

Guía hospitalaria

Guía del Hospital Universitario La Fe para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones fúngicas en los enfermos inmunodeprimidos o que requieren cuidados especiales

I. Jarque¹, M. Salavert², E. Romá³, M. Gobernado⁴, M.A. Chiveli⁵, M. Ruano⁶ y A. Solé⁷ (Redactores);
J.L. Poveda³, E. Ferrer⁸, J. García-Pellicer³, M.A. Sanz¹, J. Pemán⁴ y V. Sánchez⁵ (Grupo de trabajo de la Guía);
y componentes de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

*Servicios de ¹Hematología Clínica, ²Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas), ³Farmacia Hospitalaria,
⁴Microbiología, ⁵Anestesia-Reanimación, ⁶Medicina Intensiva y ⁷Neumología,
⁸Subdirección Médica Área de Diagnóstico y Farmacoterapia, Hospital Universitario La Fe, Valencia*

INTRODUCCIÓN

Por muchas razones, las infecciones fúngicas, invasoras o no, han aumentado en los últimos años en frecuencia y complejidad. Muchos enfermos, sobre todo los inmunodeprimidos y los que requieren cuidados especiales por su situación crítica, se han convertido en huéspedes predispuestos a este tipo de infecciones, consecuencia de inmunodepresión provocada, instrumentación diagnóstica, otros procedimientos médico-quirúrgicos, estancias prolongadas hospitalarias y uso previo de antibióticos. La morbimortalidad de estas infecciones se ha mantenido muy elevada en las últimas décadas, siendo la relacionada con la candidemia no inferior al 30% y la de la aspergilosis invasora superior al 50%. A ello se une la dificultad para un diagnóstico precoz y seguro de este tipo de infecciones.

Hasta la actualidad, pocos eran los antifúngicos disponibles, y la ayuda de otras medidas terapéuticas resultaba poco eficaz e insuficiente, pero en los últimos cinco años hemos comenzado a disponer de nuevos compuestos pertenecientes a familias clásicas de antifúngicos (itraconazol, voriconazol) y otros dirigidos hacia nuevas dianas (equinocandinas), de los cuales varios estudios bien diseñados y de difícil elaboración han comenzado a ser difundidos en la literatura médica especializada.

Con la posibilidad de nuevas indicaciones y varias combinaciones de antifúngicos, han surgido diferentes guías con el fin de racionalizar su uso, evitar toxicidad grave e interacciones no deseadas, y procurar contener el enorme gasto farmacéutico que ello supone. Ésta es la aportación del Hospital Universitario La Fe, de Valencia.

Tabla 1. Factores de riesgo de infección fúngica invasora según la neoplasia hematológica de base (5).

Neoplasia	Factores de riesgo	Hongos patógenos
Leucemia mieloblástica aguda	Neutropenia y mucositis	<i>Candida</i> spp. (mucosa e infecciones sistémicas) <i>Aspergillus</i> spp. (pulmonar y formas diseminadas) Otros hongos filamentosos con capacidad de diseminación hematogena (<i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i>) Zigomicetos, feohifomicetos
Leucemia linfoide aguda	Neutropenia, mucositis, depleción de células T (secundaria a corticoterapia)	<i>Candida</i> spp. (mucosa e infecciones sistémicas) <i>Aspergillus</i> spp. (pulmonar y formas diseminadas) Otros hongos filamentosos <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>carinii</i>) Hongos dimórficos, algunos de ellos causantes de micosis endémicas
Leucemia linfoide crónica y tricoleucemia	Depleción de células T (secundaria a corticoterapia, análogos de las purinas, alentuzumab)	<i>Candida</i> spp. (habitualmente mucosa) <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>carinii</i>) Hongos dimórficos Hongos filamentosos (con menos frecuencia que en la leucemia aguda)
Linfomas	Neutropenia, mucositis, déficit de células T (corticosteroides, fludarabina, alentuzumab)	<i>Candida</i> spp. (mucosa e infecciones sistémicas) <i>Aspergillus</i> spp. (pulmonar y formas diseminadas) Otros hongos filamentosos <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>carinii</i>) Hongos dimórficos
Mieloma múltiple	Neutropenia, déficit de células T (corticosteroides) y alteración de la inmunidad humoral	<i>Candida</i> spp. (habitualmente mucosa) <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>carinii</i>) Hongos dimórficos Hongos filamentosos (con menos frecuencia que en la leucemia aguda)

GENERALIDADES SOBRE LA INFECCIÓN FÚNGICA

Nos encontramos en un momento crucial en la evolución del tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras, ya que hasta ahora nunca habíamos dispuesto de tantos antifúngicos y expectativas generadas por los nuevos, solos o en combinación, que hacen difícil la elección terapéutica. Ahora resulta necesario intentar establecer las bases que ayuden en las decisiones terapéuticas diarias, basándose en la estimación apropiada del riesgo de infecciones fúngicas invasoras en un paciente determinado, considerando además el impacto económico (1).

Paciente oncohematológico

Los factores implicados en el riesgo de los pacientes oncohematológicos a las infecciones fúngicas son complejos,

siendo el principal la neutropenia profunda y prolongada inducida por la quimioterapia antineoplásica. Otros condicionantes, como la presencia de un catéter vascular central, nutrición parenteral, colonización por levaduras o tratamiento inmunosupresor, incrementan el riesgo (2). Dos subgrupos de pacientes hematológicos se consideran de riesgo muy alto de infección fúngica invasora: los sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y los afectados de leucemia mieloblástica aguda con tratamiento quimioterápico intensivo (3). El uso de análogos de las purinas en diversas enfermedades hematológicas también se ha asociado a un mayor riesgo de infección fúngica invasora (4). En la Tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo de infección fúngica invasora de los pacientes con neoplasias hematológicas sin trasplante de progenitores hematopoyéticos, según la enfermedad de base (5).

Tabla 2. Factores del huésped que aumentan el riesgo de infección fúngica invasora.

Estado de inmunosupresión:

- Neutropenia: intensidad, duración y dinámica
- Inmunodepresión celular y humoral
- Infecciones por virus inmunomoduladores: citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes 6, 7 y 8
- Malnutrición
- Edad avanzada
- Enfermedad inmunodepresora concomitante

Disfunción de órganos y sistemas:

- Alteración de mucosas (mucositis) por la radioterapia, quimioterapia, enfermedad del injerto contra el huésped, herpes
- Alteración de la piel y tegumentos con rotura de barreras por enfermedad del injerto contra el huésped, catéteres vasculares, radioterapia, quimioterapia
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Obstrucción del tubo digestivo
- Hipoesplenía o asplenia

Colonización microbiana y reactivación de infecciones latentes:

- Uso de antibióticos de amplio espectro
- Empleo de antiácidos
- Estancia hospitalaria prolongada
- Cuerpos extraños
- Daño en la función ciliar
- Reactivación de infecciones latentes: micobacterias, toxoplasmosis, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, herpes simple, varicela-zóster y hepatitis B y C

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados con el ambiente y la profilaxis antiinfecciosa previa.

Entorno:

- Patógenos adquiridos en la comunidad social:
 - Alimentos, agua: *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*
 - Personas: virus respiratorios
- Patógenos adquiridos en el hospital:
 - Aire: *Aspergillus*, virus varicela-zóster, otros
 - Alimentos y agua: bacterias, hongos y parásitos
 - Objetos: *Acinetobacter*, enterococos
 - Personal sanitario: enterococos resistentes a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, *Clostridium*, *Candida*

Profilaxis antimicrobiana:

- Bacterias: el uso de quinolonas selecciona grampositivos y *Escherichia coli* resistentes
- Hongos: el uso de fluconazol selecciona *C. albicans* resistente, *C. krusei* y *C. glabrata*
- Virus: con ganciclovir aparición tardía de citomegalovirus (día 30-60 al 100)

Tabla 4. Riesgo de infección fúngica invasora en pacientes oncohematológicos.

Alto riesgo:

- Neutropenia profunda (RAN <500) y prolongada (>10 días)
- Linfocitopenia (CD4 <200)
- Trasplante alogénico
- No emparentado, parcialmente compatible
- Depleción de linfocitos T (evitar enfermedad injerto contra huésped)
- Enfermedad injerto contra huésped II-IV por tratamiento con inmunosupresores
- Trasplante autólogo si CD34 <2 × 10⁶/kg
- Tratamiento con análogos de las purinas
- Tratamiento con alentuzumab
- Dosis altas de esteroides (> 1 mg/kg/día, >2 semanas)

Bajo riesgo:

- Duración neutropenia esperada <10 días
- Edad menor de 60 años
- Sin criterios de sepsis grave ni disfunción de órganos
- Ausencia de:
 - Foco clínico aparente
 - Comorbilidad (diabetes *mellitus*, hepatopatía, nefropatía)
 - Infección fúngica invasora en episodio previo
 - Neoplasia no controlada
 - Otras causas de inmunosupresión
- Entorno social y económico favorable

Los factores que condicionan el riesgo de infección fúngica invasora en los enfermos oncohematológicos pueden dividirse en tres grandes grupos: factores del huésped, factores ambientales y factores relacionados con la profilaxis utilizada. Los del huésped comprenden, a su vez, varios tipos de situaciones de riesgo: el estado neto de la inmunosupresión, la disfunción de órganos vitales, la colonización microbiana y la reactivación de infecciones latentes (Tabla 2). Los factores de riesgo relacionados con el entorno y con la profilaxis antimicrobiana se describen en la Tabla 3. Según los factores de riesgo, los pacientes se estratifican en dos grandes grupos: de alto y de bajo riesgo (Tabla 4). La fuerza de las recomendaciones terapéuticas y la calidad de las pruebas en que están basadas se clasifican según se muestra en la Tabla 5.

El pronóstico depende, en gran medida, de la precocidad del diagnóstico y del tratamiento. Excepto en la candidemia, el diagnóstico de certeza de una infección fúngica invasora suele establecerse con la enfermedad avanzada (6), y ello motiva que en la mayoría de los pacientes el tratamiento se inicie empíricamente.

Las infecciones fúngicas invasoras están causadas mayoritariamente por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., aun-

Tabla 5. Categorías de fuerza y calidad de las pruebas para la recomendación de uso de una terapia.

Categoría	Definición
A	Buenas pruebas para apoyar una recomendación a favor del uso
B	Moderadas pruebas para apoyar una recomendación a favor del uso
C	Pobres pruebas para apoyar una recomendación a favor o en contra del uso
D	Moderadas pruebas para apoyar una recomendación en contra del uso
E	Buenas pruebas para apoyar una recomendación en contra del uso
Grado	Definición
I	Pruebas basadas en al menos un ensayo controlado aleatorizado apropiadamente
II	Pruebas basadas en al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de más de un centro), de múltiples series temporales, o resultados muy evidentes de estudios no controlados
III	Pruebas basadas en opiniones de autoridades prestigiosas a su vez basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o documentos elaborados por comités de expertos

que también por *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Blastoschizomyces capitatus*, *Trichosporon* spp. y otros hongos.

El diagnóstico suele basarse en criterios clínicos y sólo en el 60% de los casos el diagnóstico se hace en vida del paciente (7).

Desde 1980 se ha incrementado la frecuencia de infección nosocomial por levaduras. Entre 1980 y 1989, la incidencia de candidiasis nosocomial en Estados Unidos se multiplicó por cinco. En las unidades de hematología de alto riesgo, la tasa de candidemia está alrededor de 6/1000 ingresos. Suelen ser de origen endógeno y por especies del género *Candida*.

Hay emergencia de especies intrínsecamente resistentes al fluconazol y de cepas clínicas que la adquieren bajo tratamiento, como *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida albicans*, lo cual es un problema de gran relevancia clínica (8).

El uso profiláctico de fluconazol y la generalización de la terapia empírica precoz han incrementado las especies de *Candida* no *albicans* y otras levaduras.

En un estudio de la EORTC la mortalidad global fue del 39% y la relacionada del 24% (9), y el factor más importante en relación con el cambio epidemiológico, la disminución de *C. albicans* y *C. tropicalis* y el aumento de *C. krusei* y *C. glabrata*, fue la utilización de fluconazol en profilaxis.

Paciente crítico no neutropénico

En el paciente crítico no neutropénico confluyen factores de riesgo, que lo diferencian del hematológico con neutropenia febril, que pueden justificar el inicio del tratamien-

to antifúngico empírico en circunstancias que detallaremos más adelante. En la elección del antifúngico en las diferentes situaciones clínicas (profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento específico) cabe hacer algunas matizaciones en los pacientes en estado crítico, ya que tienen características que pueden hacer recomendable el cambio en la elección inicial, dadas las propiedades farmacocinéticas y toxicidad de los diferentes fármacos (pacientes con trasplante de órgano sólido, disfunción multiorgánica, etc.).

ANÁLISIS DE LA INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

La evolución de la infección por *Candida* spp. a lo largo del tiempo, según especies, en diversas unidades clínicas en el Hospital La Fe, y las especies emergentes, se muestran en las Tablas 6 a 8.

La infección por *Aspergillus* spp. requiere hacer algunas consideraciones. El género *Aspergillus* está integrado por unas 900 especies, de las cuales pocas ocasionan enfermedad en el ser humano: *A. fumigatus* (85% a 90%), *A. flavus* (5% a 10%), *A. niger* (2% a 3%) y *A. terreus* (2% a 3%), y son raras en el huésped inmunocompetente. Los principales factores de riesgo son neutropenia grave, neutropenia prolongada, tratamiento con corticosteroides, enfermedad del injerto contral el huésped, alteración de la inmunidad celular, infección por citomegalovirus (CMV), exposición masiva a esporas de *Aspergillus*, colonización de vías respiratorias antes de la quimioterapia, metabolopatías y antecedentes recientes de síndrome gripal. La mortalidad por aspergilosis invasora (1941 pacientes de 50 estudios publicados desde 1995), en ausencia de tratamiento antifúngico

Tabla 6. Infecciones por *Candida* spp. en el Hospital Universitario La Fe (10).

Especie aislada	Año (n)			
	1998 (44)	1999 (54)	2000 (48)	2001 (54)
<i>C. albicans</i>	56,4 %	42,6 %	39,5 %	29,6 %
<i>C. parapsilosis</i>	20,5 %	40,7 %	43,8 %	46,3 %
<i>C. glabrata</i>	9,1 %	1,9 %	10,4 %	3,7 %
<i>C. tropicalis</i>	9,1 %	7,4 %	0 %	11,1 %
<i>C. krusei</i>	0 %	1,9 %	4,2 %	0 %
Otras	6,8 %	5,6 %	2,1 %	9,2 %

n = número total de aislamientos.

específico, se acerca al 100%; los pacientes sólo sobreviven si se corrige la inmunodeficiencia, y aun con tratamiento específico la mortalidad es del 60% a 70% (14). En casos de rápida progresión, el tratamiento debe iniciarse ante la sospecha diagnóstica y por vía intravenosa. El fármaco más utilizado ha sido la amfotericina B, que debe darse a la máxima dosis tolerable.

Tabla 7. *Candida* en diferentes unidades clínicas del Hospital La Fe (10).

Año	<i>C. albicans</i> (%) / <i>C. parapsilosis</i> (%)			
	UCI		No UCI	
	Pediatría	Adultos	Pediatría	Adultos
1998	20,8/44,4	20,8/0	8,3/11,1	50,0/44,4
1999	21,7/45,5	31,8/9,1	4,3/4,5	60,8/40,9
2000	15,8/38,1	23,3/28,6	5,3/4,7	52,6/23,8
2001	12,5/28,0	37,5/32,0	6,3/16,0	43,8/24,0

Tabla 8. Hongos emergentes en el Servicio de Hematología del Hospital La Fe (1986-2001) (12).

Levaduras	n = 17 (%)	Mortalidad
<i>Trichosporon</i> spp.	7 (41)	} 59%
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	5 (29)	
<i>Cryptococcus</i> spp.	2 (12)	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2 (12)	
<i>Hansenula anomala</i>	1 (6)	
Mohos	n = 17 (%)	
<i>Scedosporium</i> spp.	6 (35)	} 56%
<i>Mucor</i> spp.	5 (29)	
<i>Fusarium</i> spp.	3 (18)	
<i>Acremonium</i> spp.	2 (12)	
<i>Rhizopus microsporus</i>	1 (6)	

En la Tabla 9 se muestra la incidencia de aspergilosis invasora según las enfermedades de base.

Algunos de estos datos se ilustran en el Estudio EPI-FUNGO (Estudio Epidemiológico de las Infecciones Fúngicas en Unidades de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, GETH), prospectivo, multicéntrico, de prevalencia, realizado en 45 centros y con seguimiento a 30 días, en el cual se incluyeron 617 pacientes. El 7,5% de los ingresados en Unidades de Hematología/TPH padecían infecciones fúngicas invasoras, los pacientes con micosis tuvieron una supervivencia menor que los pacientes no infectados (64% frente a 87%, $p < 0.0005$) y el 30% recibieron profilaxis antifúngica, fundamentalmente con fluconazol (Figs. 1 y 2).

ACTIVIDAD DE LOS PRINCIPALES ANTIFÚNGICOS

La actividad de los antifúngicos es muy variable, dependiendo de los géneros y especies. La amfotericina B, la

Tabla 9. Incidencia de aspergilosis invasora según enfermedad de base (13-15).

	Incidencia (%)
Trasplante pulmonar o cardiopulmonar	19-26
Enfermedad granulomatosa crónica	25-40
Leucemia aguda	5-24
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	4-9
Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos sin G-CSF	0,5-6
Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos con G-CSF	<1
VIH+	0-12
Trasplante hepático	1,5-10
Trasplante cardiaco/renal	0,5-10

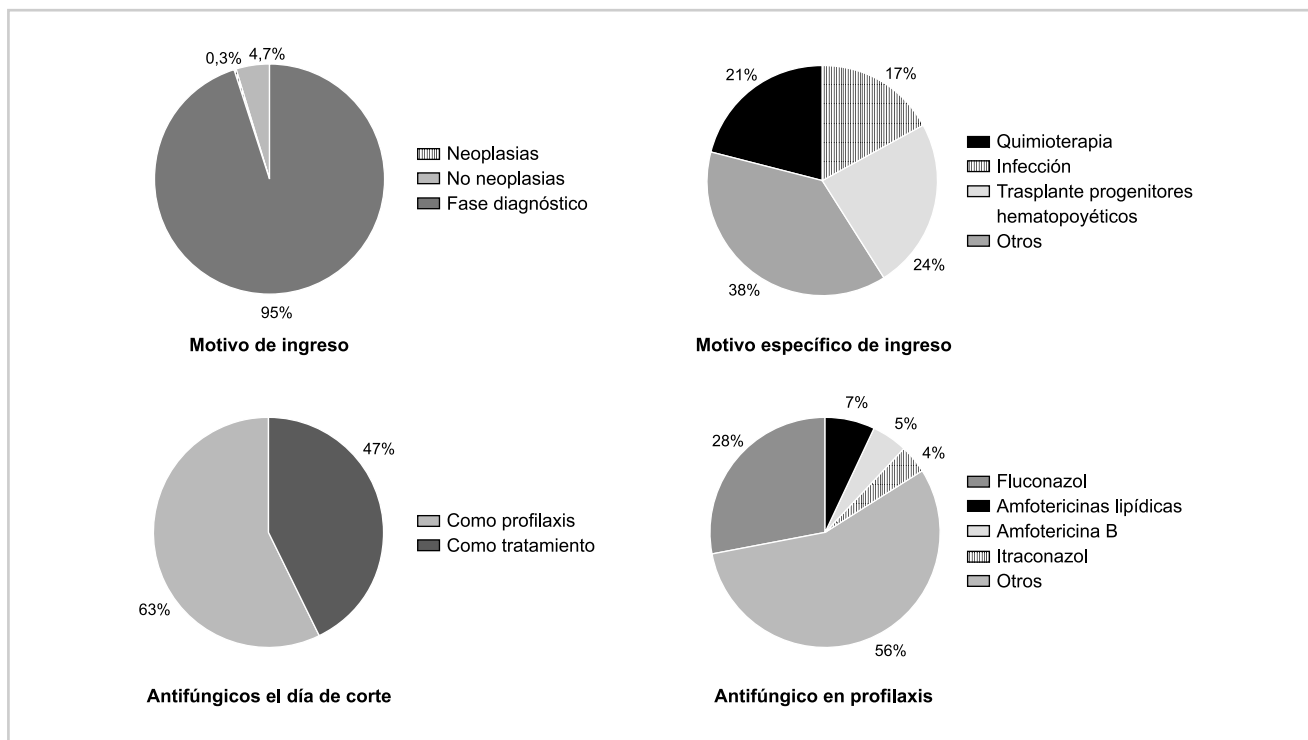


Figura 1. Estudio EPIFUNGO.

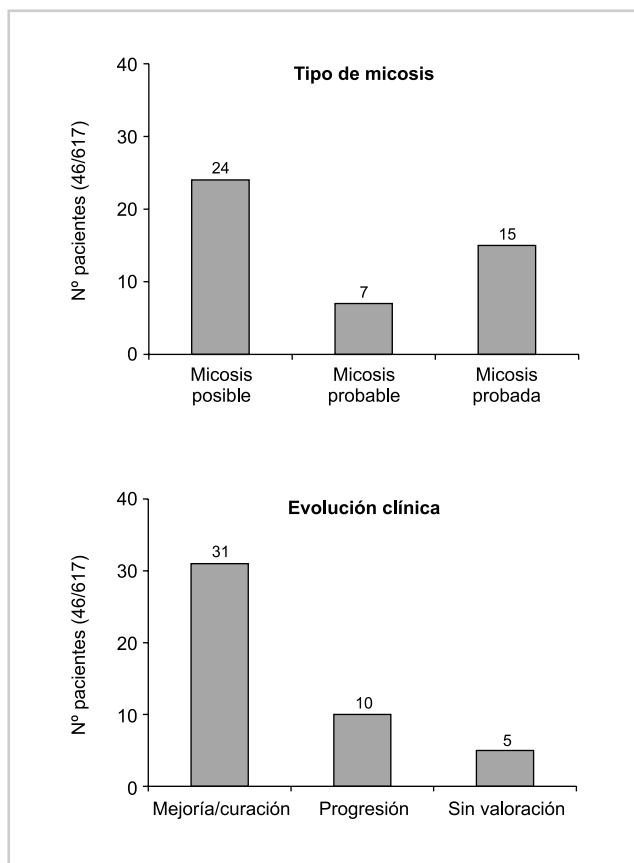


Figura 2. Criterios EORTC y evolución clínica según el estudio EPIFUNGO.

casposfungina, el itraconazol y el voriconazol son muy activos sobre *Aspergillus* spp., *C. albicans* y *Candida no albicans*; la amfotericina B y la casposfungina son activas independientemente de la resistencia al fluconazol. La amfotericina B, el itraconazol y el voriconazol tienen buena actividad sobre *Cryptococcus*, pero no la casposfungina, que tiene acción sobre *Pneumocystis*, a diferencia de los otros tres. Sobre los mucorales, resistentes a la mayoría de los antifúngicos, el más activo es la amfotericina B (Tablas 10 y 11).

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS

Las infecciones fúngicas en los enfermos inmunodeprimidos suponen un especial reto diagnóstico, sobre todo la aspergilosis invasora en los neutropénicos, asociada a una elevada mortalidad, cuyo diagnóstico se realiza muchas veces *post-mortem*. Las dificultades para confirmar el diagnóstico de infección fúngica invasora implican el inicio de una terapia empírica frente a patógenos como *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. Un consenso internacional, avalado por diversos grupos de estudio, como el *Infectious Diseases Mycosis Study Group* y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, ha permi-

Tabla 10. Actividad *in vitro* de los principales antifúngicos contra los hongos patógenos más frecuentes (16).

Patógeno	Fluconazol	Itraconazol y voriconazol	Amfotericina B	Caspofungina
<i>Aspergillus</i> spp.	–	+++	+++	+++
Mucorales	–	+	++	–
Otros mohos	–	Variable	++	Variable
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Candida</i> no <i>albicans</i>	Variable	+++	+++	+++
<i>Candida</i> resistente a fluconazol	–	+	+++	+++
<i>Cryptococcus</i> spp.	+++	+++	+++	–
<i>Pneumocystis</i> spp.	–	–	–	+++

Tabla 11. Patrones de sensibilidad de las principales especies de *Candida* a amfotericina B, azoles y equinocandinas.

Especie de <i>Candida</i>	Amfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Nuevos triazoles	Caspofungina
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-I	S-DD a R	S-DD a R	S	S
<i>C. krusei</i>	S-I	R	S-DD a R	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S a R	S	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	S a R	S a S-DD	S	S	S
<i>C. dubliniensis</i>	S-I	S, S-DD o R	S	S	S

S: sensible; I: intermedio; R: resistente; S-DD: sensible dependiendo de la dosis.

tido establecer criterios diagnósticos para infecciones fúngicas invasoras probada, probable y posible (17).

Infección fúngica invasora probada

Infección hística profunda

HONGOS FILAMENTOSOS

- Tinción de Gram que muestra hifas o esporas (filamentos de hongo sin formas levaduriformes), tras aspiración con aguja o biopsia de tejidos con evidencia de lesión (bien microscópicamente o por imagen), o
- Cultivo positivo obtenido de una muestra normalmente estéril (obtenida por un procedimiento estéril) y con sospecha clínica o radiográfica de infección.

LEVADURAS

- Tinción de Gram que muestra células levaduriformes o pseudohifas, o ambas, tras aspiración con aguja o biopsia excluyendo muestras de mucosas, o
- Cultivo positivo de una muestra normalmente estéril (obtenida por un procedimiento estéril) y con sospecha clínica o radiográfica de infección, excluyendo orina y muestras de mucosas (senos nasales, paranasales, membranas mucosas), o

- Positividad microscópica (tinción de tinta china, tinción de mucicarmina) o detección de antígeno para *Cryptococcus* en LCR.

Fungemia

HONGOS FILAMENTOSOS

- Hemocultivo positivo para hongos excluyendo *Aspergillus* spp. y *Penicillium* spp., acompañado de signos y síntomas clínicos compatibles con el microorganismo de que se trate.

LEVADURAS

- Hemocultivo positivo para *Candida* spp. y otras levaduras en pacientes con signos y síntomas clínicos compatibles con la infección.

Infecciones fúngicas endémicas (*histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis*)

Tanto si son sistémicas como localizadas en el pulmón, deben ser demostradas por un cultivo de una mues-

Tabla 12. Criterios de riesgo para infección fúngica invasora probable o posible.

Criterios ligados al huésped (de origen):

- Neutropenia: neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ durante más de 10 días
- Fiebre persistente >96 h, refractaria a tratamiento antibacteriano apropiado
- Temperatura corporal >38 °C o <36 °C y cualquiera de las siguientes situaciones:
 - Neutropenia prolongada (>10 días) en los 60 días previos
 - Uso reciente o actual de agentes inmunosupresores significativos en los 30 días previos
 - Infección fúngica invasora en un episodio previo
 - Coexistencia de sida
- Signos y síntomas que indiquen enfermedad del injerto contra el huésped
- Uso prolongado de corticosteroides (>3 semanas) en los 60 días previos

Criterios microbiológicos:

- Cultivo positivo de un hongo filamentoso (incluyendo *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Zygomycetes* y *Scedosporium* spp.)
- Cultivo positivo o citología/microscopio directo positivo para hongos filamentosos en aspirado sinusal
- Citología positiva/microscopio directo positivo para un hongo filamentoso o *Cryptococcus* en esputo o lavado broncoalveolar
- Antígeno *Aspergillus* positivo en lavado broncoalveolar, LCR o en más de dos muestras de sangre
- Antígeno de *Cryptococcus* positivo en sangre
- Citología positiva/microscopio directo positivo para elementos fúngicos, aparte *Cryptococcus*, en fluidos corporales estériles
- Dos urinocultivos positivos para levaduras en ausencia de catéter urinario
- *Candida* en orina en ausencia de catéter urinario
- Hemocultivo positivo para *Candida* spp.
- Anormalidad pulmonar y cultivos bacterianos negativos de cualquier bacteria posible de cualquier espécimen relacionado con infección de vías respiratorias bajas, incluyendo sangre, esputo, lavado broncoalveolar, etc.

Criterios clínicos:

(deberían estar relacionados con los criterios microbiológicos del episodio actual)

a) Infección de vías respiratorias:

Mayor: Cualquiera de las siguientes nuevas imágenes identificadas en TC: signo del halo, signo de aire creciente (aire en menisco, formación de semilunas aéreas) o cavidad dentro de un área de consolidación.

Menor: Síntomas de infección de vías respiratorias bajas (tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea). Signos clínicos de irritación pleural. Cualquier nueva infiltración que no cumpla criterios mayores.

b) Infección de senos nasales:

Mayor: Prueba radiográfica sugerente de infección invasora de los senos (erosión de las paredes o extensión de la infección a estructuras vecinas, y destrucción de la base del cráneo).

Menor: Síntomas respiratorios de vías altas. Ulceración de nariz o lesiones de mucosa nasal o epistaxis. Hinchazón periorbital. Reblandecimiento maxilar. Lesiones necróticas negras o perforación del paladar duro.

c) Infección del sistema nervioso central:

Mayor: Prueba radiográfica sugerente de infección de SNC (meningitis que se origina en un proceso paranasal, ótico o vertebral; abscesos intracerebrales o infartos).

Menor (LCR negativo para otros patógenos por tinción y cultivo): Síntomas y signos neurológicos focales (incluyendo crisis localizadas o generalizadas, hemiparesia y paresia de nervio craneal). Alteraciones mentales. Signos de irritación meníngea. Anormalidades en la bioquímica y recuento de células en LCR.

d) Infección fúngica diseminada:

Lesiones dérmicas papulares o nodulares sin otra explicación

Hallazgos intraoculares sugestivos de coriorrenitis o endoftalmitis fúngica hematogénica

e) Candidiasis diseminada crónica:

Abscesos pequeños, periféricos, localizados en hígado o bazo, demostrados por TC o RM

f) Posible candidemia:

No signos ni síntomas de infección en paciente con cultivo positivo para *Candida* en sangre

tra de la zona afectada, en un huésped con síntomas atribuibles a la infección fúngica. Si los cultivos son negativos o no asequibles, se debe combinar la demostración histopatológica de formas morfológicas con pruebas serológicas.

Infección fúngica invasora probable

Se define por la presencia de al menos un criterio de riesgo ligado al huésped, un criterio microbiológico y un criterio clínico mayor, o dos menores en una zona con infección (Tabla 12).

Tabla 13. Consenso sobre diagnóstico microbiológico de infección fúngica invasora (20, 21).

Técnica diagnóstica	Grado de recomendación
Métodos convencionales de cultivo e identificación	AI, AII
Diagnóstico de candidiasis invasora:	
– Detección de antígenos y anticuerpos mediante ELISA	BII
– Detección de antígenos frente a tubo germinales de <i>Candida</i>	BII
– Técnicas basadas en la aglutinación	CII
Diagnóstico de la criptococosis mediante detección del antígeno capsular	AI
Diagnóstico de la aspergilosis invasora:	
– Detección de galactomanano en enfermos oncohematológicos	AII
– Detección de galactomanano en otros enfermos inmunodeprimidos	BII
– Detección de otros antígenos o componentes fúngicos	CII
Diagnóstico genérico de las micosis invasoras:	
– Detección de beta (1,3)-glucano	BII
Técnicas moleculares de diagnóstico de las micosis:	
– Detección de ácidos nucleicos de levaduras y hongos miceliales (DNA)	BII, CII
– Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa para detección de DNA de <i>Aspergillus</i>	BII, CII

Infección fúngica invasora posible

Se define por la presencia de al menos un criterio de riesgo ligado al huésped y un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor, o dos menores en una zona con infección (Tabla 12).

Métodos diagnósticos microbiológicos

La Asociación Española de Micología ha publicado una guía detallando las principales técnicas de diagnóstico micológico y de estudio de sensibilidad a los antifúngicos (18). Entre los métodos convencionales destacan la microscopía, el cultivo y la histología. Esta última se refiere a una muestra respiratoria obtenida por broncoscopia de fibra óptica con lavado broncoalveolar. Una histología positiva es el estándar para el diagnóstico, pero no siempre es posible ni resulta del todo predictiva. En los neutropénicos es difícil hacer una biopsia pulmonar. Por ello, los modernos métodos aportan una inestimable ayuda al diagnóstico: tinciones en fresco, cultivos, anticuerpos antimicelio y métodos moleculares para detectar DNA fúngico en fluido de lavado broncoalveolar o sangre. La detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en sangre periférica constituye un método para el diagnóstico. Se ha asociado, en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, a una sensibilidad y especificidad de aproximadamente un 90%, y se recomienda realizar la prueba dos veces por semana durante el periodo de mayor riesgo (19).

Un reciente documento de consenso ha establecido las recomendaciones para los métodos de diagnóstico de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes inmunodeprimidos (20, 21) (Tabla 13).

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA

En el paciente no neutropénico en situación crítica habitualmente no se utiliza la profilaxis antifúngica por vía sistémica, aunque sí se recomienda su uso en la subpoblación con alto riesgo de infección fúngica invasora (22-29). No se conoce en la actualidad la incidencia de infección fúngica en las unidades de Medicina Intensiva, por lo que resulta difícil hacer alguna recomendación de profilaxis. Según una revisión reciente de Rex y Sobel (26), sería necesaria al menos una prevalencia de un 10% de infección fúngica para ser rentable la prevención. Los factores que se consideran de riesgo de infección fúngica invasora en los pacientes críticos no neutropénicos (la coexistencia de múltiples factores de riesgo determina una infección fúngica invasora probable) (22, 23, 26) son: cirugía intraabdominal de repetición (apertura del tracto digestivo), antibioticoterapia de amplio espectro (≥ 4 antibióticos), hemodiálisis, estancia prolongada en la Unidad de Medicina Intensiva (≥ 14 días), nutrición parenteral total, gravedad (APACHE II), colonización con especies de *Candida*, cateterización venosa central y enfermedad de base grave (diabetes, pancreatitis, neoplasias, quemados, peritonitis nosocomial, etc.).

En los pacientes receptores de órganos se proponen diversas pautas de profilaxis: en trasplante reno-pancreático se utiliza de forma universal fluconazol, y en trasplante pulmonar y cardiopulmonar se emplea fluconazol para la prevención de infecciones por *Candida* y aerosoles de amfotericina B desoxicolato para *Aspergillus* (25, 32-34). Aunque no hay acuerdo general sobre su uso generalizado, la eficacia de estos agentes ha sido demostrada por varios autores y confirmada por nuestros propios datos (25, 30). En trasplante hepático no se utiliza profilaxis sistémica de la infección fúngica, ni siquiera en pacientes de alto riesgo (cirugía prolongada y complicada, reintervención, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, paciente crítico con intubación, hemodiálisis, estancias prolongadas y enfermedad por CMV), a pesar de que algunos autores defienden su uso (31).

Los caminos de la profilaxis, vistas las consideraciones que se deben realizar según el riesgo de cada enfermo, se expresan en los algoritmos de las Figs. 3 y 4 para el paciente oncohematológico, crítico y con trasplante de órgano sólido. Se han tenido en cuenta las opiniones de otros autores expertos y las guías y recomendaciones de otras sociedades científicas, adaptándolas a las características de nuestros enfermos y nuestro entorno.

Profilaxis para *Candida* spp. en el paciente oncohematológico

Criterios de riesgo

- Mayores: aislamiento de *Candida* spp. en dos o más mucosas, o *C. tropicalis* en una mucosa, candiduria y antecedentes de candidiasis hepatoesplénica crónica.
- Menores: aislamiento de *Candida* spp. en una mucosa, tratamiento antibiótico de amplio espectro ≥ 1 semana, tratamiento con corticosteroides (≥ 20 mg/día de prednisona), alimentación parenteral y mucositis importante (grado ≥ 2).
- Todos los pacientes con candidemia, dependiendo de la intensidad y duración del tratamiento de la infección y de su estado inmunitario, así como de la especie de *Candida*.

Cumplimiento de un criterio mayor o dos menores y neutropenia > 10 días

- Fármaco: fluconazol (AI).
- Posología: oral, 100 mg/24 h, hasta la resolución de la neutropenia.
- Coste 7 días: 23,17 euros.

- Observaciones: si el aislamiento es resistente al fluconazol se realizará el tratamiento según los resultados del antibiograma.

Profilaxis para *Candida* spp. en el paciente no neutropénico en situación crítica y receptor de órgano sólido

Está indicada en el trasplante reno-pancreático, pulmonar y cardiopulmonar, y en el trasplante hepático de alto riesgo.

- Fármaco: fluconazol (CIII).
- Posología: intravenoso, 200 mg/24 h \times 5 días, y luego oral, 200 mg/24 h \times 2 meses.
- Coste 7 días: 56,99 euros.
- Observaciones: si el aislamiento es resistente al fluconazol se realizará el tratamiento según los resultados del antibiograma.

Profilaxis para *Aspergillus* spp. en el paciente oncohematológico

Criterios de riesgo

Dos de los tres criterios siguientes: neutropenia ($< 100/\mu\text{l}$) de más de dos semanas, tratamiento prolongado (más de dos semanas) con corticosteroides (≥ 20 mg/día de prednisona), enfermedad del injerto contra el huésped aguda (grado ≥ 2) y habitación sin aire filtrado (filtros HEPA o similares).

Nuevo episodio de neutropenia con antecedente de aspergilosis aparentemente curada

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (AI).
- Posología: intravenoso, 200 mg/12 h \times 2 días, y luego 200 mg/24 h \times 5 días. Secuencial: intravenoso, 200 mg/12 h \times 2 días, luego 200 mg/24 h \times 1 día y luego oral 200 mg/12 h \times 4 días.
- Coste 7 días: intravenoso 819 euros; secuencial 474,68 euros (i.v. + cápsulas), 509,48 euros (i.v. + solución).
- Observaciones: el tratamiento secuencial i.v. + cápsulas es de uso compasivo.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comidas. Evitar antiácidos, anti- H_2 e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina o tacrolímús). Precaución con la vía intravenosa si $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min.

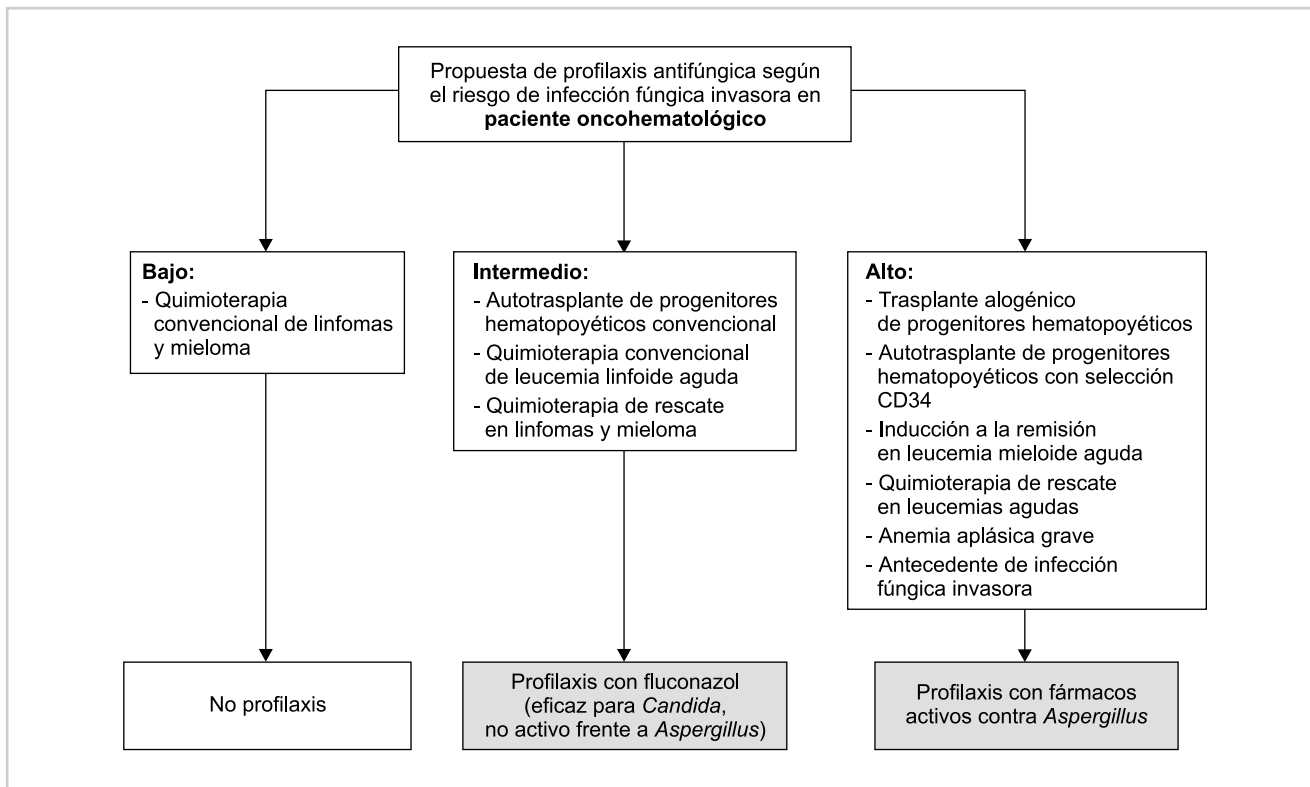


Figura 3. Profilaxis en el paciente oncohematológico.

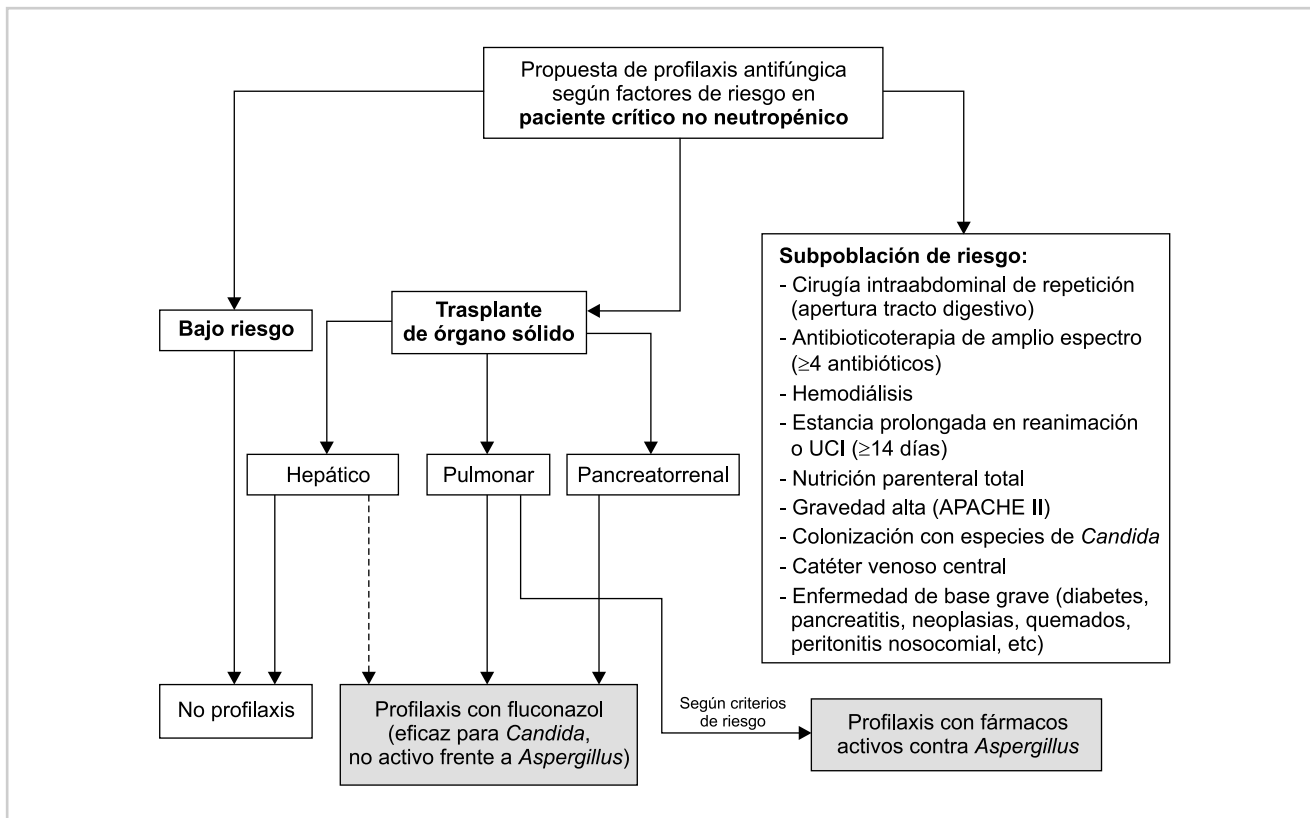


Figura 4. Profilaxis en el paciente crítico no neutropénico.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol + amfotericina liposómica (aerosol).
- Posología: voriconazol intravenoso 6 mg/kg/12 h × 1 día y luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días + amfotericina 24 mg/48 h.
- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg); secuencial 1440 euros; amfotericina 277,06-415,59 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

TERCERA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina complejo lipídico o amfotericina liposómica.
- Posología: complejo lipídico 3 mg/kg/día, liposómica 1 mg/kg/día.
- Coste 7 días: complejo lipídico 1365,28 euros; liposómica 1939,42 euros.
- Observaciones: uso compasivo.

Tolerabilidad oral inicial**PRIMERA OPCIÓN**

- Fármaco: itraconazol (AI).
- Posología: oral, 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: cápsulas 34,44 euros; solución 95,34 euros.
- Observaciones: las cápsulas son de uso compasivo.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: oral, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: 532 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

Profilaxis para *Aspergillus* spp. en el paciente con trasplante de órgano sólido**Criterios de riesgo**

- Factores de riesgo precoz (<3 meses): disparidad estatus CMV, más de 24 horas con fármacos vasoactivos, ingreso en UCI, tratamiento con OKT3, más de un episodio de infección bacteriana, postoperatorio complicado.
- Factores de riesgo tardío: edad >50 años, esteroides previos al trasplante, insuficiencia renal en el postrasplante, concentraciones plasmáticas altas de inmunosupresores (FK >15 ng/ml, CsA >500 ng/ml), más de una infección bacteriana, neoplasia (linfomas), rechazo crónico.

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (AI).
- Posología: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h × 5 días. Secuencial: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, luego 200 mg/24 h × 1 día y luego oral 200 mg/12 h × 4 días.
- Coste 7 días: intravenoso 819 euros; secuencial 474,68 euros (i.v. + cápsulas), 509,48 euros (i.v. + solución).
- Observaciones: el tratamiento secuencial i.v. + cápsulas es de uso compasivo.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si Cl_{Cr} <30 ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol + amfotericina liposómica (aerosol).
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días

y luego oral, 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg); + amfotericina 24 mg/48 h.

- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg); secuencial 1440 euros; amfotericina 277,06-415,59 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

TERCERA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina complejo lipídico o amfotericina liposómica.
- Posología: lipídica 3 mg/kg/día, liposómica 1 mg/kg/ día.
- Coste 7 días: complejo lipídico 1365,28 euros; liposómica 1939,42 euros.
- Observaciones: uso compasivo.

Tolerabilidad oral inicial

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (AI).
- Posología: oral, 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: cápsulas 34,44 euros; solución 95,34 euros.
- Observaciones: las cápsulas son de uso compasivo.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: oral 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: 532 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

Tabla 14. Causas de fiebre en pacientes con neutropenia prolongada y antibioticoterapia de amplio espectro (31).

Causas de fiebre	Frecuencia (%)
Infección fúngica sensible al antifúngico empírico	40
Infección fúngica resistente al antifúngico empírico	5
Infección bacteriana (foco críptico o microorganismo resistente)	10
<i>Toxoplasma</i> , micobacterias, microorganismos nutricionalmente exigentes (<i>Legionella</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>)	5
Infecciones por virus herpéticos y respiratorios	5
Enfermedad del injerto contra el huésped	10
No definidas (fármacos, respuesta antitumoral, patógenos no conocidos)	25

TRATAMIENTO EMPÍRICO (TERAPIA PRECOZ)

Paciente oncohematológico neutropénico

El objetivo es tratar tempranamente una infección fúngica oculta. En la Tabla 14 se muestran las principales causas de fiebre persistente en el enfermo neutropénico que recibe antibioticoterapia empírica de amplio espectro, y puede comprobarse que la probabilidad de padecer una infección fúngica invasora es cercana al 50% (35). El tratamiento empírico debe procurar la mayor cobertura posible de los patógenos más implicados, tanto levaduras como hongos filamentosos. Hasta hace poco tiempo la amfotericina B era el único antifúngico disponible con la suficiente amplitud de espectro y que pudiera administrarse por vía intravenosa. Actualmente, aunque la experiencia es aún limitada, los nuevos antifúngicos como la caspofungina y el voriconazol podrían representar una alternativa real para el tratamiento empírico de las infecciones fúngicas invasoras. La disponibilidad del voriconazol en formulación intravenosa y oral aporta la ventaja de poder realizar tratamiento secuencial, a largo plazo, en régimen ambulatorio o domiciliario, e igualmente ya es posible con itraconazol. La comparación (36) de voriconazol (n = 415) con amfotericina B liposómica (n = 422) en el tratamiento empírico de enfermos con neutropenia y fiebre persistente (72% con neoplasias hematológicas) muestra porcentajes de éxito similares (26% y 31%, respectivamente), pero menos infecciones fúngicas intercurrentes en los enfermos tratados con voriconazol (1,9%) respecto a los que recibieron amfotericina B (5%), menor

toxicidad relacionada con la infusión y menor nefrotoxicidad. Los trastornos visuales transitorios y las alucinaciones visuales fueron más frecuentes en el grupo de voriconazol. Sin embargo, los resultados de este estudio aleatorizado y multicéntrico han sido controvertidos, debido a que el grupo de tratamiento con voriconazol no pudo satisfacer el objetivo principal predefinido de no inferioridad, en comparación con la amfotericina B liposómica. Cuando se valoran los apartados individuales del objetivo primario compuesto quintuple, los resultados de cuatro de ellos favorecen a la amfotericina B, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Los datos del quinto objetivo, la infección fúngica “de brecha” o intercurrente demostrada (para algunos uno de los objetivos más relevantes), favorecieron al voriconazol ($p = 0.02$). El número de fallecidos fue similar en ambas ramas de tratamiento. No obstante, la FDA no ha aprobado el uso de voriconazol para el tratamiento empírico de la neutropenia con fiebre persistente debido a este “fracaso” del ensayo en no alcanzar el objetivo primario compuesto (37).

Por otra parte, los fármacos de la nueva familia de las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina y cilofungina) actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular del hongo mediante el bloqueo de una diana muy específica, la β -1,3-glucano sintetasa. Estos agentes son fungicidas frente a especies de *Candida*, incluyendo las resistentes a los azoles. La actividad de las equinocandinas en modelos animales y en ensayos clínicos sugiere que estos fármacos, poco tóxicos, por ahora sólo formulados para la vía parenteral, podrían ser muy útiles y deberían añadirse a nuestro arsenal antifúngico. Acaban de conocerse los resultados de un estudio de fase III comparando la primera equinocandina (caspofungina) con amfotericina B liposómica como tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente (38). Entre los enfermos del análisis por intención de tratamiento modificado, los grupos de caspofungina ($n = 556$) y de amfotericina B liposómica ($n = 539$) se encontraban equilibrados, el 94% tenían neoplasias hematológicas (64% con leucemia mieloide aguda), el 24% eran de alto riesgo y el 56% habían recibido profilaxis antifúngica. La duración media del tratamiento fue de 13 días con caspofungina y de 12,5 días con amfotericina B liposómica. Los porcentajes de éxito, ajustados por estratificación, fueron del 33,9% para caspofungina y del 33,7% para amfotericina (IC 95,2% para la diferencia: -5,6 a 6), cumpliendo con el criterio de no inferioridad. En el objetivo multicompuesto, las tasas de respuesta con caspofungina y amfotericina B liposómica, respectivamente, para cada uno de ellos fueron: supervivencia 93% versus 89%, éxito terapéutico sobre la infección fúngica de base

demostrada 52% (14/27) versus 26% (7/27), no infección fúngica invasora “de brecha” 95% versus 96%, ausencia de interrupción precoz del tratamiento 90% versus 86%, y resolución de la fiebre 41% versus 41%. La nefrotoxicidad (3% versus 12%) y la toxicidad relacionada con la infusión (35% versus 52%), así como otros efectos adversos atribuibles a los fármacos (54% versus 69%), fueron significativamente menores con caspofungina. En conclusión, en este estudio la caspofungina y la amfotericina B liposómica se han mostrado equiparables, en cuanto a éxito global, en el tratamiento empírico de la neutropenia febril persistente, si bien la caspofungina resultó mejor tolerada y con tendencia a mayor tasa de respuesta en las infecciones fúngicas documentadas, con menos interrupciones del tratamiento.

Mientras progresan los estudios prospectivos que demuestren la posible ventaja de otras opciones, la situación actual sería:

- 1) Iniciar un tratamiento antifúngico empírico en los pacientes con fiebre persistente tras 4-6 días de tratamiento antibacteriano adecuado.
- 2) Una vez comenzado, el tratamiento antifúngico debe mantenerse hasta la resolución de la neutropenia.
- 3) El tratamiento estándar sigue siendo la amfotericina B desoxicolato, a dosis de 0,5-0,7 mg/kg/día (AII), aunque puede iniciarse con fluconazol si no se ha realizado antes profilaxis con un azol.
- 4) La comparación de la amfotericina B desoxicolato (0,6 mg/kg/día) con la formulación liposómica (3 mg/kg/día) ha demostrado una eficacia clínica similar en el análisis primario, pero en un análisis secundario la formulación liposómica se ha mostrado superior en seguridad, tolerabilidad y disminución de sobreinfecciones fúngicas, especialmente en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (39).
- 5) Recientemente se ha publicado el resultado de un estudio aleatorizado, doble ciego, que compara amfotericina B liposómica y caspofungina en más de mil pacientes con fiebre persistente, que aporta información importante sobre el papel de la caspofungina en este tipo de pacientes, especialmente si se tiene en cuenta su menor toxicidad y coste en relación con la amfotericina B liposómica. Vistos los resultados, en breve tiempo la caspofungina podría ser el fármaco de elección en el tratamiento empírico del paciente con neutropenia febril persistente pese al uso de antibacterianos (38).
- 6) Los resultados de estudios comparativos muestran una eficacia similar de la amfotericina B liposómica y la

formulación lipídica, cuya principal limitación es su peor tolerabilidad en infusión, que puede evitarse con una adecuada preparación, administración y uso de premedicación. Por ello, dadas las notables diferencias económicas entre ambas, es conveniente establecer criterios de uso que determinen la posibilidad de administrar la formulación lipídica en muchos pacientes, máxime cuando la falta de disponibilidad de amfotericina B desoxicolato puede generar la necesidad de utilizar la otra formulación como tratamiento de primer paso (40).

Paciente crítico no neutropénico

Las indicaciones de tratamiento empírico de los pacientes no neutropénicos en situación crítica se han confeccionado según los criterios recogidos en las diferentes conferencias de consenso y opiniones de expertos (22-24, 41), adaptándolos a las características de nuestros pacientes y a la propia experiencia, intentando simplificar al máximo las diferentes situaciones clínicas ante las que podemos encontrarlos. Utilizando una combinación de criterios microbiológicos, clínicos y factores de riesgo ligados al huésped, se han intentado resumir las siguientes situaciones clínicas:

- Infección fúngica invasora probada: presencia de levaduras o pseudofilamentos en tejidos normalmente estériles (pleura, LCR, peritoneo, pericardio, abscesos) o en sangre, con o sin signos de endoftalmítis, junto con factores de riesgo de infección fúngica invasora y síndrome clínico focal o sistémico compatible con el microorganismo aislado (grado de evidencia 1).
- Infección fúngica invasora probable: concurrencia de cuadro séptico grave con o sin foco infeccioso, sin respuesta a tratamiento antimicrobiano de amplio espectro (>72 horas) y criterios microbiológicos con colonización por hongos en dos o más mucosas (pulmón, etc.). Coexistencia de múltiples factores de riesgo de infección fúngica invasora (grado de evidencia 3).
- Infección fúngica invasora posible: cuadro séptico grave sin respuesta a tratamiento antibiótico de amplio espectro (>96 horas) y disfunción multiorgánica progresiva, en ausencia de criterios microbiológicos y con múltiples factores de riesgo de infección fúngica invasora (grado de evidencia 3) (23).

En los dos primeros casos se trataría de un tratamiento específico, por lo que su duración se ajustará según las mismas premisas que en los pacientes neutropénicos (salvo la recuperación de la neutropenia), como se detalla más adelante, mientras que en el segundo caso se trataría de una te-

rapia empírica anticipada o específica, y en el último sería un tratamiento empírico. En esta última situación se plantea la dificultad de establecer la duración del tratamiento por carecer inicialmente de criterios microbiológicos. Por tanto, deben obtenerse el máximo número de muestras de posibles focos implicados, de sangre y de mucosas para estudio de hongos e individualizar la duración del tratamiento en función de la resolución o persistencia del cuadro clínico y, en su caso, de la esterilización de las muestras (grado de evidencia 3) (23).

Paciente receptor de órgano sólido

Merecen especial atención los casos de infección fúngica invasora en pacientes con trasplante de órgano sólido y estancias prolongadas en Reanimación. Aunque con la mejora de las técnicas usadas ha descendido su incidencia en los últimos años, las consecuencias pueden ser desastrosas, con una mortalidad global superior al 50%. La mayor incidencia de estas infecciones se da en el trasplante hepático, reno-pancreático y pulmonar, predominando las infecciones por *Candida* en los dos primeros y por *Aspergillus* en el último. Estos dos agentes son causa de más del 80% de las infecciones fúngicas (28, 29). En estos casos puede aplicarse el esquema propuesto para los pacientes críticos no neutropénicos con infección fúngica invasora probada, probable y posible, y el tratamiento empírico ya comentado o el específico que se expone más adelante, con algunas matizaciones, pues es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoces mediante un elevado índice de sospecha apoyado en el cuadro clínico compatible y los factores de riesgo más específicos, y el aislamiento en sangre de *Candida* o de *Aspergillus* en una muestra respiratoria. Los factores de riesgo de infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido (28) son: en el periodo pretrasplante, el uso de corticosteroides o antimicrobianos, la elevación de creatinina o bilirrubina en sangre, la insuficiencia renal aguda con hemodiálisis, la colonización por hongos o levaduras, la hepatitis fulminante y la anemia; en el intraoperatorio, que la intervención quirúrgica sea prolongada (>11 horas), coledocoyeyunostomía y politransfusión (>40 unidades de hemoderivados); y en el periodo posttrasplante, sufrir una reintervención, la estancia en Reanimación durante más de cinco días, la insuficiencia renal con hemodiálisis, la inmunosupresión elevada, la infección por CMV y la poliantibioticoterapia. Los factores de riesgo de aspergilosis invasora en el trasplante pulmonar (25) son: la colonización previa por *Aspergillus*, trasplante unipulmonar, bronquiolititis obliterante, enfermedad por CMV y cursos repetidos de inmunosupresores como tratamiento antirrechazo.

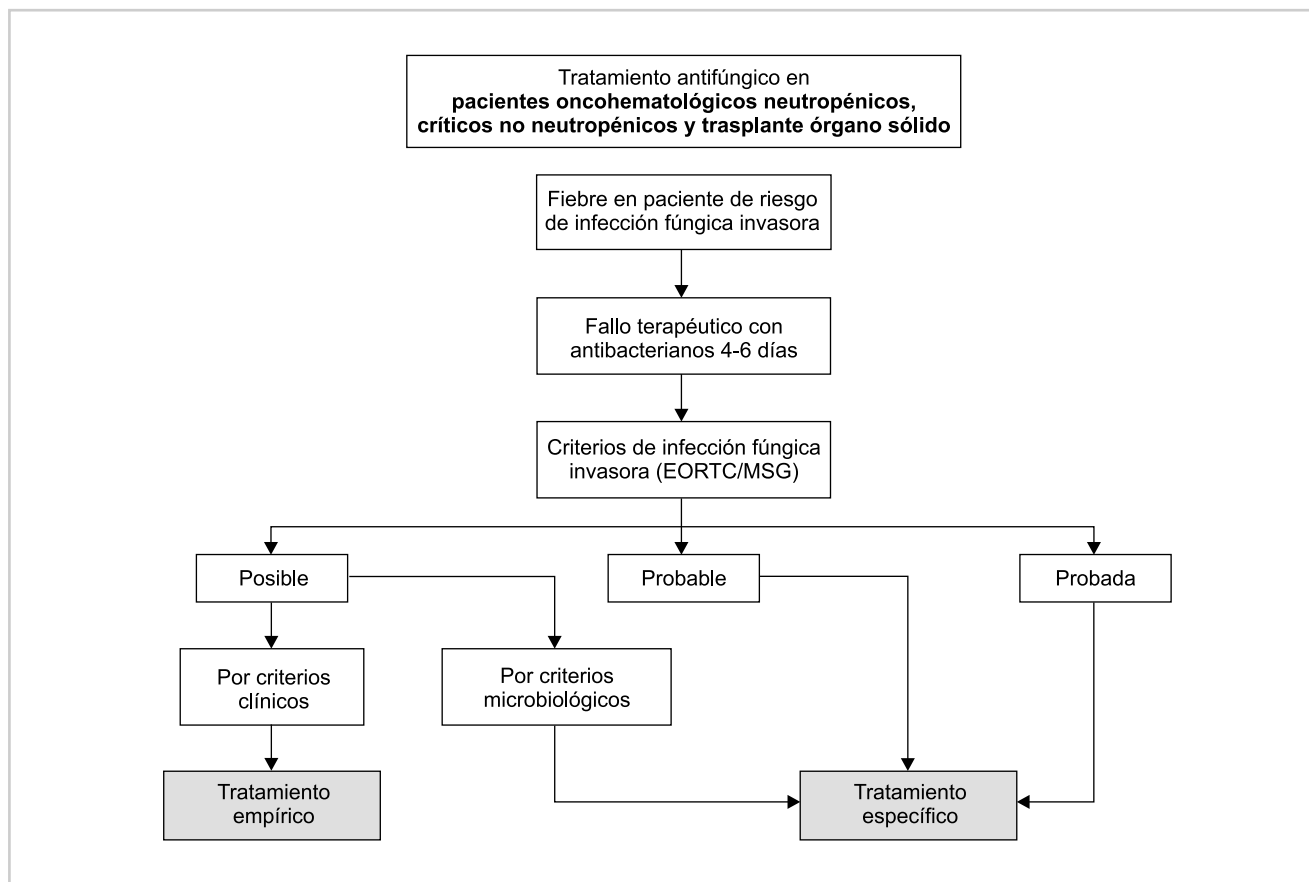


Figura 5. Algoritmo de decisión de tratamiento empírico o específico.

En el caso de infección fúngica invasora posible, el inicio del tratamiento empírico no debería demorarse más de 48 horas ante la falta de respuesta clínica o en caso de disfunción multiorgánica progresiva.

En lo que se refiere a la infección por *Aspergillus* en el trasplante pulmonar o cardiopulmonar, la presencia de signos de traqueobronquitis por *Aspergillus*, determinada por el seguimiento broncoscópico y microbiológico (detección del antígeno galactomanano o del DNA de *Aspergillus* mediante PCR), es indicación de tratamiento específico (25). Cabe destacar la importancia de asociar amfotericina B en aerosol a los tratamientos habituales (32-34).

El tratamiento presintomático o preclínico puede estar indicado en subpoblaciones de pacientes con trasplante hepático con alto riesgo de infección por *Aspergillus* (hepatitis fulminante como indicación de trasplante, inmunosupresión grave y enfermedad por CMV) y síndrome clínico sugerente. En estos casos deben realizarse exploraciones en busca de signos de infección (TC, radiografía de tórax, lavado broncoalveolar, cultivos, etc.), e iniciar el tratamiento en caso de elevado índice de sospecha (31).

El algoritmo mostrado en la Fig. 5 establece una guía para el inicio del tratamiento empírico o específico.

Paciente oncohematológico neutropénico febril a pesar del tratamiento antibiótico

No profilaxis con azol + habitación con aire filtrado (HEPA o similar)

El tratamiento empírico se iniciará entre el cuarto y sexto día de fiebre persistente sin causa aparente.

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: fluconazol (AI).
- Posología: intravenoso, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: 155,94 euros.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina complejo lipídico (AI, AII).
- Posología: intravenosa, 1-3 mg/kg/día.

- Coste 7 días: 682,64-1365,28 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo.

No profilaxis con azol + habitación sin flujo de aire laminar ni filtros (HEPA o similar) y no tolerabilidad oral

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (BI).
- Posología: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h.
- Coste 7 días: 819 euros.
- Observaciones: uso compasivo. El tratamiento con dosis única diaria es más coste-efectivo.
- Limitaciones: escasa penetración en el SNC (<1%). Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h.
- Coste 7 días: 2272 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo. Mayor penetración en el SNC (38% a 68%). No pruebas.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina y tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

No profilaxis con azol + habitación sin flujo de aire laminar ni filtros (HEPA o similar) y sí tolerabilidad oral

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (BI).
- Posología: oral, 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: cápsulas 34,44 euros; solución 95,34 euros.
- Observaciones: las cápsulas son de uso compasivo.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Evitar antiácidos, anti- H_2 e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacro-

limús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: oral, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: 608 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

Sí profilaxis con azol o habitación sin flujo de aire laminar ni filtros (HEPA o similar)

El tratamiento empírico se iniciará entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente.

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: anfotericina complejo lipídico (AI).
- Posología: intravenosa, 3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 1365,28 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina (AI).
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo.

Sí profilaxis con azol y habitación sin flujo de aire laminar ni filtros (HEPA o similar) y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: anfotericina liposómica (AI).
- Posología: intravenosa, 1-3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 1939,42-4848,55 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina (AI).
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h.

- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo.

**En cualquier caso
si disfunción hepática y renal**

Se considera disfunción hepática la clase C de Child-Pugh, y disfunción renal si creatinina sérica >2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

- Fármaco: caspofungina.
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

**Paciente no neutropénico
en situación crítica (Reanimación/UCI)
y trasplante de órgano sólido**

**Paciente con hemodinámica estable
sin disfunción orgánica
con infección fúngica invasora posible**

Factores de riesgo clínicos sin criterio microbiológico (máximo número de muestras de posibles focos implicados, sangre y mucosas).

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: fluconazol (AI).
- Posología: intravenoso, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/ 12 h.
- Coste 7 días: 155,94 euros.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina B complejo lipídico.
- Posología: intravenosa, 1-3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 682,64-1365,28 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo.

**Paciente con hemodinámica estable
sin disfunción orgánica
con infección fúngica invasora probable**

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina B complejo lipídico.
- Posología: intravenosa, 1-3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 682,64-1365,28 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol o caspofungina.
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg); caspofungina intravenosa, 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg); secuencial 1440 euros; caspofungina 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

**Paciente con hemodinámica inestable
y fallo renal o disfunción multiorgánica
(al menos dos órganos)
con infección fúngica invasora posible**

Factores de riesgo clínicos sin criterio microbiológico (máximo número de muestras de posibles focos implicados, sangre y mucosas).

Se considera fallo renal si creatinina sérica >2,5 mg/dl o Cl_{Cr} <50 ml/min.

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina B complejo lipídico.
- Posología: intravenosa, 1-3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 682,64-1365,28 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina.
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

**Paciente con hemodinámica inestable
y fallo renal o disfunción multiorgánica
(al menos dos órganos)
con infección fúngica invasora probable**

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina.
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/

- kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg).
- Coste 7 días: intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg); secuencial 1440 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

Rechazo crónico y trastorno linfoproliferativo

- Fármaco: caspofungina.
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA CANDIDEMIA Y LA CANDIDIASIS INVASORA

Las infecciones por *Candida* son las más frecuentes entre las fúngicas, tanto en el paciente neutropénico como en el no neutropénico. El patógeno más habitual continúa siendo *C. albicans*, especialmente en las candidiasis mucocutáneas, pero otras especies no *albicans* están aumentando en infecciones invasoras (9, 42), como *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* en pacientes neutropénicos sometidos a profilaxis con fluconazol (43). Esta circunstancia debe tenerse en cuenta ya que, aunque los estudios de sensibilidad *in vitro* pueden servir de orientación para la elección terapéutica más apropiada según la especie de *Candida*, esta información no está disponible en muchos laboratorios. La sensibilidad de *C. krusei* y de otras especies de *Candida* a la caspofungina y al voriconazol soslayan una de las limitaciones de los azoles.

Siguiendo las directrices de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para las candidiasis, modificadas con las aportaciones más recientes de los nuevos triazoles y la caspofungina, especialmente el estudio de Mora-Duarte y cols. (44), las recomendaciones actuales según el consenso de la AEHH y la SEQ (1) serían las siguientes:

- Elección de la terapia antifúngica de acuerdo con el estado clínico del paciente y el conocimiento de la especie y la sensibilidad a los antifúngicos:

- a) En pacientes estables que no han recibido azoles recientemente, antes de conocer la especie: fluconazol 400 mg/día.
 - b) En pacientes inestables con un aislamiento sin conocer la especie: aunque puede usarse fluconazol, se prefiere la amfotericina B desoxicolato ($\geq 0,7$ mg/kg/día) o su equivalente de una formulación lipídica. También puede considerarse la administración de voriconazol o caspofungina, especialmente esta última si el paciente ha recibido recientemente profilaxis con azoles.
 - c) Aislamiento de *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*: puede ser tratado con amfotericina B desoxicolato o con fluconazol.
 - d) Aislamiento de *C. glabrata*: amfotericina B desoxicolato o fluconazol 800 mg/día, particularmente en enfermos no críticos. Aunque falta experiencia clínica, el voriconazol y la caspofungina pueden ser buenas alternativas.
 - e) Aislamiento de *C. krusei*: amfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día o su equivalente de una formulación lipídica. Aunque falta experiencia clínica, el voriconazol y la caspofungina pueden ser buenas alternativas.
 - f) Aislamiento de *C. lusitaniae*: fluconazol 400 mg/día. Aunque falta experiencia clínica, el voriconazol y la caspofungina pueden ser buenas alternativas.
 - g) Aislamiento de *C. dubliniensis*: amfotericina B desoxicolato o fluconazol 400-800 mg/día. Aunque falta experiencia clínica, el voriconazol y la caspofungina pueden ser buenas alternativas.
 - h) Aislamiento de *C. guilliermondii*: fluconazol 400-800 mg/día u otros azoles. Guiados por los estudios de sensibilidad se podría emplear amfotericina B desoxicolato a dosis elevadas. Aunque falta experiencia clínica, el voriconazol y la caspofungina pueden ser buenas alternativas.
- Duración del tratamiento y terapia adyuvante: en la candidemia, el tratamiento debe prolongarse durante dos semanas después del último hemocultivo positivo y resolución de los signos y síntomas de infección. La amfotericina puede ser sustituida por fluconazol (6 mg/kg/día) para completar el tratamiento. En los pacientes neutropénicos deberán administrarse factores de crecimiento hematopoyético. En caso de diseminación visceral, tras dos semanas de amfotericina B deberá conti-

nuarse con una administración prolongada de fluconazol hasta la calcificación o resolución de las lesiones.

- Medidas no farmacológicas: si es factible, quitar catéteres venosos centrales. La retirada del catéter debe considerarse siempre ante un caso de candidemia. Esta recomendación es más fuerte en pacientes no neutropénicos. Sin embargo, la retirada sistemática de todos los catéteres en los pacientes neutropénicos es controvertida, ya que muchos casos de candidemia son de origen digestivo y el recambio del catéter puede tener complicaciones, especialmente en pacientes con difícil acceso vascular. El papel del tubo digestivo como origen de candidiasis en pacientes neutropénicos es conocido (45), pero en un paciente individual es muy difícil establecer la contribución relativa de éste o de un catéter como puerta de entrada de una fungemia; no obstante, las producidas por *C. parapsilosis* generalmente están asociadas a catéteres y, por tanto, la retirada del catéter debe plantearse de forma individual (46-48). Las indicaciones de retirada inmediata del catéter son:

- a) El catéter no es necesario (no se requiere implantar otro).
- b) Aislamiento de *C. parapsilosis*.
- c) Contaminación de la fluidoterapia intravenosa o de la nutrición parenteral.
- d) Flebitis, celulitis o signos de infección en la puerta de entrada.
- e) Inestabilidad hemodinámica de causa inexplicada o no justificada.
- f) No conseguir mejoría clínica ni resolución de la candidemia tras 72 horas de antifúngicos apropiados y a dosis óptimas.
- g) Factores de riesgo o presencia de endocarditis o de tromboflebitis séptica.

El mencionado estudio de Mora-Duarte y cols. (44), aleatorizado y doble ciego, que compara caspofungina y amfotericina B desoxicolato en el tratamiento de las candidiasis invasoras en 239 pacientes (224 evaluables), mostró que la proporción de respuestas favorables fue del 73% para la caspofungina y del 62% para la amfotericina B. Cuando se analizaron los pacientes tratados durante al menos cinco días, hubo un 81% de respuestas con caspofungina frente al 65% observado con amfotericina B. Obviamente, esta información, no disponible cuando se elaboraron las recomendaciones de la IDSA, debe tenerse en cuenta para las recomendaciones actuales de tratamiento de las candidiasis invasoras.

Paciente oncohematológico neutropénico

Pacientes estables sin terapia previa con azoles y antes de conocer la especie

- Fármaco: fluconazol (AI).
- Posología: intravenoso, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: 155,94 euros.

Pacientes inestables sin conocer la especie

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina complejo lipídico (AI).
- Posología: intravenosa, 3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 1365,28 euros (paciente 70 kg).

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina.
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.

Aislamiento de C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata, C. lusitanae, C. dubliniensis, C. guilliermondii y C. krusei

El tratamiento se seleccionará según el antibiograma de la cepa y considerando el coste.

Infección primaria o metastásica de un órgano, con criterios de sepsis grave o con factores de riesgo de infección por especies de Candida resistentes al fluconazol

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol (AI).
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg).
- Coste 7 días: intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg); oral 532 euros; secuencial intravenoso × 3 días y oral × 4 días 1440 euros.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbita.

tal, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina (AI).
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.

TERCERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (AI).
- Posología: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h × 5 días. Secuencial: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, luego 200 mg/24 h × 1 día, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días.
- Coste 7 días: intravenoso 819 euros; cápsulas 34,44 euros; solución 95,34 euros; secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.
- Observaciones: menor actividad frente a algunas especies de *Candida* (*C. krusei*).
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si Cl_{Cr} <30 ml/min.

CUARTA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina complejo lipídico.
- Posología: intravenosa, 3 mg/kg/día.
- Coste 7 días: 1365,28 euros.

SI PROGRESIÓN A LOS 7 DÍAS

- Fármaco: caspofungina + voriconazol o itraconazol.
- Posología: caspofungina intravenosa 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h + voriconazol intravenoso 6 mg/kg/12 h × 1 día y luego 4 mg/kg/12 h u oral 400 mg/12 h × 1 día y luego 200 mg/12 h, o itraconazol intravenoso 200 mg/12 h × 2 días y luego 200 mg/24 h u oral 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros + voriconazol intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg) u oral 532 euros, o secuencial intravenoso × 3 días y luego oral × 4 días 1440 euros, o + itraconazol intravenoso 819 euros, cápsulas 34,44 euros, solución oral 95,34 euros, o secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.

- Observaciones: uso compasivo. El itraconazol tiene menor actividad sobre algunas especies de *Candida* (*C. krusei*). No pruebas.
- Limitaciones: con voriconazol, interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Con itraconazol, mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si Cl_{Cr} <30 ml/min.

Paciente no neutropénico en situación crítica estable

- Fármaco: amfotericina complejo lipídico ± fluconazol.
- Posología: amfotericina intravenosa 1 mg/kg/día ± fluconazol intravenoso 400 mg/12 h × 1 día y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: amfotericina 838,58 euros ± fluconazol 155,94 euros.

Paciente crítico no neutropénico inestable con fallo renal o disfunción multiorgánica (al menos dos órganos)

Se considera fallo renal si creatinina sérica >2,5 mg/dl o Cl_{Cr} <50 ml/min.

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina.
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Observaciones: no pruebas.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg).

- Coste 7 días: intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg); oral 532 euros; secuencial 1440 euros.
- Limitaciones: interacción metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, asetimizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS INFECCIONES POR *ASPERGILLUS*

El tratamiento de la aspergilosis invasora es el principal reto de la terapia antifúngica actual. Está sometido a una continua revisión, en la que influyen la disponibilidad de nuevos antifúngicos, los progresos en el diagnóstico precoz mediante TC de alta resolución y la detección de galactomanano. Dada la alta mortalidad de los inmunosuprimidos, deben tomarse inmediatamente las medidas diagnósticas, recurriendo a técnicas invasoras si es necesario. El tratamiento debe iniciarse con un diagnóstico de sospecha, sin necesidad de una prueba definitiva (BIII). La mayor experiencia se tiene con amfotericina B desoxicolato, que debería administrarse a las dosis máximas toleradas (1-1,5 mg/kg/día) y mantenerse aunque existan ligeros incrementos de la creatinina (BIII). Las formulaciones lipídicas están indicadas en pacientes con alteraciones de la función renal o que desarrollan nefrotoxicidad durante la administración de amfotericina B desoxicolato (AII). El tratamiento con itraconazol es una alternativa para los pacientes que absorban el fármaco y que no presenten riesgo de interacción con otros fármacos (BIII). El itraconazol oral es una opción para continuar el tratamiento en los pacientes con respuesta a la terapia inicial (terapia secuencial) (CIII). El tratamiento debe prolongarse hasta la resolución de la enfermedad subyacente y de los factores predisponentes reversibles (BIII). La cirugía, la terapia combinada y la inmunoterapia pueden ser útiles en determinadas situaciones (CIII). La reciente publicación (48) de la experiencia con voriconazol en uso de primera línea ha mostrado mejores resultados en cuanto a tasa de respuesta (53% con voriconazol y 32% con amfotericina B) y supervivencia (71% para voriconazol frente a 58% para amfotericina B), así como menor toxicidad, lo que sugiere el uso de este nuevo azol como tratamiento de primera elección de la aspergilosis invasora. Por otra parte, la caspofungina es la única equinocandina aprobada por la FDA para el tratamiento de enfermos con aspergilosis invasora refractarios o intolerantes a la amfotericina B u otros antifúngicos. La tasa de respuesta,

del 45% en pacientes refractarios a otros antifúngicos, apunta también a su uso como tratamiento de primera línea (50).

El uso de los nuevos antifúngicos en asociación constituye un tema de controversia. Los primeros estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren, en relación a la caspofungina por su diferente mecanismo de acción, sinergia o potenciación cuando se administra con otros antifúngicos como amfotericina B o voriconazol, sobre todo frente a *Aspergillus* spp. (51-59). Algún estudio revela los primeros resultados en pacientes con neoplasias hematológicas y aspergilosis invasora no respondedores a la amfotericina liposómica que respondieron favorablemente tras asociar caspofungina (57-59). Publicaciones recientes muestran entre un 42% y un 60% de eficacia tras la asociación de ambos antifúngicos en pacientes con leucemia aguda y aspergilosis refractaria (57, 59). Igualmente, se ha publicado un caso resuelto en una niña de 24 meses con aspergilosis invasora (58). No ocurre lo mismo con voriconazol, que como azol es incompatible con la amfotericina B, pero podría combinarse con caspofungina.

Colonización por *Aspergillus* en receptores de trasplante pulmonar (no vía aérea, no invasora)

Postrasplante inmediato

- Fármaco: caspofungina ± amfotericina B liposómica en aerosol.
- Posología: caspofungina intravenosa 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h × 3 semanas ± amfotericina 24 mg/48 h.
- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros ± amfotericina 415,59 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas.

Postrasplante tardío (más de 6 meses)

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (AI).
- Posología: oral, 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: cápsulas 34,44 euros; solución 95,34 euros.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si Cl_{Cr} <30 ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol ± amfotericina B liposómica en aerosol.
- Posología: voriconazol oral 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h ± amfotericina 24 mg/48 h.
- Coste 7 días: voriconazol oral 608 euros ± amfotericina 415,59 euros.
- Limitaciones: interacción con metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

Postrasplante tardío y rechazo crónico

- Fármaco: voriconazol ± amfotericina B liposómica en aerosol.
- Posología: voriconazol oral 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h ± amfotericina 24 mg/48 h.
- Coste 7 días: voriconazol oral 608 euros ± amfotericina 415,59 euros.
- Observaciones: no pruebas.

Aspergilosis invasora en paciente oncohematológico**Detección de antígeno galactomanano o DNA de Aspergillus mediante PCR en paciente asintomático o con fiebre sin causa aparente**

- Fármaco: voriconazol (AI) o itraconazol (AII, BIII).
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h; oral 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h; itraconazol intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h × 5 días; secuencial: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, luego 200 mg/24 h × 1 día, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días.
- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros; oral 532 euros; secuencial 1440 euros (paciente 70 kg); itraconazol intravenoso 819 euros; secuencial 474,68 euros (i.v. + cápsulas), 509,48 euros (i.v. + solución).
- Limitaciones: con voriconazol interacción con metabolismo (CYP450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol, cisaprida y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$

ml/min. Con itraconazol mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

Aspergilosis probable o probada**PRIMERA OPCIÓN**

- Fármaco: voriconazol (AI) o itraconazol (AII).
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg); itraconazol intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h × 5 días; secuencial: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, luego 200 mg/24 h × 1 día, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días.
- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros; secuencial 1440 euros (paciente 70 kg); itraconazol intravenoso 819 euros; secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.
- Observaciones: en determinadas especies (*A. fumigatus*) puede ser de elección voriconazol.
- Limitaciones: con voriconazol interacción con metabolismo (CYP450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min. Con itraconazol mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina (AI).
- Posología: intravenosa, 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Limitaciones: precaución con tacrolimús, ciclosporina y antirretrovirales.

TERCERA OPCIÓN

- Fármaco: amfotericina B complejo lipídico (AI).
- Posología: ≥ 5 mg/kg/día.
- Coste 7 días: $\geq 2730,56$ euros.

Infección por *A. terreus* o *A. flavus***PRIMERA OPCIÓN**

- Fármaco: voriconazol (AI) o itraconazol (AII).
- Posología: voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h \times 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h \times 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h \times 1 día, luego 4 mg/kg/12 h \times 2 días, y luego oral 200 mg/12 h \times 4 días (paciente 70 kg); itraconazol intravenoso, 200 mg/12 h \times 2 días, y luego 200 mg/24 h \times 5 días; secuencial: intravenoso, 200 mg/12 h \times 2 días, luego 200 mg/24 h \times 1 día, y luego oral 200 mg/12 h \times 4 días.
- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros; secuencial 1440 euros (paciente 70 kg); itraconazol intravenoso 819 euros; secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.
- Limitaciones: con voriconazol interacción con metabolismo (CYP450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min. Con itraconazol mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti- H_2 e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina (AI).
- Posología: intravenosa, 70 mg \times 1 día y luego 50 mg/24 h.
- Coste 7 días: 3476 euros.
- Limitaciones: precaución con tacrolimús, ciclosporina y antirretrovirales.

TERCERA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol + caspofungina.
- Posología: voriconazol intravenoso 6 mg/kg/12 h \times 1 día y luego 4 mg/kg/12 h, u oral 400 mg/12 h \times 1 día y luego

200 mg/12 h, + caspofungina intravenosa 70 mg \times 1 día y luego 50 mg/24 h.

- Coste 7 días: voriconazol intravenoso 2272 euros (paciente 70 kg), oral 532 euros, o secuencial intravenoso \times 3 días y luego oral \times 4 días 1440 euros, + caspofungina 3476 euros.
- Observaciones: sinergia *in vitro* e *in vivo*. Uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción con metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

SITUACIÓN REFRACTARIA CON PROGRESIÓN A LOS 7 DÍAS

Criterios de gravedad: afectación del SNC, insuficiencia respiratoria, imagen radiográfica con afectación pulmonar extensa o evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave.

- Fármaco: caspofungina + voriconazol o itraconazol (CIII).
- Posología: caspofungina intravenosa 70 mg \times 1 día y luego 50 mg/24 h + voriconazol intravenoso 6 mg/kg/12 h \times 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h, u oral 200 mg/12 h; o + itraconazol intravenoso 200 mg/12 h \times 2 días, y luego 200 mg/24 h, u oral 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros + voriconazol secuencial intravenoso \times 3 días y luego oral \times 4 días 1440 euros (paciente 70 kg), o + itraconazol secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.
- Observaciones: sinergia *in vitro* e *in vivo*. Uso compasivo. Escasa evidencia.
- Limitaciones: con voriconazol interacción con metabolismo (CYP450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min. Con itraconazol mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti- H_2 e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

Aspergilosis invasora en receptores de trasplante pulmonar

Vía aérea (<3 meses)

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina (BIII) + amfotericina B liposómica en aerosol.
- Posología: voriconazol intravenoso 6 mg/kg/12 h × 1 día y luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días + amfotericina 24 mg/48 h.
- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros + amfotericina 277,06-415,59 euros.
- Observaciones: uso compasivo. Menor potencial de interacciones.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol (BIII).
- Posología: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 6 días; secuencial: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, luego 4 mg/kg/12 h × 2 días, y luego oral 200 mg/12 h × 4 días (paciente 70 kg).
- Coste 7 días: intravenoso 2272 euros, oral 532 euros; secuencial intravenoso × 3 días y luego oral × 4 días 1440 euros (paciente 70 kg).
- Limitaciones: interacción con metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

TERCERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (BII, III).
- Posología: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h; oral, 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: intravenoso 819 euros; oral, cápsulas 34,44 euros, aerosol 95,34 euros; secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.
- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti- H_2 e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SITUACIÓN REFRACTARIA CON PROGRESIÓN A LOS 7 DÍAS

- Fármaco: caspofungina + voriconazol o itraconazol.
- Posología: caspofungina intravenosa 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h + voriconazol intravenoso 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h, u oral 200 mg/12 h; o + itraconazol intravenoso 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/12 h, u oral 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros + voriconazol secuencial intravenoso × 3 días y luego oral × 4 días 1440 euros, o + itraconazol secuencial i.v. + cápsulas 474,68 euros, i.v. + solución 509,48 euros.
- Observaciones: sinergia *in vitro* e *in vivo*. Uso compasivo. Escasas pruebas.
- Limitaciones: con voriconazol interacción con metabolismo (CYP450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, si-

Tabla 15. Tratamiento de las infecciones invasoras por hongos levaduriformes emergentes.

Hongo	Tratamiento de elección	Segunda línea
<i>Trichosporon</i> <i>Blastoschizomyces</i>	Fluconazol (400-800 mg/día) ± amfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) ¹	Nuevos triazoles ²
<i>Malassezia</i>	Amfotericina B desoxicolato (0,5-1 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (5 mg/kg/día, dosis de inicio) o fluconazol ³ (400-800 mg/día)	
Otras levaduras raras <i>S. cerevisiae</i> <i>R. rubra</i> <i>H. anomala</i> <i>C. laurentii</i>	Amfotericina B desoxicolato (0,5-1 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina (5 mg/kg/día dosis de inicio)	Fluconazol ^{1,3} (400-800 mg/día) o nuevos triazoles ²

¹Combinación de fluconazol (doblando la dosis de carga el primer día de tratamiento) y amfotericina B en pacientes neutropénicos.

²Incluyen voriconazol, ravuconazol y posaconazol, en investigación.

³Sólo en aislamientos identificados y con sensibilidad *in vitro*.

Tabla 16. Tratamiento de las infecciones invasoras por zigomicetos, hongos dematiáceos y algunos hongos dimórficos.

Hongo	Tratamiento de elección	Segunda línea
Zigomicetos:		
– Mucorales: <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Absidia</i> spp., <i>Rhizomucor</i> spp., <i>Apophysomyces</i> spp., <i>Cunninghamella</i> spp., <i>Cokeromyces</i> spp.	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (5 mg/kg/día en la dosis de inicio)	
– Entomoftorales: <i>Conidiobolus</i> spp., <i>Basidiobolus</i> spp.	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (5 mg/kg/día en la dosis de inicio)	
Dematiáceos:		
<i>Bipolaris</i> , <i>Cladophialophora</i> , <i>Dactylaria</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Wangiella</i>	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (5 mg/kg/día dosis de inicio) o itraconazol ^{1,2} (200-600 mg/día)	Nuevos triazoles ³
Dimórficos:		
– Histoplasmosis	Amfotericina B desoxicolato (0,5-1 mg/kg/día)	Itraconazol ^{1,2} (200-400 mg/día)
– Peniciliosis (<i>Penicillium marneffei</i>)	Amfotericina B desoxicolato (0,5-1 mg/kg/día)	Formulaciones lipídicas de amfotericina B (5 mg/kg/día)
– Esporotricosis	Amfotericina B desoxicolato (0,5-1 mg/kg/día)	Terbinafina (250 mg/día) ⁴

¹En pacientes estables con infecciones no graves (leve a moderada), sin afectación del sistema nervioso central, o en tratamiento prolongado. ²Conviene monitorizar las concentraciones séricas (recomendado >0,5 mg/l por HPLC o >2 mg/l por bioensayo, antes de la siguiente dosis). Dosis de carga: 200 mg/8 horas durante 3 días, máximo 600 mg/día. Tratamiento por vía intravenosa: 200 mg/12 horas durante 2 días, seguido de 200 mg/día (máximo 14 días). ³Incluyen voriconazol, ravuconazol y posaconazol, en investigación. ⁴En fase de investigación y sólo en formas cutáneas.

rolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir la dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min. Con itraconazol mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Absorción errática de las cápsulas. Administrar con comida. Evitar antiácidos, anti- H_2 e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolimús). Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

Aspergilosis invasora pulmonar o diseminada

Signos de traqueobronquitis, detección de antígeno galactomanano o DNA de *Aspergillus* mediante PCR.

PRIMERA OPCIÓN

– Fármaco: caspofungina + voriconazol.

- Posología: caspofungina intravenosa 70 mg × 1 día, y luego 50 mg/24 h; voriconazol intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h × 2 días; oral, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h × 3 días.
- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros + voriconazol secuencial intravenoso × 3 días y luego oral × 4 días 1440 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: sinergia *in vitro* e *in vivo*. Uso compasivo. No pruebas.
- Limitaciones: interacción con metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolimús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolimús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: caspofungina + amfotericina B complejo lipídico (BIII).
- Posología: caspofungina intravenosa 70 mg × 1 día y luego 50 mg/24 h + amfotericina intravenosa 3 mg/kg/día.

Tabla 17. Tratamiento de las infecciones invasoras causadas por mohos hialinos septados.

Hongo	Tratamiento de elección	Segunda línea
<i>Scedosporium</i>		
<i>S. apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>)	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio 5 mg/kg/día)	Itraconazol ^{1,2} (200-600 mg/día) o nuevos triazoles ³
<i>S. prolificans</i>	Ningún tratamiento se ha documentado eficaz, considerar las formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio >5 mg/kg/día)	Combinación de itraconazol y terbinafina; inmunomoduladores
<i>Paecilomyces</i>		
<i>P. variotii</i> , <i>P. lilacinus</i>	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio 5 mg/kg/día) (primera elección para <i>P. lilacinus</i>)	Itraconazol ^{1,2} (200-600 mg/día) (sólo para <i>P. variotii</i>) o nuevos triazoles ³
<i>Fusarium</i>		
<i>F. solani</i> , <i>F. oxysporon</i> , <i>F. moniliforme</i>	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio 5 mg/kg/día)	Nuevos triazoles ³
<i>Acremonium</i>	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio 5 mg/kg/día)	Nuevos triazoles ³
<i>Trichoderma longibrachiatum</i>	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio 5 mg/kg/día)	Nuevos triazoles ³
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Amfotericina B desoxicolato (1-1,5 mg/kg/día) o formulaciones lipídicas de amfotericina B (dosis de inicio 5 mg/kg/día)	Nuevos triazoles ³
Dermatófitos		
<i>Trichophyton</i> spp., <i>Microsporon</i> spp., <i>Epidermophyton</i> spp.	Fluconazol 400 mg/día o itraconazol 200-400 mg/día o terbinafina 250 mg/día	

¹Puede indicarse también como tratamiento de primera elección en pacientes estables con infecciones no graves. ²Conviene monitorizar las concentraciones séricas (recomendado >0,5 mg/l por HPLC o >2 mg/l por bioensayo, antes de la siguiente dosis). Dosis de carga: 200 mg/8 horas durante 3 días, máximo 600 mg/día. Tratamiento por vía intravenosa: 200 mg/12 horas durante 2 días, seguido de 200 mg/día (máximo 14 días).

³Incluyen voriconazol, ravuconazol y posaconazol, en investigación.

- Coste 7 días: caspofungina 3476 euros + amfotericina 1365,28 euros.
- Observaciones: Escasa evidencia; sólo algunos casos en humanos. Uso compasivo.
- Limitaciones: precaución con tacrolímús, ciclosporina y antirretrovirales.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS POR HONGOS EMERGENTES

Los pacientes hematológicos son uno de los principales grupos de riesgo para padecer este tipo de infecciones (49,

50). Las infecciones invasoras por hongos emergentes se asocian con una elevada mortalidad, que supera a la de los hongos oportunistas clásicos. Debido a la falta de hallazgos clínicos, radiográficos e histológicos específicos y a la ausencia de pruebas diagnósticas en sangre, la confirmación diagnóstica depende de los métodos de cultivo.

No existen documentos de consenso, pero sí recomendaciones (62-67) basadas en la experiencia de pequeñas series y casos anecdóticos que permiten establecer unas líneas racionales de actuación (Tablas 15 a 18). En general, el tratamiento se basa en el uso de altas dosis de amfotericina B desoxicolato, a veces con medidas quirúrgicas apropiadas, y el intento de revertir la alteración subyacente de las

Tabla 18. Tratamiento adicional de las infecciones invasoras por hongos emergentes.

Infección y localización	Medida o intervención sugerida
Mohos:	
– Infecciones pulmonares	Posibles indicaciones de cirugía: – Hemorragia pulmonar por lesión curable – Impedir la erosión de una arteria pulmonar principal – Invasión del pericardio o pared torácica – Progresión de la enfermedad pese a recuperación de la neutropenia – Indicación de quimioterapia intensiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos – Prolongación de inmunosupresión profunda
– Infecciones de senos paranasales	Cirugía mínimamente invasora para cultivo, biopsia y aireación Desbridamiento si enfermedad invasora progresiva
– Infecciones primarias de piel y tejidos blandos	Escisión, si es posible, o desbridamiento y drenaje
– Fungemia	Retirada del catéter venoso central
– Otras localizaciones	Estrategia individualizada
Levaduras:	
– Fungemia	Retirada del catéter venoso central
– Lesiones focales	Retirada del cuerpo extraño o material plástico potencialmente infectado Desbridamiento/drenaje
– Meningoencefalitis y elevación de la presión intracraneal	Colocación de una derivación de LCR, si el tratamiento médico fuera inefectivo

Tabla 19. Estrategias para superar la resistencia a los antifúngicos.

- Incremento de las dosis estándar (por ejemplo, dosis de amfotericina B liposómica >5 mg/kg/día)
- Nuevas formulaciones y sistemas de distribución que mejoran el índice terapéutico
- Tratamiento antifúngico de combinación
- Retirada de cuerpos extraños y catéteres vasculares
- Cirugía de las lesiones localizadas y secuestros
- Tratamiento inmunomodulador
- Nuevos antifúngicos (en investigación y desarrollo)
- Medidas de vigilancia y control de la colonización ambiental y de la infección nosocomial

Tabla 20. Inmunoterapia en la infección fúngica.**Terapias de sustitución inmunitaria:**

- Transfusiones de granulocitos
- Dinitroclorobenceno
- Cloroquina
- Dietilcarbamazina

Terapias inmunoestimuladoras inespecíficas:

- Factores estimuladores de colonias (CSF):
G-CSF, GM-CSF, M-CSF
- Interferón gamma
- Interleucina 12 (estímulo de inmunidad mediada por Th-1)

Terapias inmunitarias específicas de patógeno:

- Vacunas terapéuticas (infección por *Pythium insidiosum*)
- Factor de transferencia
- Antígenos fúngicos
- Inmunoglobulinas intravenosas
- Anticuerpos monoclonales protectores

defensas del huésped. Algunos de estos hongos son resistentes a la amfotericina, e incluso a casi todos los antifúngicos disponibles, y pueden ser necesarios tratamientos con agentes antifúngicos alternativos (54), aunque la información clínica en este grupo de infecciones invasoras es muy limitada.

FUTUROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

En las Tablas 19 a 21 se muestran algunos de los caminos a seguir ante el problema de la resistencia fúngica (68), las medidas inmunoterapéuticas adyuvantes que podrían ser útiles en la evolución de las infecciones fúngicas invasoras, y el uso de los nuevos antifúngicos.

Tabla 21. Posible uso de las equinocandinas y de los nuevos triazoles en el tratamiento las infecciones fúngicas invasoras.

Indicación	Equinocandinas	Nuevos triazoles
Tratamiento empírico	Uso actual aprobado	Con reservas, uso no aprobado
Infecciones por <i>Candida</i>	<ul style="list-style-type: none"> – En esofagitis: al menos igual que fluconazol – En candidemia-candidiasis invasora del paciente neutropénico o crítico: útil e incluso mejor que amfotericina B – Indicación preferente en especies de <i>Candida</i> resistentes a los azoles (<i>C. krusei</i> y <i>C. glabrata</i>) – Infección sistémica en pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol – Infección con criterios de sepsis grave o afectación de un órgano (primaria o metastásica) – Candidemia relacionada con el catéter para intentar salvarlo 	<ul style="list-style-type: none"> – En esofagitis: al menos igual que fluconazol – No hay estudios en candidemia del paciente neutropénico pero probablemente útil, aunque hay que considerar ciertos riesgos en especies de <i>Candida</i> resistentes al fluconazol
Criptococosis	Escasa o nula actividad <i>in vitro</i> ; uso no aprobado	Excelente actividad <i>in vitro</i> ; alcanzan concentraciones suficientes en LCR, pero no existen ensayos clínicos y su uso no está aprobado
<i>Trichosporon</i> spp./ <i>Blastoschyzomyces capitatus</i>	Escasa o nula actividad <i>in vitro</i> ; uso no aprobado	Actividad <i>in vitro</i> aceptable; posibilidad de uso en combinación con amfotericina B; uso no aprobado
Infecciones por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>)	Moderada actividad <i>in vitro</i> ; podrían utilizarse ocasionalmente en la práctica clínica si las opciones clásicas son inviables	No aplicables
Infecciones por <i>Aspergillus</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Uso aprobado en aspergilosis invasora refractaria a amfotericina B o con intolerancia a ésta u otros antifúngicos; podrían llegar a ser de primera elección, considerando la escasez de interacciones farmacológicas y reacciones adversas relacionadas – Tratamiento precoz en monoterapia – Tratamiento combinado (con amfotericina B, itraconazol o voriconazol) si existe: <ul style="list-style-type: none"> Lesión pulmonar cavitada o muy extensa Sepsis grave o insuficiencia respiratoria Infección por <i>A. terreus</i> (o <i>A. flavus</i>) resistente parcialmente a amfotericina B Afectación del sistema nervioso central (probabilidad de muerte > 90%) Trasplante progenitores hematopoyéticos alogénico 	Uso aprobado en aspergilosis invasora; podrían sustituir como primera elección a la amfotericina B, si bien deben considerarse los problemas de interacciones farmacológicas por su metabolismo hepático
Infecciones por <i>Scedosporium</i>	Escasa o nula actividad <i>in vitro</i> ; uso no aprobado ni recomendado	Uso aprobado para infecciones graves o diseminadas pese a la eficacia limitada (mejor para <i>S. apiospermum</i> que para <i>S. prolificans</i>)
Infecciones por <i>Fusarium</i>	Escasa o nula actividad <i>in vitro</i> ; uso no aprobado ni recomendado	Uso aprobado pese a la eficacia limitada
Zigomicosis	Escasa o nula actividad <i>in vitro</i> ; uso no aprobado ni recomendado	Probable actividad aceptable de posaconazol (no voriconazol)

Tabla 22. Costes asociados a los principales antifúngicos (precio venta del laboratorio).

	PVL (€)	Dosis usual	Coste/día (€)
Itraconazol	Caps. 100 mg, 1,23	100-200 mg/12 h v.o.	2,46-4,91
	Sol. oral 150 ml, 51,09	100-200 mg/12 h sol. oral	6,81-13,62
	Vial 250 mg, 91	200 mg/12 h × 2 días y luego 200 mg/24 h i.v.	182-91
Fluconazol	Caps. 100 mg, 3,31	100-200 mg/24 h v.o.	3,31-6,62
	Vial 200 mg, 8,75	200 mg/24 h i.v.	8,75
	Vial 400 mg, 25,47	400 mg/24 h i.v.	25,47
Amfotericina B	desoxicolato		
	Vial 50 mg, 2,42	0,2-1,5 mg/kg/día i.v.	2,42-4,84
	lipídica: <i>Abelcet</i> [®]	3-5 mg/kg/día i.v.	195,04-390,08
liposómica: <i>Ambisome</i> [®]	Vial 50 mg, 138,53	1-5 mg/kg/día i.v.	277,06-969,71
Voriconazol	Vial 200 mg, 142,00	200-400 mg/12 h i.v.	284-568
	Comp. 200 mg, 38,00	200 mg/12 h v.o.	76
Caspofungina	Vial 50 mg, 478,00	50 mg/24 h i.v.	478
	Vial 70 mg, 608,00	70 mg/24 h i.v.	608

INDICACIONES DE USO PREFERENTE PARA ITRACONAZOL O VORICONAZOL

Enfermo con fiebre persistente tras antibioticoterapia de amplio espectro, hemodinámicamente estable, sin sepsis grave y ...

Riesgo moderado o alto para infección fúngica invasora o más de un antígeno galactomanano positivo, sin afectación de función hepática ni renal moderada o grave (en caso de formulación intravenosa del fármaco), sin posibles interacciones con otros fármacos metabolizados por el hígado, vía citocromo P450, habiendo recibido previamente profilaxis primaria o secundaria con voriconazol de manera reciente o en el mismo ingreso, y previsible o inmediata recuperación de la fase de neutropenia.

... con mucositis grave o problemas de ingestión o de absorción del fármaco (aclorhidria)

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (BI).
- Posología: intravenoso, 200 mg/12 h × 2 días, y luego 200 mg/24 h.
- Coste 7 días: 819 euros.
- Observaciones: uso compasivo. La dosis única diaria es más coste-efectiva.
- Limitaciones: escasa penetración en el SNC (<1%). Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas,

mayor potencial con ciclosporina y tacrolímus). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas. Precaución con la vía intravenosa si $Cl_{Cr} < 30$ ml/min.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: intravenoso, 6 mg/kg/12 h × 1 día, y luego 4 mg/kg/12 h.
- Coste 7 días: 2272 euros (paciente 70 kg).
- Observaciones: uso compasivo. Mayor penetración en el SNC (38% a 68%).
- Limitaciones: interacción con metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotamínicos, sirolímus, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolímus, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

... sin mucositis grave ni problemas de ingestión ni absorción del fármaco y posibilidad de alta hospitalaria a hospitalización domiciliaria/hospital de día

PRIMERA OPCIÓN

- Fármaco: itraconazol (BI).
- Posología: oral, 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: cápsulas 34,44 euros; solución 95,34 euros.
- Observaciones: uso compasivo.

- Limitaciones: mala tolerabilidad oral de la solución, pero mayor biodisponibilidad. Evitar antiácidos, anti-H₂ e inhibidores de la bomba de protones que afectan la absorción. Precaución con las interacciones (evitar benzodiazepinas, mayor potencial con ciclosporina y tacrolímús). Puede requerir ajuste de dosis en caso de alteraciones hepáticas.

SEGUNDA OPCIÓN

- Fármaco: voriconazol.
- Posología: oral, 400 mg/12 h × 1 día, y luego 200 mg/12 h.
- Coste 7 días: 532 euros.
- Observaciones: uso compasivo. No pruebas. Mayor biodisponibilidad y mejor tolerabilidad que itraconazol.
- Limitaciones: interacción con metabolismo (CYP 450). Contraindicado con rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, alcaloides ergotámicos, sirolímús, terfenadina, astemizol y quinidina. Precaución con ciclosporina, tacrolímús, rifabutina y fenitoína. Reducir dosis en cirrosis hepática leve a moderada.

INDICACIONES DE USO PREFERENTE PARA LA AMFOTERICINA B LIPOSÓMICA EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

- Trasplante alogénico en hematología, tanto de forma empírica para fiebre persistente como para infección fúngica invasora probada, probable o posible.
 - Infección fúngica invasora probada, probable o posible en inmunodeprimidos de alto riesgo con posibles interacciones de distintos fármacos metabolizados por vía hepática (citocromo P-450) y en los que estén desaconsejados los azoles.
 - Infección fúngica invasora probada, probable o posible y existencia de intolerabilidad o efectos secundarios graves para otros antifúngicos que los inhabilitan.
 - Cuando habiendo indicación de amfotericina B desoxicolato se asocia insuficiencia o empeoramiento de la función renal y coexiste intolerabilidad o reacción grave durante la infusión del complejo lipídico.
 - En leishmaniasis visceral del inmunodeprimido o en aquellos que no responden a antimoniales (si bien en el enfermo VIH positivo es probable que la amfotericina B complejo lipídico sea también una buena opción).
- Fármaco: amfotericina B liposómica (AI).
 - Posología: intravenosa, 1-5 mg/kg/día.
 - Coste 7 días: 1939,42-4848,55 euros.

- Observaciones: dado su elevado coste, limitar el uso a las indicaciones establecidas.

COSTES ASOCIADOS A LOS PRINCIPALES ANTIFÚNGICOS

Con el fin de proporcionar una aproximación comparativa de los costes de los diversos tratamientos, en la Tabla 22 se detalla el coste diario para el hospital de cada uno de los antifúngicos a sus dosis usuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. *Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico*. Rev Esp Quimioterap 2002; 15: 387-401.
- Wald, A., Leisenring, W., van Burik, J.A., Bowden, R.A. *Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation*. J Infect Dis 1997; 175: 1459-1466.
- Walsh, T.J., Hiemenz, J., Pizzo, P.A. *Evolving risk factors for invasive fungal infections – All neutropenic patients are not the same*. Clin Infect Dis 1994; 18: 793-798.
- Samonis, G., Kontoyiannis, D.P. *Infectious complications of purine analog therapy*. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 409-413.
- Segal, B.H., Bow, E.J., Menichetti, F. *Fungal infections in nontransplant patients with hematological malignancies*. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 935-964
- Bodey, G., Bueltmann, B., Duguid, W. y cols. *Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 99-109.
- Vogeser, M., Wanders, A., Haas, A., Ruckdeschel, G. *A four-year review of fatal aspergillosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 42-45.
- Berrouane, Y., Herwaldt, L.A., Pfaller, M.A. *Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a University Hospital*. J Clin Microbiol 1999; 37: 531-537.
- Viscoli, C., Girmenia, C., Marinus, A. y cols. *Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clin Infect Dis 1999; 28: 1071-1079.
- Frasquet, J., Valentin, A., Aparisi, N. y cols. *Cuatro años de candidemias en el Hospital La Fe (1998-2001)*. VI Congreso Nacional de Micología. Rev Iberoam Micol 2002; 19: Abstr. B01.
- Jarque, I., Andreu, M., Salavert, M. y cols. *Epidemiología de la candidemia en pacientes con neoplasias hematológicas. Experiencia en un solo centro durante 16 años*. VI Congreso Nacional de Micología. Rev Iberoam Micol 2002; 19: Abstr. B04.
- Andreu, R., Llopis, I., Jarque, I. y cols. *Infecciones fúngicas emergentes en pacientes hematológicos*. VI Congreso Nacional de Micología. Rev Iberoam Micol 2002; 19: Abstr. B02.
- Denning, D.W. *Invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805.
- Lin, S.J., Schranz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature*. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.

15. Stevens, D.A., Kan, V.L., Judson, M.A. y cols. *Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709.
16. Martino, R., Subirá, M. *Invasive fungal infections in hematology: New trends*. Ann Hematol 2002; 81: 233-243.
17. Ascoglu, S., Rex, J.H., de Pauw, B. y cols. *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.
18. Asociación Española de Micología. *Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología Clínica*. En: Pemán, J., Martín-Mazuelos, E., Rubio, M.C. (Eds.). Rev Iberoam Micol 2001.
19. Wingard, J.R., Leather, H. *A new era of antifungal therapy*. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 73-90.
20. Gadea, I., Cuenca-Estrella, M., Grupos de Estudio MICOMED, GESITRA y SEIMC. *Recomendaciones para el diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 32-39.
21. Del Palacio, A., Cuétara, M.S., Pontón, J. *El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora*. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 90-98.
22. Álvarez Lerma, F. *Epidemiología de la infección fúngica en pacientes críticos*. En: Álvarez Lerma, F. (Ed.). Infecciones fúngicas en pacientes críticos. Ergon, Madrid 2002; 7-22.
23. Álvarez Lerma, F. *¿Qué pacientes de UCI están en riesgo de padecer infecciones fúngicas profundas? ¿Cuándo debería utilizarse de forma empírica tratamiento antifúngico en el paciente ingresado en UCI?* En: Aguado, J.M. (Ed). Temas a debate en enfermedades infecciosas: Infección fúngica. Drug-Pharma, Madrid 2003; 13-21.
24. León, C., Vicho, R., Loza, A., León, D. *Indicaciones del tratamiento antifúngico en el paciente crítico*. En: Álvarez Lerma, F. (Ed.). Infecciones fúngicas en pacientes críticos. Ergon, Madrid 2002; 73-83.
25. Speich, R., van der Bij, W. *Epidemiology and management of infections after lung transplantation*. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 1): 58-65.
26. Rex, J.H., Sobel, J.D. *Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1191-1200.
27. Mehrad, B., Paciocco, G., Martinez, F.J. y cols. *Spectrum of aspergillus infection in lung transplant recipients. Case series and review of the literature*. Chest 2001; 119: 169-175.
28. Gavalda, J. *¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis en un trasplante de órgano sólido?* En: Aguado, J.M. (Ed.). Temas a debate en enfermedades infecciosas: Infección fúngica. Drug-Pharma, Madrid 2003; 215-220.
29. Muñoz, P., Bouza, E. *¿Cómo debe realizarse la profilaxis antifúngica en un trasplante de órgano sólido?* En: Aguado, J.M. (Ed.). Temas a debate en enfermedades infecciosas: Infección fúngica. Drug-Pharma, Madrid 2003; 221-232.
30. Calvo, V., Borro, J.M., Morales, P. y cols., Valencia Lung Transplant Group. *Antifungal prophylaxis during de early postoperative period of lung transplantation*. Chest 1999; 115: 1301-1304.
31. Paya, C.V. *Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation*. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 1): 47-52.
32. Drew, R.H., Palmer, S.M., Davis, R., Perfect, J.R. *Invasive fungal infection (IFIs) in lung transplant recipients (LTR) receiving prophylactic aerosolized amphotericin B (aAmB) formulations*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 2002; Abstr. M-1236.
33. Ruffini, E., Baldi, S., Libertucci, D. y cols. *Aerosolized liposomal amphotericin B: A novel and effective treatment for Aspergillus infection in lung transplant recipients*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 2002; Abstr. M-1237.
34. Palmer, S.M., Drew, R.H., Whitehouse, J.D. y cols. *Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients*. Transplantation 2001; 72: 545-548.
35. Corey, L., Boeckh, M. *Persistent fever in patients with neutropenia*. New Engl J Med 2002; 346: 222-224.
36. Walsh, T.J., Pappas, P., Winston, D.J. y cols. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever*. N Engl J Med 2002; 346: 225-234.
37. Jonson, L.B., Kauffman, C.A. *Voriconazole: A new triazole antifungal agent*. Clin Infect Dis 2003; 36: 630-637.
38. Walsh, T., Sable, C., de Pauw, B. y cols. *Trial of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of patients with persistent febrile neutropenia*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA 2003; Abstr. M-1761.
39. Walsh, T.J., Finberg, R.W., Arndt, C. y cols. *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. N Engl J Med 1999; 340: 764-771.
40. Amphotericin B. Drugdex Drug Evaluations. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex computerized Clinical Information System®. Micromedex Inc., Greenwood Village, Colorado 2004; Vol. 119.
41. Walsh, T., Sable, C., de Pauw, B. y cols. *A randomized, double-blind multicenter trial of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungals therapy of persistently febrile neutropenic patients*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, USA 2003; Abstr. M-982.
42. Pfaller, M.A., Jones, R.N., Messer, S.A., Edmond, M.B., Wenzel, R.P., SCOPE Participant Group. *National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of Candida other than Candida albicans: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 121-129.
43. Jarque, I., Saavedra, S., Martín, G., Pemán, J., Pérez-Bellés, C., Sanz, M.A. *Delay of onset of candidemia and emergence of Candida krusei fungemia in hematological patients receiving prophylactic fluconazole*. Haematologica 2000; 85: 439-441.
44. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C. y cols. *Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis*. N Engl J Med 2002; 347: 2020-2029.
45. Blijlevens, N.M.A., Donnelly, J.P., de Pauw, B. *Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients*. Br J Haematol 2002; 117: 259-264.
46. Nucci, M., Anaissie, E. *Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review*. Clin Infect Dis 2002; 34: 591-594.
47. Walsh, T.J., Rex J.H. *All catheter-related candidemia is not the same: Assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters*. Clin Infect Dis 2002; 34: 600-602.
48. Kuhn, D.M., George, T., Chandra, J., Mukherjee, P.K., Ghannoum, M.A. *Antifungal susceptibility of Candida biofilms: Unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1773-1778.

49. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
50. Maertens, J., Raad, I., Sable, C.A. y cols. *Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, AMB lipid formulations, or azoles*. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2002; Abstr. 1103.
51. Kirkpatrick, W.R., Perea, S., Coco, B.J., Patterson, T.F. *Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a guinea pig model of invasive aspergillosis*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2564-2568.
52. Perea, S., Gonzalez, G., Fothergill, A.W., Kirkpatrick, W.R., Rinaldi, M.G., Patterson, T.F. *In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of Aspergillus spp.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3039-3041.
53. Shalit, I., Shadkchan, Y., Samra, Z., Osherov, N. *In vitro synergy of caspofungin and itraconazole against Aspergillus spp: MIC versus minimal effective concentration end points*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1416-1418.
54. Arikian, S., Lozano-Chiu, M., Paetznick, V., Rex, J.H. *In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against Aspergillus and Fusarium spp.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 245-247.
55. Rubin, M.A., Carroll, K.C., Cahill, B.C. *Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1160-1161.
56. Tascini, C., Tagliaferri, E., Iapoce, R., Leonildi, A., Menichetti, F. *Caspofungin in combination with itraconazole and amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in humans, with a method to test ex vivo synergism*. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 901-902.
57. Kontoyiannis, D.P., Hachem, R., Lewis, R.E. y cols. *Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies*. Cancer 2003; 98: 292-299.
58. Elanjikal, Z., Sörensen, J., Schmidt, H. y cols. *Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 653-656.
59. Aliff, T.B., Maslak, P.G., Jurcic, J.G. y cols. *Refractory aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia. Successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin*. Cancer 2003; 97: 1025-1032.
60. Baddley, J.W., Stround, T.P., Salzman, D., Pappas, P.G. *Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients*. Clin Infect Dis 2000; 32: 1319-1324.
61. Krcmery, V., Jr., Mateicka, F., Kunova, A. y cols. *Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: Report of 12 cases including 5 during prophylaxis with itraconazol*. Support Care Cancer 1999; 7: 39-43.
62. Pagano, L., Girmenia, C., Mele, L. y cols. *Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMENA infection program*. Haematologica 2001; 86: 862-870.
63. Boutati, E.I., Anaissie, E.J. *Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management*. Blood 1997; 90: 999-1008.
64. Girmenia, C., Pagano, L., Corvatta, L., Mele, L., del Favero, A., Martino, P. *The epidemiology of fusariosis in patients with hematological diseases. GIMENA Infection Programme*. Br J Haematol 2000; 11: 272-276.
65. Pagano, L., Ricci, P., Tonso, A. y cols. *Mucormycosis in patients with hematological malignancies: A retrospective clinical study of 37 cases. GIMENA Infection Program*. Br J Haematol 1997; 99: 331-336.