

J. Barberán¹
J. Mensa³
C. Fariñas³
P. Llinares³
R. Serrano¹
R. Menéndez²
C. Agusti²
M. Gobernado³
J. R. Azanza³
J. A. García Rodríguez³

Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión

¹Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

²Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

³Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)
Madrid

La relevancia que las micosis sistémicas han adquirido en los pacientes no profundamente inmunodeprimidos, las dificultades de tratamiento que presentan por el incremento de la especie de *Candida no albicans* y la necesidad de hacer un mejor uso y más racional de los nuevos antifúngicos (voriconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina y anidulafungina) han reunido a un panel de expertos en enfermedades infecciosas en representación de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para hacer unas recomendaciones basadas en la evidencia científica buscando mejorar la efectividad.

Palabras clave:

Micosis sistémicas. Inmunodepresión leve-moderada. Nuevos antifúngicos.

Rev Esp Quimioter 2008;21(2):127-142

Recommendations of antifungal treatment in patients with low grade immunosuppression

Because of the relevance that the systemic mycoses has acquired in non-highly immunocompromised patients, the treatment difficulties they have due to the increase of the non-*albicans* *Candida* species and the need to have a better and more rational use of the new antifungal agents (voriconazole, posaconazole, caspofungin, anidulafungin and micafungin), an experts' panel on infectious diseases in representation of the Spanish Society of Chemotherapy, Spanish Society of Internal Medicine, and Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery has met in order to make a

few recommendations based on the scientific evidence in an effort to improve their efficiency.

Key words:

Systemic mycoses. Low grade immunosuppression. New antifungal agents.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas, en particular por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., han aumentado de forma sustancial en los pacientes con inmunodepresión leve-moderada de las áreas médicas convencionales, dejando de ser algo anecdótico. De hecho, en EE. UU. un 30% de las candidemias se diagnostican en pacientes fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), e incluso hasta un 25% en la comunidad, en centros sociosanitarios o residencias de ancianos con soporte médico¹⁻⁶. Las razones principales de esta eclosión son los cambios en las prácticas médicas, cada vez más agresivas (canalización prolongada de vías centrales, nutrición parenteral, etc.), y la utilización de antibióticos de amplio espectro y glucocorticoides (GC), en tiempo prolongado y más recientemente de inmunomoduladores en enfermedades inflamatorias sistémicas⁷⁻¹⁰.

En nuestro país, según datos del último Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE) que abarca 17 años, *Candida albicans* es el sexto patógeno nosocomial en prevalencia, con una tendencia que no deja de ascender, del 2,4% en 1990 al 5,8% en 2006¹¹. En un reciente estudio realizado también en España, *Candida* spp. fue la cuarta causa de infecciones del torrente circulatorio en pacientes hospitalizados, con un 3,7%, por detrás de *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*¹². En otro trabajo se observó que el 11% de las candidemias eran de origen comunitario¹⁰. La incidencia anual en nuestro medio es de 3,5 a 4,3 casos/100.000 habitantes^{10,13} y de 7,6 a 8,1 casos/10.000 admisiones en el hospital, más baja que la estadounidense (60 casos/10.000 admisiones)¹⁴⁻¹⁷.

Correspondencia:

José Barberán López
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Glorieta del Ejército, s/n
28047 Madrid
Correo electrónico: josebarberan@telefonica.net

En cuanto a *Aspergillus* spp., en las áreas médicas se observa en forma de infecciones pulmonares, sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) evolucionada y en tratamiento con corticoides, seguidos por los que padecen enfermedades sistémicas y cirrosis hepática¹⁸⁻²¹.

Por otro lado, en los últimos años se han observado algunas novedades en las micosis sistémicas que complican su tratamiento: un incremento de las especies *Candida* no *albicans*, que ya suponen casi la mitad de los casos^{7-10,22}; la aparición de resistencias de *Candida* spp. a los azoles clásicos, alrededor del 6% a fluconazol en nuestro medio^{13,23}, y la llegada de nuevos antifúngicos, como voriconazol, posaconazol y las equinocandinas (casposfungina, micafungina y anidulafungina), que en ensayos clínicos han demostrado ser al menos tan eficaces como la amfotericina B y menos tóxicos²⁴⁻²⁹.

La relevancia que las micosis sistémicas han adquirido en los pacientes no inmunodeprimidos, las dificultades de tratamiento que presentan y la necesidad de hacer un mejor uso y más racional de los nuevos antifúngicos han reunido a un panel de expertos en enfermedades infecciosas en representación de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para hacer unas recomendaciones basadas en la evidencia científica buscando mejorar la efectividad.

INFECCIONES CARDIOVASCULARES

Candidemia

La candidemia, definida como la infección del torrente sanguíneo, es la presentación clínica más frecuente de las infecciones invasoras causadas por *Candida* spp. en los pacientes sin inmunodepresión profunda de las áreas médicas cuya mortalidad es elevada (30-50%)^{4,7,10}. La candidemia, asimismo, puede diseminar la infección a múltiples órganos formando microabscesos, lesiones cutáneas embólicas, abscesos renales y hepatoesplénicos, endocarditis, meningitis, artritis, osteomielitis y endoftalmítis^{4,30,31}.

Para el tratamiento de la candidemia existen varias opciones: azoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol), amfotericina B (deoxicolato y lipídica), equinocandinas (casposfungina, anidulafungina y micafungina) y asociaciones de antifúngicos, como la de fluconazol más amfotericina B (los primeros 4-7 días) y la de amfotericina B con flucitosina en caso de infecciones graves (C-III)^{24-29,32,33}. En caso de que el paciente sea portador de un catéter intravascular deberá retirarse siempre que sea posible (B-II)³⁴. La elección de un fármaco u otro dependerá del estado clínico del paciente, de la colonización previa por *Candida* spp., de la epidemiología del hospital (> 50% de *Candida* no *albicans*), de la sensibilidad de las distintas especies de *Candida*, de la toxicidad del fármaco en el contexto del paciente, de la presen-

cia de disfunción orgánica que dificulte la eliminación del fármaco y de la exposición previa a antifúngicos³²⁻³⁷.

Se debe tratar a todos los pacientes con hemocultivo positivo y empíricamente a aquellos que presentan fiebre sin otras causas corregibles y estén colonizados por *Candida* (preferiblemente en varios sitios) o tengan múltiples factores de riesgo para esta levadura³⁴. El inicio precoz del tratamiento mejora el pronóstico³⁸.

Tratamiento antifúngico empírico

En pacientes estables y sin riesgo de infección por *Candida* resistente el tratamiento de elección es el fluconazol (A-I)^{35,39,40}. Sin embargo, en pacientes clínicamente inestables, como se desconoce la especie de *Candida*, es mejor emplear otros antifúngicos de espectro más amplio: amfotericina B o, preferiblemente, uno de los modernos agentes, como una equinocandina (casposfungina, anidulafungina o micafungina) o voriconazol. La casposfungina, la micafungina y el voriconazol han alcanzado resultados similares a la amfotericina B con una tolerabilidad significativamente mejor, mientras que la anidulafungina se ha mostrado significativamente más eficaz que el fluconazol, particularmente frente a *C. albicans* y *C. tropicalis* (A-I)^{25,27,28,39-41}. Otra opción es una amfotericina B en forma lipídica (liposomal o complejo lipídico) (C-III)⁴². También es adecuada la utilización de la combinación de fluconazol (800 mg/24 h) más amfotericina B deoxicolato (0,7 mg/24 h) durante los primeros 4-7 días (A-I)^{39,43} (tabla 1).

Tratamiento antifúngico dirigido

En infecciones por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* el fluconazol (6 mg/kg/día) es el tratamiento de elección (A-I). También son una buena alternativa una equinocandina (casposfungina, anidulafungina o micafungina), voriconazol o amfotericina B deoxicolato (0,6 mg/kg/día) (A-I)^{25,27,28,41}. Hay que tener en cuenta que *C. parapsilosis* puede tener una concentración mínima inhibitoria (CMI) elevada para las equinocandinas⁴⁴⁻⁴⁶ (tabla 1).

Cuando la especie es *C. krusei* o *C. glabrata*, a pesar de que estudios previos recomiendan amfotericina B deoxicolato (1 mg/kg/día para *C. krusei* [C-III] y $\geq 0,7$ mg/kg/día para *C. glabrata* [B-III]), actualmente, y debido a su toxicidad renal, una equinocandina o voriconazol a las dosis habituales pueden ser el tratamiento de elección (B-III)^{25,27-29,41}. *C. glabrata* también se puede tratar con fluconazol, pero hoy día basándose en los estudios farmacocinéticos se debe emplear a una dosis más alta (12 mg/kg/día, 800 mg/día) (C-III)³⁴ (tabla 1).

La mayoría de los aislamientos de *C. lusitanae* son resistentes a amfotericina B en todas sus formas^{25,28,39,40,43}, por lo que el fluconazol (6 mg/kg/día) es el tratamiento de elección (B-III). Tanto el voriconazol como las equinocandinas son tratamientos alternativos eficaces frente a esta especie de *Candida* (C-III)^{25,28,41}.

Tabla 1		Tratamiento antifúngico de la candidemia	
Situación clínica	Tratamiento	Alternativa	Duración
Pacientes estables sin riesgo de <i>Candida</i> resistente	Fluconazol	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b Amfotericina B D ^c Amfotericina B L Fluconazol + amfotericina B D ^c	
Pacientes inestables o con riesgo de <i>Candida</i> resistente	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b	Amfotericina B D ^c Fluconazol + amfotericina B D ^c (4-7 primeros días) seguido de fluconazol oral Amfotericina B L	2 semanas después del último cultivo positivo y la resolución de los síntomas y signos de infección
<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b Amfotericina B D ^c Amfotericina B L Fluconazol + amfotericina B D ^c	
<i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i>	Equinocandina ^{b,c} Voriconazol ^c	Amfotericina B D ^c Fluconazol ^d	
<i>C. lusitaniae</i>	Fluconazol	Equinocandina ^a Voriconazol	

Amfotericina B D: anfotericina B deoxicolato; anfotericina B L: forma lipídica de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico). ^aCaspofungina, anidulafungina o micafungina. ^bEfectos adversos significativamente menores que con anfotericina B. ^cConsiderar una toxicidad renal elevada. ^dEn *C. glabrata* 12 mg/kg/día (800 mg/día).

A todos los pacientes con candidemia se les practicará una revisión oftalmológica para descartar una endoftalmitis (A-II). Algunos autores aconsejan una segunda revisión a las 2 semanas de una exploración previa normal⁴⁷. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en un número pequeño de pacientes.

La duración del tratamiento de la candidemia será de 2 semanas después del último cultivo positivo y la resolución de los síntomas y signos de infección (A-III). El paso de la vía intravenosa a la oral con un azol se puede realizar cuando la especie de *Candida* sea sensible, el paciente esté clínicamente estable y hayan transcurrido más de 3 días sin fiebre (B-III). Si se constata afección visceral o diseminación hematogena (fondo de ojo), el tratamiento debe prolongarse hasta 4 semanas³⁴ (tabla 1).

Endocarditis y otras infecciones cardiovasculares

La endocarditis por hongos, aunque considerada una causa poco frecuente de endocarditis infecciosa, ha aumentado su incidencia en las últimas décadas y representa hoy

día alrededor del 1-10% del total en las distintas series⁴⁸. La nutrición parenteral, la inmunosupresión, los tratamientos antibióticos de amplio espectro, la adicción a drogas por vía parenteral y el antecedente de cirugía cardiovascular son factores de riesgo descritos para el desarrollo de la endocarditis micótica. Los hongos más frecuentes son *Candida* spp., sobre todo *C. albicans* y *Aspergillus* spp.

Aunque los datos son escasos parece que el tratamiento combinado médico y quirúrgico es el más adecuado tanto para la endocarditis como para la pericarditis y la tromboflebitis supurada por *Candida*⁴⁹. El tratamiento más utilizado ha sido la amfotericina B combinada con flucitosina a las dosis máximas toleradas (B-III). La duración se desconoce; se recomienda desde 6 semanas poscirugía hasta 2 años (C-III). Se ha utilizado tratamiento supresor con fluconazol de por vida en aquellos casos en los que no se pudo realizar un recambio valvular (C-III)^{48,49}. También hay casos descritos de tratamiento con fluconazol⁵⁰ y amfotericina B liposomal⁵¹. Actualmente el tratamiento combinado de amfotericina B liposomal más caspofungina o voriconazol más caspofungina parece el más efectivo^{52,53} (tabla 2).

Tabla 2 Tratamiento empírico de las infecciones cardiovasculares por <i>Candida</i>			
Situación clínica	Tratamiento	Alternativa	Duración
Endocarditis	Amfotericina B L+caspofungina o voriconazol+caspofungina	Amfotericina B D o amfotericina B L + flucitosina Fluconazol	Al menos 6 semanas después del recambio valvular Fluconazol oral de por vida si no se hace recambio valvular
Pericarditis	Amfotericina B L+caspofungina o voriconazol+caspofungina	Amfotericina B D o amfotericina B L + flucitosina Fluconazol	Tratamiento prolongado no bien establecido
Tromboflebitis supurada	Igual a candidemia	Igual a candidemia	Al menos 2 semanas tras la cirugía

Amfotericina B L: amfotericina B liposomal; amfotericina B D: amfotericina B deoxicolato.

La pericarditis por *Candida* spp. precisa desbridamiento quirúrgico y/o pericardiotomía, aunque la experiencia clínica no es extensa, acompañado de un tratamiento antifúngico prolongado, probablemente similar al descrito para la endocarditis (C-III)⁵⁴ (tabla 2).

La tromboflebitis supurada por *Candida* spp. requiere generalmente resección quirúrgica de la vena afectada, seguido de tratamiento antifúngico durante al menos 2 semanas (B-III)³⁴ (tabla 2).

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen una de las complicaciones más graves de la diseminación fúngica, con una incidencia variable según el agente etiológico. El mayor número de casos corresponde a *Cryptococcus neoformans*, especialmente después de 1982, coincidiendo con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las micosis endémicas, como coccidioidomicosis, histoplasmosis y blastomicosis, pueden presentarse de forma autolimitada o inaparente y sólo de manera excepcional, en particular en inmunodeprimidos, con un cuadro clínico diseminado que puede afectar finalmente a las meninges⁵⁵.

En contraste con los hongos citados con anterioridad, cuya presentación es comunitaria en el 90-95%, el resto son infecciones oportunistas nosocomiales, de las cuales más del 90% corresponden a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Aunque la diseminación candidiásica se ha incrementado en los últimos años, sólo una minoría se manifiesta como meningitis (0,02 al 0,5% de los casos), generalmente de forma tardía y en muchas ocasiones como una meningitis crónica⁵⁶, sin que los pacientes VIH positivos tengan mayor predisposición⁵⁷. En la aspergilosis diseminada, por el contrario, el SNC está involucrado en alrededor del 50% de los casos. La vía de di-

seminación suele ser la hematogena, aunque también puede ser por extensión de un foco contiguo o secundaria a un trauma directo o procedimiento neuroquirúrgico, como la implantación de un *shunt* o un reservorio intraventricular.

La meningitis fúngica no tiene una presentación clínica específica y varía con el agente etiológico y el estado inmune del huésped, siendo característica la localización basilar. La afección parameningea cerebral puede presentarse como abscesos, granulomas, lesiones vasculíticas y raramente aneurismas micóticos. *C. neoformans* es el hongo que causa con más frecuencia meningitis, generalmente sin otra manifestación de enfermedad, mientras que infecciones por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. suelen presentarse como abscesos focales o infartos cerebrales.

Con pocas excepciones la amfotericina B es el fármaco de primera elección, especialmente en pacientes graves, asociada o no a flucitosina. El fluconazol suele utilizarse en infecciones por levaduras después del tratamiento de inducción o en pautas de mantenimiento. De los nuevos antifúngicos, la caspofungina, por su alto peso molecular y unión a proteínas, penetra poco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) si las meninges no están inflamadas⁵⁸. Por el contrario, las concentraciones de voriconazol en el LCR son alrededor del 50% de la sérica, independiente de la inflamación de las meninges, y aun mayores en el parénquima cerebral, lo que le convierte en un buen fármaco para el tratamiento de las infecciones fúngicas del SNC⁵⁹.

Meningitis por *Candida*

La amfotericina B deoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día es el fármaco de elección, al que se puede añadir flucitosina 100 mg/día en cuatro dosis por la capacidad que tiene para atravesar la barrera hematoencefálica³⁴. La amfotericina B

liposomal se ha utilizado con éxito en recién nacidos⁶⁰. Existen muy pocos datos sobre el fluconazol en el tratamiento de la meningitis candidiásica, y es utilizado habitualmente como tratamiento supresor a largo plazo. El voriconazol, por su buena penetración en el LCR, es un fármaco muy atractivo⁵⁹. La caspofungina ha sido utilizada con éxito como tratamiento de rescate en un paciente inmunodeprimido con meningitis por *C. albicans* secundaria a la administración intratecal de quimioterapia después del fracaso con amfotericina B por vía sistémica e intratecal y fluconazol⁶¹ (tabla 3).

Como la esterilización del LCR precede a menudo a la erradicación parenquimatosa, el tratamiento debe mantenerse hasta la normalización del LCR y de los signos radiológicos y la estabilización de la función neurológica. En el tratamiento de las meningitis por *Candida* spp. secundaria a intervenciones neuroquirúrgicas debe incluirse la retirada de los dispositivos protésicos^{62,63}.

Infecciones por *Aspergillus*

El fármaco de elección hasta hace pocos años era la amfotericina B deoxicolato por vía sistémica, asociada o no a flucitosina, aunque en alguna ocasión se ha administrado por vía intratecal en meningitis. También se han comunicado buenos resultados con amfotericina B liposomal a dosis altas. Sin embargo, el voriconazol es considerado en la actualidad el fármaco de elección en las infecciones del SNC por *Aspergillus* debido a la buena respuesta alcanzada en diferentes tipos de pacientes con este tipo de procesos^{24,64-67} (tabla 3).

Para el drenaje de abscesos se han utilizado en ocasiones procedimientos estereotáxicos. Aunque en las lesiones encapsuladas de pacientes inmunocompetentes la cirugía puede ser suficiente, en la mayoría de las ocasiones es necesaria la terapia sistémica⁶⁴.

Meningitis criptocócica

Meningitis criptocócica en pacientes VIH negativos

La pauta de elección es amfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) más flucitosina (A-1) durante 2 semanas, seguido de fluconazol (400 mg/día) un mínimo de 10 semanas. Con ella se consigue la esterilización del LCR a las 2 semanas en el 60-90% de los casos, por lo que se necesita una punción lumbar antes de cambiar el tratamiento de inducción por fluconazol. En el caso de permanecer positivo el LCR se debe mantener más tiempo la pauta inicial y continuar posteriormente con fluconazol 8 semanas desde que el cultivo sea negativo (tabla 3).

El mantenimiento de la asociación de amfotericina B y flucitosina durante 6-10 semanas por vía intravenosa es una opción menos recomendable y más tóxica. En pacientes con insuficiencia renal es posible sustituir la amfotericina B convencional por una forma lipídica, aunque su experiencia es limitada. Se recomienda preferiblemente la forma liposomal a dosis de 4 mg/kg. El tratamiento inicial con fluconazol está desaconsejado aun en pacientes de bajo riesgo. En pacientes inmunodeprimidos después de la terapia inicial se necesita un tratamiento más prolongado con fluconazol de 6 a 12 meses a dosis de 200 mg/día (B-III)⁶⁸⁻⁷⁰ (tabla 3).

Tabla 3		Tratamiento de la meningitis micótica	
Situación clínica	Tratamiento	Alternativa	Duración
Por <i>Candida</i>	Amfotericina B D+flucitosina	Voriconazol Fluconazol Caspofungina Amfotericina B L	
Por <i>Aspergillus</i>	Voriconazol	Amfotericina B D±flucitosina Amfotericina B D intratecal	
Por <i>C. neoformans</i> en paciente VIH negativo	Amfotericina B D+flucitosina (2 semanas) seguido de fluconazol v.o. ≥ 10 semanas ^a	Amfotericina B D+flucitosina (6-10 semanas) Amfotericina B L Voriconazol	Hasta la normalización del LCR, signos radiológicos y función neurológica
Por <i>C. neoformans</i> en paciente VIH positivo	Amfotericina B D+flucitosina (2 semanas) seguido de fluconazol v.o. ^b	Amfotericina B D+flucitosina (2 semanas) seguido de itraconazol v.o. o amfotericina B D ^c Amfotericina B D intratecal	

Amfotericina B D: amfotericina B deoxicolato; amfotericina B L: amfotericina B lipídica en forma liposomal. ^a 16-12 meses en inmunodeprimidos (200 mg/día). ^b Hasta 3 meses después de que el paciente alcance > 100 CD4+ y la negativización de la carga viral. ^c 1 mg/kg/día 1-2 veces por semana.

Meningitis criptocócica en pacientes VIH positivos

El tratamiento es similar al del paciente VIH negativo, salvo que una vez completadas las 10 semanas del tratamiento inicial se debe mantener el fluconazol de por vida a dosis de 200 mg/día. Otras pautas de mantenimiento con itraconazol (200 mg/día) o amfotericina B (1 mg/kg/día 1-2 veces por semana) han demostrado menor eficacia. La amfotericina B intratecal se ha utilizado en situaciones de fracaso terapéutico con la terapia sistémica⁷⁰⁻⁷⁴ (tabla 3).

Estudios recientes en pacientes VIH positivos sugieren la suspensión del tratamiento de mantenimiento con fluconazol cuando la cifra de CD4+ es mayor de 100 células/ μ l y la carga viral es indetectable en un período de 3 meses^{75,76} (tabla 3). El papel de los nuevos azoles, como el voriconazol, está por definir; se ha comunicado su utilización con éxito en un paciente VIH negativo con criptococoma cerebral después de fracasar el tratamiento neuroquirúrgico y fluconazol⁷⁷. La caspofungina es ineficaz para tratar este tipo de levadura.

Un aspecto importante en la meningitis criptocócica es el control de la presión del LCR. Cuando ésta es mayor de 200 mmHg debe retirarse líquido para reducir la presión a la mitad y realizar punciones lumbares diarias hasta conseguir su estabilidad. Si la presión es mayor de 400 mmHg debe

considerarse la colocación de un drenaje lumbar. De fracasar ambas medidas está indicada la colocación de una derivación ventriculoperitoneal⁷⁸. Aunque el título de antígeno criptocócico se asocia a un peor pronóstico, su monitorización no es de utilidad, ya que puede persistir elevado durante mucho tiempo a pesar de una evolución satisfactoria.

INFECCIONES PULMONARES

Infecciones por *Candida*

La neumonía por *Candida* puede aparecer tras la diseminación hematogena de este hongo, que es lo más frecuente, o por vía endobronquial tras la colonización previa de las vías superiores. Su frecuencia es baja (<1%) y se observa en pacientes con cáncer, hemorragias o coinfección⁷⁹. En presencia de laringitis por *Candida*, el riesgo es la obstrucción de la vía aérea; sin embargo, la colonización endobronquial, como se ha comprobado en estudios previos, no se ha acompañado ni de candidemia ni de neumonía por *Candida*^{80,81}.

El tratamiento está indicado cuando hay evidencia de infección confirmada por hallazgos histológicos y no por el aislamiento de *Candida* en muestras respiratorias. La elección de los antifúngicos es similar a la de una candidiasis diseminada o hematogena³⁴ (tabla 4).

Tabla 4		Tratamiento de las infecciones pulmonares		
Situación clínica	Tratamiento	Alternativa	Duración	
Neumonía por <i>Candida</i>	Igual a la candidemia ^a	Igual a la candidemia ^a	Igual a la candidemia	
ABPA	Itraconazol	Voriconazol	4 ^b -8 ^c meses	
ABPA en fibrosis quística	Itraconazol	Voriconazol	4-8 meses	
Asma grave con sensibilización a hongos no ABPA	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	Fluconazol Itraconazol Voriconazol	No determinada	
Aspergiloma	Voriconazol	Itraconazol	No determinada	
Aspergilosis necrosante crónica semiinvasora	Voriconazol	Itraconazol Caspofungina Amfotericina B D	No determinada	
Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes que reciben corticoides	Voriconazol	Amfotericina B D Amfotericina B L Caspofungina Posaconazol	No determinada	

Amfotericina B D: amfotericina B deoxicolato; ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; amfotericina B L: forma lipídica de amfotericina B (liposomal o complejo lipídico). ^aEl tratamiento está indicado cuando hay evidencia de infección confirmada por hallazgos histológicos y no por el aislamiento de *Candida* en muestras respiratorias. ^bItraconazol 200 mg/12 h 4 meses. ^cItraconazol 200 mg/24 h 8 meses.

Infecciones por *Aspergillus*

Dentro de estas infecciones se distinguen los siguientes cuadros clínicos:

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).
- ABPA en pacientes con fibrosis quística (FQ).
- Asma grave con sensibilización a hongos (no ABPA).
- Aspergiloma.
- Aspergilosis necrosante crónica semiinvasora.
- Aspergilosis invasora en pacientes que reciben GC.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La ABPA es una enfermedad caracterizada por una hipersensibilidad al hongo *Aspergillus*. Afecta a pacientes con asma crónica de larga evolución o FQ. Se estima que el 7-14% de los pacientes con asma crónica y el 6% de los pacientes con fibrosis quística cumplen criterios clínicos de ABPA^{82,83}.

A. fumigatus actúa como alérgeno respiratorio y causa la inmensa mayoría de casos de ABPA (excepcionalmente puede estar causado por otros hongos, como *Fusarium*). La ABPA puede considerarse uno de los extremos de las diversas manifestaciones de alergia a hongos que incluye el asma típica con alergia a hongos, el asma grave con sensibilización fúngica (*Severe Asthma with Fungal Sensitizations*, [SAFS]) y la propia ABPA, según propuesta de Denning et al.⁸⁴. La definición de ABPA y SAFS se muestra en la tabla 5, aunque exis-

ten otros criterios que, si bien no son esenciales para el diagnóstico, sí son característicos de la enfermedad, como la impactación mucoide y la presencia de *Aspergillus* en el esputo. El pronóstico a largo plazo de la ABPA es en general bueno. Sin embargo, un porcentaje de pacientes con asma refractario y exacerbaciones frecuentes presentan una progresiva destrucción de la arquitectura pulmonar con desarrollo de bronquiectasias, lesiones cavitadas y fibrosis.

El tratamiento principal de la ABPA son los GC por vía sistémica con el objetivo de controlar la respuesta inmunológica exagerada contra los antígenos de *Aspergillus* y su respuesta inflamatoria secundaria, ya que los inhalados no lo consiguen⁸⁵. En fases avanzadas se requieren tratamientos prolongados a dosis bajas para el control de la enfermedad y evitar las recaídas, si bien los GC no previenen completamente las exacerbaciones y en ocasiones no evitan el deterioro progresivo de las pruebas funcionales respiratorias. La determinación de la concentración de inmunoglobulina E (IgE) en el suero es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

El itraconazol por su acción antifúngica y efecto antiinflamatorio es un tratamiento efectivo que permite reducir los requerimientos de GC, controlar la respuesta inmunológica inflamatoria y disminuir las exacerbaciones de la enfermedad (200 mg/12 h 4 meses o 200 mg/24 h 8 meses)⁸⁶⁻⁸⁸.

No obstante, dado que no existen datos objetivos que permitan afirmar que el efecto inmunológico del itraconazol sea específico respecto a los demás azoles, que itraconazol tiene una biodisponibilidad errática que obliga al empleo de una solución oral con frecuente intolerancia digestiva y, por otro lado, que el voriconazol tiene una actividad antifúngica y eficacia superior frente al *Aspergillus*, es posible que el voriconazol sea la mejor opción en el tratamiento empírico de esta entidad (tabla 4)^{24,89,90}.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica en fibrosis quística

Más del 50% de los pacientes con fibrosis quística acaban teniendo la vía aérea colonizada por *Aspergillus*, pero sólo una minoría (<10%) desarrollan ABPA. El itraconazol en casos clínicos y series retrospectivas no controladas ha mostrado su efectividad en esta indicación (disminución de la colonización fúngica y de la respuesta inmunológica asociada con mejoría funcional respiratoria, menos requerimientos de GC y menor número de exacerbaciones de ABPA). El voriconazol, por las mismas razones anteriores, tal vez sea el mejor fármaco en esta indicación^{24,89,91,92} (tabla 4).

Asma grave con sensibilización a hongos no ABPA

Este término ha sido recientemente acuñado por Denning et al.⁸⁴ para referirse a aquellos pacientes con asma crónica persistente o intermitente grave con evidencia de

Tabla 5		Diagnóstico de asma por hipersensibilidad a hongos ⁸⁴	
Características	ABPA	SAFS	
Clínicas			
Asma	Cualquier gravedad	Grave	
Infiltrados pulmonares	Sí	No	
Eosinofilia	Sí	?	
Bronquiectasias	Sí	No	
Micológicas			
Precipitinas para <i>Aspergillus</i>	Sí	No	
IgG a <i>Aspergillus</i>	Sí	No	
IgE a <i>Aspergillus</i>	Sí	No	
Prueba <i>prick</i> a <i>Aspergillus</i>	Sí	Si/No	
Prueba RAST a <i>Aspergillus</i>	Sí	Si/No	
Prueba RAST a otros hongos	No	Si/No	
Colonización de la vía aérea por <i>A. fumigatus</i>	Sí	?	

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; SAFS (*Severe Asthma with Fungal Sensitizations*): asma grave con sensibilización a hongos; Ig: inmunoglobulina.

hipersensibilidad fúngica (definida por pruebas alérgicas positivas e IgE específica elevada) y que no cumplen criterios de ABPA (tabla 5)⁸⁴.

Dado que el 30-70% de los pacientes con asma grave (un 5-20% de todos los casos de asma) tienen hipersensibilidad a hongos, el empleo del tratamiento antifúngico en estos casos requiere estudios aleatorizados adecuadamente diseñados para conocer su potencial utilidad clínica. En un estudio el fluconazol se utilizó para tratar la infección fúngica cutánea en 11 pacientes asmáticos y se objetivó una mejoría del asma en todos los casos y una disminución en los requerimientos de GC⁹³. En otro estudio retrospectivo con itraconazol en pacientes con asma grave y alergia a *Aspergillus* (RAST positivo) sin criterios de ABPA se demostró una disminución en el número de ingresos hospitalarios y requerimiento de GC, a pesar de la ausencia en los valores de IgE⁹⁴. El voriconazol, aunque no haya experiencia clínica, podría ser la mejor opción de tratamiento por su mayor actividad antifúngica y espectro más amplio (tabla 4).

Aspergiloma

El aspergiloma es la forma más frecuente de afección pulmonar por *Aspergillus*. Se estima que aproximadamente un 10% de pacientes con lesiones cavitadas residuales pulmonares presentan evidencia radiológica de aspergiloma. En general tienen una evolución favorable y pueden permanecer sin causar síntomas durante años.

Los pacientes asintomáticos y con imágenes radiológicas estables no requieren tratamiento. En los casos que no cumplen estas condiciones (hemoptisis frecuente o masiva y progresión radiológica) hay estudios retrospectivos no comparativos de tratamientos con diversos antifúngicos sistémicos, inhalados, endobronquiales e intracavitarios, sobre todo con itraconazol, sin resultados consistentes⁹⁵⁻⁹⁷. Recientemente se han publicado casos aislados curados con voriconazol que habían fracasado con otros antifúngicos, incluido el itraconazol^{98,99}. De todas formas son necesarios estudios prospectivos aleatorizados que evalúen el papel del voriconazol en el tratamiento del aspergiloma, aunque parece ser superior al itraconazol (tabla 4).

El tratamiento quirúrgico del aspergiloma es el definitivo, pero se asocia a una significativa morbilidad y a una considerable mortalidad, que oscila entre el 7 y el 23%¹⁰⁰.

Aspergilosis necrosante crónica semiinvasora

Es una forma lentamente progresiva de invasión local del tejido pulmonar por el hongo, con posible desarrollo secundario de cavidades que pueden llegar a formar un aspergiloma. Suele aparecer en pacientes con neumopatía crónica (tuberculosis pasada y EPOC) y se asocia a inmunodepresión

leve-moderada (tratamiento crónico con dosis bajas de GC, diabetes mellitus, desnutrición, alcoholismo, artritis reumatoide y otras conectivopatías).

El diagnóstico es difícil, suele retrasarse varios meses y requiere una alta sospecha clínica. Aunque para el diagnóstico de certeza se requiere la demostración histológica de invasión local, debido a la dificultad para conseguirlo se acepta el diagnóstico clínico basado en unas manifestaciones compatibles, cultivo positivo del hongo a partir de muestras estériles (broncoaspirado, punción-aspiración con aguja fina [PAAF]) y exclusión de otros diagnósticos potenciales (tuberculosis típica y atípica, histoplasmosis, cáncer, etc.)¹⁰¹.

La amfotericina B y el itraconazol han mostrado una eficacia variable en series retrospectivas de pacientes^{102,103}. Con el voriconazol hay varias experiencias retrospectivas y prospectivas que han permitido ver su eficacia y seguridad¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Este comportamiento, la posibilidad de administración oral y la potencial gravedad de esta enfermedad hacen que el voriconazol sea el antifúngico de elección⁶⁴. El itraconazol y la caspofungina podrían considerarse fármacos alternativos. La duración del tratamiento no se sabe con exactitud (tabla 4).

La cirugía se reserva para casos muy seleccionados que no responden al tratamiento médico y tienen buena reserva funcional respiratoria y lesiones localizadas¹⁰⁷.

Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes que reciben glucocorticoides

Cada vez se describen con mayor frecuencia casos de aspergilosis invasora en pacientes inmunocompetentes, cuyo factor de riesgo principal para la infección fúngica es el tratamiento intermitente o crónico con dosis considerables de GC^{108,109}. En la gran mayoría de casos se trata de pacientes con EPOC grave. Ocasionalmente se han descrito en pacientes con hepatopatía grave o diversas enfermedades sistémicas. El diagnóstico es difícil puesto que *A. fumigatus* coloniza las vías aéreas del 10% de los pacientes con EPOC grave y la obtención de muestras histológicas es comprometida por las limitaciones funcionales¹⁰⁹. Además, las manifestaciones clínicas y radiológicas son inespecíficas. No es frecuente hallar el signo halo. Por otro lado, la prueba del galactomano en el suero y la PCR en el lavado broncoalveolar no está validada para este tipo de pacientes^{20,21}.

Los casos clínicos publicados han sido tratados con diversos antifúngicos, pero el pronóstico es uniformemente fatal, con una mortalidad del 100%, quizás debido al retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento¹¹⁰. Considerando esta elevada mortalidad y la dificultad para el diagnóstico, parece razonable iniciar un tratamiento antifúngico empírico en todo paciente con EPOC grave que esté recibiendo GC sistémicos, que presente una condensación pulmonar y no responda a la antibioterapia adecuada. En la actualidad, co-

mo en toda infección grave por *Aspergillus*, el tratamiento de elección es el voriconazol^{24,64}. El tiempo que se debe mantener el antifúngico es desconocido y dependerá de la extensión de la lesión, de la respuesta al tratamiento y de la situación inmunológica del paciente (tabla 4).

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

La peritonitis es la infección fúngica más frecuente en los pacientes no profundamente inmunodeprimidos. Suele estar producida por *Candida* spp. y tiene dos formas patogénicas: a) la asociada a diálisis peritoneal, que es poco frecuente y raramente se extiende a otros órganos, y b) la secundaria a rotura del tracto gastrointestinal, en la que *Candida* spp. se encuentra en el seno de una infección polimicrobiana, se suele diseminar en el 25% de los casos y como factores de riesgo se encuentran el sexo femenino, el fallo hemodinámico durante la cirugía, la perforación en el tubo digestivo superior y la antibioterapia previa a la cirugía^{111,112}.

El tratamiento de la primera forma necesita la retirada del catéter con reimplante al menos 2 semanas después. La segunda precisa el drenaje quirúrgico con reparación de la solución de continuidad intestinal. Respecto al tratamiento antifúngico, tradicionalmente los agentes más utilizados han sido la amfotericina B o el fluconazol (B-III para la peritonitis asociada a diálisis peritoneal y C-III para la peritonitis secundaria a rotura gastrointestinal), pero la falta de barreras en este territorio que impidan la llegada de los antifúngicos hace que la elección sea similar a la descrita para la candidemia^{33,111,113,114}. La duración del tratamiento es de 2-3 semanas³³ (tabla 6).

INFECCIÓN URINARIA

La infección urinaria micótica más frecuente del paciente inmunocompetente es la candidiásica. La candiduria se observa con frecuencia en la instrumentación del tracto urinario, tras antibioterapia reciente, en portadores de sonda vesical, en ancianos y en diabéticos. Su valoración clínica no es fácil, pero en los pacientes no inmunodeprimidos generalmente sólo indica colonización¹¹⁵⁻¹¹⁷. La diseminación no es común y se produce sobre todo si se realiza una instrumentación del tracto urinario. La cistitis es el cuadro clínico más habitual. Las infecciones del tracto superior por vía ascendente se producen bajo ciertas circunstancias (obstrucción, litiasis o diabetes mellitus) y son menos frecuentes que por diseminación hematológica¹¹⁷.

La candiduria asintomática no precisa tratamiento, sólo requiere modificar los factores de riesgo. La mayor parte de las no iatrogénicas se resuelven espontáneamente y cuando la candiduria se asocia a sonda vesical su retirada soluciona casi el 40% de los casos, pero no es un procedimiento válido si coexiste candidemia^{33,118} (B-III). El recambio no es tan efectivo, pero sí beneficioso. La profilaxis está indicada en pacientes

que vayan a ser sometidos a procedimientos invasores del tracto urinario. En la cistitis el tratamiento de elección es el fluconazol durante 1 o 2 semanas a dosis de 200 mg/24 h. Como alternativas se encuentran el amfotericina B deoxicolato intravenoso o en solución para lavado vesical y la flucitosa intravenosa-vía oral. En las pielonefritis ascendentes se puede emplear fluconazol o amfotericina B deoxicolato de 2 a 6 semanas. El tratamiento de la pielonefritis hematológica es idéntico al de la candidemia^{33,117,119} (tabla 6).

INFECCIÓN OSTEOARTICULAR

La osteomielitis y la artritis micótica son formas raras de estas infecciones osteoarticulares. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los hongos que con más frecuencia las causan; asientan sobre todo en la columna vertebral.

El tratamiento siempre requiere drenaje quirúrgico y la retirada de implantes, si están afectados³³. En los casos de *Candida*, la amfotericina B deoxicolato durante varias semanas (2-3 semanas) seguido de fluconazol durante meses (6-12 meses) o fluconazol sólo desde el inicio son los tratamientos de elección^{33,120,121}. Con caspofungina y voriconazol la experiencia en esta indicación es corta, pero favorable^{113,121,122} (tabla 6).

En cuanto a las infecciones osteoarticulares por *Aspergillus*, la amfotericina B es el fármaco más empleado, aunque su concentración en el hueso no es muy elevada¹²³. El itraconazol y, por supuesto, el voriconazol son fármacos eficaces y más adecuados por su posibilidad de tratamiento oral^{64,122,124-126} (tabla 6).

CANDIDIASIS DE MUCOSAS

La candidiasis orofaríngea, además de incidir en los pacientes VIH positivos, se observa cada día con más frecuencia en enfermos que han recibido antibióticos o corticoides inhalados¹²⁷. El tratamiento de elección es la aplicación tópica de clotrimazol o nistatina o la administración oral de fluconazol. Las recaídas son más frecuentes con los fármacos tópicos. Las resistencias al fluconazol sólo se observan en pacientes que han sido tratados previamente con él¹²⁸. Una alternativa es el itraconazol, que en forma de comprimidos se ha mostrado inferior al fluconazol, aunque no en solución oral (A-1). En caso de refractariedad se puede utilizar voriconazol por vía oral, amfotericina B deoxicolato en solución oral y caspofungina, anidulafungina o amfotericina B deoxicolato por vía intravenosa^{33,129-131}. El tratamiento se debe prolongar 7-14 días desde la mejoría clínica³³ (tabla 6).

La esofagitis también es típica de pacientes inmunodeprimidos, aunque se ha señalado al omeprazol como un factor de riesgo para su aparición¹³². Su tratamiento requiere la vía sistémica (B-II). Fluconazol e itraconazol (solución oral) constituyen la primera elección de tratamiento^{33,133}. Itraconazol y voriconazol están indicados en caso de refrac-

tiedad al fluconazol (A-II) y caspofungina o anidulafungina o amfotericina B deoxicolato tanto en el fracaso del fluconazol como en situaciones graves (B-II)^{33,134}. Aquí el tratamiento es más prolongado y se debe extender a 14-21 días desde la mejoría clínica³³ (tabla 6).

MUCORMICOSIS

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista que no es exclusiva de los inmunodeprimidos. En la actualidad se puede observar en pacientes diabéticos, con insufi-

ciencia renal, lupus eritematoso sistémico, malnutrición calórica-proteica, politraumatizados, con quemaduras extensas y en tratamiento con desferroxamina y antibióticos de amplio espectro. La localización rinocerebral predomina en los diabéticos, mientras que la pulmonar lo hace en los pacientes con neoplasias¹³⁵.

El tratamiento comprende la corrección de la enfermedad de base o factores de riesgo, el desbridamiento quirúrgico amplio y la administración de amfotericina B deoxicolato (1,5 mg/kg/día) o en forma lipídica (4-5 mg/kg/día)^{135,136}. El posaconazol, único otro antifúngico activo sobre zigomic-

Tabla 6 Tratamiento antifúngico de otras infecciones fúngicas

Situación clínica	Tratamiento	Alternativa	Duración
Peritonitis	Igual a la candidemia	Igual a la candidemia	2-3 semanas
Candiduria asintomática	Ninguno	Fluconazol ^a	
Cistitis	Fluconazol	Amfotericina B D i.v. Amfotericina B D en irrigación vesical ^b Flucitosina i.v.-v.o.	7-14 días
Pielonefritis ascendente	Fluconazol	Amfotericina B D	2-6 semanas
Pielonefritis hematógena	Igual a la candidemia	Igual a la candidemia	Igual a la candidemia
Osteomielitis y artritis por <i>Candida</i>	Amfotericina B D ^c Seguido de fluconazol v.o. ^d Fluconazol	Caspofungina Voriconazol	6-12 meses
Osteomielitis y artritis por <i>Aspergillus</i>	Voriconazol Itraconazol	Amfotericina B D	6-12 meses
Candidiasis orofaríngea	Clotrimazol tópico Nistatina tópica Fluconazol v.o.	Itraconazol v.o. Voriconazol v.o. Amfotericina B D en solución oral Caspofungina i.v. Anidulafungina i.v. Amfotericina B D i.v.	7-14 días desde la mejoría clínica
Esofagitis	Fluconazol v.o. Itraconazol v.o.	Voriconazol v.o. Caspofungina i.v. Anidulafungina i.v. Amfotericina B D i.v.	14-21 días desde la mejoría clínica
Mucormicosis	Amfotericina B D Amfotericina B L	Posaconazol	No determinada

Amfotericina B D: amfotericina B deoxicolato; amfotericina B L: forma lipídica de amfotericina B (liposomal o complejo lipídico); i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral. ^a Como profilaxis ante procedimiento invasor del tracto urinario. ^b Durante 5 días. ^c Dos o 3 semanas. ^d Seis o 12 meses.

tos, es considerado en la actualidad la alternativa^{137,138} (tabla 6).

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos están indicadas en las micosis invasoras, en las micosis orofaríngeas que no responden al tratamiento y en las producidas por hongos emergentes e infrecuentes (sobre los que los datos son más escasos), así como para controlar periódicamente la sensibilidad a los antifúngicos de los aislamientos de levaduras y hongos filamentosos en cada institución, para detectar la posible aparición de cepas resistentes y para actuar en consecuencia tanto en tratamientos empíricos como dirigidos¹³⁹.

Para su realización se dispone de algunos métodos estandarizados, como los documentos M27-A2 (para levaduras) y M38-A (para hongos filamentosos) del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) americano (antes NCCLS), así como del European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) europeo¹⁴⁰⁻¹⁴². Sin embargo, la preparación de las diluciones de antifúngicos por estos métodos es laboriosa y requiere mucho tiempo y son, por tanto, poco útiles para realizarlos en el quehacer diario de los laboratorios de Microbiología clínica. Por ello se han desarrollado procedi-

mientos más sencillos y prácticos para los laboratorios clínicos. Entre ellos destacan el E-test, el método colorimétrico Sensititre YeastOne (basado en el de microdilución M27-A2) y el de difusión en disco del CLSI (documento M44-A) para determinar la sensibilidad al fluconazol y al voriconazol^{143,144}.

En general existe una buena correlación entre los diferentes métodos, por lo que se considera que los más sencillos son útiles en los laboratorios de Microbiología clínica para la detección de cepas resistentes y el estudio de la asociación de antifúngicos¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005;41:1:455-60.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
3. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:602-7.
4. Kao AS, Brandt MA, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States Cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164-70.
5. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569-74.
6. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incident of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004;42:1519-27.
7. Tortorano AM, Pemán J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28 month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:317-22.
8. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Suppl. S1): i5-i11.
9. Jordá-Marcos R, Álvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, et al. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 2007;50:302-10.
10. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona (Spain), from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-35.
11. EPINE 2006. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE 1990-2006: 17 años. www.vhebron.es/ac/preventiva/epine/6_epine_1990_2006.pdf.
12. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: Importance of health-care-associated infections. *J Infect* 2008;56:27-34.

Tabla 7		Dosificación de los antifúngicos
Antifúngico	Dosis	
Fluconazol	100-200 mg/24 h v.o. ^a 400-800 ^b mg/24 h i.v. o v.o.	
Amfotericina B deoxicolato	0,6-1 mg/kg/24 h i.v. ^{c,d,e} 2-4 µg/ml ^f 50-200 mg/ ^g 1 ml/6 h ^h	
Amfotericina B forma lipídica	3-5 mg/kg/24 h	
Caspofungina	70 mg i.v. el primer día seguidos de 50 mg/24 h i.v.	
Anidulafungina	200 mg i.v. el primer día seguidos de 100 mg/24 h i.v.	
Micafungina	150 mg/24 h	
Voriconazol	6 mg/kg/12 h i.v. el primer día seguido de 3-4 mg/kg/12 h	
Flucitosina	100 mg/kg/24 h (i.v. o v.o. en 4 dosis)	
Itraconazol	200 mg/12-24 h i.v. o v.o.	

^a En candidiasis orofaríngea y esofágica. ^b Tratamiento empírico de candidemia o candidiasis invasora. La dosis de 800 mg/24 h en caso de *C. glabrata* y *C. krusei* y de asociación a amfotericina B. ^c 0,7 mg/kg/24 h en caso de asociación a fluconazol. ^d ≥ 0,7 mg/kg/24 h en caso de *C. glabrata*. ^e 1 mg/kg/24 h en caso de *C. krusei*. ^f En líquido dializador. ^g Dilución en suero fisiológico para lavado vesical. ^h Solución para uso oral. i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

13. Pemán J, Cantón E, Gobernado M, and the Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2 year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:23-30.
14. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Úbeda P, López-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:767-74.
15. Alonso-Valle H, Acha O, García Palomo JD, Fariñas Álvarez C, Fernández Mazarrasa C, Fariñas C. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:254-57.
16. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SA, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
17. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three- year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29: 239-44.
18. 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.
19. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-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.
20. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782-800.
21. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chorn Respir Dis* 2008;5:19-27.
22. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
23. Cuenca-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, et al. *In vitro* susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme. Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:194-9.
24. 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.
25. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
26. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:1726-34.
27. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
28. Kuse ER, Chetchotisakd P, Arns da Cunha C, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-27.
29. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883-93.
30. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
31. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun Ö, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238-45.
32. Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis* 2006;42:1289-96.
33. Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of fungal infections. The Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:652.
34. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
35. Buchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M, et al. Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:337-52.
36. Gavalda J, Ruiz J. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. *Infección fúngica invasiva por Candida spp.* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:498-508.
37. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current Treatment Strategies for Disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42: 244-51.
38. Morrel M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
39. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
40. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:337-45.
41. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas GP, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in nonneutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366: 1435-42.
42. 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. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.

43. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. NIAID Mycoses Study Group. A randomized and blinded multi-center trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in non-neutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-8.
44. Pfaller A, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolcar S, Diekema DJ. *In vitro* activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:5425-7.
45. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vázquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:767-9.
46. Chandrasekar PH, Sobel DJ. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42:1171-8.
47. Krishna R, Amuh D, Lowder CY, Gordon SM, Adal KA, Hall G. Should all patients with candidaemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis? *Eye* 2000;14:30-4.
48. Giamarellou H. Nosocomial cardiac infections. *J Hosp Infect* 2002;50:91-105.
49. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002;122:302-10.
50. Baddour LM. Long-term suppressive therapy for *Candida parapsilosis*-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995;70:773-5.
51. Melamed R, Leibovitz E, Abramson O, Levitas A, Zucker N, Gorodisher R. Successful non-surgical treatment of *Candida tropicalis* endocarditis with liposomal amphotericin-B (AmBisome). *Scand J Infect Dis* 2000;32:86-9.
52. Jiménez-Exposito MJ, Torres G, Baraldes A, Benito N, Marco F, Pare JC, et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39:70-3.
53. López-Ciudad V, Castro-Orjales MJ, León C, Sanz-Rodríguez C, De la Torre-Fernández MJ, Pérez de Juan-Romero MA, et al. Successful treatment of *Candida parapsilosis* mural endocarditis with combined caspofungin and voriconazole. *BMC Infect Dis* 2006;6:73.
54. Neugebauer B, Álvarez V, Harb T, Keefer M. Constrictive pericarditis caused by *Candida glabrata* in an immunocompetent patient: case report and review of literature. *Scand J Infect Dis* 2002;34:615-9.
55. Diamond RD. Fungal meningitis. En: Kass EH, Weller TH, Wolff SM, Tyrrell DA, editores. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: BC Decker, 1991; p. 229-45.
56. Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* 1994;19:60-6.
57. Casado JL, Quereda C, Oliva J, Navas E, Moreno A, Pintado V, et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis* 1997;25:673-6.
58. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445-57.
59. Kofla G, Ruhnke M. Voriconazole: review of a broad spectrum triazole antifungal agent. *Expert Opin. Pharmacother* 2005;6: 1215-29.
60. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemiia M, De Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:146-8.
61. Liu KH, Wu CJ, Chou CH, Lee HC, Hung ST, Ko WC. Refractory candidal meningitis in a immunocompromised patient cured by caspofungin. *J Clin Microbiol* 2004;42:5950-3.
62. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 1995;21:323-7.
63. Sánchez-Portocarrero J, Martín-Rabadan P, Saldana CJ, Pérez-Cecilia E. *Candida* cerebrospinal fluid shunt infection: report of two new cases and review of the literature. *Diag Microbiol Infect Dis* 1994;20:33-40.
64. 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.
65. 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.
66. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
67. 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.
68. Bennet JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;301:126-31.
69. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. NIAID Mycoses Study Group. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987;317:334-41.
70. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
71. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. NIAID Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trial Group. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9.
72. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. NIAID Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trial Group. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
73. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. NIAID Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trial Group. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:793-8.
74. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. NIAID Mycoses Study Group. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:291-6.

75. Vibhagool A, Sungkanuparph S, Moosikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy; a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003;36:1329-31.
76. Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, Martínez E, De Quirós JD, Cinque P, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004;38:565-71.
77. Sabbatani S, Manfredi R, Pavoni M, Consales A, Chiodo F. Voriconazole proves effective in long-term treatment of a cerebral cryptococcoma in a chronic nephropathic HIV negative patient, after fluconazole failure. *Mycopatologia* 2004;158:165-71.
78. Graybill JR, Sobel J, Saag M, Van der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. NIAID Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trial Group. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
79. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literatura. *Medicine* 1993;72:137-42.
80. Rello J, Esandi ME, Díaz E, Mariscal D, Gallego M, Vallés J. The role of *Candida* spp. isolated from bronchoscopic simples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.
81. El-Ebiary M, Torres A, Fábregas N, De la Bellacasa JP, González J, Ramirez J, et al. Significance of the isolations of *Candida* species from respiratory simples in critically ill non neutropenic patients: an immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583-90.
82. Basich JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:98-102.
83. Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994;105:32-6.
84. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26.
85. British Thoracic Association. Inhaled beclomethasone dipropionate in allergic bronchopulmonary aspergillosis: report to the Research Committee of the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1979;73:349-56.
86. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Eng J Med* 2000;342:756-62.
87. Lebrun-Vignes B, Chosidow O, Diquet B, Levron JC, Chosidow O, Puech AJ, et al. Effects of itraconazole on the pharmacokinetics of prednisolone and methylprednisolone in healthy subjects. *Exp Clin Pharmacol* 1996;18(Suppl. B):207.
88. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952-7.
89. Mouton JW, Van Peer A, De Beule K, Van Vliet A, Donnelly JP, Soons PA. Pharmacokinetics of Itraconazole and Hydroxyitraconazole in Healthy Subjects after Single and Multiple Doses of a Novel Formulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4096-102.
90. Bandres Gimeno R, Muñoz Martínez MJ. Prolonged therapeutic response to voriconazole in a case of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Bronconeumol* 2007;43:49-51.
91. Skov M, Hoiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy* 2002;57:723-8.
92. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Chest* 1999;115:364-70.
93. Ward GW Jr, Woodfolk JA, Hayden ML, Jackson S, Platts-Mills TA. Treatment of late-onset asthma with fluconazole. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:541-6.
94. Riding DM, Denning D, Francis HC, Niven RM. The effect of itraconazole therapy in severe asthma patients allergic to aspergillus: a retrospective audit (Abstract-75). *Advances against aspergillosis*.
95. Yamada H, Khono S, Koga H, Maesaki S, Kaku M. Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals: relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest* 1993;103:1421-5.
96. Tsubura E. Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. *Pulmonary aspergilloma group. Kekkaku* 1997;72:557-64.
97. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study of 49 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:607-14.
98. Freimond N, Le Loch JB, Devouaoux B, Harf R, Rakotomalala A, Pacheco Y. Aspergillus bronchitis and aspergilloma treated successfully with voriconazole. *Rev Mal Resp* 2005;22:811-4.
99. Chow L, Brown NE, Cunimoto D. An unusual case of pulmonary invasive aspergillosis and aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2002;35:106-10.
100. Chen JC, Chang YL, Luh SP, Lee JM, Lee YC. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 year experience. *Thorax* 1997;52:810-3.
101. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
102. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:607-14.
103. De Buele K, De Doncker P, Cauwenbergh G, Koster M, Legendre R, Blatchford N, et al. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole: clinical results of an open international study (1982-1987). *Mycoses* 1988;31:476-85.
104. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *American J Med* 2006;119, 527.e17-e24
105. Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2006;52:e133-7.
106. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2007;131:1435-41.

107. Sarraceno JL, Phelps DT, Fero TH, Futergas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Approach to management. *Chest* 1997;112:541-8.
108. Meersseman W, Vandecasteele J, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Wijngaerden EV. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:621-5.
109. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive care Med* 2007;24 DOI 10.1007/s00134-007-0791-z <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0792-y>.
110. 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.
111. Salvaggio MR, Pappas PG. Current concepts in the management of fungal peritonitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:120-4.
112. Dupont H, Bourichon A, Pagan-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;26:2010-5.
113. Levine J, Bernard DB, Idelson BA, Farnham H, Saunders C, Sugar AM. Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent. *Am J Med* 1989;86: 825-9.
114. Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vázquez J, Dobb G, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:363-9.
115. Hamory BH, Wenzel RP. Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol* 1978; 120:444-8.
116. Kauffman CA, Vázquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;30:14-8.
117. Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1602-7.
118. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vázquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000;30:19-24.
119. Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996;22:30-5.
120. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2001;33:523-30.
121. Sugar AM, Saunders C, Diamond RD. Successful treatment of *Candida* osteomyelitis with fluconazole: a noncomparative study of two patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990;13: 517-20.
122. Denes E, Boumediene A, Durox H, Oksman A, Saint-Marcoux F, Darde ML, et al. Voriconazole concentrations in synovial fluid and bone tissues. *J Antimicrobial Chemother* 2007;59:818-9.
123. Cortet B, Richard R, Deprez X, Lucet L, Flipo RM, Le Loët X, et al. *Aspergillus* spondylodiscitis: successful conservative treatment in 9 cases. *J Rheumatol* 1994;21:1287-91.
124. Peters-Christodoulou MN, De Beer FC, Bots GT, Ottenhoff TM, Thompson J, Van't Wout JW. Treatment of postoperative *Aspergillus fumigatus* spondylodiscitis with itraconazole. *Scand J Infect Dis* 1991;23:373-6.
125. Stratov I, Korman TM, Johnson PDR. Management of *Aspergillus* osteomyelitis: report of failure of liposomal amphotericin B and response to voriconazole in an immunocompetent host and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22: 277-83.
126. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, Fain O, Herbrecht R, Lescure FX, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005;40:1141-7.
127. Fukushima C, Matsuse H, Tomari S, Obase Y, Miyazaki Y, Shimoda T, et al. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:646-51.
128. Fichtenbaum CJ, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998;26:556-65.
129. De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989;1:746-8.
130. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:451-7.
131. Dewsnup DH, Stevens DA. Efficacy of oral amphotericin B in AIDS patients with thrush clinically resistant to fluconazole. *J Med Vet Mycol* 1994;32:389-93.
132. Chocarro Martínez A, Galindo Tobal F, Ruiz-Irastorza G, González López A, Álvarez Navia A, Ochoa Sangrador C, et al. Risk factors for esophageal candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:96-100.
133. Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997;176:227-32.
134. Krause DS, Simjee AE, Van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;39:770-5.
135. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases Robert L. Schaufele. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-53.
136. Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med* 1996;156:2262.
137. Greenberg RN, Mullane K, Van Burik JAH, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:126-33.
138. Van Burik JH, Hare RS, Solomon HF, Corrado MJ, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61-5.
139. Pemán J, Cantón E. Las pruebas de sensibilidad antifúngica en un laboratorio de Microbiología clínica. *Rev Esp Quimioter* 1996;9:17-20.

140. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standard. Document M27-A2. NCCLS 2002, Wayne, PA.
141. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved standard. NCCLS document M38-A. NCCLS 2002, Wayne, PA.
142. Cuenca-Estrella M, Moore CB, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, Denning DW, et al. Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility testing method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin Microbiol Infect* 2003;9:467-74.
143. Cantón E, Pemán J, Gobernado M, Álvarez E, Baquero F, Cisterna R, et al. Sensitivity yeast one caspofungin susceptibility testing of *Candida* clinical isolates: correlation with results of NCCLS M27-A2 multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1604-7.
144. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeast. Approved standard M44-A. NCCLS 2004, Wayne, PA.
145. Viudes A, Cantón E, Pemán J, López-Ribot JL, Gobernado M. Correlación entre los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos y la evolución clínica de los pacientes con candidiasis y criptococosis. *Rev Esp Quimioter* 2002;15:32-42.
146. Odds FC, Motyl M, Andrade R, Bille J, Cantón E, Cuenca-Estrella M, et al. Interlaboratory comparison of results of susceptibility testing with caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2004;42:3475-82.
147. Romero M, Cantón E, Pemán J, Gobernado M. Estudio de la actividad *in vitro* de caspofungina sobre especies de levaduras diferentes a *Candida albicans*, determinada por dos métodos: M27-A2 y EUCAST. *Rev Esp Quimioter* 2004;17:257-62.