



Novedades del último año en Microbiología Clínica



Curso mixto presencial y no presencial

Acreditación solicitada a la:

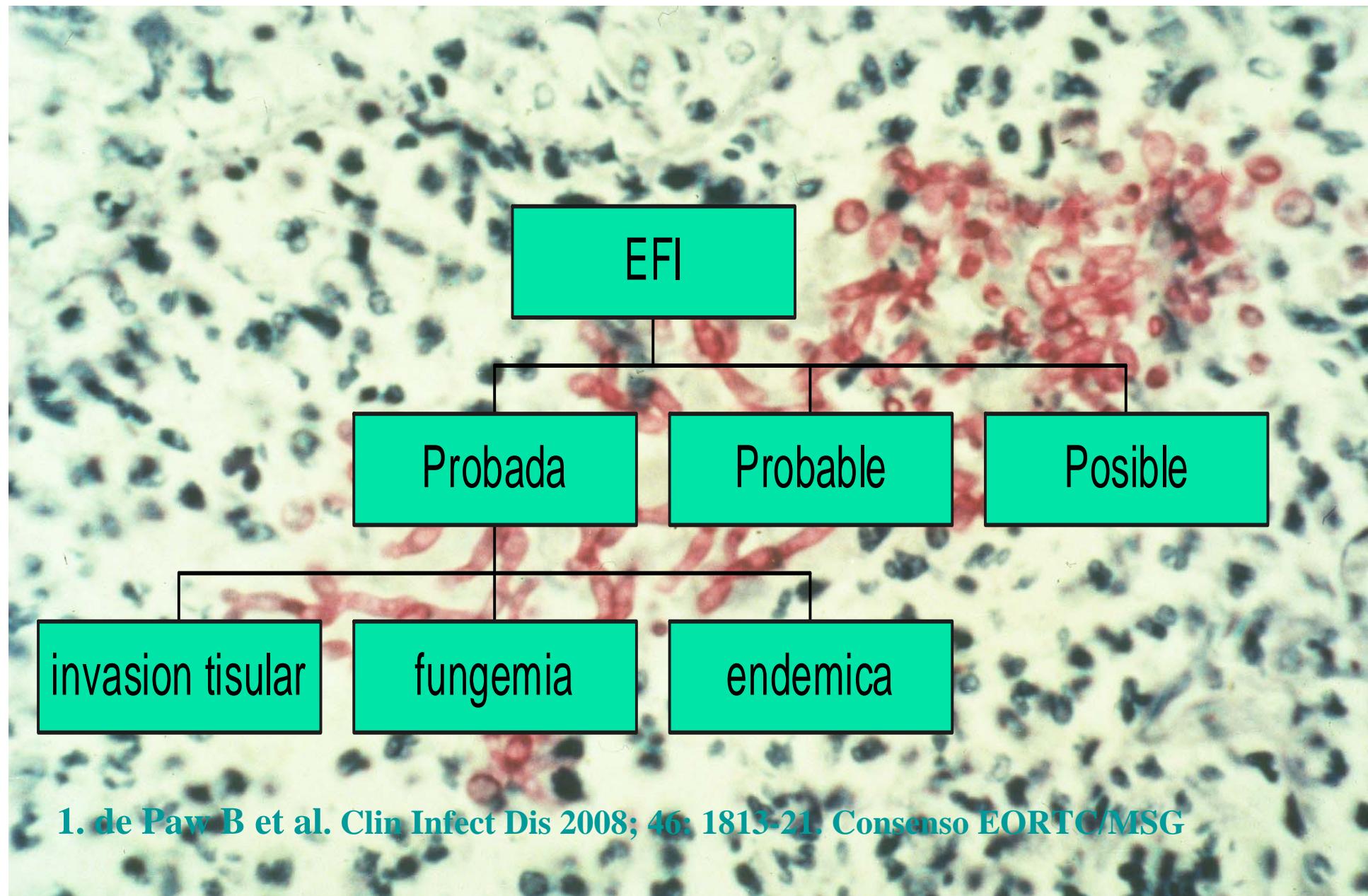
Comisión de Formación Continuada
del Sistema Nacional de Salud



19,20-20,20 h: Hongos y antifúngicos. M^a Soledad Cuétara (Hospital Severo Ochoa).

Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

Ben De Pauw,^a Thomas J. Walsh,^a J. Peter Donnelly,^a David A. Stevens, John E. Edwards, Thierry Calandra, Peter G. Pappas, Johan Maertens, Olivier Lortholary, Carol A. Kauffman, David W. Denning, Thomas F. Patterson, Georg Maschmeyer, Jacques Bille, William E. Dismukes, Raoul Herbrecht, William W. Hope, Christopher C. Kibbler, Bart Jan Kullberg, Kieren A. Marr, Patricia Munoz, Frank C. Odds, John R. Perfect, Angela Restrepo, Markus Ruhnke, Brahm H. Segal, Jack D. Sobel, Tania C. Sorrell, Claudio Viscoli, John R. Wingard, Theoklis Zaoutis, and John E. Bennett^b



1. de Paw B et al. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21. Consenso EORTC/MSG

Table 1. Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses.

Analysis and specimen	Molds ^a	Yeasts ^b
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^c of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^c of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae ^d
Culture		
Sterile material	Recovery of a mold or "black yeast" by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [\leq 24 h ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process
Blood	Blood culture that yields a mold ^e (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Monosporon</i> species)
Serological analysis: CSF	Not applicable	Cryptococcal antigen in CSF indicates disseminated cryptococcosis

^a If culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

^b Tissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained by Grocott-Gomori methenamine silver stain or by periodic acid-Schiff stain, to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (e.g., calcofluor or blautophen).

^c *Candida*, *Monosporon*, and yeast-like *Gastromyces* species and *Blautomyces capitatus* may also form pseudohyphae or true hyphae.

^d Recovery of *Aspergillus* species from blood cultures invariably represents contamination.

E.F.I. Probada

INVASION TISULAR

Mohos o black yeast

La presencia histo/citopatológica (por Grocott-Gomori o PAS) o ED de hifas o levaduras negras (Calcofluor) procedentes de PAAF o biopsia con evidencia (microscópica o por imagen) de daño tisular asociado.

O

cultivo positivo procedente de una muestra (obtenida por procedimiento estéril) de una localización habitualmente estéril (no BAL ni senos craneales ni orina) donde existen datos clínicos o radiológicos compatibles

Levaduras o “levaduras like”

La presencia histo/citopatológica (Grocott-Gomori o PAS) o ED (CF) de levaduras y/o pseudohifas procedentes de PAAF o biopsia procedentes de zona estéril (excluyendo mucosas)

O

cultivo positivo procedente de una muestra (obtenida por procedimiento estéril) de una localización habitualmente estéril donde existen datos clínicos o radiológicos compatibles (excepto orina, senos y mucosas)

O

Positividad del análisis microscópico (tinta china o mucicarmin) o del ATG criptocócico en LCR: criptococosis diseminada

E.F.I. Probada

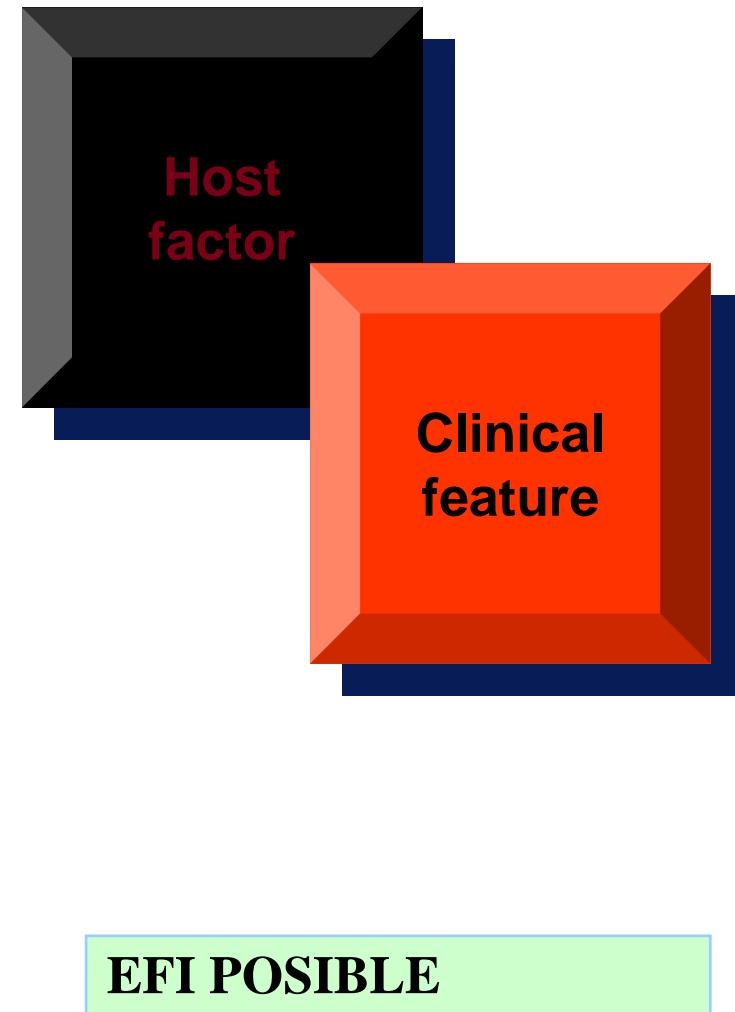
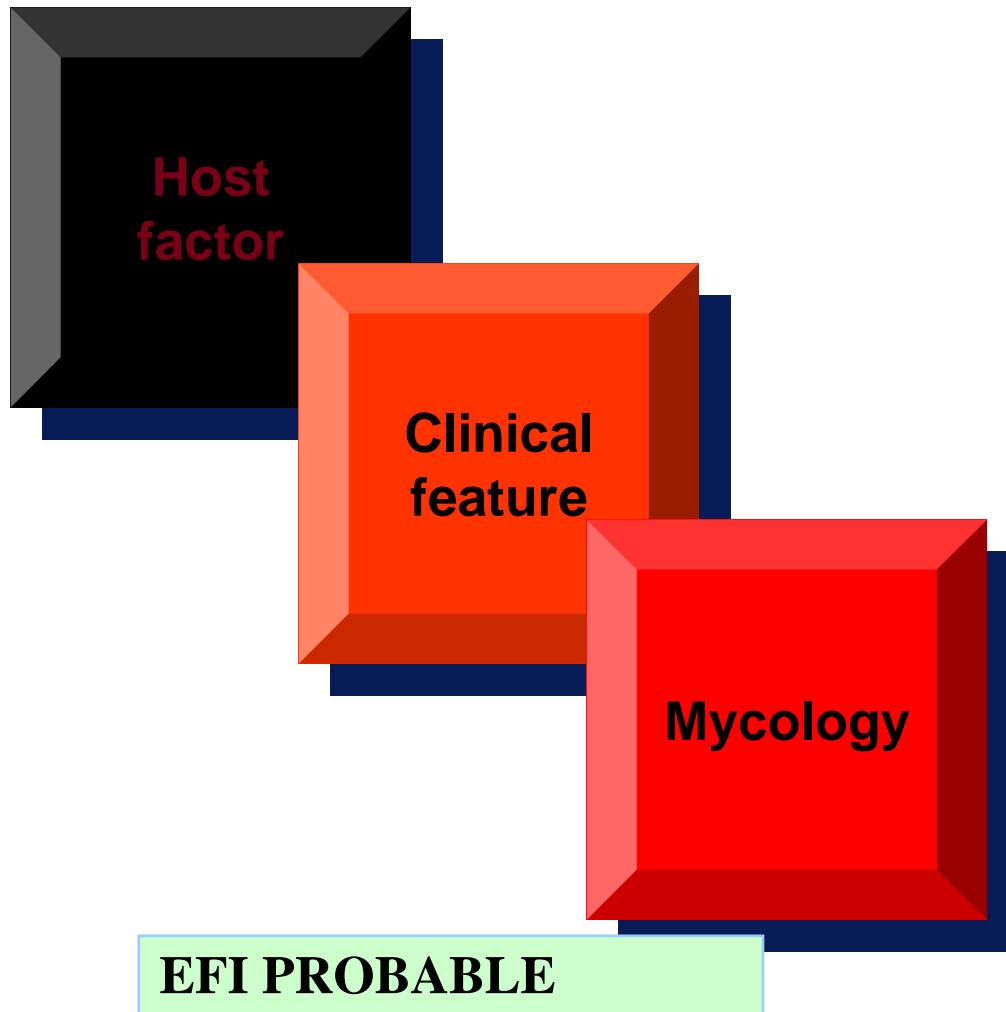


filamentosos

Hemocultivo positivo para hongos, excluido el género *Aspergillus* y las especies de *Penicillium* distintas a *P.marneffei*, acompañado de signos y síntomas clínicos relacionados en tiempo y compatibles con el hongo

Levaduras/levaduras-like

Hemocultivo positivo para *Candida* y otras levaduras o levaduras like en pacientes con signos y síntomas clínicos relacionados en el tiempo y compatibles con el hongo.



1. de Paw B et al. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21. Consenso EORTC/MSG

Table 2. Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses.

Host factors^a
Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/mm 3] for >10 days) temporally related to the onset of fungal disease
Receipt of an allogeneic stem cell transplant
Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for >3 weeks)
Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days
Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)
Clinical criteria^b
Lower respiratory tract fungal disease^c
The presence of 1 of the following 3 signs on CT:
Dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign
Air-crescent sign
Cavity
Tracheobronchitis
Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopy analysis
Sinusosal infection
Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:
Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
Nasal ulcer with black eschar
Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit
CNS infection
1 of the following 2 signs:
Focal lesions on imaging
Meningeal enhancement on MRI or CT
Disseminated candidiasis ^d
At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:
Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen
Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination
Mycological criteria
Direct test (cytology, direct microscopy, or culture)
Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:
Presence of fungal elements indicating a mold
Recovery by culture of a mold (e.g., Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, or Scedosporium species)
Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents) ^e
Aspergillosis
Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF
Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses
β -D-glucan detected in serum

NOTE. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical criterion, and a mycological criterion. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical criterion but for which mycological criteria are absent are considered possible IFD.

^a Host factors are not synonymous with risk factors and are characteristics by which individuals predisposed to invasive fungal diseases can be recognized. They are intended primarily to apply to patients given treatment for malignant disease and to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell and solid-organ transplants. These host factors are also applicable to patients who receive corticosteroids and other T cell suppressants as well as to patients with primary immunodeficiencies.

^b Must be consistent with the mycological findings, if any, and must be temporally related to current episode.

^c Every reasonable attempt should be made to exclude an alternative etiology.

^d The presence of signs and symptoms consistent with sepsis syndrome indicates acute disseminated disease, whereas their absence denotes chronic disseminated disease.

^e These tests are primarily applicable to aspergillosis and candidiasis and are not useful in diagnosing infections due to *Cryptococcus* species or Zygomycetes (e.g., *Phycomyces*, *Mucor*, or *Absidia* species). Detection of nucleic acid is not included, because there are as yet no validated or

Table 3. Criteria for the diagnosis of endemic mycoses.

Diagnosis and criteria
Proven endemic mycosis
In a host with an illness consistent with an endemic mycosis, 1 of the following:
Recovery in culture from a specimen obtained from the affected site or from blood
Histopathologic or direct microscopic demonstration of appropriate morphologic forms with a truly distinctive appearance characteristic of dimorphic fungi, such as <i>Coccidioides</i> species spherules, <i>Blastomyces dermatitidis</i> thick-walled broad-based budding yeasts, <i>Pseudococcidioides brasiliensis</i> multiple budding yeast cells, and, in the case of histoplasmosis, the presence of characteristic intracellular yeast forms in a phagocyte in a peripheral blood smear or in tissue macrophages
For coccidioidomycosis, demonstration of coccidioidal antibody in CSF, or a 2-dilution rise measured in 2 consecutive blood samples tested concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process
For paracoccidioidomycosis, demonstration in 2 consecutive serum samples of a precipitin band to paracoccidioidin concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process
Probable endemic mycosis
Presence of a host factor, including but not limited to those specified in table 2, plus a clinical picture consistent with endemic mycosis and mycological evidence, such as a positive <i>Histoplasma</i> antigen test result from urine, blood, or CSF

NOTE. Endemic mycoses includes histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, sporotrichosis, and infection due to *Penicillium marneffei*. Onset within 3 months after presentation defines a primary pulmonary infection. There is no category of possible endemic mycosis, as such, because neither host factors nor clinical features are sufficiently specific; such cases are considered to be of value too limited to include in clinical trials, epidemiological studies, or evaluations of diagnostic tests.

FACTORES DE HUESPED

- Neutropenia reciente $< 500 \text{ neut/mm}^3 >$ 10 días
- TPH alogénico
- Corticosteroides prolongados (excepto en ABPA) $\geq 0,3 \text{ mg/ dia}$ de prednisona $> 3 \text{ ss}$
- Tt con inmunosupresores de linfocitos T: ciclosporina, bloqueantes de TNF- α , anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab) o analogos de las purinas durante los 90 días previos.
- Inmunodeficiencia severa (EGC o inmunodeficiencia combinada severa)

CRITERIOS CLINICOS

Tracto respiratorio inferior [excluyendo otras posibles etiologías]: la presencia de 1 de los 3 signos en TAC:

- Lesión/es bien circunscritas y densas con/sin signo del halo
- signo de la media luna o del aire creciente
- cavitación dentro de un área de consolidación.

Traqueobronquitis: visión durante la broncoscopia de placas, psedomembranas, nódulos o ulceras.

Infección sinusal: imagen de sinusitis con al menos 1 de los siguientes 3 signos:

- Dolor agudo localizado (incluyendo dolor irradiado al ojo)
- Ulcera nasal con escara reguzca
- Extensión desde los senos paranasales a barreras oseas, incluyendo órbita

Infección SNC: 1 de los siguientes 2 signos:

- Lesiones focales por imagen
- Afectación meníngea en RNM o en TAC.

Candidiasis diseminada [signos o síntomas de sepsis indican enfermedad diseminada aguda, mientras su ausencia indica enfermedad diseminada crónica]: Al menos 1 de las 2 después de un episodio de candidemia en las 2 semanas previas:

- abscesos pequeños, periféricos en diana (ojo de toro) en el hígado y/o bazo por TAC, RMB o eco
- Exudados retinianos progresivos por examen oftalmológico.

CRITERIOS MICOLÓGICOS

- DIRECTOS (citología, ED o cultivo)

– Micelios en esputo, bal, cepillado bronquial, o aspirados sinusal o cultivo de hongos miceliares (ej *aspergillus*, *fusarium zygomycetes* o *scedosporium*).

- INDIRECTOS (detección de Atg o constituyentes de la pared) [en ppio aplicable a aspergilosis y candidiasis y no a criptococos ni zygomicetos]

– GM en plasma, suero, Bal o LCR

– 3BD glucano en suero:EFI distinta a criptococosis o zygomicosis

Limitaciones en pacientes oncohematológicos aplicando *in vivo* los criterios de la EORTC/MSG

Diagnóstico pre-mortem	Nº pacientes IFI probada necropsia	Referencia
36% API	22	1) Subirá
47%	47	2) Hachem
25% IFI	314	3) Chamilos

- La aplicación *in vivo* de propuestas de Ascioglu (ref 4): infravaloración IFI (criterios poco sensibles)
- Necesario amplios estudios prospectivos: estas propuestas de expertos no han sido validadas prospectivamente
- No deben ser utilizadas para tomar decisiones clínicas.

1. Subirá. Ann Hematol 2003; 82: 80-82
2. Hachem. Cancer 2006; 106: 1581-1586
3. Chamilos. Haematologica 2006; 91: 986-989
4. Ascioglu. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14

I Situación actual sobre laEFI. Conclusiones

- En población de alto riesgo tiene una elevada prevalencia (31% de IFI Probadas en oncohematológicos)
- 77% la IFI contribuyó a la muerte del paciente
- FRACASO TERAPÉUTICO: multifactorial
- DIAGNÓSTICO COMPLEJO: 75% no sospechadas en vida del paciente



- Síntomas ausentes, atenuados e inespecíficos
- Dificultad de realizar procedimientos diagnósticos invasivos (biopsias)
- **ASOCIAACION SIGNIFICATIVA DE IFI CON INMUNOSUPRESION, NEUTROPENIA Y CORTICOIDES**

- Microbiología tradicional (cultivo y ED):

- Limitada, positividad tardía en el curso IFI. 60% de hialohifomicosis con cultivo negativo

- 1980-1999 (n=720).

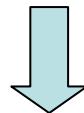
Kami: Br J Haematol 2002; 117: 40

	n	Hemocultivos + (%)	dad (%)
<i>Candida spp</i>	94	20 (21)	58
<i>Aspergillus spp</i>	91	1 (1)	62
Zigomicetos	34	0 (0)	32
<i>Trichosporon spp</i>	11	7 (67)	
<i>Cryptococcus spp</i>	7	1 (14)	
<i>Fusarium spp</i>	1	1 (100)	
No cultivo	20	0 (0)	isular ni
Total IFI	252 (35%)		

- CULTIVOS DE VIGILANCIA. Laboriosos y no validados.

¿CÓMO PODEMOS DIAGNOSTICAR MEJOR A LOS ENFERMOS CON EAI?

1. Conociendo y definiendo mejor los distintos grupos de riesgo de EAI → estratificando a los enfermos
2. Mejorando las pruebas microbiológicas diagnósticas



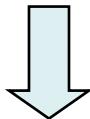
Pruebas independientes de los cultivos (marcadores)

3. Combinando ambas medidas

-
- Prentice. Br J Haematol 2000; 110: 273-284
 - Jones. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 521

GENERALIDADES NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EFI (MARCADORES FÚNGICOS)

- Presencia transitoria marcadores sangre (endocitosis células Kupffer, inmunocomplejos....)



CONSECUENCIA: NO SIRVE UNA SOLO MUESTRA SUERO

- **¿CÓMO? PROSPECTIVAMENTE** varios sueros (mínimo 2/semana)
- **¿CUÁNDΟ?** Durante **TODO** el periodo de riesgo
- **¿QUIEN?** Adultos alto riesgo IFI diferenciando grupos enfermos y/o situaciones clínicas (neutropénicos, niños, E. críticos, receptores tx...)
- **¿VALIDACION PRUEBAS?** Necropsias, tejidos profundos criterios EORTC/NIAID

Jones. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 521

De Pauw B. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21

GALACTOMANANO (GM)

- GM antígeno pared celular *Aspergillus spp* (suero, LCR, orina, LBA)
- Niveles séricos GM
- **ANTIGENEMIA SERIADA ES INDICADOR DE AI EN ENF NEUTROPÉNICOS Y RECEPTORES DE TMO**

Sarfati. J Med Vet Mycol 1995; 33: 9-14

Dupont. J Infect Dis 1987; 155: 1-11

Bennett. J Infect Dis 1987; 155: 1005-1010

Salonen. Scan J Infect Dis 2000; 32: 485-490

Maertens Blood 2001; 97: 1604-1610

GM FALSOS +. PREVALENCIA. CAUSAS CONOCIDAS

- **Neonatos 83%,** **Adultos 5-15%**
- **Mucositis GI → translocación**
 - » ↑ Ingesta cereales, soja, leche maternizada, colonización *Aspergillus spp*
- **Bacteriemias (Gram+, Gram -)**
- **EICH**
- **Piperacilina-Tazobactam**
- **Amoxicilina-clavulánico**
- **Infección *Penicillium spp*, *Alternaria spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium marneffei***
- **Soluciones con gluconato sódico (Plasmalyte®) (NPT y LBA)**

Adam. Clin Infect Dis 2004; 38: 917

Sulahian N Engl J Med 2003; 349:2366

Mattei. J Clin Microbiol 2004; 42: 56362

Hage C. J Clin Microbiol 2007; 45: 676-7

Murashigi. Clin Infect Dis 2005; 40: 333

Maertens. Clin Infect Dis 2004; 39: 289

Walsh. J Clin Microbiol 2004; 42: 4744

Dake. J Clin Microbiol 2005; 43: 2929-2931

GM FALSOS -. CAUSAS CONOCIDAS

- Encapsulación de la infección
- Formación de IC de Atc anti *Aspergillus* (36% AI)
- Exposición antifúngicos previamente:
↓sensibilidad
- Población no seleccionada (poca angioinvasión)
- Muestreo sueros insuficiente

Mennink-kersten. Lancet Infect Dis 2004; 4: 349

Herbrecht. J Clin Oncol 2002; 20: 1898

Marr. Clin Infect Dis 2005; 40: 1762-69

Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid . A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients

Wouter Meersseman¹, Katrien Lagrou², Johan Maertens³, Alexander Wilmer¹, Greet Hermans¹, Steven Vanderschueren¹, Isabel Spiet⁴, Eric Verbeken⁵, and Eric Van Wijngaerden¹

¹Medical Intensive Care Unit and Infectious Diseases Unit, Department of General Internal Medicine;
²Department of Medical Diagnostic Sciences; ³Department of Hematology, ⁴Department of Pharmacy; and
⁵Department of Pathology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2008; 77: 27-34.

EPIDEMIOLOGIA AI EN UCI. ESTUDIOS NECROPSICOS

n	UCI	Duración	Incidencia AI (%)	Observaciones	Referencia
100	Si	1 año	15	AI entidad menos dx premorten	1
23 EPOC	Si	4 años		100% mortalidad con ventilación	2
127	Si	3 años	5,8	↑ AI sin factores riesgo clásico	3
222	Si	1 año	3,7	6/14 casos AI sin diagnóstico pre-mortem	4

1. Roosen J. Mayo Clin Pro 2000; 75: 562-7
2. Bulpa PA. Intensive Care Med 2001; 27: 59-67
3. Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 621-5
4. Dimopoulos G. Intensive Care Med 2004; 30: 2080-5

AI EN UCI. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS EN ENFERMOS CRÍTICOS

- Difícil porque clínica inespecífica o ausente
- Signos radiológicos de AI en enfermos críticos no neutropénicos: ausentes.
- Los cultivos positivos de *Aspergillus spp.* en secreciones respiratorias no diferencian entre colonización o invasión tisular
- PCR, GM y BG: no datos prospectivos.
- Definiciones de consenso de AI (EORTC/MSG): solo enfermos oncohematológicos, TXMO. Ampliar a enfermos críticos: EPOC, corticosteroides
- En los enfermos sin factores de riesgo típicos de AI, la AI es muy difícil de diagnosticar pre-mortem

Ascioglu S. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14; Balloy V. Infect Immun 2005; 73: 494-503

Roosen J. Mayo Clin Proc 2000; 75: 562-567

Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 621-5

Vandewoude KH. Crit care 2006; 10: R-31; Garnacho-Montero J. Crit Care 2005; 9: R191-99.

Ostrosky-Zeichner L. Clin Infect Dis 2005; 41: 654-59

ENFERMOS CRITICOS. RIESGO EAI

1. Corticosteroides: ↓ macrófagos, neutrófilos	Ref nº
Shock séptico:	2,3
EPOC (Dosis altas o tiempo prolongado)	1
2. Fallo hepático: ↓ fagocitosis	2,3
3. Inmunoparálisis: neutrófilos no funcionantes	1,2,4
4. CMV	5
5. Virus <i>Influenzae</i>	6
6. <i>Uso prolongado de AB, CVC y/o Ventilación mecánica</i>	1,2,3
7. Malnutrición, DM	2,3

1. Vanderwoude KH. Med Mycol 2006; 44: S71-6
2. Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 621-5
3. Meersseman W. Clin Infect Dis 2007; 45: 205-216
4. Hartemink KJ. Intensive Care Med 2003; 29: 2068-71
5. Warnock RA. Curr Infect Dis Resp 2001; 3: 507-16
6. Pauwels RA. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-76

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF 110 CRITICALLY ILL PATIENTS AT RISK FOR INVASIVE ASPERGILLOYSIS

Characteristics	Patients with						Total
	Proven IA	Probable IA	Possible IA	No IA	Proven IFI	Colonization	
No. of patients (%)	26 (24)	8 (7)	27 (25)	43 (39)	3 (3)	3 (2)	110
No. of deaths (%)	24 (92)	1 (12)	3 (11)	43*	2 (66)	0 (0)	73 (66)
No. of autopsies (%)	24 (100)	0 (0)	0 (0)	43*	2 (100)	—	69 (95)
Age, mean, yr	62	57	55	64	59	50	60
Sex, no. male/no. female	15/11	6/2	17/10	32/11	2/1	2/1	74/36
SAPS II, mean	57	49	48	55	58	30	53
Length of stay, mean, d	13	5	19	16	13	30	16
Mechanical ventilation (%)	25 (96)	5 (63)	23 (85)	40 (93)	3 (100)	3 (100)	99 (90)
Neutropenia (%)	10 (38)	1 (12)	2 (7)	9 (21)	2 (66)	0 (0)	24 (22)
Steroids (%)	15 (58)	4 (50)	10 (37)	21 (49)	3 (100)	—	53 (48)
No. with disease							
Hematologic (%)	11 (42)	3 (38)	7 (26)	13 (30)	2	—	36 (33)
GVHD	5	1	2	3	2	—	13
Nonhematologic (%)	15 (60)	5 (62)	20 (74)	30 (70)	1	3	74 (67)
Cirrhosis	3	1	10	9	—	—	23
COPD	2	2	5	6	—	—	15
Solid organ transplants	2	—	2	1	1	—	6
Systemic diseases	4	2	—	10	—	—	16
Solid cancer	4	—	1	3	—	—	8
Other	—	—	2	1	—	3	6
BAL culture: <i>Aspergillus</i>	15 (60)	6 (75)	0 (0)	11 (26)	—	3 (100)	35 (26)
No. of samples tested							
GM serum	125	16	97	129	15	12	397
Mean no. of samples (per patient)	4.8	2	3.6	3.1	5	4	3.6
GM BAL	38	10	41	59	6	4	158
Mean no. of samples (per patient)	1.5	1.25	1.5	1.37	2	1.3	1.4

Definition of abbreviations: BAL = bronchoalveolar lavage; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; GM = galactomannan; GVHD = graft-versus-host disease; IA = invasive aspergillosis; ICU = intensive care unit; IFI = invasive fungal infection (non-*Aspergillus* molds); SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II.

* By definition, all cases died and were autopsied.

NEUMONIA ASOCIADA VENTILACIÓN MECÁNICA. Dº AI GM EN LBA

n (%)	Nº Total: 110 pacientes
36 (33)	Oncohematológicos
74 (67)	Críticos
24 (22)	Neutropénicos

- LBA al ingreso UCI → semanal
- GM sangre al ingreso → bisemanal
- CT (día 1-3) → semanal

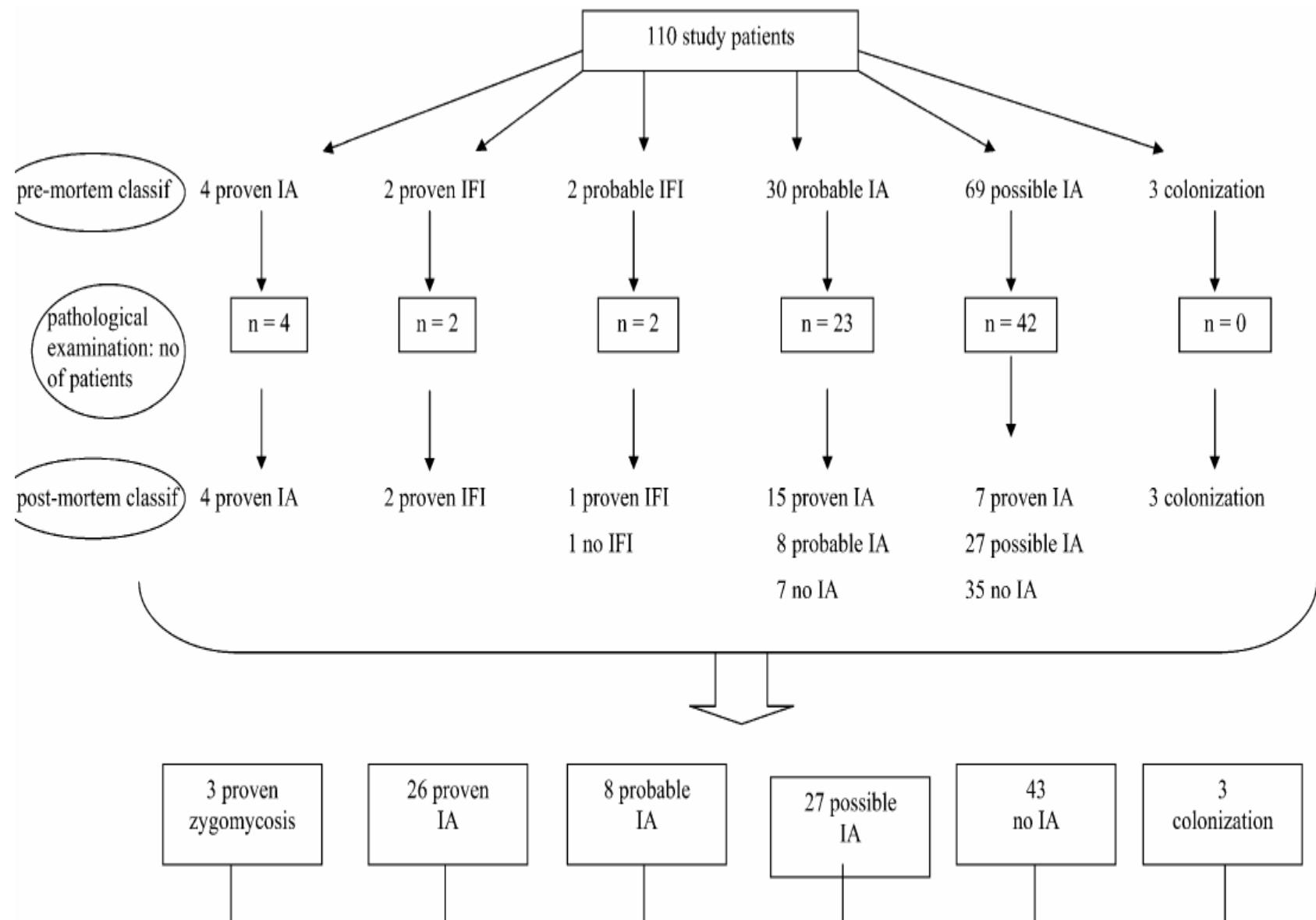
74 Enfermos críticos	n
Cirrosis	23
EPOC	15
TOS	6
E. sistémicas	16
Cáncer sólido	8
Otras*	6

*malnutrición, hemodiálisis

Factores del huesped: incluyen

- cirrosis
- EPOC
- corticosteroides

- Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 27-34
- Ascioglu S. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14



NEUMONIA ASOCIADA VENTILACIÓN MECÁNICA. Dº AI GM EN LBA.

RESULTADOS (110 ENFERMOS)

AI probada	26
AI probable	8
AI posible	27
IFI probada	3
No AI	43
Colonización	3

Mortalidad: 66%
(superior a la correspondiente
al SAPS: 52%)

Necropsias: 69/73 (95%)

Prevalencia AI (probadas, probables): 34/119 (31%)

- Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 27-34

TABLE 3. GALACTOMANNAN AND CULTURE RESULTS IN
72 PATHOLOGY-CONTROLLED CASES*

	No. of Patients		
	Invasive Aspergillosis (n = 26)	No Invasive Aspergillosis† (n = 46)	Total
Serum galactomannan, no.‡			
Positive	11	3	14
Negative	15	43	58
Total	26	46	72
BAL galactomannan, no.‡			
Positive	23	6	29
Negative	3	40	43
Total	26	46	72
BAL culture, direct examination, no.§			
Positive (%)	15 (58)	14 (30)	29
Negative (%)	11 (42)	32 (70)	43
Total	26	46	72

Definition of abbreviation: BAL = bronchoalveolar lavage.

* Seventy-two cases subdivided in 69 deceased patients who underwent an autopsy (24 proven invasive aspergillosis [IA] cases, 2 proven zygomycosis cases, and 43 "no IA" cases) and three survivors with a lung biopsy (2 proven IA cases and 1 proven zygomycosis).

† Cutoff value for positivity: 0.5 ng/ml, only the galactomannan value of the first bronchoscopy and the serum value at the same day was taken into account.

‡ No invasive aspergillosis = no hyphal tissue invasion with *Aspergillus* spp or tissue invasion with non-*Aspergillus* molds.

§ Fourteen patients in the proven "no IA" category had positive culture and/or direct examination results. Among those were two patients in which *Zygomycetes* were seen on direct microscopic examination.

NEUMONIA ASOCIADA VENTILACIÓN MECÁNICA. Dº AI GM EN LBA

RESULTADOS

GM	Punto corte	S %	E %
LBA	0,5	88	87
SANGRE	0,5	42	

IMPORTANTE: 11/26 (42%) AI probadas: el cultivo en LBA y GM (sangre) fueron negativos, siendo positivo el GM en LBA

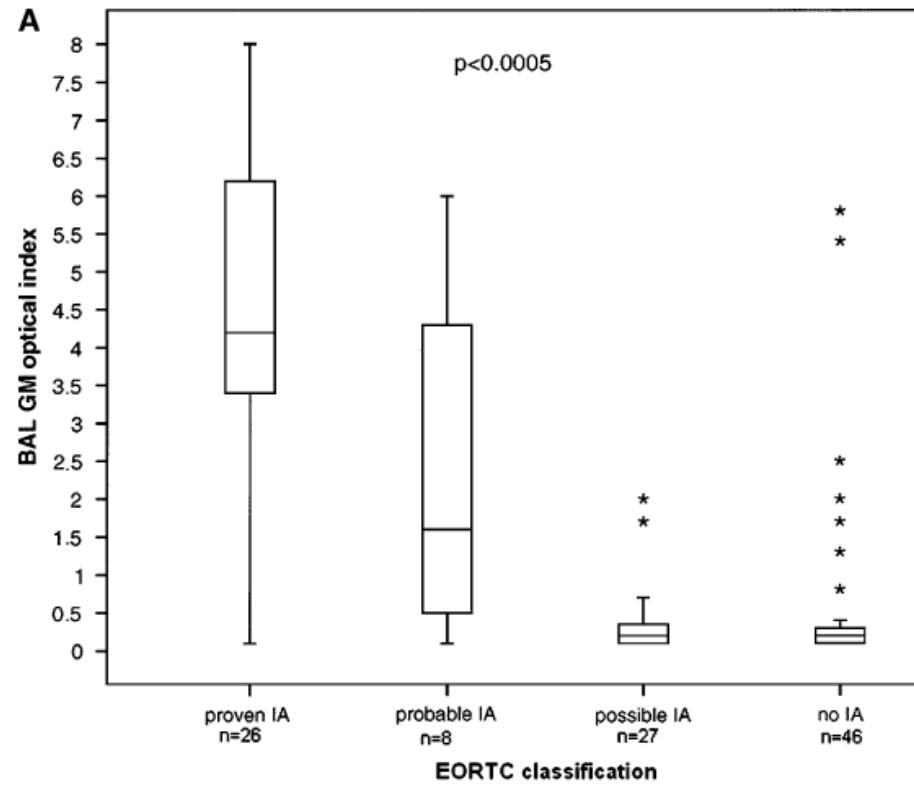
Solo 4/26 AI probadas diagnosticadas en vida

- Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 27-34
- Anaissie EJ. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1-3

Estudio prospectivo de EAI mediante detección de GALACTOMANO en enfermos críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica

	Oncohematológicos	Críticos	Total
Nº Enfermos (%)	36 (33) ¹	74 (67)	110 (100)
AI probada + probable	14	20	34
	Sangre	LBA	Sangre LBA
Sensibilidad (%)	70	90	25 88
¹ EI 22% son neutropénicos			

Meersseman W. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 27-34.



Am J Respir Crit Care Med Vol 177. pp 27–34, 2008

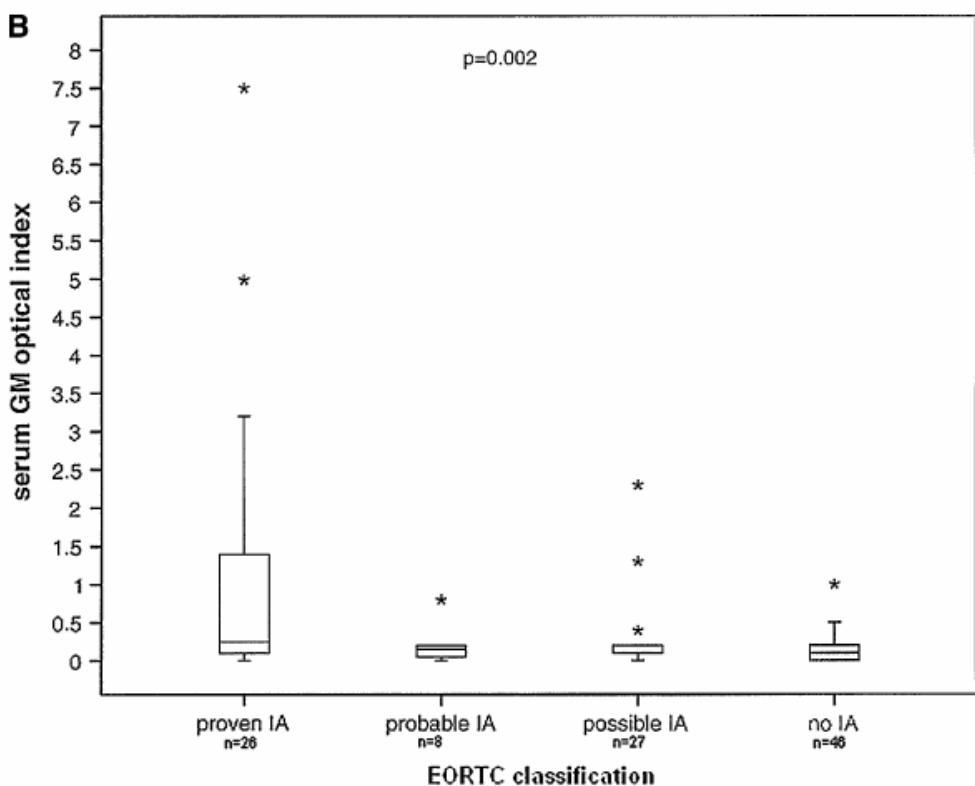
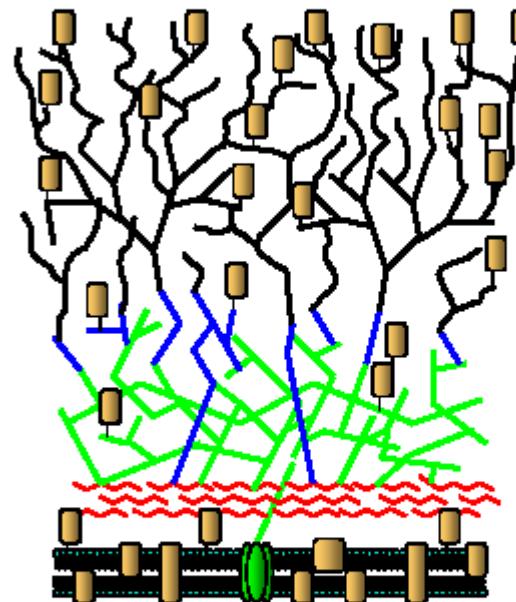


Figure 2. (A) Distribution of bronchoalveolar lavage galactomannan (BAL GM) results on Day 1 of inclusion. (B) Distribution of serum GM results on Day 1 of inclusion. EORTC = European Organization for the Research and Treatment of Cancer; IA = invasive aspergillosis. *P* values by Kruskal-Wallis test. Boxes show interquartile range; whiskers show 95% confidence intervals. EORTC criteria include the “classical” host factors proposed by Ascioglu and colleagues (12) and three additional ICU-related host factors (cirrhosis, COPD, and steroids). Asterisks represent outliers.

(1, 3)- β -D GLUCANO

- Polisacárido pared fúngica (excepto zigomicetos, *Cryptococcus* spp)
- Marcador panfúngico IFI (sangre, líquidos corporales estériles)
- Cinética poco conocida
- Varias pruebas (Fungitec, Glucan Wako, BG Star y Fungitell)
 - 30 €/suero
- Técnicas cromogénicas
 - Cada técnica distinto punto de corte
- Falsos +
 - Hemodiálisis (membranas de acetato de celulosa), tratamiento con albúmina, sulfamidas, inmunoglobulinas, anticancerosos
- Poca experiencia clínica acumulada



Obayashi. Lancet 1995; 345: 17

Del Palacio. RIM 2003; 20: 77

Pontón RIM 2008; en prensa

(1-3) β D GLUCANO (BG)

1. **BG ubicuo en entorno:** tubos, pipetas, material, etc deben estar libres de BG. Evitar contaminaciones por manipulación excesiva*

2. **BG falsos positivos:**

- Sueros hemolizados

- Hemodiálisis membranas celulosa, utilización quirúrgica gasas y esponjas.

- Tratamiento: inmunoglobulinas humanas iv, polisacáridos tumorales, albúmina, factores coagulación, proteínas plasmáticas, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam

- Bacteriemias Gram (+) y Gram (-)

- ¿mucositis?: paso BG alimentario, colonización *Candida* spp

3. **Falsos negativos:** bilirrubina y/o triglicéridos elevados**

Pickering. J Clin Microbiol 2005; 43: 5957-5962**

del Palacio. Rev Iberoam Micol. 2007; 24: 187-97.

Douwes. Indoor Air 2005; 15: 160-169*

1864 • CID 2008:46 : 1864-70 • Obayashi et al.

MAJOR ARTICLE

**Reappraisal of the Serum (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan Assay for the
Diagnosis of Invasive Fungal Infections—A Study Based on
Autopsy Cases from 6 Years**

Taminori Obayashi,¹ Kumiko Negishi,¹ Tomokazu Suzuki,¹ and Nobuaki Funata²

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and
Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

Table 3. Comparison of 4 commercial kits for the serum (1→3)- β -D-glucan (β -glucan) assay.

Variable	Fungitec G-Test MK	β -glucan Test Wako	B-G Star	Fungitell
Manufacturer	Seikagaku Corporation	Wako Pure Chemical	Maruha Corporation	Associates of Cape Cod
Country	Japan	Japan	Japan	USA
Approval year	1995	1996	2001	2004
Assay method	Kinetic chromogenic	Kinetic turbidimetry	Endpoint chromogenic	Kinetic chromogenic
Sample	Serum or plasma	Serum or plasma	Serum or plasma	Serum
Pretreatment	Alkali	Dilution and heating	Dilution and heating	Alkali
Standard β -glucan	Pachyman	Carboxymethyl-curdan	Lentinan	Pachyman
Origin of lysate	<i>Tachypleus tridentatus</i>	<i>Limulus polyphemus</i>	<i>Tachypleus tridentatus</i>	<i>Limulus polyphemus</i>
Cutoff value, pg/mL	20	11	11	60 or 80
Measurable range, pg/mL	3.9–500	6–600	1.2–120	31.25–500
Turn-around time, min	30	90	30	40

Table 1. Forty-one patients with autopsy-proven invasive fungal infection and their serum (1→3)- β -D-gluc (β -glucan) measurements within 2 weeks before death.

Patient	Autopsy diagnosis	Tissue site(s) positive for fungi	Blood culture result ^a	β -glucan level, pg/l
1	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	34
2	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	73
3	Pulmonary aspergillosis	Lung	Not done	114
4	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	125
5	Pulmonary aspergillosis	Lung	Not done	212
6	Pulmonary aspergillosis	Lung	<i>Aspergillus fumigatus</i>	300
7	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	944
8	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	1764
9	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	1856
10	Pulmonary aspergillosis	Lung	Negative	4598
11	Systemic aspergillosis	Lung, myocardium, and epicardium	Negative	31
12	Systemic aspergillosis	Lung, liver, adrenal gland, and pancreas	Negative	54
13	Systemic aspergillosis	Lung and myocardium	Negative	64
14	Systemic aspergillosis	Lung, esophagus, stomach, and small intestine	Negative	76
15	Systemic aspergillosis	Lung, liver, and large intestine	Negative	106
16	Systemic aspergillosis	Lung and esophagus	Negative	190
17	Systemic aspergillosis	Lung and myocardium	Negative	232
18	Systemic aspergillosis	Lung and kidney	Negative	378
19	Systemic aspergillosis	Lung and small intestine	Negative	500
20	Systemic aspergillosis	Stomach and small intestine	Negative	635
21	Systemic aspergillosis	Lung, stomach, and cecum	Negative	1636
22	Systemic aspergillosis	Lung and brain	Negative	1801
23	Systemic aspergillosis	Lung, brain, kidney, and thyroid gland	Negative	1812
24	Systemic aspergillosis	Lung and small intestine	Negative	2181
25	Systemic aspergillosis	Lung, myocardium, and thyroid gland	Negative	2249
26	Systemic aspergillosis	Lung, myocardium, thyroid gland, kidney, liver, pancreas, muscle, and subcutaneous tissue	Negative	3137

Table 1. Forty-one patients with autopsy-proven invasive fungal infection and their serum (1→3)- β -D-gluc (β -glucan) measurements within 2 weeks before death.

Patient	Autopsy diagnosis	Tissue site(s) positive for fungi	Blood culture result ^a	β -glucan level, pg/l
27	Systemic aspergillosis	Brain ^b	Negative	4232
28	Systemic aspergillosis	Lung, brain, and thyroid gland	Negative	4731
29	Systemic candidiasis	Lung, kidney, and small intestine	<i>Candida krusei</i>	116
30	Systemic candidiasis	Lung, liver, spleen, bone marrow, base of the tongue, and abdominal lymphnode	Negative	3571
31	Systemic candidiasis and pulmonary aspergillosis	Lung, myocardium, kidney, spleen, stomach, and small and large intestine	<i>Candida tropicalis</i>	6083
32	Carini pneumonitis	Lung	Negative	42
33	Carini pneumonitis	Lung	Not done	353
34	Carini pneumonitis	Lung	Negative	591
35	Carini pneumonitis	Lung	Negative	1229
36	Carini pneumonitis	Lung	Negative	3611
37	Carini pneumonitis	Lung	Negative	21030
38	Systemic trichosporonosis and pulmonary aspergilloma	Lung, myocardium, liver, spleen, pancreas, gallbladder, kidney, adrenal gland, thyroid gland, stomach, small intestine, bone marrow, and spinal cord	<i>Trichosporon asahii</i>	705
39	Disseminated cryptococcosis	Lung, brain, kidney, and myocardium	Negative	411
40	Cryptococcal meningitis	Lung, meninges, and adrenal gland	Negative	7
41	Systemic zygomycosis	Lung, myocardium, kidney, spleen, stomach, jejunum, and large intestine	Negative	5

Table 2 Serum (1→3)- β -D-glucan (β -glucan) levels in patients with culture results positive for fungi ($n = 21$) at the Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, January 2000–December 2005.

Fungus, isolate	β -glucan level, pg/mL	Period between obtaining culture sample and serum sample, days
<i>Candida albicans</i>		
Isolate 1	16	2
Isolate 2	61	1
Isolate 3	456	3
<i>Candida glabrata</i>	2305	2
<i>Candida krusei</i> ^a	116	10
<i>Candida tropicalis</i> ^a	6038	0
<i>Candida parapsilosis</i>		
Isolate 1	591	0
Isolate 2	596	0
<i>Candida guilliermondii</i>		
Isolate 1	142	3
Isolate 2	2047	9
<i>Candida famata</i>	6	7
<i>Candida</i> species	104	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
Isolate 1	13	2
Isolate 2	86	4
Isolate 3	124	0
Isolate 4	135	10
Isolate 5	638	0
Isolate 6	2234	0
<i>Trichosporon asahii</i> ^a	705	1
<i>Rhodotorula rubra</i>	9	8
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^a	300	1

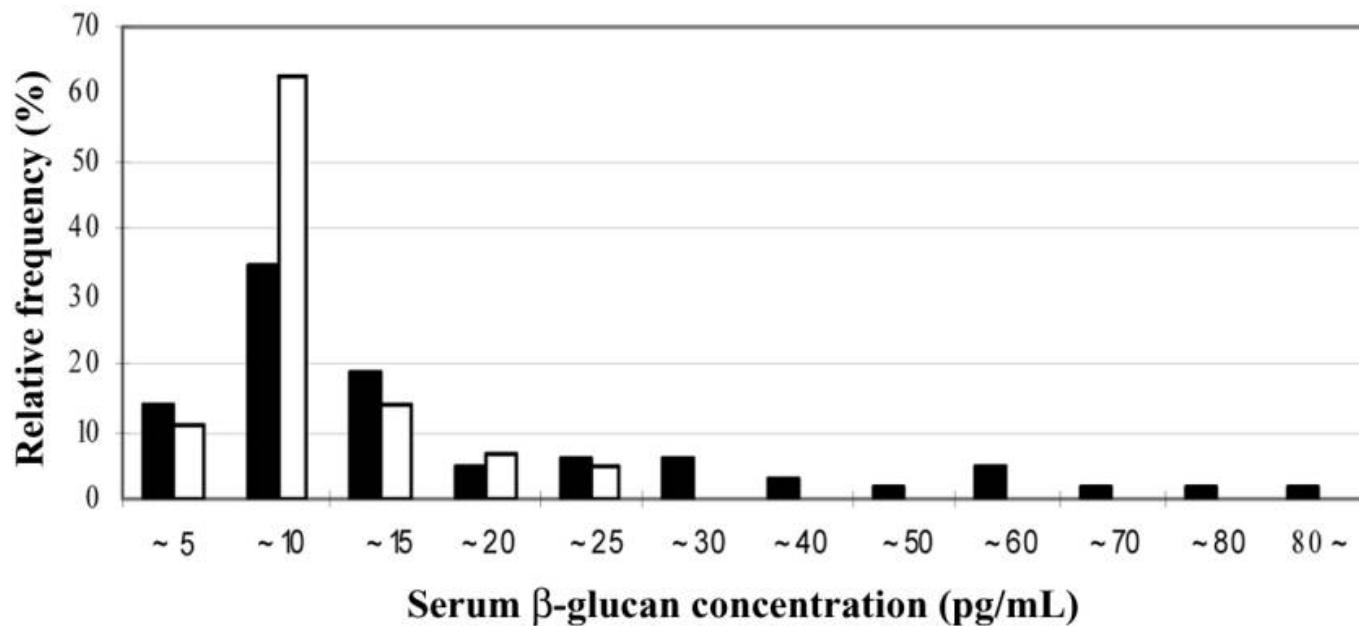


Figure 1. Distribution of serum (1r3)- β -D-glucan (β -glucan) measurements in 63 patients who had no evidence of invasive fungal infection at autopsy (black bars) and in 44 healthy individuals (white bars). Note the close resemblance between the 2 groups.

Use of a Serum (1 \rightarrow 3)-b-d- Glucan Assay for Diagnosis and Follow-Up of *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia

Clinical Infectious Diseases 2008; 47:1364

Mariá Soledad Cué tara,¹ Almudena Alhambra,² Fernando Chaves,² Mariá Dolores Moragues,³ José Pontón,⁴ and Amalia del Palacio²

1Servicios de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, and **2**Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, and Departamentos de **3**Enfermería and **4**Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao, Vizcaya, Spain

CONCLUSIONES

- **El d^{to} de EFI requiere un esfuerzo multidisciplinar**
- **En pacientes de alto riesgo:**
 - Valorar la presencia de focos de entrada distintos al pulmón¹⁻²: celulitis, onicomicosis, sinusitis y otitis.
 - El t^{to} precoz de estas lesiones evita la diseminaci^{on}³
- **El estudio seriado del 1-3 BD glucano: útil en el diagnóstico y como marcador pronóstico de la evolución.**
- **Son necesarios estudios prospectivos e histológicos (biopsias/necropsias)**

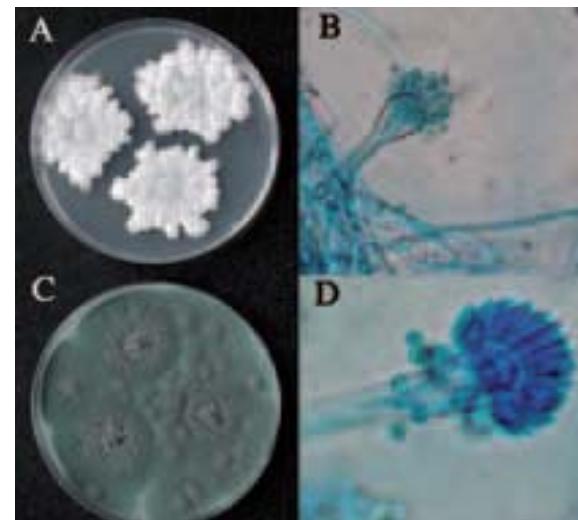
1. Arrese et al . Am J Dermatol 1996; 18:196.
2. Giermenia et al CID 1992; 14: 1167.
3. Cuétara et al. Br J Dermatol 2006; 154: 1199
4. Senn et al CID 2008; 46: 878
5. Persat et al. J Clin Microbiol 2008; 46: 1009
6. Obayashi et al CID 2008; 46: 1864
7. Marty et al Annals Inter Medicine 2007; 147: 70
8. Pisculli et al. CID 2008; 46: 1928

IDSA Guidelines for Aspergillosis • CID 2008:46 (1 February)

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,^{1,a} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,¹³ Raoul Herbrecht,¹⁴ Dimitrios P. Kontoyiannis,³ Kieren A. Marr,⁵ Vicki A. Morrison,^{6,7} Brahm H Segal,⁸ William J. Steinbach,⁹ David A. Stevens,^{10,11} Jo-Anne van Burik,⁷ John R. Wingard,¹² and Thomas F. Patterson^{4,a}

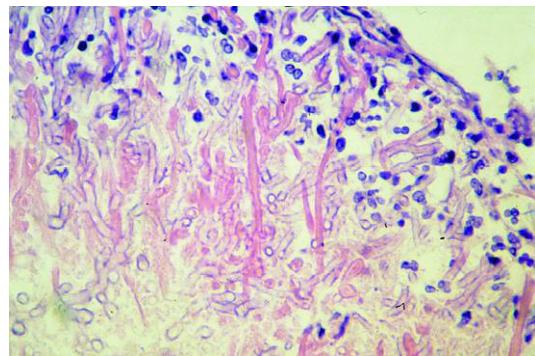
¹Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ²University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; ³The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, and ⁴The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio; ⁵Oregon Health and Sciences University, Portland; ⁶Veterans Affairs Medical Center and ⁷University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁸Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York; ⁹Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ¹⁰Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, and ¹¹Stanford University, Palo Alto, California; ¹²University of Florida, College of Medicine, Gainesville, Florida; ¹³University of Manchester, Manchester, United Kingdom; and ¹⁴University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France



Definiciones consenso de Enfermedad Fúngica Invasora (EORTC/MSG-NIAID)

EFI PROBADA : PATRÓN DE REFERENCIA (GOLD STANDARD)

Invasión tisular (histocitopatológica) con cultivo positivo de tejidos profundos. En esta categoría no se requieren factores del huesped o signos clínicos.



EFI PROBABLE:

- Factores de huésped
- Criterios clínicos
- Criterios micológicos

EFI POSIBLE:

- Factores de huésped
 - Criterios clínicos
- Sin criterios micológicos**

Categorías con la fuerza de recomendación y nivel de evidencia para el uso de la terapia antifúngica

Categoría	Definición
A	Buena evidencia para apoyar una recomendación a favor de su uso
B	Moderada evidencia para apoyar una recomendación a favor de su uso
C	Pobre evidencia para una recomendación: a favor o en contra de su uso
D	Moderada evidencia para apoyar una recomendación en contra de su uso
E	Buena evidencia para apoyar una recomendación en contra de su uso
Grado	Definición
I	Evidencia basada en al menos 1 ensayo controlado aleatorizado apropiadamente
II	Evidencia basada en al menos 1 ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios cohortes o casos-control (preferiblemente de más de un centro), de múltiples series temporales o muy evidentes resultados de estudios no controlados
III	Evidencia basada en opiniones de autoridades prestigiosas o expertos

Tabla 2. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en la aspergilosis invasora según la guía de tratamiento de IDSA, modificado [29].

Forma clínica	Tratamiento quirúrgico	Comentario
Lesión pulmonar próxima a grandes vasos o pericardio.	Resección de la lesión pulmonar.	Puede prevenir la erosión de grandes vasos pulmonares y del espacio pericárdico.
Infección pericárdica.	Pericardiectomía.	Reduce la carga fúngica alrededor del corazón, evitando el taponamiento cardiaco.
Invasión de la pared torácica procedente de lesión pulmonar contigua.	Resección de la lesión pulmonar.	Puede mejorar el dolor y prevenir la aparición de fistula pleurocutánea.
Empiema aspergilar.	Colocación de tubo de drenaje.	Reduce la carga fúngica en un espacio cerrado.
Hemoptisis persistente de una lesión cavitaria única.	Resección de la cavidad.	Previene la depleción sanguínea; otras medidas para reducir la hemoptisis incluyen la embolización y cauterización del vaso afectado; es posible la recurrencia del sangrado.

Tabla 2. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en la aspergilosis invasora según la guía de tratamiento de IDSA, modificado [29] (cont.).

Forma clínica	Tratamiento quirúrgico	Comentario
Infección de piel o tejidos blandos.	Desbridamiento quirúrgico amplio.	La valoración radiológica y quirúrgica, define la extensión del desbridamiento y resección.
Infección de catéteres vasculares o prótesis.	Retirada de catéteres o prótesis.	La retirada conlleva la erradicación definitiva.
Endocarditis.	Resección de verrugas y de válvula infectada.	La resección de las verrugas puede ser valvular o parietal; las lesiones parietales únicas son resecables, especialmente si son pedunculadas.
Osteomielitis.	Desbridamiento del hueso infectado.	El desbridamiento del hueso infectado o necrótico reduce la carga fúngica y favorece la penetración del antifúngico; la valoración radiológica y quirúrgica, define la extensión del desbridamiento y resección.
Sinusitis.	Resección de los tejidos infectados.	El procedimiento quirúrgico oscila desde el tratamiento conservador a una resección amplia, definido por la valoración radiológica y quirúrgica.
Lesiones cerebrales.	Resección del tejido infectado.	El procedimiento quirúrgico oscila desde el tratamiento conservador a la resección completa dependiendo de la localización, secuelas neurológicas, accesibilidad y valoración radiológica y quirúrgica.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasora [29 modificado].

Administración	Terapia de inducción		Terapia de consolidación	
	Intravenosa	Oral		
Tiempo	Hasta la desaparición de signos, síntomas y factores predisponentes.			≥ 3 - 6 meses
Forma clínica	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo (o de rescate): en enfermos refractarios o intolerantes al tratamiento antifúngico primario	Tratamiento primario.	Tratamiento alternativo.
Aspergilosis pulmonar invasora (API).	<ul style="list-style-type: none">Voriconazol [12]. <u>Adulto</u>: dosis de carga (1º día): 6 mg/kg/12 h; dosis de mantenimiento: 4 mg/kg/12 h; <u>niños</u>: 5-7 mg/kg/12 h¹. Nivel de evidencia Al.	<ul style="list-style-type: none">Anfotericina liposomal (3-5mg/kg/d) [6]. Nivel de evidencia Al en algunos enfermos; como terapia de rescate, nivel de evidencia All.ABLC (5 mg/kg/d). Nivel de evidencia All.Caspofungina [18]. <u>Adulto</u>: dosis de carga: 70 mg/d; dosis de mantenimiento: 50 mg/d; <u>niños</u>: 50 mg/m²/d. Nivel de evidencia BII.Micafungina. 100-150 mg/d (dosis no establecida). Nivel de evidencia BII.Posaconazol [30]. 200 mg/6 h, <u>vía oral</u>. Nivel de evidencia BII.Itraconazol². Dosis de carga (2 días): 200mg/12 h; dosis de mantenimiento: 200 mg/24 h. Nivel de evidencia BII.Tratamiento combinado³.	<ul style="list-style-type: none">Voriconazol¹	<ul style="list-style-type: none">Itraconazol².

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasora [29 modificado] (cont.).

Aspergilosis invasora sinusal.	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). <i>Nivel de evidencia BIII.</i> Anfotericina B liposomal (igual que en API). <i>Nivel de evidencia AIII.</i> Posaconazol (igual que en API). <i>Nivel de evidencia BIII.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazol (dosis igual que en API).
Aspergilosis traqueobronquial.	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). <i>Nivel de evidencia BII.</i> Anfotericina B liposomal (dosis igual que en API). <i>Nivel de evidencia BIII.</i> Anfotericina B en aerosol, a emplear en trasplantados pulmonares, esta modalidad no está estandarizada. <i>Nivel de evidencia CIII.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazol (dosis igual que en API).
Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante (API subaguda).	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). Anfotericina liposomal (dosis igual que en API). ABLC (dosis igual que en API). Caspofungina (dosis igual que en API). Micafungina (dosis igual que en API). Posaconazol (dosis igual que en API). Itraconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol⁴ (dosis igual que en API). <i>Nivel de evidencia BIII.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazol⁴ (dosis igual que en API). <i>Nivel de evidencia BIII.</i> Posaconazol (dosis igual que en API).

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasora [29 modificado] (cont.).

Aspergilosis del SNC ⁵ .	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia AII. 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia BIII. Posaconazol (dosis igual que en API) Nivel de evidencia BIII. Anfotericina B liposomal (dosis igual que en API). Nivel de evidencia BIII. Tratamiento combinado voriconazol + caspofungina⁹. Antifúngico intratecal o intralesional no recomendado. Nivel de evidencia BIII. Corticoides deben ser evitados. Nivel de evidencia CIII. 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazol (dosis igual que en API). Posaconazol (dosis igual que en API).
Aspergilosis cardiaca ⁶ .	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Anfotericina liposomal (dosis igual que en API). ABLC (dosis igual que en API). Caspofungina (dosis igual que en API). Micafungina (dosis igual que en API). Posaconazol (dosis igual que en API). Itraconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol¹⁰ (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazol¹⁰ (dosis igual que en API).
Osteomielitis y artritis séptica ⁷ .	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia BII. 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazol (dosis igual que en API).

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasora [29 modificado] (cont.).

<p>Aspergilosis oculares (queratitis y endoftalmitis)⁸</p> <p>.</p>	<p><u>Endoftalmitis:</u> vitrectomía parcial + anfotericina B intraocular + anfotericina B intravenosa. Nivel de evidencia BIII.</p> <p><u>Queratitis:</u> terapia antifúngica tópica y sistémica con anfotericina B. Nivel de evidencia BIII.</p>	<p><u>Endoftalmitis:</u> vitrectomía parcial+ voriconazol intravitreo o voriconazol intravenoso. Nivel de evidencia BIII.</p> <p><u>Queratitis:</u> terapia antifúngica tópica y sistémica con voriconazol o itraconazol. Nivel de evidencia BIII.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol (dosis igual que en API). • Posaconazol (dosis igual que en API).
<p>Aspergilosis cutánea.</p>	<p><u>Aspergilosis cutánea secundaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia AI. 	<p><u>Aspergilosis cutánea secundaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina liposomal (dosis igual que en API). Nivel de evidencia AI. • Itraconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia BII. • Posaconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia BII. • Equinocandina (dosis igual que en API). Nivel de evidencia BII. 	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol (dosis igual que en API). • Posaconazol (dosis igual que en API).

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasora [29 modificado] (cont.).

Aspergilosis peritoneal.	Retirada de cateter + dializar intraperitonealmente con anfotericina B + anfotericina B intravenosa. Nivel de evidencia BIII.	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia CIII. • Voriconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia CIII. • Posaconazol (dosis igual que en API). Nivel de evidencia CIII. 	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol (dosis igual que en API). 	<ul style="list-style-type: none"> • Itraconazol (dosis igual que en API). • Posaconazol (dosis igual que en API).
--------------------------	--	--	---	--

¹ El tratamiento con voriconazol, dada su variable disponibilidad debe ser monitorizado mediante la determinación de niveles séricos; concentraciones bajas ($\leq 1 \text{ mg/l}$) se asocian significativamente a fallo terapéutico, mientras que niveles altos ($> 5,5 \text{ mg/l}$) lo hacen con toxicidad [16,21].

² La dosis de itraconazol en el tratamiento de la API depende de la formulación utilizada: a) con cápsulas: dosis de carga 600 mg/d durante tres días; dosis de mantenimiento: 400 mg/d; b) la solución oral en adultos y niños mayores de 5 años: 2,5mg/kg/12 h, ha sido utilizada en algunos estudios, pero no ha sido autorizada para el tratamiento de la aspergilosis invasora; c) la formulación parenteral ha sido utilizada en un número limitado de estudios, a dosis de carga 200 mg/12 h intravenoso durante dos días; dosis de mantenimiento: 200 mg/d intravenoso, aunque no está definida la dosis óptima. Debido a la biodisponibilidad errática del itraconazol se deben determinar los niveles plasmáticos del mismo (nivel de evidencia AIII).

³ El tratamiento combinado primario no se puede recomendar por la falta de datos clínicos, aunque el añadir o cambiar a otro antifúngico como tratamiento de rescate puede ser considerado puntualmente (nivel de evidencia BII).

⁴ Debido a que la API subaguda requiere un tratamiento prolongado de varios meses, la formulación preferentemente sería oral con voriconazol o itraconazol.

⁵ Se asocia con la mayor tasa de mortalidad de las aspergilosis invasoras y puede haber interacciones con el tratamiento anticonvulsivo.

⁶ Aspergilosis cardíaca (pericarditis, endocarditis y miocarditis). Las endocarditis y pericarditis requieren tratamiento quirúrgico.

⁷ Desbridamiento quirúrgico de cartílago y/o hueso desvitalizado.

⁸ El tratamiento antifúngico sistémico puede ser beneficioso en el manejo de la endoftalmitis, mientras que el tratamiento tópico está indicado en la queratitis.

⁹ El uso como agente único de equinocandinas como terapia de rescate de aspergilosis del SNC está contraindicado, debiendo asociarse a voriconazol.

¹⁰ Por la probabilidad de recurrencia de la aspergilosis tras recambio valvular se recomienda tratamiento de por vida con voriconazol o posaconazol (nivel de evidencia CIII).

MUCHAS GRACIAS

