.

45. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ullmann AJ, Ebrahimi R, Herbrecht R. Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin B. J Antimicrob Chemother. 2010;65: 114–7.
46. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24:3187–205.
47. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer. 2006;42:2433–53.
48. Network NCC. Myeloid Growth Factors. NCCN V.1.2010. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2010 [consultado 2010]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
49. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med. 1982;72:101–11.
50. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med. 1989;86:668–72.
51. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med. 1999;340:671–764.
52. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis. 2000;31:1155–63.
53. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarer AP, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2001;135:412–22.
54. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med. 2002;346:225–34.
55. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med. 2004;351:1391–402.
56. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis. 2005;41:1242–50.
57. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 2009;48: 1042–51.
58. Cuenca-Estrella M, Meije Y, Díaz-Pedroche C, Gómez-López A, Buitrago MJ, Bernal-Martínez L, et al. Value of serial quantification of fungal DNA by a real-time PCR-based technique for early diagnosis of invasive Aspergillosis in patients with febrile neutropenia. J Clin Microbiol. 2009;47: 379–84.
59. Cornely OA, Bohme A, Reichert D, Reuter S, Maschmeyer G, Maertens J, et al. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. J Antimicrob Chemother. 2008;61:939–46.
60. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. Haematologica. 2010;95:1762–8.
61. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Mechinaud F, Morineau N, Mahe B, et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. Clin Infect Dis. 2005;40:e35–7.
62. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis. 2008;47:503–9.
63. Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. Clin Infect Dis. 2006;42:e61–5.
64. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:126–33.
65. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards Jr J, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Clin Infect Dis. 2008;47:364–71.
66. Spellberg B, Andes D, Perez M, Anglim A, Bonilla H, Mathisen GE, et al. Safety and outcomes of open-label deferasirox iron chelation therapy for mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:1225–3122.
67. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards Jr J, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. Clin Infect Dis. 2009;48:1743–51.
68. 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.
69. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. Clin Infect Dis. 2006;42:1398–403.
70. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2007;20:695–704.
71. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 1998;26:781–803, quiz 4–5.
72. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357:2601–14.
73. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. Infect Dis Clin North Am. 2010;24:273–83.
74. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, de Vicente E, Nuno J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2002;8:1065–70.
75. Gangneux JP, Camus C, Philippe B. Epidemiology of and risk factors for invasive aspergillosis in nonneutropenic patients. Rev Mal Respir. 2008;25:139–53.
76. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, Cervera C, Moreno A, Gavalda J, et al. Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. Transpl Infect Dis. 2010;12:397–405.
77. Kauffman CA. Fungal infections. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:35–40.
78. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. Med Mycol. 2009;47 Suppl 1:S271–81.
79. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. Expert Opin Pharmacother. 2006;7:297–305.
80. Maschmeyer G, Calandra T, Singh N, Wiley J, Perfect J. Invasive mould infections: a multi-disciplinary update. Med Mycol. 2009;47:571–83.
81. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. Med Mycol. 2005;43 Suppl 1:S49–58.
82. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2010;12:220–9.
83. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 2010;50:1101–11.
84. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine (Baltimore). 1999;78:123–38.
85. 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.
86. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal infections in transplant and oncology patients. Infect Dis Clin North Am. 2010;24:439–59.
87. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol. 2007;45:305–20.
88. Singh N. Invasive aspergillosis in organ transplant recipients: new issues in epidemiologic characteristics, diagnosis, and management. Med Mycol. 2005;43 Suppl 1:S267–70.
89. Singh N, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 4:S180–91.
90. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Late-onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients in the current era. Med Mycol. 2006;44:445–9.
91. White DA. Aspergillus pulmonary infections in transplant recipients. Clin Chest Med. 2005;26:661–74, vii.
92. Husain S, Alexander BD, Munoz P, Avery RK, Houston S, Pruett T, et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. Clin Infect Dis. 2003;37: 221–9.
93. Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. Liver Transpl. 2007;13:566–70.
94. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, Barcena R, de Vicente E, Honrubia A, et al. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. J Antimicrob Chemother. 2003;52:813–9.
95. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. Transplantation. 2001;71:910–3.
96. Heinz WJ, Einsele H. Caspofungin for treatment of invasive aspergillus infections. Mycoses. 2008;51 Suppl 1:47–57.
97. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. Transplantation. 2006;81:320–6.
98. Singh N, Pruett TL, Houston S, Munoz P, Cacciarelli TV, Wagener MM, et al. Invasive aspergillosis in the recipients of liver retransplantation. Liver Transpl. 2006;12:1205–59.

99. Gavalda J, Roman A. Infection in lung transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:639–49, quiz 50.
100. Grossi P, Farina C, Fiocchi R, Dalla Gasperina D. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic Organ Transplant Recipients. Transplantation. 2000;70:112–6.
101. Marino E, Gallagher JC. Prophylactic antifungal agents used after lung transplantation. Ann Pharmacother. 2010;44:546–56.
102. Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, Maestre J, Morell F. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors. J Heart Lung Transplant. 2001;20:1274–81.
103. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2005;18:44–69.
104. Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, Juni BA, Dosland BM, Edin-Stibbe C, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. Chest. 1997;112:1160–4.
105. Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. Chest. 2003;123:800–8.
106. Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, Arroliga A, Stillwell PC, Avery RK, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. Clin Infect Dis. 1998;26:753–5.
107. Linden PK, Coley K, Fontes P, Fung JJ, Kusne S. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. Clin Infect Dis. 2003;37:17–25.
108. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2005;40 Suppl 6:S392–400.
109. Kleinberg M. Aspergillosis in the CLEAR outcomes trial: working toward a real-world clinical perspective. Med Mycol. 2005;43 Suppl 1:S289–94.
110. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2002;34:563–71.
111. Fortun J, Martin-Davila P, Sanchez MA, Pintado V, Alvarez ME, Sanchez-Sousa A, et al. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:408–13.
112. Wieland T, Liebold A, Jagiello M, Retzl G, Birnbaum DE. Superiority of voriconazole over amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005;24:102–4.
113. Baden LR, Katz JT, Fishman JA, Koziol C, DelVecchio A, Doran M, et al. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. Transplantation. 2003;76:1632–7.
114. Veroux M, Corona D, Gagliano M, Sorbello M, Macarone M, Cutuli M, et al. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2007;39:1838–40.
115. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood. 2005;106:2641–5.
116. Groetzner J, Kaczmarek I, Wittwer T, Strauch J, Meiser B, Wahlers T, et al. Caspofungin as first-line therapy for the treatment of invasive aspergillosis after thoracic organ transplantation. J Heart Lung Transplant. 2008;27:1–6.
117. Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. BMC Infect Dis. 2010;10:182.
118. Winkler M, Pratschke J, Schulz U, Zheng S, Zhang M, Li W, et al. Caspofungin for post solid organ transplant invasive fungal disease: results of a retrospective observational study. Transpl Infect Dis. 2010;12:230–7.
119. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. J Infect. 2006;53:337–439.
120. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. Eur J Pediatr. 2007;166:1099–117.
121. Alexander BD, Perfect JR, Daly JS, Restrepo A, Tobon AM, Patino H, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant. Transplantation. 2008;86:791–6.
122. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. Pharmacotherapy. 2006;26:1730–44.
123. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:325–34.
124. Mathis AS, Shah NK, Friedman GS. Combined use of sirolimus and voriconazole in renal transplantation: a report of two cases. Transplant Proc. 2004;36:2708–9.
125. Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. Transpl Infect Dis. 2002;4:25–30.
126. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. Clin Infect Dis. 2006;42:1171–8.
127. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Isla G, Gomez-Lopez A, Alcazar-Fuoli L, Buitrago MJ. Incidence of zygomycosis in transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2009;15 Suppl 5:37–40.
128. Sole A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. Curr Opin Pulm Med. 2009;15:243–53.
129. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. J Infect Dis. 2009;200:1002–11.
130. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. Am J Transplant. 2006;6:2365–74.
131. Stelzmueller I, Lass-Floerl C, Geltner C, Graziadei I, Schneeberger S, Antretter H, et al. Zygomycosis and other rare filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. Transpl Int. 2008;21:534–46.
132. Cooke DT, Pagani FD, Kaul DR, Cooke KR, Lau CL, Riddell JT. Successful treatment of pulmonary zygomycosis in two transplant recipients with liposomal amphotericin B and partial surgical resection followed by posaconazole. Mycoses. 2010;53:163–7.
133. Sun HY, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era. Am J Transplant. 2009;9:2166–71.
134. Sun HY, Forrest G, Gupta KL, Aguado JM, Lortholary O, Julia MB, et al. Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients. Transplantation. 2010;90:85–92.
135. Gibbs WJ, Drew RH, Perfect JR. Liposomal amphotericin B: clinical experience and perspectives. Expert Rev Anti Infect Ther. 2005;3:167–81.
136. Reed C, Ibrahim A, Edwards Jr JE, Walot I, Spellberg B. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3968–9.
137. Ibrahim AS, Edwards Jr JE, Fu Y, Spellberg B. Deferiprone iron chelation as a novel therapy for experimental mucormycosis. J Antimicrob Chemother. 2006;58:1070–3.
138. Spellberg B, Fu Y, Edwards Jr JE, Ibrahim AS. Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:830–2.
139. Gonzalez CE, Couriel DR, Walsh TJ. Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient: successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor. Clin Infect Dis. 1997;24:192–6.
140. Gil-Lamaignere C, Simitsopoulou M, Roilides E, Maloukou A, Winn RM, Walsh TJ. Interferon- gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important zygomycetes. J Infect Dis. 2005;191:1180–7.
141. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:1743–50.
142. Rodriguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, De Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of Scedosporium prolificans infection, a review of 162 cases. Med Mycol. 2009;47:359–70.
143. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer Barbera C, Len O, et al. Recommendations of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the prevention of invasive fungal infection due to filamentous fungi. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28, 172 e1–e21.
144. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503–35.
145. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2006;12:850–8.
146. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD004291.
147. Singh N. Antifungal prophylaxis in solid-organ transplant recipients: considerations for clinical trial design. Clin Infect Dis. 2004;39 Suppl 4:S200–6.
148. Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. Am J Transplant. 2006;6:386–91.
149. San Juan R, Torre-Cisneros J, Ramos A, Llinares P, Cordero E, Fortún J, et al. Role of prophylaxis with fluconazole in the prevention of early invasive fungal infection (IFI) in low risk liver transplant recipients (ITR): Data from the RESITRA-REIPI Prospective Multicenter Cohort ICCAC. 2009;Abstract K-981.
150. Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JG, et al. Targeted prophylaxis with amphotericin B lipid complex in liver transplantation. Liver Transpl. 2000;6:588–95.
151. Castroagudin JF, Ponton C, Bustamante M, Otero E, Martinez J, Tome S, et al. Prospective interventional study to evaluate the efficacy and safety of liposomal amphotericin B as prophylaxis of fungal infections in high-risk liver transplant recipients. Transplant Proc. 2005;37:3965–7.
152. Reed A, Herndon JB, Ersoz N, Fujikawa T, Schain D, Lipori P, et al. Effect of prophylaxis on fungal infection and costs for high-risk liver transplant recipients. Liver Transpl. 2007;13:1743–50.
153. Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, Daly J, Rabkin J, Kauffman CA, et al. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2009;11:40–8.
154. Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. Am J Transplant. 2006;6:3008–16.

155. Cadena J, Levine DJ, Angel LF, Maxwell PR, Brady R, Sanchez JF, et al. Antifungal prophylaxis with voriconazole or itraconazole in lung transplant recipients: hepatotoxicity and effectiveness. Am J Transplant. 2009;9:2085–91.
156. Fortun J, Martin-Davila P, Montejo M, Munoz P, Cisneros JM, Ramos A, et al. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. Transplantation. 2009;87:424–35.
157. Husain S, Zaldonis D, Kusne S, Kwak EJ, Paterson DL, McCurry KR. Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation. Transpl Infect Dis. 2006;8:213–8.
158. Calvo V, Borro JM, Morales P, Morcillo A, Vicente R, Tarrazona V, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. Chest. 1999;115:1301–4.
159. Gavalda J, Martin MT, Lopez P, Gomis X, Ramirez JL, Rodriguez D, et al. Efficacy of nebulized liposomal amphotericin B in treatment of experimental pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49: 3028–30.
160. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection prevention in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010;29:523–30.
161. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, Tapson VF, Davis RD, McConnell RR, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. Transplantation. 2001;72:545–8.
162. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin Jr DK, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. Transplantation. 2004;77:232–7.
163. Borro JM, Sole A, De la Torre M, Pastor A, Fernandez R, Saura A, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. Transplant Proc. 2008;40:3090–3.
164. Fungal infections. Am J Transplant. 2004;4 Suppl 10:110–34.
165. Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. Clin Infect Dis. 1995;20: 514–20.
166. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc. 2005;37:3560–3.
167. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. Clin Infect Dis. 2001;33:629–40.
168. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E, Palomo J, Yanez JF, Dominguez MJ, et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. Am J Transplant. 2004;4:636–43.
169. Gurgui M, Muñoz P. Infection in heart transplantation. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:587–97, quiz 98.
170. Garrido RS, Aguado JM, Diaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. Transplantation. 2006;82:1457–62.
171. Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. Transpl Int. 2007;20:993–1015.
172. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. Clin Infect Dis. 2005;40:1413–21.
173. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2007;45:205–16.
174. Denning DW. Aspergillosis in "nonimmunocompromised" critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:580–1.
175. Anaissie EJ. A bad bug takes on a new role as a cause of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1–2.
176. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, Leon C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. Crit Care. 2005;9:R191–9.
177. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:621–5.
178. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. Crit Care. 2006;10:R31.
179. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. J Chemother. 2003;15:71–5.
180. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. J Hosp Infect. 2004;56: 269–76.
181. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. Acta Clin Belg. 2004;59:251–7.
182. Maravi-Poma E, Rodriguez-Tudela JL, de Jalon JG, Manrique-Larralde A, Torroba L, Urtasun J, et al. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. Intensive Care Med. 2004;30:724–8.
183. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Fusarium infections in critically ill patients. Semin Respir Crit Care Med. 2004;25:159–69.
184. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. Clin Microbiol Infect. 2001;7 Suppl 2:8–24.
185. Prodanovic H, Cracco C, Massard J, Barrault C, Thabut D, Duguet A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. BMC Gastroenterol. 2007;7:2.
186. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. Clin Infect Dis. 1998;26:1473–5.
187. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Infect. 2005;11:427–9.
188. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:27–34.
189. Diamond RD. Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. J Infect Dis. 1983;147:160.
190. Schaffner A. Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. J Clin Invest. 1985;76:1755–64.
191. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of Aspergillus spp.: implications for pathogenesis. Microbiology. 1994;140(Pt 9):2475–9.
192. Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, Girbes AR, Polderman KH. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? Intensive Care Med. 2003;29:2068–71.
193. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. Shock. 1999;11:153–9.
194. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. A validated clinical approach for the management of aspergillosis in critically ill patients: ready, steady, go! Crit Care. 2006;10:132.
195. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. Curr Opin Pharmacol. 2007;7:491–7.
196. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis. 1998;26:1383–96.
197. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C, Taylor AF, Sable CA. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. J Infect. 2005;50:196–205.
198. Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Silvestri F, et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2005;75:227–33.
199. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:358–64.
200. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to Aspergillus spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of Aspergillus nidulans and *Aspergillus fumigatus*. Int J Infect Dis. 2004;8:103–10.
201. Rubio PM, Sevilla J, Gonzalez-Vicent M, Lassaletta A, Cuenca-Estrella M, Diaz MA, et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:642–6.
202. Panagopoulou P, Evdoridou J, Bibashi E, Filioti J, Sofianou D, Kremenopoulos G, et al. Trichosporon asahii: an unusual cause of invasive infection in neonates. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:169–70.
203. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:723–7.
204. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:707–17.
205. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to Aspergillus species. Clin Microbiol Rev. 2009;22:535–51.
206. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. Clin Infect Dis. 1999;29:1210–9.
207. el-Mahallawy HA, Attia I, Ali-el-Din NH, Salem AE, Abo-el-Naga S. A prospective study on fungal infection in children with cancer. J Med Microbiol. 2002;51:601–5.
208. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis. 2001;32:358–66.
209. Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. Pediatr Clin North Am. 2000;47:79–108.
210. Guillen S, Garcia San Miguel L, Resino S, Bellon JM, Gonzalez I, Jimenez de Ory S, et al. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990–2006). HIV Med. 2010;11:245–52.
211. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. AIDS. 2009;23:597–604.
212. Roman E, Osunkwo I, Militano O, Cooney E, Van de Ven C, Cairo MS. Liposomal amphotericin B prophylaxis of invasive mold infections in children post allogeneic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2008;50: 325–30.
213. Sole A, Morant P, Salavert M, Peman J, Morales P. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. Clin Microbiol Infect. 2005;11:359–65.

214. Roilides E, Zaoutis TE, Walsh TJ. Invasive zygomycosis in neonates and children. Clin Microbiol Infect. 2009;15 Suppl 5:50–4.
215. Dehority W, Willert J, Pong A. Zygomycetes infections in pediatric hematology oncology patients: a case series and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:911–9.
216. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by Scedosporium spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21:157–97.
217. Kaufman D. Fungal infection in the very low birthweight infant. Curr Opin Infect Dis. 2004;17:253–9.
218. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:935–44.
219. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. J Antimicrob Chemother. 2008;61 Suppl 1:i19–30.
220. Neely M, Jafri HS, Seibel N, Knapp K, Adamson PC, Bradshaw SK, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:1450–6.
221. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri HS, Chatterjee A, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:869–75.
222. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Caspofungin: in pediatric patients with fungal infections. Paediatr Drugs. 2009;11:259–69.
223. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:240–8.
224. Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented Candida or Aspergillus infections in pediatric patients. Pediatrics. 2009;123:877–84.
225. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:167–74.
226. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:415–20.
227. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech HL, Holland SM. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. Clin Infect Dis. 2005;40:1648–84.
228. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. Infect Dis Clin North Am. 2006;20:663–78.
229. Cohen-Wolkowiez M, Moran C, Benjamin Jr DK, Smith PB. Pediatric antifungal agents. Curr Opin Infect Dis. 2009;22:553–8.