

# Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA)

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

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

## RESUMEN EJECUTIVO

El género *Aspergillus* se ha revelado como una causa importante de infecciones mortales en pacientes inmunocomprometidos. Esta población en expansión se compone de pacientes que padecen neutropenia prolongada, infección por VIH avanzada e inmunodeficiencia hereditaria y de pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) o a trasplante pulmonar. Este documento compila las guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América para el tratamiento de la

aspergilosis y reemplaza las guías para la práctica clínica de *Aspergillus* publicadas en 2000 [1]. El objetivo de estas guías es resumir la evidencia científica actual para el tratamiento de las distintas formas de aspergilosis. La calidad de la evidencia científica para el tratamiento se califica según el sistema estándar que utiliza la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en otras guías. Este documento revisa las guías terapéuticas de las 3 principales formas de aspergilosis: aspergilosis invasiva, formas crónicas (y saprofitas) de la aspergilosis y formas alérgicas de la aspergilosis. Dada la importancia que ha adquirido la aspergilosis invasiva en la salud pública, se destaca el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las distintas formas de esta enfermedad, incluyendo la aspergilosis pulmonar invasiva, aspergilosis sinusal, aspergilosis diseminada y diversos tipos de aspergilosis invasiva de órgano único.

Son pocos los ensayos aleatorizados sobre el tratamiento de la aspergilosis invasiva. El mayor ensayo controlado aleatorizado demuestra que el voriconazol supera a la anfotericina B deoxycolato (D-AMB) como tratamiento primario para la aspergilosis invasiva. En la mayoría de los pacientes se recomienda el voriconazol como tratamiento primario de la aspergilosis invasiva (A-1). Si bien la mayor parte de los casos tratados con voriconazol corresponden a la aspergilosis pulmonar invasiva, este fármaco se ha utilizado en suficientes casos de infecciones extrapulmonares y diseminadas como para que esto permita inferir que el voriconazol es eficaz en estos casos. Un ensayo aleatorizado que

Manuscrito recibido el 23 de octubre de 2007; aceptado el 24 de octubre de 2007; publicado en formato electrónico el 4 de enero de 2008.

El desarrollo y publicación de estas guías se realizó en nombre de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América.

Es importante advertir que las guías no pueden tener en cuenta siempre las variaciones individuales entre pacientes. No intentan suplantarse el criterio médico en relación con pacientes particulares o situaciones clínicas especiales y no incluyen todos los métodos de atención apropiados ni excluyen otros tratamientos razonablemente destinados a conseguir los mismos resultados. Por consiguiente, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América considera que la adhesión a estas guías es voluntaria y corresponde al médico, en vista de la situación individual de cada paciente, tomar la determinación final sobre su aplicación.

<sup>a</sup> T.J.W. y T.F.P. presidieron el Comité de Guías de *Aspergilosis* de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América.

Correspondencia o reimpresiones: Dr. Thomas F. Patterson, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, Dept. of Medicine/Infectious Diseases, 7703 Floyd Curl Dr., MSC 7881, San Antonio, TX 78229-3900 (patterson@uthscsa.edu).

**Clinical Infectious Diseases** 2008;46:T1-T36

© 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2008/4603-0036\$15.00

DOI: 10.1086/590225

comparó 2 dosis de anfotericina B liposomal (L-AMB, por su sigla en inglés) demostró una eficacia similar en los dos grupos, lo que sugiere que el tratamiento con L-AMB podría considerarse un tratamiento primario alternativo en algunos pacientes (A-I). Para el tratamiento de último recurso, se utilizan formulaciones lipídicas de anfotericina (LFAB por su sigla en inglés; A-II), posaconazol (B-II), itraconazol (B-II), caspofungina (B-II) o micafungina (B-II). El tratamiento de último recurso para la aspergilosis invasiva plantea desafíos importantes con vacíos significativos de conocimiento. En la aspergilosis resistente al voriconazol, existe una escasez de datos que puedan guiar el abordaje terapéutico. Un cambio de clase con el empleo de una formulación con una anfotericina B (AMB) o una equinocandina, como la caspofungina (B-II), se encuentra entre las opciones terapéuticas; una mayor utilización de azoles debe tener en cuenta los factores relacionados con el anfitrión y los aspectos farmacocinéticos. La infección resistente puede responder a un cambio de clase de fármaco (B-II) o a una combinación de agentes (B-II). El papel que desempeña la combinación de opciones terapéuticas en el tratamiento de la aspergilosis invasiva como tratamiento primario o de último recurso es incierto y justifica la realización de un ensayo clínico controlado prospectivo.

Es probable que resulte difícil evaluar pacientes con aspergilosis resistente al tratamiento. Al hacerlo, es preciso establecer el diagnóstico de aspergilosis invasiva si previamente era incierto y confirmarlo si se lo conocía previamente. Es necesario considerar la dosificación del fármaco. Entre las opciones terapéuticas se encuentran un cambio a la vía intravenosa (IV), determinación de las concentraciones del fármaco, cambio de la clase de fármaco y combinaciones de fármacos.

La profilaxis antifúngica con posaconazol es recomendada en el subgrupo de receptores de TCMH con enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que tienen alto riesgo de contraer aspergilosis invasiva y en pacientes neutropénicos con leucemia mielógena aguda o síndrome mielodisplásico, todos con un riesgo alto de contraer aspergilosis invasiva (A-I). Los datos del ensayo clínico no definen el tratamiento de la aspergilosis invasiva intercurrente en los casos de profilaxis con azoles antifúngicos. Es preciso que se individualice el abordaje de estos pacientes de acuerdo con criterios clínicos, tales como inmunosupresión del anfitrión, enfermedad subyacente y foco infeccioso, así como la consideración de la dosis antimicótica, la determinación de las concentraciones de fármacos, un cambio a la vía terapéutica IV y un cambio a otra clase de fármaco (B-III).

Ciertas variantes de la aspergilosis invasiva justifican que se considere la resección quirúrgica del foco infeccioso. Entre éstas se encuentran las lesiones pulmonares cercanas al corazón o los grandes vasos, invasión de la pared torácica, osteomielitis, infección pericárdica y endocarditis (B-III). Es fundamental

lograr la recuperación de las defensas deterioradas del anfitrión para mejorar el desenlace de la aspergilosis invasiva (A-III). La recuperación de la neutropenia en los casos de neutropenia persistente o la reducción de los corticosteroides en un paciente que recibe altas dosis de glucocorticosteroides es primordial para mejorar el desenlace en la aspergilosis invasiva.

Cabe hacer una consideración especial en cuanto a las recomendaciones para tratar la aspergilosis en localizaciones infrecuentes, como la osteomielitis y la endocarditis. Los datos sobre estas infecciones son muy limitados y la mayoría considera la D-AMB como tratamiento primario solo por su biodisponibilidad prolongada. El grupo de expertos recomienda el voriconazol para el tratamiento primario de estas manifestaciones muy infrecuentes de la aspergilosis invasiva (B-III), basándose en la solidez del estudio aleatorizado.

El abordaje terapéutico de las formas crónicas o saprofitas de la aspergilosis varía según la enfermedad. La resección quirúrgica es el mejor tratamiento para los aspergilomas pulmonares simples (B-III), mientras que el tratamiento farmacológico a largo plazo es necesario para la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica y la cavitaria crónica (B-III)

Las formas alérgicas de aspergilosis se tratan con una combinación de tratamientos médicos y antiinflamatorios. Por ejemplo, en el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) se administra itraconazol y corticosteroides (A-I).

## INTRODUCCIÓN

Considerado hasta el momento como una causa inusual de infección, el género *Aspergillus* se ha revelado como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos [2–4]. En la actualidad, la aspergilosis invasiva constituye la causa más frecuente de mortalidad por neumonía infecciosa en pacientes sometidos a TCMH y una causa importante de infección diseminada y respiratoria oportunista en otros pacientes inmunocomprometidos [5–11]. Además, el género *Aspergillus* también produce una amplia variedad de enfermedades crónicas, saprofitas y alérgicas. Si bien otras formas de aspergilosis, como la ABPA, la sinusitis alérgica y la infección saprofitica, también son causas de morbilidad, rara vez son potencialmente mortales. En este documento, las recomendaciones terapéuticas se califican de acuerdo al sistema de calificación estándar de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos y del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos para recomendaciones de calificación en guías clínicas, según el resumen de la tabla 1.

## MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ASPERGILOSIS

**Organismos.** *Aspergillus fumigatus* es la especie aislada con mayor frecuencia de los casos de aspergilosis invasiva [12]. Las

**Tabla 1. Sistema de clasificación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas - Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos para las recomendaciones clínicas.**

Categoría, grado	Definición
<b>Solidez de la recomendación</b>	
A	Existe evidencia científica contundente para avalar la utilización de una recomendación
B	Existe evidencia científica moderada para avalar la utilización de una recomendación
C	Existe evidencia científica insuficiente para avalar una recomendación
<b>Calidad de la evidencia científica</b>	
I	Evidencia científica proveniente de $\geq 1$ ensayo debidamente controlado y aleatorizado
II	Evidencia científica proveniente de $\geq 1$ ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de casos y cohortes comparativos (preferentemente de $>1$ centro); de múltiples series temporales; o de resultados radicales de experimentos no controlados
III	Evidencia científica proveniente de opiniones de autoridades respetadas, basada en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

especies que le siguen en frecuencia son *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus* [13]. Ocasionalmente, algunas instituciones presenten un predominio de *A. flavus* o *A. terreus* como las especies aisladas más comunes de *Aspergillus* [14]. *A. terreus* es resistente clínicamente a la AMB, pero otras especies como *A. flavus*, *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus ustus*, *Aspergillus glaucus* y otras, también pueden demostrar resistencia [15–20].

**Clasificación y definiciones.** La aspergilosis causa afecciones que se definen clásicamente como invasivas, saprofiticas o alérgicas [21]. Entre las enfermedades invasivas causadas por el género *Aspergillus* se encuentran las infecciones de las vías respiratorias bajas, senos paranasales y piel como sitios de acceso. El SNC, el sistema cardiovascular y otros tejidos pueden resultar contagiados por diseminación hemática o extensión directa de los focos de infección contiguos. El compromiso saprofitico incluye la otomicosis por *Aspergillus* y el aspergiloma pulmonar. Las afecciones alérgicas abarcan la sinusitis alérgica por *Aspergillus* y la aspergilosis broncopulmonar alérgica [22]. Si bien se han propuesto otras clasificaciones, en estas guías se hará referencia a las afecciones clínicas anteriores.

Los miembros del Grupo Cooperativo de la Organización Europea para la Investigación en el Tratamiento de Cáncer-Micosis invasiva y el Grupo de Estudio de Micosis del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas formaron un Comité de Consenso para elaborar definiciones estándares de las micosis invasivas para la investigación clínica [23]. Conforme a una revisión de la literatura y un consenso internacional, se elaboró un conjunto de definiciones orientadas a la investigación para las micosis invasivas (incluyendo la aspergilosis invasiva), según se observó en pacientes inmunocomprometidos con cáncer. Se definieron tres niveles de certeza de la aspergilosis invasiva: comprobada, probable y posible. Si bien las definiciones están destinadas para su uso en el contexto de la investigación clínica o epidemiológica, brindan un conjunto

estándar de criterios por el cual es posible desarrollar guías para el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

La definición de aspergilosis comprobada requiere la documentación histopatológica de la infección y un resultado positivo de cultivo de una muestra tomada de un sitio normalmente estéril. La definición de aspergilosis probable requiere el cumplimiento de criterios dentro de 3 categorías: factores relacionados con el anfitrión, manifestaciones clínicas (síntomas y signos, y signos radiológicos) y datos microbiológicos. En estas guías, el término “aspergilosis invasiva” presupone una certeza diagnóstica de aspergilosis invasiva comprobada o probable. Con dos excepciones importantes, la infección comprobada o probable requiere que se aísle un organismo. La primera excepción es la demostración histopatológica bastante frecuente de hifas que concuerdan con la especie *Aspergillus* en pacientes con resultados negativos en los cultivos. La otra excepción es el cumplimiento de los criterios de diagnóstico para la aspergilosis invasiva probable con un método que no se base en los cultivos (esto es, resultado positivo de análisis de detección de galactomanan o  $\beta$ -glucan y signos radiológicamente compatibles con TC) en un anfitrión inmunocomprometido con signos clínicos de infección que cumplen con la definición de aspergilosis invasiva probable.

Existen otras consideraciones en lo que se refiere a estas definiciones de aspergilosis. En primer lugar, el término “probable” denota un grado relativamente alto de certeza de que los signos y síntomas de infección en el anfitrión inmunocomprometido se deben realmente a una especie de *Aspergillus*. Un estudio de Stevens y Lee [24] que aplicaba las definiciones del Grupo de Estudio de Micosis para examinar la respuesta de la aspergilosis invasiva al itraconazol obtuvo desenlaces similares para la aspergilosis invasiva comprobada y probable, por lo cual la combinación de estas 2 categorías resulta apropiada para el análisis de los desenlaces. En segundo lugar, el documento del Grupo de Estudio de Micosis de la Organización Europea para

la Investigación en el Tratamiento del Cáncer articula con claridad que las definiciones de consenso no están destinadas a constituir una guía para la práctica [23]. En tercer lugar, las definiciones se aplican principalmente a los pacientes inmunocomprometidos con cáncer y receptores de TCMH. Estas definiciones se están mejorando hoy en día para reflejar la mayor comprensión de los patrones de la aspergilosis invasiva en una población más amplia de pacientes inmunocomprometidos.

**Diagnóstico.** Las especies de *Aspergillus* crecen bien en un medio estándar y es posible identificarlas a nivel de especie en la mayoría de los laboratorios. Siempre que sea posible, es importante la confirmación por cultivo para distinguir la aspergilosis de otras infecciones por hongos filamentosos, como la fusariosis y la scedosporiosis. Los cultivos sanguíneos tienen una utilidad limitada ya que los resultados no suelen ser positivos incluso en casos de infección diseminada. El lavado broncoalveolar, la aspiración percutánea transtorácica o la biopsia toracoscópica asistida por video son procedimientos estándar para establecer el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva. Es probable que las muestras de tejido y líquido obtenidos en estos procedimientos revelen las características hifas tabicadas con dicotomía angular al examen microscópico directo o las especies del *Aspergillus* en los cultivos. Siempre que sea factible, se cultivan las muestras obtenidas a través de estos procedimientos en medios fúngicos para el crecimiento óptimo de las especies de *Aspergillus* [25, 26]. No obstante, es probable que los resultados de los exámenes citológico y patológico, los frotis directos y los cultivos resulten falsos negativos para las muestras clínicas de los pacientes que están recibiendo tratamiento antimicótico sistémico y en los casos en los que no pudo efectuarse un procedimiento diagnóstico directamente en el área afectada (por ejemplo, cuando no puede efectuarse un examen o lavado por broncoscopia directamente en el área afectada o cuando el broncoscopio o la aguja de la biopsia no llegan a los tejidos infectados). Por lo tanto, la falta de cultivos o frotis directos positivos no descarta el diagnóstico de aspergilosis invasiva. Además, aislar las especies de *Aspergillus* de las muestras clínicas por medio de procedimientos invasivos puede resultar poco práctico en pacientes inestables hemodinámicamente, gravemente hipóxicos, con plaquetas bajas o con trastornos avanzados de coagulación. En consecuencia, a menudo se utilizan otros marcadores de infección en la evaluación de pacientes en riesgo de contraer aspergilosis invasiva.

Debido al avance tecnológico en la TC, el mayor reconocimiento del signo del halo y del signo del cuarto creciente en los pacientes inmunocomprometidos ha facilitado en gran medida el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con enfermedades hematológicas [27–31]. Aunque característicos, estos signos radiológicos no se usan para diagnosticar la aspergilosis pulmonar invasiva. Las infecciones cau-

sadas por otros hongos filamentosos angioinvasores, como los Zigomicetos, la especie *Fusarium* y la especie *Scedosporium*, así como las especies *Pseudomonas aeruginosa* y *Nocardia*, pueden ser la causa del signo del halo y otros signos radiológicos previamente descritos para la aspergilosis. Si bien en pacientes neutropénicos se describieron bien estos aspectos radiológicos más característicos de la aspergilosis pulmonar invasiva, se sabe menos sobre los rasgos de estas lesiones en otros pacientes inmunocomprometidos [27, 29].

Además es probable que la disponibilidad del inmunoanálisis enzimático (EIA) para detectar el galactomanan contribuya de manera sustancial al diagnóstico sin cultivo de la aspergilosis invasiva. El EIA para el galactomanan ha sido validado en modelos de animales y en pacientes como un marcador alternativo para la detección de la aspergilosis invasiva [32–42]. El antígeno galactomanan se ha detectado también en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes que padecen aspergilosis del SNC [43–45] y en muestras de líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva, aunque el empleo del EIA para detectar el galactomanan en estos contextos es experimental [46, 47]. Además de facilitar la detección precoz, la evaluación seriada de la antigenemia de galactomanan puede facilitar el seguimiento terapéutico [48, 49]. Sin embargo, este uso en serie del galactomanan para realizar el seguimiento terapéutico continúa en la fase experimental. En consecuencia, es esencial que se determine la duración de la terapia no solo mediante la normalización de la antigenemia sino también mediante la resolución de los hallazgos clínicos y radiológicos.

Varios estudios bien realizados referidos a este sistema de EIA han demostrado que tiene una tasa de efectividad positiva en la detección de aspergilosis invasiva en pacientes con neoplasias hematológicas [33, 35, 50–52]. Sin embargo, es probable que la sensibilidad sea menor en pacientes que no presentan neutropenia, posiblemente a causa de una menor carga fúngica residual o a los anticuerpos contra el *Aspergillus* [53, 54]. El empleo combinado de la determinación de la presencia del antígeno galactomanan en suero y la detección de infiltrados pulmonares mediante el uso temprano de la TC debe mejorar la detección de la aspergilosis pulmonar invasiva y permitir la iniciación más temprana del tratamiento antimicótico [55]. Diversas variables, como la profilaxis o tratamiento antimicótico, reducen significativamente los niveles de galactomanan circulante [35, 52]. La existencia de resultados falso positivos se ha publicado en diversos contextos, incluyendo pacientes que recibían antibióticos específicos (piperacilina-tazobactam y amoxicilina-clavulanato), en casos de colonización neonatal con *Bifidobacterium*, en casos de hospitalizaciones en los cuales se utilizó Plasmalyte en los líquidos de lavado broncoalveolar, y en pacientes internados que presentaban otras micosis invasivas (incluyendo histoplasmosis, blastomicosis y la micosis

causada por *Penicillium*) [36, 56–61]. A pesar de estas limitaciones, este análisis es una prueba complementaria útil para establecer el diagnóstico precoz, en particular cuando se utiliza en la evaluación en serie de pacientes con alto riesgo de infección.

Otro marcador circulante potencial para la detección de la aspergilosis es el (1→3)- $\beta$ -D-glucan detectado por los ensayos Tachypleus o Limulus [62–66]. Estos ensayos que se utilizan para detectar la presencia de (1→3)- $\beta$ -D-glucanos son una variante del Limulus que se emplea para detectar la endotoxina. La presencia de (1→3)- $\beta$ -D-glucanos en suero implica la presencia de invasión fúngica pero no es específica para la especie *Aspergillus* [67]. Los resultados falso positivos pueden presentarse en diversos contextos, como a través de tubos para muestras de sangre, tamices y filtros de membrana del tipo en profundidad para procesamiento de sangre contaminados con glucanos, y pruebas in vitro que utilizan diversos antibióticos (p. ej., algunas cefalosporinas, carbapenemas y ampicilina más sulbactam) [68]. El ensayo Fungitell (Cape Cod Inc.) para la detección de los (1→3)- $\beta$ -D-glucanos está aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) para el diagnóstico de micosis invasivas, incluyendo la aspergilosis [66, 69]. Un estudio publicó que, entre 283 pacientes con leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico que estaban recibiendo profilaxis antimicótica, el análisis de detección de (1→3)- $\beta$ -D-glucanos resultó sensible y específico en la detección precoz de 20 micosis invasivas comprobadas o probables, incluyendo candidiasis, fusariosis, tricosporonosis y aspergilosis [66, 69]. El cuerpo de conocimientos en otras poblaciones de alto riesgo de contraer aspergilosis invasiva es limitado y es necesaria una mayor investigación en estas poblaciones [66, 69]. El diagnóstico basado en la PCR, que amplifica los genes fúngicos específicos de *Aspergillus* (habitualmente genes de ADN ribosómico), se ha revelado considerablemente prometedor en la aspergilosis invasiva [70–79]. Sin embargo estos sistemas no se han estandarizado, no están comercialmente disponibles y continúan en fase de investigación [80]. La combinación de métodos diagnósticos que no se basen en cultivos (como, PCR y GM, y GM y [1→3]- $\beta$ -D-glucan) es una importante línea de investigación que puede mejorar el valor predictivo global de estos sistemas.

Otro avance reciente en la evaluación de laboratorio del género *Aspergillus* es el desarrollo de la metodología estandarizada para las pruebas de sensibilidad antifúngica. No se han establecido los valores críticos interpretativos para ninguno de los fármacos antimicóticos que actúan contra los hongos filamentosos. Sin embargo, nuevos avances a través del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio brindan métodos reproducibles para las pruebas de sensibilidad antifúngica. Otros estudios que utilizan estos métodos in vitro pueden mejorar el fundamento para la selección de compuestos antifúngicos en

el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Si bien la resistencia a los azoles presentada por el género *Aspergillus* no es habitual, según las publicaciones, los pacientes expuestos en forma crónica a los triazoles antifúngicos presentan infecciones resistentes causadas por cepas con altas concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) [81, 82].

Al reconocer que otros hongos filamentosos, como la especie *Fusarium*, la *Scedosporium*, diversos hongos dematiáceos (pigmentados) y zigomicetos, pueden causar infecciones similares, es preciso establecer un diagnóstico microbiológico definitivo siempre que sea posible. Es probable que los hongos filamentosos que no pertenecen al género *Aspergillus* requieran distintos fármacos antimicóticos y tengan un pronóstico diferente al del género *Aspergillus*.

## COMPUESTOS ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ASPERGILOSIS INVASIVA

En la última década ha tenido lugar una expansión considerable de la investigación farmacológica antimicótica y el desarrollo clínico de varios compuestos y estrategias nuevas contra la aspergilosis invasiva [83]. Los compuestos aprobados por la FDA, que se enumeran a continuación, tienen actividad in vitro, in vivo y clínica contra el género *Aspergillus* y disponen de licencia para el tratamiento de la aspergilosis invasiva: D-AMB y sus formulaciones lipídicas (complejo lipídico de AMB [ABLC], L-AMB y suspensión coloidal de AMB [ABCD]), itraconazol, voriconazol, posaconazol y caspofungina.

El voriconazol y la D-AMB son los únicos compuestos con licencia en los Estados Unidos para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva. Las LFAB, el itraconazol y la caspofungina están aprobados para el tratamiento de último recurso de la aspergilosis invasiva. El posaconazol tiene licencia para la profilaxis de la aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos con leucemia y mielodisplasia y en receptores de TCMH alogénico con EICH. El posaconazol también está aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la aspergilosis invasiva resistente a la formulación con AMB o al itraconazol. La micafungina y la anidulafungina, que también forman parte de las equinocandinas, tienen actividad in vitro, in vivo y clínica contra la aspergilosis pero no están aprobadas para esta indicación en los Estados Unidos. En la tabla 2 se resume el tratamiento antimicótico de la aspergilosis invasiva. Una revisión integral de los compuestos antifúngicos excede el alcance de estas guías y está cubierta exhaustivamente en la literatura [84–86]. Dada la experiencia en la administración de estos fármacos predominantemente en adultos, se advierte específicamente que es necesario ajustar las dosis en los pacientes pediátricos para obtener exposiciones plasmáticas comparables a las de los adultos. Estas diferencias farmacológicas entre las dosis pediátricas



**Tabla 2. Resumen de recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis**

Afección	Tratamiento <sup>a</sup>		Comentarios
	Primario	Alternativo <sup>b</sup>	
Aspergilosis pulmonar invasiva	Voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/kg IV cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/día IV), ABLC (5 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg IV día 1 y 50 mg/día IV en adelante), micafungina (100–150 mg/día IV; dosis sin establecer <sup>c</sup> ), posaconazol (200 mg QID inicialmente, luego 400 mg BID PO después que la enfermedad <sup>d</sup> se estabiliza), itraconazol (la posología depende de la formulación) <sup>e</sup>	No se recomienda el tratamiento combinado primario como tratamiento de rutina debido a la falta de datos clínicos; en casos individuales es probable que se considere el agregado de otro agente o el cambio a otra clase de fármaco para tratamiento de último recurso; la dosis en pacientes pediátricos para el voriconazol es 5–7 mg/kg IV cada 12 h y para la caspofungina es 50 mg/m <sup>2</sup> /día; en el caso de la anidulafungina, la experiencia clínica disponible es limitada; no se ha definido la dosis de posaconazol en pacientes pediátricos; en la tabla 3 se definen las indicaciones para intervención quirúrgica
Aspergilosis sinusal invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva
Aspergilosis traqueobronquial	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva
Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (aspergilosis pulmonar invasiva subaguda)	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Dudo que la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica requiere una duración de tratamiento prolongado medido en meses, un triazol administrado oralmente, como voriconazol o itraconazol, sería preferible a un agente administrado por vía parenteral.
Aspergilosis del SNC	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Esta infección está asociada con la mortalidad más alta entre todas las distintas formas de aspergilosis invasiva; interacciones farmacológicas con tratamiento anticonvulsivo
Infecciones cardíacas por <i>Aspergillus</i> (endocarditis, pericarditis y miocarditis)	... <sup>f</sup>	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Las lesiones endocárdicas causadas por <i>Aspergillus</i> requieren intervención quirúrgica; la pericarditis por <i>Aspergillus</i> suele requerir una pericardiectomía
Osteomielitis y artritis séptica por <i>Aspergillus</i>	... <sup>f</sup>	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	La resección quirúrgica del hueso y cartílago desvitalizados es importante para lograr la curación.
Infecciones oculares por <i>Aspergillus</i> (endoftalmitis y queratitis)	Se indica AMB intraocular con vítrectomía parcial <sup>f</sup>	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva; datos limitados en caso de equinocandinas	El tratamiento sistémico puede ser beneficioso en la endoftalmitis por <i>Aspergillus</i> ; es recomendable el tratamiento y la intervención oftalmológica para todas las formas de infección ocular; se indica el tratamiento tópico para queratitis
Aspergilosis cutánea	... <sup>f</sup>	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Siempre que sea posible se indica intervención quirúrgica
Peritonitis por <i>Aspergillus</i>	... <sup>f</sup>	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	...
Tratamiento antimicótico empírico y presintomático	Para el tratamiento antimicótico empírico, L-AMB (3 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg día 1 IV y 50 mg/día IV en adelante), itraconazol (200 mg por día IV o 200 mg BID), voriconazol (6 mg/kg IV cada 12h durante 1 día, seguido de 3 mg/kg IV cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	...	El tratamiento presintomático es una extensión lógica del tratamiento antimicótico empírico al definir una población de alto riesgo con prueba de micosis invasiva (p. ej., infiltrado pulmonar o resultado positivo en detección de galactomanan)
Profilaxis contra aspergilosis invasiva	Posaconazol (200 mg cada 8 h)	Itraconazol (200 mg cada 12 h IV durante 2 días, luego 200 mg cada 24 h IV) o itraconazol (200 mg PO cada 12 h); micafungina (50 mg/día)	Eficacia de la profilaxis con posaconazol demostrada en pacientes de alto riesgo (que presentan EICH o neutropenia con LMA y SMD)

(continued)

**Table 2. (Continued.)**

Afección	Tratamiento <sup>a</sup>		Comentarios
	Primario	Alternativo <sup>b</sup>	
Aspergiloma <sup>g</sup>	Ni tratamiento ni intervención quirúrgica	Itraconazol o voriconazol; similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Es incierto el papel que desempeña el tratamiento farmacológico en el aspergiloma; es probable que sea mínima la penetración dentro de cavidades preexistentes para la AMB pero es excelente para el itraconazol
Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica <sup>g</sup>	Itraconazol o voriconazol	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Defectos inmunitarios innatos demostrados en la mayoría de estos pacientes; puede ser necesario un tratamiento a largo plazo; la intervención quirúrgica puede provocar complicaciones importantes; respuestas anecdóticas al IFN- $\gamma$
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Itraconazol	Voriconazol oral (200 mg PO cada 12 h) o posaconazol (400 mg PO BID)	Los corticoesteroides son el fundamento del tratamiento; el efecto comprobado del itraconazol permite reducir los corticoesteroides
Sinuitis alérgica por <i>Aspergillus</i>	Ninguno o itraconazol	Pocos datos sobre otros agentes	...

NOTA: ABLC, complejo lipídico de AMB; AMB, anfotericina B; LMA, leucemia mielógena aguda; BID, dos veces al día; EICH, enfermedad del injerto contra huésped; IV, intravenosa; L-AMB, AMB liposomal; SMD, síndrome mielodisplásico; PO, vía oral; QID, 4 veces al día.

<sup>a</sup> No hay una definición óptima sobre la duración del tratamiento para la mayoría de las variantes de la aspergilosis. La mayoría de los expertos intentan tratar la infección pulmonar hasta la resolución o estabilización de todas las manifestaciones clínicas o radiográficas. Otros factores son el foco infeccioso (como en la osteomielitis), el nivel de inmunosupresión y el alcance de la enfermedad. La reversión de la inmunosupresión, de ser posible, es importante para un desenlace favorable de la aspergilosis invasiva.

<sup>b</sup> Tratamiento alternativo (último recurso) para los pacientes que resisten o no toleran el tratamiento antimicótico primario.

<sup>c</sup> Se ha evaluado la micafungina como tratamiento de último recurso de la aspergilosis invasiva pero continúa en fase de investigación para esta indicación, y no hay una dosis establecida.

<sup>d</sup> El posaconazol está aprobado para el tratamiento de último recurso de la aspergilosis invasiva en la Unión Europea pero no se lo ha evaluado como tratamiento primario de la misma.

<sup>e</sup> La dosificación del itraconazol en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva depende de su formulación. La dosificación para comprimidos es 600 mg/día durante 3 días, seguida de 400 mg/día. Si bien se la utiliza en algunos informes de casos, la solución oral no está aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. La formulación parenteral se ha estudiado en series limitadas con una dosis de 200 mg cada 12h IV durante 2 días y, en adelante, de 200 mg diarios (no se ha definido si ésta es la dosis óptima).

<sup>f</sup> El tratamiento primario en la mayoría de estos casos ha sido la AMB deoxycolato en informes de casos individuales. A pesar de la preponderancia de los casos de aspergilosis pulmonar invasiva tratados con voriconazol en el ensayo aleatorizado, el resultado satisfactorio del tratamiento de otros casos de infección diseminada y extrapulmonar permite la inferencia de que el voriconazol sería eficaz también en estos casos, de manera que se lo recomienda como tratamiento primario para la mayoría de estos pacientes.

<sup>g</sup> Una clasificación más reciente divide el aspergiloma en 2 categorías: aspergiloma cavitario crónico o simple. Este último no requiere tratamiento antimicótico sino intervención quirúrgica en ciertas circunstancias y el anterior requiere tratamiento antimicótico prolongado.

y adultas son analizadas con más detalle en la literatura [87, 88].

### AMB

La AMB es un antibiótico macrólido poliénico natural que consta de 7 enlaces dobles conjugados, un éster interno, un grupo carboxilo libre y una cadena lateral de glucósidos con un grupo amino primario. No se absorbe oralmente. Para su empleo por vía IV, la AMB está solubilizada con deoxycolato como suspensión micelar (D-AMB). La acción principal de la AMB es unirse al ergosterol (el esteroles principal en la membrana celular de la mayoría de los hongos de importancia médica); lo que produce la formación de canales iónicos y la muerte de la célula fúngica. La AMB también se une al colesterol (el principal esteroles de las membranas de las células de los mamíferos), aunque con menor avidez que con el ergosterol, lo que produce daño celular y disfunción del órgano afectado. Un segundo mecanismo de acción de la AMB puede implicar un daño oxidativo de la célula a través de una cascada de reacciones

oxidativas vinculadas a la lipoperoxidación de la membrana celular. La AMB tiene actividad *in vitro* e *in vivo* contra la mayoría de las especies del *Aspergillus*. La mayor parte de las cepas aisladas de *A. terreus* son resistentes a la AMB *in vitro*, *in vivo* y en pacientes.

Después de la administración por vía IV, la AMB presenta una unión fuerte a las proteínas antes de distribuirse predominantemente en los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, médula ósea y pulmón) y el riñón. Las concentraciones plasmáticas máximas de 2–4  $\mu\text{g/mL}$  se alcanzan después de la infusión IV de 1 mg/kg de D-AMB. La eliminación plasmática es lenta, con una vida media  $\beta$  de 24–48 horas y una vida media terminal de  $\geq 15$  días. A pesar de las concentraciones prácticamente indetectables en el LCR, la D-AMB es activa en el tratamiento de algunas micosis del SNC debido a su penetración en el tejido cerebral infectado a través de una ruptura de la barrera hematoencefálica.

La D-AMB causa reacciones agudas asociadas a la infusión y una nefrotoxicidad que limita la dosis. Las reacciones aso-

ciadas a la infusión son fiebre, escalofríos intensos a moderados, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, cefaleas y broncoespasmo. La nefrotoxicidad inducida por D-AMB se caracteriza por azotemia, pérdida de potasio y magnesio en la orina, acidosis tubular renal y deterioro en la capacidad de concentración urinaria. La azotemia que se atribuye a la D-AMB es particularmente frecuente en las dosis que se necesitan para tratar la aspergilosis invasiva. La azotemia asociada a la D-AMB es exacerbada por los fármacos nefrotóxicos concomitantes, en particular la ciclosporina y el tacrolimus. La toxicidad renal asociada al empleo de D-AMB tiene el potencial de producir insuficiencia renal y diálisis, en particular en los receptores de TCMH y en pacientes con diabetes mellitus, los que presentan un deterioro renal subyacente y los que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes. Según lo informado, se ha observado una frecuencia alta de insuficiencia renal y una mortalidad excesiva en los pacientes hospitalizados que reciben D-AMB [89, 90].

### LFAB

Estados Unidos y la Unión Europea han aprobado tres LFAB: ABCD (Amphocil o Amphotec), ABLC (Abelcet) y una pequeña vesícula unilaminar de L-AMB (AmBisome). Debido a su nefrotoxicidad reducida en comparación con la D-AMB, estos compuestos permiten la infusión de dosis mayores de AMB. Estas dosis mayores son necesarias para alcanzar una eficacia antifúngica equivalente, ya que la anfotericina debe liberarse a partir de fosfolípidos sintéticos cuando se encuentra en estrecha proximidad con el ergosterol, lo que permite una liberación de AMB suficiente en el foco infeccioso.

Cada una de las formulaciones lipídicas tiene propiedades farmacocinéticas en plasma que se distinguen de las de la AMB. Las 3 LFAB se distribuyen preferentemente a los tejidos del sistema reticuloendotelial y funcionalmente reducen el compromiso del riñón. En el riñón se libera menos AMB del vehículo lipídico porque los fosfolípidos sintéticos tienen mayor afinidad con la AMB que el colesterol en las membranas de las células epiteliales renales.

Los efectos adversos de la infusión como fiebre y escalofríos moderados e intensos son menos frecuentes con L-AMB que con D-AMB. Sin embargo, se han observado casos individuales de molestia torácica subesternal, disnea y dolor lumbar agudo durante la infusión de L-AMB y en un estudio comparativo los episodios hipóxicos acompañados de fiebre y escalofríos fueron más frecuentes con la administración de ABCD que con la de D-AMB. Con las 3 formulaciones se han observado aumentos leves de la bilirrubina sérica y las concentraciones de fosfatasa alcalina. Las reacciones idiosincrásicas a una LFAB no excluyen el uso de otra LFAB.

ABLC y ABCD están aprobadas en las dosis de 5 mg/kg/día y 3–4 mg/kg/día, respectivamente, y L-AMB está aprobada en

una dosis de 3–5 mg/kg/día para el tratamiento de último recurso de la aspergilosis invasiva. Una dosis de 3 mg/kg/día de L-AMB se usa inicialmente para el tratamiento antifúngico empírico en pacientes que padecen neutropenia febril persistente. La dosis óptima para el tratamiento de aspergilosis invasiva no está definida para ninguna de las LFAB. Si bien muchos expertos utilizarían un rango de dosificación más alto para el tratamiento de infecciones comprobadas, no existen datos de ensayos controlados que avalen dosis más altas. A pesar de que se ha administrado la L-AMB con seguridad en dosis de hasta 15 mg/kg/día, un estudio no demostró una tendencia hacia la relación entre dosis y respuesta [91]. Recientemente Cornely y colaboradores demostraron que las dosis más altas de L-AMB no son necesariamente equivalentes a una mayor tasa de respuesta. [92]. En este reciente ensayo prospectivo, aleatorizado, de L-AMB, que comparaba una dosis de 3 mg/kg/día con una dosis de 10 mg/kg/día para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva comprobada y probable en 201 pacientes, se observaron similares índices de supervivencia y de respuesta global; en el grupo de dosificación más alta se observó una mayor toxicidad. Las relaciones entre dosis y respuesta para la ABLC y la ABCD no han sido bien estudiadas. Tampoco está bien definido si las dosis más altas de LFAB son beneficiosas en el tratamiento de la aspergilosis del SNC, en otros focos infecciosos o en determinadas enfermedades. Las dosis de LFAB en pacientes pediátricos y adultos alcanzan exposiciones plasmáticas similares de la AMB.

### Triazoles antimicóticos

Los triazoles antimicóticos son compuestos sintéticos que tienen  $\geq 1$  anillo triazol unido a un núcleo isobutílico (p. ej., voriconazol, ravuconazol e isavuconazol) o a un átomo de carbono asimétrico con una cadena aromática funcional mixta de un complejo lipofílico (p. ej., itraconazol y posaconazol). Estas dos clases de triazoles que actúan contra *Aspergillus* varían en su farmacología y sus mecanismos de resistencia. El fluconazol, que también es un triazol antifúngico, no es activo contra la aspergilosis invasiva. El voriconazol está aprobado por la FDA para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva. El itraconazol tiene licencia para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en los pacientes que son resistentes o intolerantes al tratamiento antimicótico estándar. El posaconazol está aprobado por la FDA para la prevención de la aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia inducida por remisión para la leucemia mielógena aguda o síndrome de mielodisplasia y para los receptores de TCMH con EICH. Los triazoles antifúngicos actúan sobre la biosíntesis del ergosterol al inhibir la enzima lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilasa dependiente del citocromo P450 fúngico, lo que provoca la alteración de la función de la membrana celular y la muerte celular o la inhibición del crecimiento y multiplicación celular. Los triazoles



también inhiben las enzimas dependientes del citocromo P450 de la cadena de respiración fúngica. Los triazoles que actúan contra el *Aspergillus* son activos in vitro e in vivo contra todas las especies comunes de *Aspergillus*. Si bien se ha descubierto que algunas cepas aisladas de *A. fumigatus* son resistentes al itraconazol, la resistencia a los triazoles que actúan contra el *Aspergillus* ha sido poco frecuente hasta el momento; no obstante, estudios recientes sugieren que es probable que la tasa vaya en aumento [82, 93].

**Voriconazol.** El voriconazol se presenta en comprimidos o en solución de sulfobutiléter ciclodextrina para administración IV. El voriconazol y la sulfobutiléter ciclodextrina se disocian en el plasma y siguen su propia disposición. Como la molécula de ciclodextrina se elimina en el riñón, la acumulación del vehículo se produce en casos de insuficiencia renal. En este momento son inciertas las consecuencias de la acumulación plasmática de sulfobutiléter ciclodextrina, por lo que es aconsejable tener precaución en el empleo de formulaciones por vía IV en pacientes con insuficiencia renal (C-III). En cada caso particular deben determinarse los beneficios relativos y los riesgos inciertos de la solución parenteral de voriconazol en sulfobutiléter ciclodextrina en los casos de aspergilosis invasiva e insuficiencia renal. Esto no aplica si el voriconazol se administra por vía oral. La formulación oral tiene buena biodisponibilidad en ayunas o con alimentos. El voriconazol se distribuye ampliamente en los tejidos de los mamíferos, con concentraciones de LCR de ~50% en los niveles de plasma. La semivida de eliminación de ~6 h justifica la dosificación de dos veces al día. El voriconazol se metaboliza en el hígado y solo 5% del fármaco aparece sin cambios en la orina. Este fármaco muestra una farmacocinética no lineal, con aumentos desproporcionados de la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva respecto del aumento de la dosis. El voriconazol es tanto un sustrato como un inhibidor de CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Es preciso verificar los medicamentos actuales del paciente para descartar interacciones potencialmente perjudiciales. Es probable que los polimorfismos alélicos en el CYP2C19 causen, fenotípicamente, el metabolismo rápido o lento de voriconazol, posiblemente con la consiguiente variación significativa en las concentraciones plasmáticas. Los polimorfismos de nucleótido único que contribuyen al metabolismo lento son más frecuentes entre las poblaciones asiáticas, con excepción de los hindúes, que en otras poblaciones.

El tratamiento de la aspergilosis invasiva con voriconazol se inicia con una dosis de ataque de 6 mg/kg IV cada 12 h por 2 dosis, seguidas de 4 mg/kg cada 12 h. Estas dosificaciones son mayores que las administradas habitualmente para el tratamiento oral (200 mg cada 12 h). Es posible acercar el tratamiento oral a la dosificación IV estándar con 4 mg/kg/dosis redondeada la dosis adecuada de los comprimidos (B-III), aunque el empleo de voriconazol oral en estas dosis se en-

cuentra en fase de investigación y no se ha estudiado en forma exhaustiva. Debido a que los pacientes recibieron inicialmente el tratamiento IV en el estudio clínico original aleatorizado de voriconazol, es recomendable, de ser factible, que el tratamiento se aproxime a los resultados de ese estudio. La eliminación metabólica acelerada en los pacientes pediátricos permite aumentar las dosis de voriconazol [94]. La Agencia Europea de Medicamentos recomienda una dosis de mantenimiento de 7 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones de plasma comparables a las de los adultos. Las pautas posológicas de ataque en las poblaciones pediátricas no han sido objeto de estudio adecuado. Es probable que las determinaciones de concentraciones séricas resulten útiles en algunos pacientes, en particular aquellos que reciben tratamiento oral, ya sea para evaluar la toxicidad potencial o para confirmar la exposición adecuada al fármaco, especialmente en la infección progresiva (B-III) [95].

En el perfil del voriconazol las reacciones adversas incluyen trastornos visuales transitorios (caracterizados principalmente por fotopsia), hepatotoxicidad que puede limitar la dosis (se manifiesta con aumentos de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y aminotransferasa hepática), exantema cutáneo (por lo general en áreas expuestas al sol), alucinaciones visuales y otros trastornos [85].

**Itraconazol.** El itraconazol es un compuesto altamente lipofílico de peso molecular alto que se presenta en cápsulas, solución oral con hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPCD) y soluciones parenterales también con HPCD como solubilizante. La absorción de la formulación capsular, que aumenta con un pH gástrico bajo y lípidos en la dieta, puede ser irregular o insignificante en ayunas, en particular en pacientes granulocitopénicos con cáncer y en pacientes que padecen hipoclorhidria, y no es recomendable su empleo en pacientes graves que presentan una infección potencialmente mortal. La absorción mejora cuando las cápsulas se toman con alimentos o una bebida gaseosa ácida. La solución de itraconazol con HPCD proporciona una biodisponibilidad oral más uniforme que aumenta aún más en ayunas. La absorción sistémica del vehículo de ciclodextrina es insignificante.

El itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta en forma metabolizada en la bilis y la orina. La actividad antifúngica del principal metabolito, hidroxí-itraconazol, es similar a la del itraconazol [96–98]. Las reacciones al itraconazol observadas con más frecuencia, como náuseas y vómitos, hipertrigliceridemia, hipocalcemia y concentraciones altas de aminotransferasa hepática, son temporarias. La intolerancia gastrointestinal resulta ser más frecuente con la solución oral de itraconazol en HPCD. Es importante tener precaución cuando se administra itraconazol a pacientes con disfunción ventricular debido a los efectos, aunque poco frecuentes, inotrópicos negativos. El itraconazol es un sustrato del CYP3A4 pero también

interactúa con el grupo hemo del CYP3A4, lo que provoca una inhibición no competitiva del metabolismo oxidativo de muchos sustratos del CYP3A4. Las interacciones graves con algunos fármacos quimioterapéuticos (p. ej., la ciclofosfamida) limitan su uso aún más [99].

El intervalo posológico recomendado de itraconazol oral en adultos es 400 mg/día (cápsulas) y 2.5 mg/kg dos veces al día (solución de HPCD). En pacientes pediátricos de >5 años, se ha recomendado una dosis de 2.5 mg/kg, dos veces al día, de itraconazol oral en solución de HPCD [100]. La dosificación aprobada en adultos de itraconazol en HPCD IV es 200 mg dos veces al día durante 2 días, seguida de 200 mg una vez al día durante un máximo de 12 días. Dada la biodisponibilidad irregular del itraconazol, es recomendable determinar las concentraciones plasmáticas de itraconazol por bioanálisis o por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC, por su sigla en inglés) durante el tratamiento oral de la aspergilosis invasiva (A-III).

**Posaconazol.** El posaconazol tiene una estructura similar a la del itraconazol pero se ha estudiado solo su formulación oral en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. El posaconazol muestra no solo una farmacocinética lineal sino también una absorción saturable; lo que imposibilita, por tanto, las dosis orales de ataque. Es probable que los niveles de equilibrio dinámico no se alcancen durante un período de hasta una semana con el tratamiento con posaconazol, lo que puede afectar su empleo en el tratamiento primario. El posaconazol se metaboliza en el hígado por glucuronidación y también tiene la capacidad de interactuar con otros fármacos a través de la inhibición de las isoenzimas 3A4 del CYP450. Se ha observado significativamente más toxicidad en pacientes con leucemia aguda o mielodisplasia que estaban recibiendo posaconazol como profilaxis que en los pacientes que recibían fluconazol o itraconazol como profilácticos [92].

Los estudios con animales de laboratorio demuestran actividad de la formulación oral en la prevención y tratamiento de aspergilosis diseminada y pulmonar experimental [101, 102]. Hay ensayos clínicos recientes que coinciden con estos resultados de laboratorio demostrando actividad en la prevención de la aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos que padecen leucemia mielógena aguda y en receptores de TCMH con EICH, así como en el tratamiento de último recurso para la aspergilosis invasiva resistente [103–105].

La dosificación de la suspensión oral es 200 mg 3 veces al día como profilaxis y 800 mg administrados en 2 o 4 dosis divididas como tratamiento de último recurso. No está determinada la dosificación en pacientes pediátricos. Los datos disponibles sobre el uso de la determinación de las concentraciones farmacológicas son limitados, pero en un estudio se mejoró la eficacia con concentraciones más altas de posaconazol [103].

**Determinación de las concentraciones farmacológicas.** Se-

gún un conjunto creciente de datos, la farmacocinética de los triazoles que se administran como tratamiento o profilaxis de la aspergilosis invasiva varía entre los distintos pacientes [95, 103, 106, 107]. Los problemas de absorción (para el itraconazol y el posaconazol), las interacciones farmacológicas (para todos los triazoles) y las diferencias farmacogenéticas (para el voriconazol) contribuyen todas, en distinto grados, a esta variabilidad [84]. Si bien los datos disponibles no permiten el consenso ni las recomendaciones específicas para determinar las concentraciones plasmáticas de los fármacos, los informes acumulados sugieren que es probable que la determinación de concentraciones plasmáticas de los fármacos desempeñen un papel importante en la optimización de la seguridad (en el caso del voriconazol y la flucitosina) y la eficacia (en el caso del itraconazol, el posaconazol y, posiblemente, el voriconazol) de los antifúngicos con una significativa variabilidad farmacocinética entre pacientes en una población compleja, como los pacientes en riesgo o que presentan aspergilosis invasiva. Es preciso individualizar la necesidad de comprobar o continuar la determinación de concentraciones plasmáticas de los fármacos (una vez comprobadas) según el estado clínico del anfitrión (p. ej., actividad del órgano específico, enfermedades concurrentes y medicamentos concomitantes) y los regímenes terapéuticos generales. Si bien es necesario continuar trabajando para validar los abordajes en la determinación de concentraciones plasmáticas en los fármacos antifúngicos, el comité recomienda que la determinación de concentración plasmática del fármaco, junto con otras medidas de evaluación clínica, puede ser otro factor para evaluar los motivos del fracaso terapéutico atribuible a una exposición al fármaco que no llega al nivel óptimo o de la toxicidad atribuible al fármaco (B-III).

### **Las equinocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina**

Las equinocandinas son una clase nueva de lipopéptidos amfífilos semisintéticos compuestos de un núcleo hexapeptídico cíclico unido a una cadena lateral N-acilo de configuración variada [108]. Las equinocandinas actúan por inhibición no competitiva de la síntesis del 1,3- $\beta$ -glucan, polisacárido que se encuentra en la pared celular de muchos hongos patógenos. Junto con la quitina, las fibrillas entramadas de glucan son responsables de la fortaleza y forma de la pared celular. Son importantes en el mantenimiento de la integridad osmótica de la célula fúngica y desempeñan un papel clave en la división y proliferación celular. Su distintivo mecanismo de acción les confiere posibilidades de uso en regímenes combinados con los fármacos antifúngicos estándar actualmente disponibles.

Las equinocandinas actuales solo están disponibles para la administración por vía IV. Manifiestan una farmacocinética plasmática proporcional a la dosis con una vida media  $\beta$  de 10 a 15 h que permite una dosis una vez al día. Todas las equin-

ocandinas tienen una fuerte unión a las proteínas (>95%) y se distribuyen a todos los órganos principales, incluyendo el cerebro; sin embargo las concentraciones en el LCR sin infección son bajas. La caspofungina y la micafungina se metabolizan en el hígado y se excretan lentamente en la orina y las heces. La anidulafungina presenta una degradación lenta no enzimática en plasma y luego una excreción hepática.

En las dosificaciones actualmente investigadas, en general todas las equinocandinas son bien toleradas, y solo una pequeña cantidad de pacientes que participan en los diversos ensayos clínicos han suspendido el tratamiento a causa de los eventos adversos relacionados con el fármaco. Entre los efectos adversos notificados con mayor frecuencia se observan aumento de las concentraciones de aminotransferasa en el hígado, malestar gastrointestinal y cefaleas. Como en el caso de otros polipéptidos básicos, las equinocandinas tienen la capacidad de causar una liberación de histaminas; sin embargo, los síntomas del tipo histamínico se han observado solo en casos aislados, probablemente relacionados con las velocidades de infusión más rápidas que las recomendadas. Las equinocandinas actuales no muestran posibilidades significativas de interacciones mediadas por el sistema enzimático CYP450. La caspofungina puede reducir el área bajo la curva del tacrolimus en ~20% pero no tiene ningún efecto en las concentraciones de ciclosporina. No obstante, la ciclosporina aumenta el área bajo la curva de la caspofungina en ~35%; es preciso tener precaución en el uso concomitante de ambos fármacos debido a los aumentos temporarios de las concentraciones de aminotransferasa hepática en los estudios de interacción de dosis única (B-III). Por último, los inductores de la eliminación farmacológica y los inductores o inhibidores mixtos, a saber, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampina, dexametasona y carbamacepina, pueden reducir las concentraciones de caspofungina.

La caspofungina está indicada en pacientes que padecen aspergilosis invasiva probable o comprobada, resistentes o intolerantes a otros tratamientos aprobados. La pauta posológica actualmente recomendada de caspofungina en adultos es una dosis única de ataque de 70 mg en el día 1, seguida de ahí en adelante por 50 mg/día, administrada por una infusión IV lenta de ~1 h. Maertens y colaboradores [109] publicaron el empleo de dosis más altas de caspofungina (70 mg/día) en tratamientos combinados de último recurso de la aspergilosis invasiva. En casos de una marcada reducción de la actividad hepática, los pacientes adultos deben recibir una dosis diaria de 35 mg. La administración de caspofungina en dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/día en niños otorga una exposición comparable con la obtenida con una dosificación de 50 mg/día en adultos [110]. La micafungina y la anidulafungina tienen actividad frente al *Aspergillus* pero no están aprobadas para esa indicación y no se han establecido las dosis óptimas para la aspergilosis. Un ensayo abierto utilizó la micafungina en una dosis diaria media de 111 mg. Sin em-

bargo, sobre una base de mg/kg, es probable que se necesiten dosis más altas en niños pequeños y lactantes para alcanzar una exposición plasmática comparable con la de los adultos [111, 112]. Si bien la anidulafungina es activa en la aspergilosis pulmonar experimental, se han publicado pocas experiencias que describan su aplicación en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

## GENERALIDADES DE LA GUÍA TERAPÉUTICA

Las siguientes guías para la práctica proveen recomendaciones terapéuticas para tratar las distintas formas de aspergilosis. Para cada forma de aspergilosis se especifican, siempre que corresponda, el objetivo, las opciones terapéuticas, el resultado del tratamiento, la evidencia científica, los valores, daños y beneficios, y las recomendaciones fundamentales. El grupo de expertos realizó una revisión exhaustiva de todos los ensayos observacionales, controlados y aleatorizados que están publicados en la literatura de habla inglesa. El grupo discutió las recomendaciones finales y las estableció por consenso. Como la aspergilosis pulmonar invasiva es la forma potencialmente mortal más frecuente de aspergilosis invasiva, se da mayor énfasis en su tratamiento que en otros aspectos de la infección clínica. Muchas de las afirmaciones sobre el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva se aplican también a otras formas de aspergilosis invasiva.

## ASPERGILOSIS INVASIVA ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

Sin un tratamiento adecuado, la aspergilosis pulmonar invasiva casi siempre avanzará hasta una neumonía implacable y mortal. En los pacientes neutropénicos esta neumonía puede caracterizarse por un infarto hemorrágico devastador o una neumonía necrotizante progresiva. Sin tratamiento adecuado, la aspergilosis pulmonar invasiva se complica aún más por la diseminación en el SNC o por extensión a las estructuras intratorácicas contiguas, incluyendo los grandes vasos y el corazón. Dada la potencial progresión de esta infección, la administración temprana del tratamiento antimicótico resulta esencial mientras se realiza la evaluación diagnóstica.

### Recomendaciones principales

**El inicio precoz del tratamiento antimicótico en pacientes con diagnóstico de presunción contundente de aspergilosis invasiva está justificado mientras se lleva a cabo una evaluación diagnóstica (A-I)** [29, 92]. La decisión de abordar la aspergilosis pulmonar invasiva con tratamiento farmacológico se ve favorecida en gran medida por un ensayo controlado, aleatorizado, de voriconazol frente a D-AMB.

Debido a la mejoría en la supervivencia y en las repuestas del tratamiento inicial con voriconazol, no es recomendable iniciar el tratamiento primario con D-AMB (A-I). **En la may-**

oría de los pacientes se recomienda el voriconazol, por vía oral o IV, para el tratamiento primario de la aspergilosis pulmonar invasiva (A-I). Puede optimizarse el tratamiento por vía oral con una dosis de 4 mg/kg redondeada a la dosis de comprimidos más conveniente (B-111). Para enfermos graves, es recomendable la formulación parenteral (A-III). Un ensayo aleatorizado comparó dos dosificaciones iniciales de L-AMB (3 mg/kg/día y 10 mg/kg/día) y mostró una eficacia similar en los dos grupos pero mayor toxicidad en el grupo de dosis más altas. **Estos resultados sugieren que es probable considerar L-AMB como un tratamiento primario alternativo en algunos pacientes (A-I). Para el tratamiento de último recurso, algunos fármacos son LFAB (A-II), posaconazol (B-II), itraconazol (B-II), caspofungina (B-II) o micafungina (B-II).** En ese contexto es fundamental confirmar el diagnóstico. **Entre las opciones terapéuticas se encuentran un cambio de clase con el empleo de una formulación con AMB o una equinocandina (B-II);** para el empleo adicional de un azol es preciso tener en cuenta el tratamiento previo, factores relacionados con el anfitrión y aspectos farmacocinéticos.

**Ante la ausencia de un ensayo clínico prospectivo y bien controlado habitualmente, no se recomienda la administración de tratamiento combinado como tratamiento primario de rutina (B-II). El comité reconoce, no obstante, que en el contexto del tratamiento de último recurso, podría agregarse al tratamiento actual otro agente antifúngico o emplearse una combinación de fármacos antimicóticos de clases diferentes a las del régimen inicial (B-II). Además, los datos de ensayos clínicos no definen el tratamiento de la aspergilosis invasiva intercurrente en el contexto de la profilaxis con azoles antifúngicos o el tratamiento inhibitor pero sugerirían un cambio a otra clase de fármaco (B-III).** Es primordial para el éxito del tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva la reversión de la inmunosupresión (p. ej., una reducción en la dosificación de los corticoesteroides) o una recuperación de la neutropenia. **Probablemente la resección quirúrgica del tejido infectado con *Aspergillus* sea útil en pacientes con lesiones contiguas a los grandes vasos o el pericardio, lesiones que causan hemoptisis de un foco único y lesiones que causan erosión dentro del espacio pleural o en las costillas (B-III).**

La duración del tratamiento antimicótico de la aspergilosis pulmonar invasiva no está bien definida. En general, recomendamos que el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva se prolongue durante un mínimo de 6 a 12 semanas; en pacientes inmunocomprometidos, es preciso continuar el tratamiento durante todo el período de inmunosupresión y hasta que se resuelvan las lesiones. La biodisponibilidad del voriconazol oral en pacientes estables facilita el tratamiento a largo plazo de la aspergilosis invasiva. **En los casos de pacientes en que el tratamiento de esta enfermedad fue satisfactorio y que necesitarán continuar con la inmunosupresión, la reanuda-**

**ción del tratamiento antimicótico puede prevenir una infección recurrente (A-III) [113, 114].**

El seguimiento terapéutico de la aspergilosis pulmonar invasiva consiste en una evaluación clínica en serie de todos los signos y síntomas, así como la realización de estudios de diagnóstico por imágenes, por lo general por TC, con regularidad. Es imposible definir de manera universal la frecuencia con que debe realizarse una TC por lo que es preciso individualizarla según la rapidez con que evolucionan los infiltrados pulmonares y la agudeza del paciente en particular. El volumen de los infiltrados pulmonares puede aumentar durante los primeros 7 a 10 días de tratamiento, en especial en el contexto de la recuperación de granulocitos [27]. Los análisis en serie para detectar el galactomanan en suero y la determinación de concentraciones terapéuticas son prometedores pero continúan en fase de investigación [48,49]. El aumento progresivo de las concentraciones del antígeno *Aspergillus* en el tiempo implica un pronóstico malo. **Sin embargo, la resolución de la antigenemia del galactomanan a una concentración normal no es suficiente como criterio único para la suspensión del tratamiento antimicótico (B-III).** Se necesitan más datos que eluciden el valor pronóstico y terapéutico de la determinación en serie de las concentraciones de galactomanan en pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva.

#### Evidencia científica

**Datos sobre tratamiento antimicótico.** Son pocos los ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la aspergilosis invasiva. La aspergilosis pulmonar invasiva es una infección potencialmente mortal asociada con morbilidad y mortalidad graves. Es una fuente probable de diseminación hacia el SNC y otros órganos críticos. Esta infección ha resultado extremadamente difícil de estudiar en ensayos prospectivos aleatorizados. El ensayo prospectivo aleatorizado más importante para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva demostró que el voriconazol fue superior a la D-AMB, seguido de otro tratamiento antimicótico autorizado [115]. Todos los pacientes presentaban aspergilosis invasiva comprobada o probable y la mayoría de ellos, neumonía. Se administró voriconazol con una dosificación de 6 mg/kg cada 12 h para 2 dosis como dosis de ataque, seguidas de 4 mg/kg cada 12 h IV durante los primeros 7 días, seguidas, en adelante, de 200 mg dos veces al día. Se administró D-AMB en dosis de 1.0–1.5 mg/kg/día IV; se permitió otro tratamiento antimicótico autorizado si el tratamiento inicial fracasaba o si el paciente presentaba intolerancia al primer fármaco. Este estudio demostró una mejoría significativa en la supervivencia, en la respuesta general a las 12 semanas del tratamiento y en la respuesta general al final del tratamiento. Se alcanzaron resultados satisfactorios en 53% de los pacientes en el grupo de voriconazol y 32% de los pacientes en el grupo de D-AMB, lo que da una diferencia absoluta de

21%. El índice de supervivencia a las 12 semanas fue 71% entre los pacientes tratados con voriconazol y 58% entre los tratados con D-AMB. Los receptores de voriconazol presentaron menos eventos adversos graves relacionados con el fármaco. Sin embargo, los trastornos visuales transitorios aparecieron con mayor frecuencia con voriconazol, como se mencionó en la sección anterior sobre compuestos antifúngicos de este artículo. Se demostró la eficacia del voriconazol en pacientes pediátricos y adultos, resistentes o intolerantes al tratamiento antimicótico convencional, que recibían voriconazol como tratamiento de la aspergilosis invasiva [116–118]; el índice de respuesta general fue 43% y 48% para niños y adultos, respectivamente.

Se han publicado dos ensayos aleatorizados anteriores, más reducidos, sobre el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva [119, 120] y otro estudio reciente de comparación de dosis de L-AMB [92]. La Organización Europea para la Investigación en el Tratamiento del Cáncer llevó a cabo un primer ensayo prospectivo aleatorizado, de dos dosificaciones L-AMB (1.0 mg/kg/día frente a 4.0 mg/kg/día) para el tratamiento de la aspergilosis invasiva [120]. Si bien este estudio no halló diferencias en los índices de respuesta o en la supervivencia entre los dos grupos de tratamiento, la población de pacientes incluyó aquellos que presentaban aspergilosis posible. Cuando se excluyeron del análisis esos pacientes con aspergilosis posible, los datos revelaron una tendencia hacia la mejoría de la respuesta en pacientes con aspergilosis comprobada o probable que recibieron la dosificación más alta, lo que coincide con los datos de los modelos animales que demuestran una relación entre dosis y respuesta [32, 121]. Otro estudio distribuyó al azar pacientes con aspergilosis invasiva comprobada que recibían ABCD (6 mg/kg/día) frente a D-AMB (1 mg/kg/día) como tratamiento primario de la aspergilosis invasiva [119]. Este estudio descubrió que los pacientes aleatorizados a cualquier grupo presentaron resultados similares pero malas respuestas generales (pacientes con respuestas completas y parciales, 17% en el grupo de ABCD frente a 23% en el grupo de D-AMB) y aquellos que recibieron ABCD presentaron menos nefrotoxicidad (25% frente a 49%). Más recientemente, Cornely y colaboradores [92] compararon una dosificación inicial de L-AMB de 10 mg/kg/día durante 2 semanas con una dosificación de 3 mg/kg/día. En ese estudio, entre 201 pacientes, los resultados generales en los dos grupos fueron similares (46% en el grupo de dosis alta frente a 50% en el grupo de dosis baja) pero la toxicidad fue mayor (32% frente a 20%) en el grupo de dosis alta; por lo que se infiere que las dosis más altas no fueron beneficiosas en estos pacientes, la mayoría de los cuales presentaba aspergilosis pulmonar invasiva incipiente diagnosticada por TC.

Para los pacientes intolerantes o resistentes al voriconazol, una formulación de AMB constituye una alternativa apropiada. Históricamente se ha utilizado la D-AMB como tratamiento

de la aspergilosis invasiva. Sin embargo, los datos disponibles indican que las LFAB son tan eficaces como la D-AMB pero menos nefrotóxicas [119, 122–125]. Que las LFAB son efectivos contra la aspergilosis pulmonar invasiva y otras formas de aspergilosis invasiva se ha demostrado, con un índice de respuesta de ~40%, en varios estudios grandes, abiertos, y de acceso compasivo [124–126]. En aquellos pacientes con hepatotoxicidad subyacente u otras contraindicaciones al voriconazol, una LFAB es menos tóxica que la D-AMB y es probable que al menos sea tan eficaz como ésta como alternativa de tratamiento primario.

Un estudio de caspofungina en pacientes intolerantes o resistentes al tratamiento convencional también demostró un índice de respuesta favorable de ~40% [127]. Se observaron respuestas más altas con la aspergilosis pulmonar invasiva (50%) que con la aspergilosis diseminada (23%). En <5% de los pacientes se observó nefrotoxicidad y hepatotoxicidad relacionada con el fármaco.

También se trataron pacientes resistentes o intolerantes a la D-AMB, que presentaban aspergilosis invasiva, con el itraconazol administrado por vía oral [24, 128]. En un estudio de 76 pacientes evaluables, todos en condiciones de recibir tratamiento oral, 30 de ellos (39%) presentaron respuesta completa o parcial, con tasas de éxito que variaban ampliamente según el grupo por localización de la enfermedad y enfermedad subyacente [128]. Se han publicado estudios más recientes sobre la formulación parenteral de itraconazol en  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina en el tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva resistente a varias formas de AMB, con índices de respuesta general de 52% [129, 130]. **En general, se recomienda la determinación de las concentraciones séricas de itraconazol para documentar la absorción del fármaco (B-II).** Si bien la evidencia científica que avale una correlación entre las concentraciones de fármaco más altas y la eficacia es limitada, las concentraciones de >250 ng/mL han estado asociadas con resultados más favorables. **No se recomienda el tratamiento de último recurso con itraconazol para tratar la aspergilosis pulmonar invasiva que es resistente al tratamiento primario con voriconazol debido al mismo mecanismo de acción o la posible resistencia y por la biodisponibilidad y la toxicidad irregulares (B-II).**

El posaconazol está aprobado en Europa para el tratamiento de último recurso de pacientes que presentan aspergilosis invasiva y que son resistentes a la AMB o al itraconazol. El índice general de éxito en un ensayo abierto de control externo que utiliza la respuesta global evaluada por el Comité de Revisión de Datos al final del tratamiento fue 42% para el grupo con posaconazol y 26% para el grupo de control [103]. Las diferencias de respuesta entre los grupos de tratamiento se mantuvieron a través de otros subgrupos predeterminados, incluyendo el foco infeccioso (pulmonar o diseminado), la neoplasia



hematológica, el TCMH, la neutropenia inicial y la razón del ingreso en el estudio (resistencia o intolerancia). Una diferencia de respuesta también se observó en un análisis confirmatorio de subpoblación (pacientes que recibieron tratamiento antimicótico previo durante 7 a 10 días antes de comenzar el tratamiento de último recurso). Como en otros ensayos de tratamientos de último recurso, los pacientes que ingresaron en este estudio eran una población seleccionada que había recibido tratamiento previo, y para los estudios de tratamiento de último recurso con posaconazol, los pacientes también se seleccionaron según su capacidad de recibir la formulación oral de posaconazol. El estudio de tratamiento de último recurso también demostró una relación directa entre la concentración sérica y el índice de respuesta. Es preciso advertir, no obstante, que estas concentraciones séricas fueron alcanzadas en pacientes que recibían la dosificación más alta para adultos (800 mg administrados en dosis divididas distribuidas en 24 horas) en la cual se sabe que se produce la máxima absorción del compuesto. En consecuencia, es improbable que más aumentos en la dosificación oral para adultos produzcan mayores concentraciones plasmáticas.

En la realización de la mayoría de los estudios prospectivos del tratamiento de segunda línea se ha reemplazado el compuesto que el paciente no tolera o contra el cual avanza la infección. Los estudios prospectivos sobre la administración simultánea de los dos fármacos son infrecuentes [111]; tampoco hay datos clínicos prospectivos convincentes que respalden el tratamiento antimicótico combinado frente a la monoterapia para el tratamiento primario de las aspergilosis invasiva [131]. La práctica habitual, producto de una desesperación comprensible, consiste en añadir un segundo fármaco antifúngico a un primero que fracasa o resulta tóxico. No obstante, según los datos limitados *in vitro*, *in vivo* y de ensayos clínicos sin aleatorización, algunas formas de tratamiento combinado son beneficiosas contra la aspergilosis invasiva [109, 131, 137]. Sin embargo, no todas las combinaciones antifúngicas son beneficiosas y algunas pueden ser perjudiciales [138, 139]. Los datos clínicos disponibles son insuficientes para respaldar el tratamiento combinado como tratamiento primario de rutina de la aspergilosis pulmonar invasiva. Si bien los estudios iniciales de laboratorio, los informes de casos y la serie de casos retrospectivos indican hallazgos alentadores, la eficacia del tratamiento antimicótico combinado primario exige un ensayo clínico prospectivo aleatorizado que justifique este abordaje. También requieren mayor investigación las cuestiones adicionales de dosificación óptima, interacciones farmacocinéticas, posibles interacciones tóxicas, y las relaciones costo-beneficio del tratamiento antimicótico combinado primario.

**Impacto del género *Aspergillus*.** Es fundamental tener en cuenta las especies infecciosas del género *Aspergillus*. La mayor parte de las cepas aisladas de *A. fumigatus* son sensibles *in vitro*

y reactivas *in vivo* a la AMB, al voriconazol, al posaconazol, al itraconazol y a la caspofungina. Sin embargo, la mayor parte de las cepas aisladas de *A. terreus* son resistentes a la AMB *in vitro* e *in vivo*. **El conjunto de datos reunidos hasta ahora justifica que sea preciso utilizar un triazol antifúngico en lugar de la AMB en el tratamiento primario de la infección por *A. terreus* (A-II)** [18]. Se han notificado que existen algunas cepas aisladas de *A. fumigatus* que, aunque infrecuentes, son resistentes al itraconazol. Otras especies del *Aspergillus*, como *A. lentulus*, *A. nidulans*, *A. ustus* y *Aspergillus versicolor*, también pueden ser resistentes a la AMB. Se aislaron algunas cepas conocidas de *A. fumigatus* resistentes al itraconazol de pacientes que no estaban profundamente inmunocomprometidos y que, en otra situación, deberían haber respondido al itraconazol [140]. También se han notificado recientemente especies de *Aspergillus* multiazol resistentes [82]. El análisis de sensibilidad antifúngica, especialmente en casos de tratamiento previo con azoles, puede justificarse como una guía para el tratamiento, si bien los datos clínicos que avalan este abordaje son muy limitados. Ante la falta de datos sobre sensibilidad, es probable que se justifique la administración de una clase diferente de fármaco (formulación de AMB o equinocandina).

**Empleo de factores estimulantes de colonias.** La reversión de la inmunosupresión es un factor importante para el éxito del tratamiento en la aspergilosis pulmonar invasiva. La neutropenia persistente y la EICH crónica constituyen dos de las variables más importantes para un mal desenlace de la aspergilosis invasiva [6, 141]. La falta de recuperación de la neutropenia suele estar asociada con un desenlace fatal de la aspergilosis pulmonar invasiva. Si bien los factores estimulantes de colonias son ampliamente utilizados para intentar reducir la duración de la neutropenia, los datos provenientes de ensayos controlados, aleatorizados limitados, que demuestran que el factor estimulante de colonias de granulocitos o de granulocitos macrófagos impide el desarrollo de la aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con neutropenia prolongada (duración de la neutropenia >10 días) [142]. **Si bien es probable que los pacientes neutropénicos de alto riesgo con aspergilosis invasiva estén ya recibiendo el factor estimulante de colonias de granulocitos o de colonias de granulocitos macrófagos como componente de su quimioterapia contra el cáncer, los pacientes que no lo estén recibiendo pueden beneficiarse por la adición de factor estimulante de colonia de granulocitos o de colonia de granulocitos macrófagos (B-III).**

Las citocinas, como factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e IFN- $\gamma$ , también aumentan las propiedades funcionales de los fagocitos a través del incremento de la quimiotaxia, la fagocitosis, el metabolismo oxidativo o la desgranulación de neutrófilos; y el factor estimulante de colonia de granulocitos, el factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos, y

el IFN- $\gamma$  incrementan la fagocitosis y el estallido respiratorio de monocitos y macrófagos [143, 144]. Los datos clínicos permiten inferir un papel potencial desempeñado por IFN- $\gamma$  en anfitriones seleccionados para la prevención o el tratamiento de aspergilosis invasiva [145]. Si bien son escasos los datos clínicos que avalan su empleo específicamente para la aspergilosis, el IFN- $\gamma$  se utiliza ampliamente en la prevención de infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) [146]. **Según los informes de casos individuales, los IFN- $\gamma$  actúan como tratamiento antimicótico complementario en pacientes inmunocomprometidos sin neutropenia, en particular, aquellos con EGC (B-III).**

**Papel de las transfusiones de granulocitos.** Es posible que las transfusiones de granulocitos constituyan otro recurso para el tratamiento de pacientes que padecen aspergilosis pulmonar invasiva [147, 148]. Aunque es controversial el uso de este método de terapia para manejar la aspergilosis pulmonar invasiva, un número adecuado de granulocitos transfundidos al paciente profundamente neutropénico parece que ser el elemento clave para lograr mejores resultados. El advenimiento de la movilización de donantes de granulocitos con el factor estimulante de colonias de granulocitos produce el mencionado aumento de granulocitos (~10 veces) que pueden aislarse y administrarse posteriormente a los pacientes. En un estudio piloto abierto, Dignani y colaboradores [147] han publicado el uso de transfusiones de granulocitos movilizados por el factor estimulante de colonias de granulocitos administrados a los pacientes con aspergilosis invasiva y otras micosis causadas por hongos filamentosos. En algunos de los pacientes que, de otra manera, estaban experimentando una micosis invasiva resistente se demostró la estabilización de la aspergilosis pulmonar invasiva. A menos que los pacientes se recuperen de la neutropenia, las transfusiones de granulocitos no estabilizarán indefinidamente la aspergilosis invasiva.

Las transfusiones de granulocitos pueden estar acompañadas de reacciones a la transfusión, como la disfunción pulmonar que se manifiesta con hipoxia y el inicio agudo de infiltrados pulmonares del tipo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto. Las transfusiones de granulocitos también están asociadas con la transmisión de la infección por citomegalovirus. En los receptores de TCMH con serología negativa para el citomegalovirus, solo es posible utilizar los donantes seronegativos al citomegalovirus para las transfusiones de granulocitos. Debido a la asociación entre algunas de estas reacciones y la infusión simultánea de AMB en los pacientes que reciben transfusión de granulocitos con uso concomitante de AMB, debe escalonarse el uso de AMB para separar este fármaco de los granulocitos. Además, este recurso de hemoderivado limitado solo debe implementarse para los pacientes con infección comprobada o probable de quienes se anticipa que

necesitarán este puente como una medida temporaria hasta la recuperación de la neutropenia. También se han utilizado las transfusiones de granulocitos en el tratamiento de aspergilosis invasiva resistente y otras infecciones en pacientes con EGC [17].

**Manejo de tratamientos inmunosupresores. La suspensión de los corticoesteroides o la reducción de su dosificación suelen ser medidas críticas en busca de resultados satisfactorios en la aspergilosis invasiva (A-III).** El no reducir una dosis inmunosupresora de corticoesteroides sistémicos por lo general provoca una micosis invasiva implacable. Sin embargo, ya que el control de las enfermedades subyacentes, como la EICH, solo puede lograrse por inmunosupresión intensa, se emplean cada vez más las estrategias inmunosupresoras que reducen los corticoesteroides. Una estrategia de estas características es el bloqueo de la TNF- $\alpha$  con infliximab. Sin embargo, la inhibición de la TNF- $\alpha$  puede presentar consecuencias inmunitarias perjudiciales que derivan en la aspergilosis invasiva porque se trata de una molécula clave en la defensa innata inicial del anfitrión contra el *A. fumigatus*, [149–151].

**En el caso de la inmunosupresión crónica, la continuación del tratamiento antimicótico durante la inmunosupresión parece estar asociada con un desenlace más favorable (A-III).** En casos de pacientes en quienes la aspergilosis invasiva fue tratada satisfactoriamente y que necesitarán continuar con la inmunosupresión, la reanudación del tratamiento antimicótico puede prevenir una infección recurrente de focos residuales de infección que pueden ser comprobados o no por técnicas de imagen actuales [113].

**Hemoptisis y el tratamiento quirúrgico.** La hemoptisis es una complicación grave de la aspergilosis pulmonar invasiva que puede provocar sangrado y paro respiratorio. La hemoptisis en el curso de la aspergilosis invasiva puede presentarse durante una pancitopenia profunda o en la recuperación de la neutropenia [152, 153]. Es probable prevenir esta complicación con un tratamiento intenso precoz y la erradicación de la infección; no obstante, faltan datos que avalen definitivamente esta hipótesis. Debido a que la hemoptisis potencialmente mortal, secundaria a la aspergilosis invasiva, se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que ya están recibiendo quimioterapia antimicótica, es probable que la resección quirúrgica constituya el único recurso para erradicar el foco.

La resección quirúrgica de las lesiones pulmonares provocadas por las especies *Aspergillus* puede proporcionar un diagnóstico definitivo y, posiblemente, erradicar en forma total una infección localizada (tabla 3) [28, 154–158]. **Probablemente, el tratamiento quirúrgico es útil en pacientes que presentan lesiones contiguas a los grandes vasos o al pericardio, hemoptisis desde una lesión cavitaria única o invasión de la pared torácica (B-II). Otra indicación relativa para la intervención quirúrgica es la resección de una lesión pulmonar única antes**

**Tabla 3. Indicaciones relativas para la intervención quirúrgica en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.**

Afección	Procedimiento quirúrgico	Comentario
Lesión pulmonar cercana a los grandes vasos o al pericardio	Resección de lesión pulmonar	Puede prevenir la erosión de lesiones pulmonares en los grandes vasos y el espacio pericárdico
Infección pericárdica	Pericardiectomía	La pericardiectomía reduce la contaminación por organismos en torno al corazón y previene el taponamiento
Invasión de la pared torácica desde una lesión pulmonar contigua	Resección de lesión pulmonar	La resección de la lesión puede aliviar el dolor y prevenir una fístula pleurocutánea
Empiema por <i>Aspergillus</i>	Colocación de sonda pleural	Reduce la invasión de organismos en espacio cerrado
Hemoptisis persistente desde una lesión cavitaria única	Resección de la cavidad	Puede prevenir hemoptisis exanguinante; otras medidas para reducir la hemoptisis son la embolización del vaso sanguíneo comprometido y cauterización; pero la recurrencia del sangrado es posible
Infección cutánea y de tejidos blandos	Desbridamiento, resección quirúrgica con márgenes amplios	Criterio quirúrgico utilizado en la extensión del desbridamiento y la resección, si es la indicación que corresponde
Catéteres vasculares y prótesis infectados	Extracción de catéteres y prótesis	La extracción de catéteres y prótesis brinda una erradicación definitiva
Endocarditis	Extracción de vegetaciones y válvula infectada	Las vegetaciones puede ser valvulares o parietales; las lesiones parietales únicas son extraíbles, sobre todo las pedunculadas
Osteomielitis	Desbridamiento del hueso infectado	El desbridamiento del hueso necrótico o infectado reduce la contaminación por organismos y permite una mejor penetración del fármaco; el criterio quirúrgico determina la extensión del desbridamiento
Sinusitis	Resección de tejidos infectados	La extensión del desbridamiento puede variar, según criterio quirúrgico, desde la no intervención hasta la resección amplia
Lesiones cerebrales	Resección de tejidos infectados	La extensión del desbridamiento puede variar desde la no intervención hasta la resección completa, según localización, secuelas neurológicas, accesibilidad y criterio quirúrgico

NOTA. Las indicaciones dependen de múltiples variables, gravedad de la lesión, criterio quirúrgico y capacidad del paciente de tolerar un procedimiento quirúrgico, así como el papel potencial del tratamiento farmacológico alternativo.

**de la quimioterapia intensiva o de un TCMH (B-II).** Si bien un ciclo satisfactorio de voriconazol puede excluir la necesidad de resección quirúrgica de las lesiones pulmonares, una intervención quirúrgica complementaria suele justificarse para el tratamiento de la aspergilosis con compromiso del corazón, grandes vasos, espacio pleural y hueso. Sin embargo, la reciente experiencia favorable con la profilaxis antimicótica secundaria después del tratamiento primario inicial satisfactorio antes del TCMH en pacientes con aspergilosis invasiva previa, sugiere que únicamente el tratamiento antimicótico puede ser eficaz [159, 160]. La evaluación quirúrgica precoz y un seguimiento estrecho por TC durante el tratamiento farmacológico pueden justificarse en caso de que una lesión invada aún más una estructura crítica. Las decisiones concernientes al tratamiento quirúrgico deben individualizarse para responder a una cantidad de variables, como el grado de resección (p. ej., resección en cuña vs. neumonectomía), impacto potencial de demoras en quimioterapia, enfermedades concurrentes, estado general, el objetivo del tratamiento antineoplásico (p. ej. curativo frente a paliativo) y lesiones versus frente a bilaterales.

**Farmacoeconomía y costos.** Los temas complejos de la far-

macoeconomía y los costos fiscales del tratamiento antimicótico exceden el alcance de estas guías; no obstante, estas cuestiones suelen surgir en el contexto de la comparación de las LFAB y la D-AMB. Los malos resultados y los costos fiscales del deterioro renal provocado por la D-AMB en anfitriones comprometidos están bien documentados. Un interrogante importante es si existe una población en la cual se puede aplicar la D-AMB como tratamiento de primera línea. Algunos pacientes pediátricos, en particular los neonatos, pueden tolerar la D-AMB con un deterioro renal mínimo o reversible. En los pacientes adultos, el empleo de D-AMB requiere una evaluación individual de los riesgos relativos y las consecuencias de la insuficiencia renal. En muchos ámbitos de recursos limitados, es posible que la D-AMB sea el único agente con que se cuenta para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva y es así que puede considerarse que constituye el estándar de atención.

### ASPERGILOSIS TRAQUEOBRONQUIAL

El tratamiento temprano de la aspergilosis traqueobronquial puede prevenir la ruptura anastomótica y la pérdida del pulmón

trasplantado, así como la resolución de las lesiones traqueo-bronquiales ulceradas en los receptores de trasplante pulmonar.

**Recomendaciones principales.** Para el tratamiento inicial de la aspergilosis traqueobronquial se recomienda el voriconazol (B-II). La experiencia disponible con caspofungina y otras equinocandinas es escasa en el tratamiento de esta infección. **Dado que el empleo de D-AMB puede aumentar la nefrotoxicidad asociada con los inhibidores de la calcineurina, si se considera tratar al paciente con un polieno, se recomienda una LFAB (p. ej., receptor de trasplante pulmonar) (B-III).** El aspecto más importante del diagnóstico inicial es la evaluación por broncoscopia; una TC evaluará la falta de progresión en el resto del árbol pulmonar. La reducción de la inmunosupresión, siempre que sea posible, constituye un elemento importante para mejorar el desenlace terapéutico. **Es posible que la D-AMB o la LFAB en aerosol tengan algún efecto beneficioso ya que liberan concentraciones altas de polieno al foco infeccioso (a menudo anastomótico); sin embargo, este abordaje no está estandarizado y continúa en fase de investigación (C-III).** Es posible aplicar un abordaje similar a los casos de aspergilosis traqueobronquial en pacientes inmunocomprometidos que no recibieron trasplante.

**Evidencia científica.** Los receptores de trasplantes cardiopulmonar y pulmonar tienen un riesgo alto de presentar una aspergilosis invasiva en el sitio de anastomosis entre la tráquea del receptor y la tráquea del donante o en la unión del bronquio principal [161, 162]. En ausencia de anastomosis, también se ha descrito la aspergilosis traqueobronquial en otras poblaciones de pacientes, incluyendo los pacientes sometidos a TCMH y pacientes con linfomas, leucemia aguda o sida [163, 164]. El espectro de la enfermedad abarca desde colonización, bronquitis, traqueobronquitis obstructiva, traqueobronquitis ulcerosa hasta traqueobronquitis pseudomembranosa. Al no estar asociada generalmente esta forma de aspergilosis pulmonar con los infiltrados pulmonares en sus etapas iniciales, es posible que las imágenes radiográficas no identifiquen la infección, que de otra manera sería fácilmente distinguible en un examen por broncoscopia. La evaluación por broncoscopia es necesaria para realizar un diagnóstico precoz. Se ha utilizado voriconazol e itraconazol con éxito en el tratamiento de esta forma de aspergilosis pulmonar [116]. En este contexto también se ha utilizado la AMB parenteral. La administración de AMB por instilación directa constituye un abordaje alternativo al tratamiento de esta forma de aspergilosis pulmonar, asociado con el tratamiento sistémico [165, 166]. Asimismo, se ha utilizado la AMB inhalada como ABLC en la prevención de la aspergilosis invasiva en receptores de trasplante pulmonar, en quienes la aspergilosis traqueobronquial es especialmente importante [167, 168]. No obstante, esta modalidad continúa en fase de investigación.

## **ASPERGILOSIS PULMONAR NECROTIZANTE CRÓNICA (APNC; ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA SUBAGUDA)**

Es posible que el tratamiento de esta infección evite la destrucción progresiva del tejido pulmonar en pacientes que ya están experimentando un deterioro en la función pulmonar y les queda poca reserva pulmonar.

**Recomendaciones fundamentales.** El mayor conjunto de datos respecto del tratamiento eficaz avala el uso del itraconazol administrado por vía oral (B-III). Si bien es probable que el voriconazol (y presuntamente el posaconazol) sea eficaz, se dispone de menos información publicada sobre su empleo en la APNC (B-III). Es preferible el tratamiento antimicótico oral al parenteral porque se necesita un tratamiento a largo plazo.

**Evidencia científica.** La APNC es una forma clínica y radiológica inequívoca de aspergilosis pulmonar que, con mayor frecuencia, provoca una destrucción inflamatoria lentamente progresiva del tejido pulmonar en pacientes con neumopatías subyacentes y un bajo grado de inmunosupresión (p. ej., uso prolongado de corticoesteroides sistémicos) [169, 170]. La literatura previa sobre APNC incluía tanto la aspergilosis invasiva subaguda como otras formas crónicas de aspergilosis. A causa de su enfermedad respiratoria crónica primaria subyacente, estos pacientes también se encuentran en riesgo de contraer neumopatías concomitantes.

Para el tratamiento de la APNC se han llevado a cabo una cantidad limitada de estudios abiertos, no aleatorizados [171–175]. Aunque se han reportado respuestas variables en un número pequeño de pacientes tratados con itraconazol [171], éste parece ser supresivo en la APNC [173]. Otros pacientes con APNC recibieron instilación intracavitaria de AMB y, más recientemente, de voriconazol [172, 174, 175]. En general, los principios para el tratamiento de la APNC son similares a los de la aspergilosis pulmonar invasiva ya descritos, con mayor énfasis en el tratamiento oral.

## **FORMAS EXTRAPULMONARES DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN UN SOLO ÓRGANO**

La aspergilosis invasiva extrapulmonar focal puede presentarse como una infección localizada en un órgano o como parte de una infección diseminada. Como se trata de infecciones infrecuentes que se presentan en un amplio espectro de cuadros clínicos, no se han completado ensayos clínicos que evalúen los abordajes terapéuticos en pacientes con estas infecciones. En consecuencia, los datos sobre estas infecciones son muy limitados y la mayoría considera la D-AMB como tratamiento primario solo por su prolongada biodisponibilidad. **No ob-**

stante, conforme a la solidez del estudio aleatorizado que compara el voriconazol con la D-AMB [115], el grupo de expertos recomienda el voriconazol como tratamiento primario de estas manifestaciones infrecuentes de la aspergilosis invasiva (B-III). El empleo de voriconazol en estos casos tiene el respaldo de una serie de casos y casos anecdóticos que documentan la eficacia del voriconazol en las infecciones extrapulmonares, algunas de las cuales han estado históricamente asociadas con respuestas pésimas, como la infección del SNC [176], la osteomielitis [177] y la endocarditis [178, 179]. Es posible abordar el empleo de fármacos alternativos y tratamiento de último recurso de una manera similar a la descrita para la aspergilosis pulmonar invasiva.

## ASPERGILOSIS DEL SNC

El tratamiento de la aspergilosis del SNC reduce la morbilidad asociada con las deficiencias neurológicas y mejora la supervivencia.

**Recomendaciones principales.** Una intervención diagnóstica y terapéutica intensiva es importante en los pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva comprobada de otra manera y con signos de deficiencia neurológica o anomalías idiopáticas en TC o RM. **El peso de los datos acumulados respalda el voriconazol como recomendación primaria para el tratamiento antimicótico sistémico de la aspergilosis del SNC (A-II). El itraconazol, el posaconazol o la LFAB son recomendables para los pacientes que presentan intolerancia o resistencia al voriconazol (B-III).** Pocos datos respaldan el empleo de equinocandinas como agente único en el tratamiento de último recurso de la aspergilosis del SNC. La combinación de voriconazol y caspofungina se emplea para la aspergilosis del SNC pero hasta la fecha se cuenta con mínimos datos. Es posible que la resección quirúrgica de las lesiones sea el tratamiento definitivo y prevenga las secuelas neurológicas graves. También puede mejorar el desenlace con la resección quirúrgica de lesiones que no contribuya al deterioro de las deficiencias neurológicas. Una parte necesaria del tratamiento de esta infección es tratar las infecciones contiguas de los senos paranasales o los cuerpos vertebrales. La reversión de las deficiencias inmunitarias subyacentes es primordial para lograr un buen desenlace de la aspergilosis del SNC. La posibilidad de progresión de las deficiencias neurológicas causa una tendencia a administrar corticoesteroides que no obstante, en este contexto, son perjudiciales y es preciso evitarlos siempre que sea posible (C-III). La práctica de la quimioterapia antimicótica intratecal o intralesional no es recomendable en el tratamiento de la aspergilosis del SNC (B-III). La administración intratecal de la AMB no permite la penetración más allá de la piamadre y posiblemente provoque aracnoiditis química, convulsiones, cefaleas intensas y alteraciones mentales. En cambio, se recom-

ienda el tratamiento antimicótico sistémico en dosis altas para alcanzar mayores concentraciones parenquimatosas.

**Evidencia científica.** La diseminación del *Aspergillus* al SNC es una complicación devastadora de la aspergilosis invasiva [2, 180, 181]. Esta complicación de la aspergilosis pulmonar invasiva ha estado asociada históricamente con una mortalidad de >90%. Iniciada en la mayoría de los casos como diseminación hemática desde un foco pulmonar o extensión directa de los senos paranasales, la aspergilosis del SNC es la manifestación más letal de la infección provocada por el género *Aspergillus* [180]. En comparación con la candidiasis o la criptococcosis del SNC, las deficiencias neurológicas focales o las convulsiones focales son la manifestación clínica más frecuente de la aspergilosis del SNC [182]. La extensión directa desde los senos paranasales, en particular los senos etmoidales, también es la causa del compromiso de los lóbulos frontales y temporales o de los senos cavernosos y, posiblemente, la arteria carótida interna. Las deficiencias neurológicas focales, una vez establecidas, pueden ser irreversibles. Es posible limitar el daño neurológico con el reconocimiento y el tratamiento precoces. El diagnóstico definitivo de aspergilosis del SNC suele ser presuntivo y se basa en la documentación de la aspergilosis invasiva en otros sitios, asociada con la presencia de signos clínicos y radiológicos compatibles. Las publicaciones recientes indican que es posible detectar el antígeno de galactomanan en el LCR, lo cual aumenta la certeza del diagnóstico y potencialmente evita un procedimiento neurológico invasivo para obtener un diagnóstico histológico [43–45].

La mayor parte de las observaciones del tratamiento de la aspergilosis del SNC se basan en estudios abiertos. El único ensayo aleatorizado para la aspergilosis invasiva demostró una tendencia hacia la mejoría de la aspergilosis del SNC en pacientes tratados con voriconazol [115]. Los estudios abiertos de voriconazol en adultos y niños también demuestran que el triazol tiene actividad en el tratamiento de la aspergilosis del SNC [116, 176]. Entre los pacientes con aspergilosis del SNC que recibieron voriconazol con intervención quirúrgica, las respuestas fueron favorables en 35% (con supervivencia prolongada en 31%); por ende, el voriconazol es el tratamiento recomendado para la aspergilosis del SNC [176]. Entre las LFAB, según los informes de casos se alcanzaron respuestas favorables con L-AMB, ABLC y ABCD [183–185]. También se ha utilizado posaconazol e itraconazol con éxito en el tratamiento de la aspergilosis del SNC [103, 186–188]. El reciente estudio abierto de la caspofungina, de acceso liberado por motivos humanitarios, demostró respuesta de la aspergilosis del SNC resistente a la AMB [127]. Al parecer, el efecto de estos fármacos en el tratamiento de la aspergilosis del SNC es beneficioso. No obstante, debido a que la mortalidad es alta, la resección quirúrgica de las lesiones infectadas puede ser un complemento importante para mejorar el tratamiento antimicótico (A-II).



Diversas publicaciones destacan el papel de la resección quirúrgica en la aspergilosis del SNC [176, 186, 189]. Otras estrategias para el tratamiento de la aspergilosis del SNC son, entre otras, el aumento de las dosis en la monoterapia, las combinaciones de agentes antimicóticos y el empleo de inmunomoduladores [190]; sin embargo, no hay datos provenientes de estudios clínicos controlados prospectivos que indiquen la superioridad de estos abordajes en comparación con la monoterapia estándar con la posología aprobada.

La aspergilosis epidural es una manifestación inusual de la aspergilosis del SNC que se origina en su mayoría por la invasión del espacio epidural a partir de los abscesos vertebrales [191]. El tratamiento antimicótico sistémico y el drenaje quirúrgico se consideran los estándares de la práctica para el abordaje terapéutico de la aspergilosis epidural; no obstante, la mayor parte de la experiencia en este tratamiento se basa en los informes de casos individuales y en una breve serie de casos. Más adelante en este artículo se analiza la osteomielitis por *Aspergillus*.

## ASPERGILOSIS INVASIVA DE LOS SENOS PARANASALES

**Recomendaciones fundamentales.** Es importante la intervención precoz diagnóstica y terapéutica con tratamiento antimicótico sistémico y desbridamiento o resección quirúrgica (según indicaciones). Es esencial evaluar cuidadosamente el estado inmunitario del paciente, la extensión de la intervención quirúrgica necesaria, la coagulopatía concomitante y la morbilidad asociada con el procedimiento quirúrgico. Si bien los ensayos aleatorizados carecen de esta indicación, la AMB, el itraconazol, el voriconazol, o presuntamente, el posaconazol resultan opciones razonables para el tratamiento inicial. **Si está confirmado que la causa de la infección es el género *Aspergillus*, es preciso comenzar con voriconazol (B-III).** Si se selecciona el voriconazol o itraconazol como tratamiento primario, es fundamental reconocer si se trata de una zygomicosis de los senos paranasales porque estos triazoles carecen de actividad clínica contra este grupo de hongos. **En consecuencia, si se desconoce el organismo etiológico o aún no se ha realizado el examen histopatológico, es preciso anticiparse con una formulación de AMB a una posible zygomicosis de los senos paranasales (A-III).** El posaconazol demuestra tener actividad de último recurso en la aspergilosis extrapulmonar y ofrece la ventaja teórica de la actividad contra los *Zygomycetos* en estos casos, aunque es escasa la experiencia clínica publicada (B-III). Son limitados los datos que respaldan el uso de equinocandina en la sinusitis por *Aspergillus*.

**Evidencia científica.** La aspergilosis sinusal se clasifica en invasiva o no invasiva. La aspergilosis no invasiva puede clasificarse en aspergilosis sinusal saprofítica o aspergilosis sinusal alérgica. Esta sección se ocupa de las guías para el tratamiento

de la aspergilosis sinusal invasiva. Las secciones siguientes revisarán las guías para el tratamiento de la aspergilosis sinusal no invasiva.

Varios estudios con pacientes inmunocomprometidos indican la posibilidad de que esta infección esté asociada con la aspergilosis pulmonar invasiva o complicada por la aspergilosis del SNC [192–194]. La infección del seno maxilar puede complicarse con la invasión directa en el paladar, con necrosis y perforación en la cavidad bucal o perforación del tabique nasal. La aspergilosis de los senos etmoidales y frontales carga con el compromiso ominoso de la extensión directa a las venas que drenan estas estructuras en los senos cavernosos, por lo cual provoca disfunción de los nervios craneales y trombosis en la arteria carótida interna. La aspergilosis de los senos etmoidales también causa infección periorbital con extensión a los músculos extraoculares y al globo ocular y, por ende, pérdida de la visión. La infección de los senos esfenoidales puede provocar la extensión directa a los senos cavernosos. Como consecuencia probable de la otitis media crónica por *Aspergillus*, se infectan las células de los senos mastoideos. La aspergilosis de los senos mastoideos se puede extender al seno transversal y provocar, por ende, trombosis venosa y graves secuelas neurológicas.

Si bien ningún ensayo aleatorizado investiga un tratamiento antimicótico sistémico para la aspergilosis invasiva de los senos paranasales, de los informes surgen principios generales que utilizan una combinación de intervenciones farmacológicas y quirúrgicas [194]. El papel del tratamiento quirúrgico, no obstante, se ve atenuado por la extensión de la resección necesaria, la potencial predisposición hemorrágica del paciente, la idoneidad del paciente para una intervención quirúrgica y el alcance de la infección. El diagnóstico por imágenes mediante TC (con ventanas óseas) definirá la extensión de la enfermedad a huesos y tejidos blandos. La presencia de niveles hidroaéreos en los senos u opacificación sinusal en un anfitrión inmunocomprometido induce una evaluación otolaringológica y una endoscopia de los senos. Es posible que la obtención de muestras y el cultivo de lesiones ulcerativas o necrotizantes en los cornetes o en la mucosa paranasal revelen el género *Aspergillus*, pero el diagnóstico diferencial incluye otros hongos filamentosos, como los diversos *Zygomycetos*, que pueden distinguirse histopatológicamente. Para aumentar la viabilidad de los *Zygomycetos* es preciso cultivar las muestras de tejidos sin homogeneización.

El tratamiento antimicótico sistémico es necesario para el tratamiento de la mayor parte de la aspergilosis sinusal invasiva. Se han alcanzado respuestas favorables con AMB [189, 195–197], voriconazol [198], itraconazol [189] y caspofungina [199, 200]. Si bien el desbridamiento quirúrgico ocupa un lugar importante en el tratamiento de la sinusitis invasiva por *Aspergillus* y en algunas ocasiones resulta curativo, es probable que las resecciones extensas o los desbridamientos quirúrgicos repe-

tidos aumenten la morbilidad y mortalidad entre los pacientes neutropénicos. Los avances recientes en cirugía para la infección maxilar y etmoidal pueden ser beneficiosos al evitar intervenciones quirúrgicas más desfigurantes. Los equipos de cirugía suelen administrar irrigaciones locales con AMB como complemento del tratamiento antimicótico sistémico después del desbridamiento. Sin embargo, no queda claro el uso de esta estrategia en el contexto del tratamiento antimicótico sistémico. Como se mencionara previamente, la reversión de la inmunosupresión es primordial para lograr un buen desenlace de esta infección y prevenir la extensión y diseminación al SNC.

La aspergilosis invasiva crónica de los senos paranasales y la sinusitis granulomatosa crónica por *Aspergillus* también se comprobaron en pacientes inmunocompetentes que viven en climas secos, como la India, Arabia Saudita y Sudán [201, 202]. La causa predominante de la aspergilosis invasiva en pacientes sudaneses ha sido *A. flavus* y en la mayoría de los casos se recurrió al drenaje quirúrgico. En estos casos, la aspergilosis invasiva de los senos paranasales tiende a avanzar de una manera más indolente en el transcurso de meses a años en relación con sus características histológicas granulomatosas. Aunque más indolente, esta infección puede avanzar hasta invadir la órbita y otras estructuras craneofaciales, con compromiso intracraneal en última instancia. Es necesario un tratamiento intensivo con una combinación de desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicótico crónico. Su propensión a las infecciones recurrentes justifica el tratamiento antimicótico prolongado durante  $\geq 1$  año.

## ENDOCARDITIS, PERICARDITIS Y MIOCARDITIS POR *ASPERGILLUS*

**Recomendaciones principales.** El reconocimiento precoz, seguido de una intervención farmacológica y quirúrgica rápida e intensiva, es esencial para prevenir complicaciones embólicas y descompensación valvular. **Utilizado en forma satisfactoria en los informes de casos, el voriconazol es el fármaco preferido (B-III)** [179, 180], conforme a los datos provenientes de un ensayo aleatorizado que se realizó principalmente con la infección pulmonar. Históricamente se ha recomendado la D-AMB como el tratamiento inicial de preferencia, que es preciso continuar durante un mínimo de 6 semanas después de la intervención quirúrgica (B-III). **Ante la posibilidad de que se manifiesten infecciones recurrentes luego del reemplazo de una prótesis valvular infectada, debe tenerse muy en cuenta el tratamiento antimicótico de por vida con un triazol antifúngico, como voriconazol o posaconazol por vía oral (C-III).**

**Evidencia científica.** La invasión cardíaca por el género *Aspergillus* puede manifestarse como pericarditis, endocarditis o miocarditis [203–208]. Es posible que la endocarditis por *As-*

*pergillus* se manifieste como una infección endocárdica valvular o parietal. Las vegetaciones valvulares son más frecuentes en las prótesis valvulares; sin embargo, según las publicaciones, la endocarditis por *Aspergillus* se presenta en las válvulas normales, en particular en los usuarios de drogas inyectables. Las vegetaciones valvulares y, en ocasiones también las parietales, pueden ser largas y pedunculadas, con un riesgo alto de complicaciones embólicas, en particular relacionadas con el SNC. En efecto, la embolización a grandes arterias es el distintivo común de la endocarditis por *Aspergillus*. Cuando se manifiesta como endocarditis parietal, la infección cardíaca por *Aspergillus* puede ser secundaria por diseminación o compromiso del anillo de la válvula mitral.

Es probable que la miocarditis por *Aspergillus* se manifieste como infarto de miocardio, arritmias cardíacas o miopericarditis [203]. Esta infección generalmente se manifiesta como diseminada y requiere un tratamiento antimicótico sistémico.

La pericarditis por *Aspergillus* es consecuencia de la extensión directa de un foco contiguo de aspergilosis pulmonar invasiva, extensión de una lesión miocárdica o contaminación intraoperatoria [203]. Es posible que le siga rápidamente el taponamiento pericárdico, que provoca el deterioro hemodinámico y el paro cardíaco.

La literatura de informes de casos destaca sistemáticamente el mal pronóstico de la aspergilosis cardíaca. Los pilares del tratamiento de la endocarditis por *Aspergillus* son la quimioterapia antimicótica y la resección quirúrgica de la válvula infectada o de la lesión parietal. Rara vez tienen desenlaces satisfactorios los intentos de tratar estos casos solo con medicamentos [203, 209, 210]. Como principio general, en el tratamiento de la endocarditis micótica, la resección quirúrgica temprana y radical está aceptada antes del inicio de la destrucción valvular, eventos embólicos potencialmente mortales o ruptura de las cuerdas tendinosas con la consiguiente descompensación aguda de la válvula mitral [189]. En la mayor parte de los casos de endocarditis por *Aspergillus* se administró AMB [209, 211, 212]. Como la aspergilosis cardíaca es relativamente infrecuente, son insuficientes los datos sobre el uso de equinocandinas o triazoles antimicóticos para esta infección, si bien se ha informado del éxito del voriconazol en casos de endocarditis de la válvula tricúspide o de la prótesis valvular [178, 179]. Es recomendable una tanda extendida de tratamiento antimicótico en el posoperatorio para erradicar los focos cardíacos residuales y las lesiones metastásicas.

La D-AMB ha sido el tratamiento para la mayor parte de los casos de pericarditis por *Aspergillus*, a menudo con desenlace fatal [203]. Es de primordial importancia para un tratamiento satisfactorio de la pericarditis por *Aspergillus* la pericardiectomía quirúrgica radical o drenaje para tratar la evolución rápida del taponamiento pericárdico.

## OSTEOMIELITIS Y ARTRITIS SÉPTICA POR *ASPERGILLUS*

**Recomendaciones principales.** La intervención combinada farmacológica y quirúrgica es recomendable, de ser posible, para el tratamiento de la osteomielitis y artritis por *Aspergillus* (B-III). El diagnóstico por imágenes por TC o RM es esencial para la estadificación de la enfermedad y para brindar una guía para la intervención ortopédica o neuroquirúrgica. Si bien en la actualidad es limitada la experiencia con voriconazol para el tratamiento de la osteomielitis por *Aspergillus*, el voriconazol parece eficaz para esta indicación (B-II). Históricamente se ha usado la AMB que sería el tratamiento adecuado en este contexto (B-II). El tratamiento por un mínimo de 6 a 8 semanas se justifica en pacientes no inmunocomprometidos. Para pacientes inmunocomprometidos, corresponde considerar un tratamiento supresivo a largo plazo o un tratamiento durante toda la inmunosupresión.

**Evidencia científica.** La osteomielitis por *Aspergillus* es consecuencia de una diseminación hemática, una inoculación traumática, una extensión directa desde un foco visceral o una contaminación en el quirófano [213–215]. La osteomielitis por *Aspergillus* de origen hemático se presenta especialmente en pacientes neutropénicos, usuarios de drogas inyectables y pacientes con inmunodeficiencia hereditaria como la EGC. Los cuerpos vertebrales y los discos intervertebrales son los sitios más frecuentes de osteomielitis por *Aspergillus* [216]. Se han alcanzado resultados satisfactorios con la combinación de desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicótico sistémico (B-III). En la mayor parte de los casos de tratamiento antimicótico satisfactorio por *Aspergillus* se administró AMB [215]. El tratamiento farmacológico por sí solo (L-AMB, seguida de itraconazol oral) casi nunca ha resultado satisfactorio en la osteomielitis por *Aspergillus* [217]. Si bien se ha publicado el tratamiento primario satisfactorio de la osteomielitis por *Aspergillus* con itraconazol [218], el itraconazol se ha utilizado ampliamente luego de una tanda de AMB [217]. Más recientemente se obtuvieron resultados satisfactorios con voriconazol en tratamientos primarios y de último recurso, ya sea solo o en combinación con desbridamiento quirúrgico [177, 219]. Hay escasa experiencia publicada sobre el empleo de posaconazol [220] o equinocandinas en el tratamiento de la osteomielitis por *Aspergillus*.

La artritis por *Aspergillus* [221] es consecuencia de una diseminación hemática en pacientes inmunocomprometidos y en adictos a drogas ilícitas inyectables o de una inoculación traumática directa en anfitriones inmunocompetentes. En muchos casos, la artritis por *Aspergillus* se origina como una extensión de un foco contiguo de osteomielitis por *Aspergillus* [221]. Gran parte de los casos de artritis por *Aspergillus* tratados con éxito ha respondido a la combinación de tratamiento farmacológico

y drenaje de la articulación [215]. En la mayoría de los casos publicados de artritis por *Aspergillus*, se administró AMB como tratamiento primario y, con menor frecuencia, azoles [221].

## ENDOFTALMITIS POR *ASPERGILLUS* Y QUERATITIS POR *ASPERGILLUS*

La endoftalmitis por *Aspergillus* y la queratitis por *Aspergillus* son dos infecciones que afectan la vista y que requieren rápida intervención oftalmológica y farmacológica para preservar y restaurar la vista. La queratitis por *Aspergillus* es un proceso extremadamente doloroso que es posible aliviar considerablemente con el tratamiento. Si no se la reconoce y trata rápidamente, puede requerir un trasplante de córnea o complicarse con endoftalmitis.

**Recomendaciones fundamentales.** Luego de una punción vítrea diagnóstica, es posible salvar la vista en la endoftalmitis por *Aspergillus* con AMB IV y, cuando corresponda, AMB intravítrea más vitrectomía pars plana (B-III). Un régimen terapéutico alternativo es el voriconazol administrado por vía intravítrea o sistemáticamente (B-III). El tratamiento de la queratitis por *Aspergillus* requiere una intervención oftalmológica de urgencia con examen oftalmológico, un tópico antimicótico y tratamiento antimicótico sistémico con AMB, voriconazol o itraconazol (B-III). La intervención quirúrgica oftalmológica esta justificada en casos en que puede presentarse perforación de la córnea o progresión a pesar del tratamiento farmacológico.

**Evidencia científica.** La endoftalmitis por *Aspergillus* es una infección devastadora que puede provocar la pérdida irreparable de la vista y la rápida destrucción del ojo. Varios mecanismos son la causa probable de la infección: diseminación hemática, inoculación traumática directa y contaminación por procedimiento quirúrgico [222–224]. Los casos más frecuentes de diseminación hemática se presentan en los adictos a drogas inyectables y en los pacientes inmunocomprometidos con aspergilosis diseminada y endoftalmitis. El diagnóstico clínico definitivo exige un examen oftalmoscópico directo y un cultivo de muestras de humores vítreo o acuoso. La AMB ha sido el medicamento sistémico más empleado en el tratamiento de la endoftalmitis por *Aspergillus*. Las concentraciones de compuestos de AMB en los humores acuoso y vítreo son relativamente bajas; también se utiliza con éxito la administración intravítrea de AMB luego de la vitrectomía pars plana como tratamiento de referencia en la endoftalmitis por *Aspergillus* [223, 225]. Últimamente se ha descubierto que el voriconazol, por vías de administración intravítrea y sistémica, tiene éxito en casos aislados de endoftalmitis por *Aspergillus* [226, 227]. También se han descrito organismos panresistentes como el *A. ustus* [228]. Al extraer la masa de partículas inflamatorias y organismos infecciosos, la vitrectomía puede salvar la vista. Las

medidas más conservadoras, como la inyección subconjuntiva, no suelen tener resultados satisfactorios. El compromiso macular directo es un indicador de mal pronóstico para la recuperación de la agudeza visual [225]. En algunos casos publicados, se ha empleado el itraconazol como tratamiento sistémico, en combinación con la vitrectomía pars plana y la inyección intravítrea de AMB. El tratamiento antimicótico sistémico con AMB y 5-fluorocitosina también se ha descrito en varios casos. Si bien la 5-fluorocitosina penetra bien en el humor vítreo, no se ha determinado el papel que desempeña en mejorar el tratamiento antimicótico concomitante contra la aspergilosis, y se ha advertido que es antagonista in vitro contra algunas cepas de *Aspergillus* [229].

La queratitis por *Aspergillus* es una infección micótica localmente invasiva de la córnea que se caracteriza por dolor ocular, potencialmente rápida pérdida de la visión, y posible endoftalmitis subsiguiente si no se la reconoce y trata con prontitud [230–232]. La córnea es la estructura crítica para la agudeza visual y la integridad de la cámara anterior. La causa más frecuente de la queratitis por *Aspergillus* es la inoculación traumática de *Aspergillus* en la córnea a través de una herida o de procedimientos quirúrgicos [233, 234]. La queratitis por *Aspergillus* se encuentra con frecuencia en trabajadores rurales, que puedan sufrir abrasiones de la córnea por ramas y hojas mientras realizan su trabajo en los campos [230].

La queratitis por *Aspergillus* constituye una emergencia oftalmológica que exige un minucioso examen con lámpara de hendidura, una evaluación de la profundidad de la infección y el pronto inicio del tratamiento tópico antimicótico. El tratamiento antimicótico tópico con gotas de AMB o pimaricina es el más utilizado, si bien no se dispone de datos controlados que avalen su empleo. En pacientes resistentes al tratamiento antimicótico tópico, se ha descrito la inyección de AMB en cámara vítrea (es decir, en la cámara anterior) como alternativa adecuada [235]. El itraconazol oral ha tenido éxito en el tratamiento de la queratitis por *Aspergillus*, posiblemente porque penetra en la capa córnea más profunda de los ojos, pero el itraconazol también se ha utilizado como solución tópica [236, 237]. El voriconazol, por vía de administración tópica, sistémica o inyección en cámara, también ha tenido éxito en la queratitis por *Aspergillus* [238, 239]. Con frecuencia es necesaria una intervención quirúrgica, que puede consistir en desbridamiento, queratectomía lamelar o colgajo conjuntival. En caso de que no se obtengan buenos resultados con el tratamiento tópico, es posible que el único recurso sea la resección quirúrgica de la córnea infectada. En la queratitis progresiva por *Aspergillus* es posible que sea necesario un trasplante de córnea, a pesar del tratamiento farmacológico o ante la amenaza de perforación de la córnea.

## ASPERGILOSIS CUTÁNEA

La aspergilosis cutánea se origina en una diseminación hemática o en infecciones traumáticas o intrahospitalarias relacionadas con un dispositivo.

**Recomendaciones fundamentales.** El tratamiento de las lesiones cutáneas secundarias es un reflejo del de la infección diseminada: es recomendable el voriconazol sistémico (A-I) como tratamiento primario. Los medicamentos alternativos son L-AMB (A-I), posaconazol, itraconazol o una equinocandina (B-II). Es posible que la intervención quirúrgica resulte útil, en particular para la infección cutánea primaria; la biopsia para la confirmación del diagnóstico de micosis es muy importante para descartar otros patógenos potenciales (p. ej., *Fusarium* y *Zygomycetes*).

**Evidencia científica.** La aspergilosis cutánea es un proceso primario o, con mayor frecuencia, la consecuencia de una diseminación hemática secundaria en pacientes inmunocomprometidos [240–242]. Casi nunca se manifiesta en pacientes inmunocompetentes. Es probable que la aspergilosis cutánea intrahospitalaria sea un indicador de la contaminación ambiental, de lo cual son ejemplos las infecciones cutáneas, con la contaminación directa de los sitios vasculares en el quirófano, la contaminación de vendajes para quemaduras y la infección percutánea en recién nacidos [241–244]. El itraconazol se concentra en la piel y en las estructuras de la piel, lo cual, en teoría, tal vez aumente su aplicación en la aspergilosis cutánea.

## PERITONITIS POR ASPERGILLUS

**Recomendaciones fundamentales.** Además de la administración IV de la AMB, es recomendable retirar el catéter de diálisis peritoneal y administrar diálisis intraperitoneal con AMB (B-III). Como tratamiento de último recurso puede administrarse itraconazol o un azol de amplio espectro (voriconazol o posaconazol) (C-III).

**Evidencia científica.** La peritonitis por *Aspergillus* puede presentarse como complicación de una diálisis peritoneal ambulatoria crónica [245]. Si bien las especies de *Candida* constituyen la causa más frecuente de peritonitis fúngica que complica la diálisis peritoneal ambulatoria crónica, las especies de *Aspergillus* son una causa bien establecida de esta infección [246]. El retiro del catéter de diálisis, junto con la administración de AMB intraperitoneal e IV, ha estado asociado con un buen desenlace [245, 247]. El itraconazol se ha empleado para el tratamiento antimicótico sistémico de la peritonitis por *Aspergillus* que complica la diálisis peritoneal ambulatoria crónica [248]. Son limitados los datos sobre otros compuestos.



## ASPERGILOSIS GASTROINTESTINAL Y ESOFÁGICA

**Recomendación principal.** Una vez establecido el diagnóstico, es necesario prevenir las complicaciones de hemorragia, perforación, obstrucción e infarto potencialmente mortales mediante un tratamiento farmacológico y, si corresponde, quirúrgico. Es adecuado aplicar un tratamiento antimicótico sistémico como en la aspergilosis invasiva diseminada.

**Evidencia científica.** Se ha descubierto que la aspergilosis del esófago y del tubo digestivo es relativamente frecuente en casos avanzados de aspergilosis invasiva diseminada [249, 250]. Young y colaboradores [250] describieron el esófago y el tubo digestivo como el tercer foco infeccioso más frecuente en la aspergilosis invasiva confirmada por autopsia. Los pocos casos comprobados están asociados con morbilidad y mortalidad altas. No se dispone de una indicación clara respecto del tratamiento óptimo. Dada la escasez de datos para la aspergilosis gastrointestinal y esofágica, un abordaje racional es combinar un tratamiento farmacológico y quirúrgico.

## ASPERGILOSIS HEPÁTICA

**Recomendación principal.** Es aconsejable un tratamiento farmacológico de la aspergilosis hepática como tratamiento inicial (C-III). La intervención quirúrgica se justifica cuando hay obstrucciones de las vías biliares extrahepáticas o perihepáticas (C-III). En el caso de lesiones localizadas resistentes al tratamiento farmacológico, es aconsejable realizar una consulta quirúrgica.

**Evidencia científica.** Cuando se manifiesta como lesiones parenquimatosas individuales o múltiples, la aspergilosis hepática puede manifestarse como la consecuencia de un proceso de diseminación desde el tubo digestivo a lo largo del sistema de la vena porta o como componente de una diseminación sistémica general [17, 251]. La aspergilosis hepática puede presentarse también como un proceso de colangitis [252]. Son limitados los informes de intervenciones terapéuticas. El tratamiento farmacológico para los abscesos hepáticos suele resultar eficaz y excluye la necesidad de resección quirúrgica.

## ASPERGILOSIS RENAL

**Recomendaciones principales.** Un abordaje terapéutico que combine los tratamientos farmacológico y urológico de la aspergilosis renal otorga mayor flexibilidad para las diversas características de la aspergilosis renal. Es probable que la nefrostomía reduzca las complicaciones de la obstrucción ureteral y permita el lavado con AMB del sistema pelvicalicial. Todos los medicamentos antifúngicos disponibles con actividad contra la aspergilosis penetran el parénquima renal. **Sin embargo, debido a que ninguno de estos medicamentos se elimina principalmente en la pelvis renal o en la orina, el tratamiento de**

la infección pelvicalicial y ureteral puede exigir una nefrostomía con instilación de AMB (C-III).

**Evidencia científica.** La aspergilosis renal se manifiesta como abscesos parenquimatosos simples o múltiples, por lo general como consecuencia de una diseminación hemática o, con menor frecuencia, de la contaminación de un procedimiento quirúrgico o como aspergilomas en la pelvis renal [253–256]. Esta forma de infección por *Aspergillus* puede causar hematuria, obstrucción ureteral, absceso perinéfrico con extensión hacia los tejidos circundantes o el paso  $\geq 1$  de aspergiloma o partículas fúngicas en la orina. Los informes sobre abordajes terapéuticos se limitan a casos individuales. Si los abscesos son relativamente pequeños puede resultar satisfactorio un tratamiento farmacológico único. Quizás con los abscesos de mayor tamaño resulte necesario el drenaje quirúrgico. Solo se recurre a la nefrectomía como última opción.

## TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO EMPÍRICO DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS CON FIEBRE PROLONGADA A PESAR DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA Y EL TRATAMIENTO PRESUNTIVO CONTRA LA ASPERGILOSIS INVASIVA

**Recomendación principal.** El tratamiento antimicótico empírico con AMB, una LFAB, itraconazol, voriconazol o caspofungina está recomendado para los pacientes de alto riesgo con neutropenia prolongada que continúan con fiebre persistente a pesar de una antibioticoterapia de amplio espectro (A-I). El tratamiento antimicótico empírico no es recomendable para pacientes de quienes se sabe que presentan períodos breves de neutropenia (duración <10 días), a menos que otros signos indiquen la presencia de una micosis invasiva (B-III).

**Evidencia científica.** Esta sección fue revisada en una guía de 2002 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América [257]. Las publicaciones iniciales del Instituto Nacional del Cáncer y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer destacaron la importancia de iniciar el tratamiento precoz de la aspergilosis invasiva y otras micosis invasivas con D-AMB [258, 259]. Estos ensayos clínicos abiertos, aleatorizados y sin placebo demostraron que los pacientes neutropénicos con fiebre persistente a pesar de la administración de un antibacteriano de amplio espectro presentan un aumento del riesgo de contraer una micosis invasiva manifiesta. En estos estudios, el tratamiento antimicótico empírico redujo la frecuencia de presentación de micosis invasivas clínicamente manifiestas y brindó una profilaxis contra las infecciones subsiguientes en pacientes neutropénicos de alto riesgo. En un ensayo multicéntrico en doble ciego, aleatorizado, se descubrió que la L-AMB es eficaz pero menos nefrotóxica que la D-AMB; un análisis secundario demostró una significativa reducción de las micosis invasivas en el grupo



que recibía L-AMB [260]. Un estudio de control aleatorizado de formulaciones de itraconazol orales e IV también descubrió que este fármaco es tan eficaz pero menos nefrotóxico que la D-AMB en el tratamiento antimicótico empírico [261]. Un ensayo controlado aleatorizado, de voriconazol frente a L-AMB no cumplió con los criterios predeterminados para la población total pero resultó equiparable a la L-AMB en la población neutropénica de alto riesgo, con una reducción significativa en la tasa de aspergilosis invasiva emergente durante la neutropenia en análisis secundarios predeterminados [262]. Si bien no está aprobado por la FDA para su uso empírico en pacientes que presentan fiebre y neutropenia, el empleo de voriconazol para tratar tanto la infección por *Aspergillus* como por *Candida*, los principales patógenos micóticos en la mayoría de los pacientes con fiebre y neutropenia, proporciona datos suficientes que avalan la recomendación para su utilización en pacientes de alto riesgo para estas infecciones mientras se lleva a cabo una evaluación diagnóstica. Más reciente es la comparación de la caspofungina con la L-AMB en un ensayo multinacional, en doble ciego, aleatorizado para el tratamiento antimicótico empírico. Este ensayo descubrió que la caspofungina era tan eficaz como la L-AMB en la respuesta general; los análisis secundarios predeterminados descubrieron que la caspofungina era más activa en la prolongación de la supervivencia y en el tratamiento primario de las micosis invasivas de referencia [263]. El tratamiento antimicótico empírico parece ser más beneficioso en pacientes con neutropenia prolongada (duración >10 días). El inicio del tratamiento antimicótico aún justifica un abordaje intensivo para establecer un diagnóstico microbiológico siempre que sea factible.

El tratamiento antimicótico presintomático es una extensión lógica del empírico, en tanto define una población de alto riesgo sobre la base de más que la fiebre persistente y la neutropenia (esto es, con un marcador alternativo de infección, como los signos anormales de TC o un resultado positivo del análisis de detección del antígeno *Aspergillus*). Debido a que ~40% de los pacientes que reciben el tratamiento antimicótico empírico presentan infiltrados pulmonares, existe una considerable superposición entre los abordajes terapéuticos empíricos y presintomáticos. En un estudio piloto de viabilidad, Maertens y colaboradores [55] utilizaron el análisis de galactomanan en suero y TC para detectar la aspergilosis invasiva en una población de pacientes con leucemia que recibían fluconazol profiláctico. Esta estrategia, que utilizaba el análisis de galactomanan sérico y seguimiento radiográfico en forma más extensiva de lo que habitualmente se realiza en la práctica corriente, redujo la aplicación del tratamiento empírico y trató con éxito los casos de aspergilosis invasiva diagnosticada con marcadores alternativos.

En el caso de pacientes con neutropenia febril persistente en tratamiento profiláctico contra el *Aspergillus*, es menos probable

que las causas de la fiebre persistente tengan un origen fúngico [264]. En esta población de pacientes es preciso considerar una evaluación exhaustiva de las causas que no son micóticas, así como de la posibilidad de micosis invasivas intercurrentes que son resistentes al régimen profiláctico. En consecuencia, la iniciación de rutina del tratamiento antimicótico empírico en este contexto amerita una nueva evaluación.

## PROFILAXIS CONTRA LA ASPERGILOSIS INVASIVA

**Recomendación principal.** La profilaxis antifúngica con posaconazol es recomendable en receptores de TCMH con EICH y en pacientes con leucemia mielógena aguda o síndrome mielodisplásico, todos con un riesgo alto de contraer aspergilosis invasiva (A-I). Es probable que el itraconazol sea eficaz pero la tolerabilidad limita su empleo (B-I). Es recomendable que se continúe investigando la profilaxis antifúngica en esta población y en otros grupos de alto riesgo.

**Evidencia científica.** Las estrategias profilácticas pueden ser útiles en pacientes con alto riesgo de contraer aspergilosis invasiva; la selección de la población de pacientes a quienes es posible aplicar esta estrategia continúa planteando un desafío. Entre los pacientes de alto riesgo seleccionados es posible encontrar los que padecen neutropenia prolongada y EICH grave, receptores de trasplante pulmonar, pacientes que reciben altas dosis de corticosteroides a largo plazo, algunos receptores de trasplante hepático y los que padecen trastornos de inmunodeficiencia hereditaria (p. ej., EGC).

Una publicación reciente informa que un ensayo clínico de posaconazol demostró su superioridad frente al fluconazol o al itraconazol en la prevención de la aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia mieloide aguda y mielodisplasia [105]. Este estudio demostró la supervivencia más alta en el grupo de posaconazol, pero se presentó mayor toxicidad en los receptores de este grupo que en el de fluconazol. Dada la heterogeneidad del riesgo de aspergilosis invasiva en series publicadas sobre el tratamiento para la leucemia mielógena aguda, se necesitan aún más estudios que determinen qué poblaciones de pacientes con leucemia y mielodisplasia podrían recibir un beneficio mayor de este abordaje. Según las series publicadas, la necesidad de >1 tanda de tratamiento para alcanzar la remisión o de quimioterapia para la leucemia mieloide aguda recidivante o resistente forma parte de los factores de riesgo para la aspergilosis invasiva durante el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Otro estudio aparte de la profilaxis con posaconazol en el curso de la EICH en receptores de TCMH también descubrió una reducción significativa en micosis invasivas probables y comprobadas y una toxicidad similar en los receptores de posaconazol, en comparación con los receptores de fluconazol [104]. Dada la heterogeneidad del riesgo de micosis invasiva en pacientes que reciben tratamiento contra

la EICH, se necesitan más estudios que definan qué pacientes recibirían un beneficio mayor de este abordaje. Entre los factores de riesgo de la aspergilosis invasiva en pacientes con EICH se encuentra la necesidad de un tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides (>1 mg/kg/día de prednisona durante 2–3 semanas) y el empleo de determinados tratamientos contra la EICH, tales como infliximab y globulina antitumoral. Los primeros estudios de profilaxis antifúngica en neoplasias hematológicas se resumen en un gran metanálisis [265–269].

Cabe aquí hacer una distinción fundamental entre profilaxis primaria y secundaria. La profilaxis primaria implica la administración de quimioterapia antimicótica a pacientes que no presentan signos de micosis pero cuyo perfil epidemiológico de riesgo indica una predisposición alta a la aspergilosis invasiva. La profilaxis secundaria implica la administración del tratamiento antimicótico a un paciente que está pasando un período de inmunosupresión y tiene antecedentes de aspergilosis invasiva. Esta sección aborda la profilaxis primaria. No obstante, varios estudios indican que la profilaxis secundaria contra la aspergilosis invasiva puede tener resultados satisfactorios cuando se administra un azol contra el *Aspergillus* (voriconazol, posaconazol o itraconazol) o LFAB a los pacientes que están en tratamiento inmunosupresor luego del tratamiento de un episodio de aspergilosis invasiva comprobada [113, 270–272].

Entre los estudios que investigaron la administración parenteral de D-AMB o L-AMB como profilaxis, la mayoría han sido controlados históricamente y algunos han indicado una reducción en la aspergilosis invasiva. Varios ensayos prospectivos aleatorizados que utilizan los polienos han demostrado una reducción en el número de micosis invasivas, pero ninguno ha demostrado una reducción significativa de la aspergilosis invasiva en un estudio de este tipo [273–276]. Los estudios de AMB en aerosol han revelado resultados conflictivos, en parte a causa de las limitaciones del diseño del estudio y la selección de pacientes en riesgo [277–279].

Se ha evaluado el itraconazol en varios ensayos prospectivos, pero las conclusiones respecto de su eficacia son limitadas, porque los diseños de los estudios no han incluido pacientes en riesgo significativo de aspergilosis [269, 280–284]. Si bien las cápsulas de itraconazol oral son ineficaces como profilaxis debido a su biodisponibilidad irregular y toxicidad que limita la dosis, el itraconazol en solución oral o por vía IV en pacientes neutropénicos con disfunción hemática es parcialmente eficaz para reducir la incidencia de la aspergilosis invasiva con una media del cociente de riesgo de 0,52 (intervalo, 0,3–0,91) [265]. Sin embargo, el empleo de solución de itraconazol para la profilaxis contra el *Aspergillus* también se ve reducido por la toxicidad que limita la dosis [285, 286]. Si bien la micafungina reveló una tendencia hacia una disminución de la incidencia

de aspergilosis (en comparación con el fluconazol) en TCMH, hubo un número limitado de infecciones intercurrentes en los pacientes estudiados y la necesidad de un tratamiento IV diario limitó aún más un uso generalizado [287]. El itraconazol ha tenido éxito en la profilaxis de la EGC [288]. En este contexto no se ha estudiado el voriconazol, si bien se están llevando a cabo ensayos clínicos.

## FORMAS CRÓNICAS Y SAPROFÍTICAS DE LA ASPERGILOSIS ASPERGILOMA Y ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA

**Recomendación principal.** La quimioterapia antimicótica con itraconazol, voriconazol o, presuntamente, posaconazol brinda alguna posibilidad de beneficio terapéutico con un riesgo comparativamente mínimo (B-III). Es probable que la resección quirúrgica o el tratamiento antimicótico intracavitario resulten apropiados en pacientes seleccionados con aspergiloma simple con una evaluación exhaustiva de los riesgos mencionados más adelante. **Un tratamiento antimicótico prolongado, quizás permanente, es necesario para la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC; B-III).**

**Evidencia científica.** Una o más cavidades pulmonares con anticuerpos séricos detectables contra *Aspergillus* son características del aspergiloma pulmonar o aspergilosis pulmonar crónica. Suele haber una neumopatía subyacente, como la tuberculosis cavitaria o histoplasmosis, la sarcoidosis fibroquística, el enfisema bulloso o la fibrosis pulmonar. Entre las complicaciones graves de la aspergilosis pulmonar crónica se encuentran la hemoptisis potencialmente mortal, la fibrosis pulmonar y la aspergilosis invasiva, que casi nunca es localizada. El aspergiloma pulmonar se define como una conglomeración de hifas de *Aspergillus*, fibrinas, moco y residuos celulares entrelazados dentro de una cavidad pulmonar o un bronquio ectásico [289]. El diagnóstico de aspergiloma se suele determinar en forma clínica y radiográfica sin biopsia pulmonar. La imagen radiográfica de un aspergiloma pulmonar muestra una masa redonda sólida, a veces móvil, de densidad similar a la del agua, dentro de una cavidad esférica u ovoide, y separada de la pared de la cavidad por un espacio de aire de tamaño y forma variables. El engrosamiento pleural local es un signo muy característico. La APCC se define como la presencia de cavidades múltiples, que pueden contener o no un aspergiloma, asociada con síntomas pulmonares y sistémicos y aumento de los marcadores inflamatorios. Con los años y sin recibir tratamiento, estas cavidades aumentan y se fusionan; por lo que los aspergilomas aparecen y desaparecen. Una distinción entre la APNC (anteriormente conocida como aspergilosis pulmonar invasiva subaguda) y la APCC es el período de tiempo prolongado y la predisposición genética que se describe en la última, en la cual también se describen defectos en la inmunidad innata [290]. También es posible que los aspergilomas manifiestos (mejor

denominados como secuestro pulmonar micótico) evolucionen a lesiones consolidadas durante la recuperación de la neutropenia, pero en estos casos las cavidades preexistentes están ausentes.

Los datos que guían el tratamiento de los aspergilomas simples provienen de ensayos no controlados e informes de casos. Las decisiones terapéuticas respecto del aspergiloma se basan en la prevención o tratamiento de la hemoptisis potencialmente mortal. La primera decisión importante en este contexto es si el aspergiloma requiere tratamiento.

La resección quirúrgica es una medida terapéutica definitiva para el aspergiloma [156, 291]. No obstante, la resección pulmonar de un aspergiloma es un procedimiento quirúrgico difícil. Los intentos de extraer la APCC (denominada aspergiloma complejo en la literatura quirúrgica) están asociados con morbilidad y mortalidad altas. Las complicaciones posoperatorias son, entre otras, hemorragia, fístula broncopleural y aspergilosis en el espacio pleural. El mal funcionamiento pulmonar, con frecuencia preexistente, que puede excluir la toracotomía contribuye a aumentar aún más el riesgo de la resección quirúrgica de un aspergiloma. Los candidatos óptimos para la resección quirúrgica son aquellos que presentan un aspergiloma simple.

La embolización de arterias bronquiales se ha utilizado para ocluir el supuesto vaso que irriga el sitio sangrante en pacientes que padecen hemoptisis causada por aspergilosis pulmonar crónica [292]. Lamentablemente, este procedimiento suele fracasar o solo tiene una eficacia temporal debido a la complejidad de los canales vasculares colaterales. Por esta razón es necesario considerar la embolización de arterias bronquiales como una forma de ganar tiempo en un paciente con hemoptisis potencialmente mortal que se encuentra en condiciones de continuar el tratamiento farmacológico o someterse a una resección quirúrgica (aspergiloma simple) si se estabilizara la hemoptisis (B-III). La instilación en la resección intracavitaria endobronquial o transtorácica de fármacos antifúngicos, en particular de AMB, se ha intentado con algún resultado satisfactorio [156, 293]. Pero probablemente, esta modalidad presente dificultades en pacientes con compromiso pulmonar.

La actividad del tratamiento farmacológico es limitada para tratar el aspergiloma [156]; en algunos casos, no obstante, puede resultar útil [289]. El tratamiento farmacológico es la medida terapéutica de referencia para la APCC [174, 175, 294, 295]. La D-AMB administrada por vía IV demuestra tener una actividad mínima en el tratamiento del aspergiloma. En la APCC la respuesta al itraconazol o voriconazol administrados sistémicamente es favorable, con mejoría de síntomas y estabilización o mejoría en los valores de los anticuerpos contra el *Aspergillus* y los signos radiológicos [170, 175]. En un informe se sugiere que la terbinafina tiene actividad, pero la falta de datos clínicos limita esta recomendación de uso [296]. Los beneficios de la resección quirúrgica del aspergiloma pueden

brindar un tratamiento definitivo; no obstante, es posible que, según cada paciente, los riesgos, tales como compromiso de la actividad pulmonar, fístula broncopleural e infección del espacio pleural, superen los beneficios. La embolización de arterias bronquiales implica un riesgo modesto y un beneficio solo transitorio. La instilación intracavitaria transtorácica de AMB puede ser eficaz pero implica riesgos de neumotórax, hemoptisis y diseminación pleural. El tratamiento antimicótico sistémico oral es innecesario para el aspergiloma simple pero importante para la APCC. Los eventos adversos asociados con los azoles antimicóticos son infrecuentes pero problemáticos cuando se presentan. Si se tolera el fármaco, no se han identificado otros riesgos a largo plazo en el tratamiento con azoles.

## OTOMICOSIS POR *ASPERGILLUS* (ASPERGILOSIS ÓTICA)

**Recomendaciones principales.** El tratamiento tópico con soluciones irrigantes de ácido bórico, ácido acético o azol en crema puede ser eficaz en la erradicación de la otomicosis por *Aspergillus* (C-III). En casos de resistencia y de perforación de membranas timpánicas, es aconsejable el empleo de voriconazol, posaconazol o itraconazol (C-III).

**Evidencia científica.** La otomicosis por *Aspergillus* es un proceso saprofitico que suele comprometer el canal auditivo externo [297]. Los síntomas son, entre otros, prurito, dolor, hipoacusia y otorrea. La otomicosis por *Aspergillus* puede comprometer el oído medio si ha sido perforada la membrana timpánica. Esta perforación no suele producirse como consecuencia de la otomicosis por *Aspergillus* pero con frecuencia es secundaria a otitis media bacteriana recurrente. Los pacientes con deterioro de la inmunidad cutánea o de la mucosas, como en los casos de hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, eczema crónico o infección por VIH, y aquellos que reciben corticoesteroides son propensos a la otitis media bacteriana recurrente, otitis externa y otomicosis por *Aspergillus*. Si no se trata debidamente el proceso otomicótico y no se corrige la predisposición subyacente al deterioro inmunitario ni los defectos anatómicos, es posible que las hifas y conidios de *Aspergillus* se extiendan al seno mastoidal y causen una mastoiditis micótica crónica. La otomicosis con frecuencia se atribuye por *Aspergillus* a *A. niger* y *A. fumigatus* [297, 298]. *A. niger*, causa conocida de la producción in vivo de ácido oxálico, puede elaborar en forma local este metabolito tóxico en los residuos necróticos del canal auditivo externo [299]. La erosión y la ruptura de la epidermis sirven de acceso a la sobreinfección debido a las infecciones bacterianas oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Los datos que describen los resultados del tratamiento son anecdóticos o no controlados. Las irrigaciones con ácido acético o ácido bórico como tratamiento tópico se describen como beneficiosas. Las cremas y ungüentos antimicóticos tópicos no están bien estudiados pero es posible

que sean útiles para esta enfermedad. La administración oral de itraconazol, voriconazol o posaconazol puede ser eficaz; sin embargo, no hay estudios publicados que avalen su empleo.

## **FORMAS ALÉRGICAS DE ASPERGILOSIS ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA**

**Recomendación fundamental.** Es preciso que el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) consista en una combinación de corticoesteroides e itraconazol y (A-I).

**Evidencia científica.** La ABPA es una neumopatía por hipersensibilidad asociada con la destrucción inflamatoria de las vías respiratorias como respuesta al género *Aspergillus* [300]. La ABPA se define a través de 7 criterios diagnósticos primarios: obstrucción bronquial episódica (asma), eosinofilia periférica, reactividad inmediata al antígeno *Aspergillus* en la prueba de escarificación, precipitinas de anticuerpos al antígeno *Aspergillus*, concentraciones séricas de IgE elevadas, antecedentes de infiltrados pulmonares (pasajeros o fijos) y bronquiectasia central. Los criterios diagnósticos secundarios son, entre otros, detección repetida de especies del *Aspergillus* en cultivo o tinción de muestras de esputo, antecedentes de expectoración de tapones pardos, concentración de IgE específica elevada dirigida contra el antígeno *Aspergillus*, y reacción de Arthus (reactividad cutánea tardía) al antígeno *Aspergillus*. La ABPA puede avanzar a través de estadios clínicos de asma aguda con respuesta a los corticoesteroides al asma dependiente de los corticoesteroides y, por último, a la fibrosis pulmonar en el último estadio con pulmón en panal de abejas.

El tratamiento con corticoesteroides constituye el pilar terapéutico para la ABPA [301–303]. Sin embargo, ha participado un número reducido de pacientes en los escasos estudios del tratamiento con corticoesteroides para la ABPA, y ningunos de los estudios eran controlados o doble ciego [304]. No obstante, los hallazgos actuales avalan la utilidad de los corticoesteroides en el tratamiento de la ABPA aguda, con mejoría en la actividad pulmonar y menos episodios de consolidación recurrente. Sin embargo, como la administración crónica de los corticoesteroides causa un deterioro inmunitario grave y múltiples anomalías metabólicas, se han desarrollado abordajes terapéuticos alternativos de la ABPA.

Un ejemplo de tal abordaje es la erradicación de las especies de *Aspergillus* de las vías respiratorias con itraconazol como agente reductor de corticoesteroides. El mecanismo de este efecto es disminuir el estímulo antigénico para la inflamación bronquial. Dos ensayos controlados con placebo, en doble ciego, aleatorizados, demostraron que el itraconazol (200 mg dos veces al día por vía oral durante 16 semanas) produjo diferencias significativas en la capacidad de atenuar la enfermedad, según lo evaluado por la reducción en la dosis de cor-

ticoesteroides, el aumento del intervalo entre las tandas de corticoesteroides, los parámetros inflamatorios eosinofílicos y la concentración de IgE, así como la mejoría en la tolerancia al ejercicio y el funcionamiento pulmonar [305, 306]. Beneficios similares del itraconazol se observaron en pacientes que padecen fibrosis quística y ABPA [307]. En este contexto no se han estudiado otros azoles (voriconazol y posaconazol). Los beneficios del tratamiento de ABPA con corticoesteroides a corto plazo son, entre otros, la reducción en la frecuencia de exacerbaciones agudas, la preservación del funcionamiento pulmonar y la mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, los efectos adversos a largo plazo del tratamiento con corticoesteroides pueden provocar una inmunosupresión profunda y anomalías metabólicas debilitantes, incluyendo diabetes mellitus, hiperlipidemia y osteoporosis. La inmunosupresión producida por los corticoesteroides puede provocar, en muy pocas ocasiones, la progresión de la ABPA a una aspergilosis pulmonar invasiva. El itraconazol reduce el efecto de los corticoesteroides pero es probable que interactúe con corticoesteroides en aerosol, lo cual provoca en raras ocasiones el síndrome de Cushing iatrogénico. Los beneficios de la adición de itraconazol superan los riesgos de la administración a largo plazo de prednisona en dosis altas.

## **SINUSITIS ALÉRGICA POR ASPERGILLUS**

**Recomendaciones fundamentales.** Es posible que el drenaje endoscópico sea útil en pacientes con síntomas obstructivos (C-III). Es recomendable que se considere el itraconazol en la sinusitis alérgica por *Aspergillus* (AAS; C-III). Los corticoesteroides nasales o sistémicos pueden resultar útiles en algunos pacientes (C-III). Los beneficios del drenaje quirúrgico endoscópico de los senos superan los riesgos quirúrgicos en casos de SAA con complicaciones de obstrucción sinusal. Aunque beneficiosos, los corticoesteroides sistémicos pueden acarrear complicaciones sistémicas graves con el uso prolongado. Los corticoesteroides nasales son parcialmente eficaces y se absorben bien pero, cuando el uso es continuado en dosis altas, pueden dañar o atrofiar la mucosa nasal. Los beneficios del itraconazol en la SAA superan el potencial de toxicidad (C-III). Ya que es probable que los pacientes con SAA o ABPA estén recibiendo antihistamínicos sin efectos sedantes, es necesario tener la precaución de evaluar la posibilidad de interacciones adversas entre fármacos con algunos de esos medicamentos asociados con un intervalo QT prolongado y torsade de pointes (taquicardia ventricular polimorfa).

**Evidencia científica.** Katzenstein y colaboradores [308] describieron por primera vez las características clínicas y patológicas de la SAA en 1983 en 7 casos que presentaban sinusitis crónica. La mayoría de los pacientes era adultos jóvenes con antecedentes de asma, todos con pólipos nasales crónicos y opacificación en múltiples senos. La sinusitis recurrente era



frecuente. Varios pacientes se sometieron repetidas veces a procedimientos de drenaje quirúrgico. En análisis histológico de tejido extraído de los senos se halló un material mucinoso diferenciado que contenía eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden e hifas morfológicamente compatibles con las especies de *Aspergillus*. La SAA comparte rasgos histopatológicos similares con la ABPA pero no afecta los pulmones sino los senos paranasales. Más tarde, Waxman y colaboradores [309] describieron las características inmunológicas de la SAA, entre ellas una reactividad cutánea inmediata a la especie de *Aspergillus* en 60% de los pacientes, elevación de la concentración sérica total de IgE en 85% y precipitinas séricas al género *Aspergillus* en 85%. Es posible que en algunos pacientes coexistan ambas enfermedades, AAS y ABPA. Estos y otros investigadores han publicado respuestas beneficiosas a tandas y dosis variables de prednisona en estudios observacionales, no controlados y sin aleatorización [309]. Debido a la obstrucción causada por las secreciones mucinosas espesadas, un componente esencial del tratamiento es el drenaje quirúrgico y la aireación, en combinación con los corticoesteroides sistémicos o intranasales. Las formas avanzadas de AAS pueden presentar proptosis y neuropatía óptica, lo que hace necesario una pronta intervención quirúrgica [309]. Más recientemente, Fang [310] introdujo la intervención quirúrgica endoscópica de los senos en el tratamiento de la SAA, que reduce así el riesgo en comparación con el asociado con los procedimientos de drenaje más invasivos. Los informes de casos recientes sugieren un beneficio del itraconazol en el tratamiento de la SAA que puede reducir el uso de corticoesteroides [311, 312]. No se han evaluado otros azoles.

## INSTRUCCIONES PARA EL FUTURO Y VACÍOS DE CONOCIMIENTO SOBRE LA ASPERGILOSIS INVASIVA

Quedan muchos interrogantes epidemiológicos, clínicos y de laboratorio sin responder y sin resolver que es necesario tratar y entender en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la aspergilosis. Se necesitan mejores pruebas diagnósticas, tanto para facilitar una identificación más precisa de los pacientes con aspergilosis invasiva como para permitir un inicio más temprano del tratamiento. La disponibilidad de fármacos antimicóticos más activos y de mejor tolerabilidad ha mejorado de manera significativa el tratamiento de los pacientes en riesgo de contagio de una aspergilosis grave. Sin embargo, quedan vacíos críticos de conocimiento respecto del tratamiento de estas infecciones, como el empleo de tratamientos combinados, las herramientas para la detección precoz de estas infecciones, la evaluación de la respuesta, el tratamiento para pacientes con infección resistente o intercurrente y la población de pacientes para quienes la profilaxis sería más beneficiosa.

## Reconocimientos

Agradecemos a los Dres. Mahmoud Ghannoum, John R. Graybill, John R. Perfect y Jack D. Sobel, por sus serias revisiones de los primeros borradores del manuscrito, y al Dr. Tom M. File, por sus útiles sugerencias y apoyo en la redacción y organización de este documento.

**Apoyo financiero.** Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América.

**Posibles conflictos de interés.** T.J.W. tiene Convenios de Investigación y Desarrollo Cooperativo con Vicuron (posteriormente adquirida por Pfizer) y con Fujisawa (Astellas). T.F.P. recibió subsidios de Astellas Pharma US, Enzon, Nektar Therapeutics, Merck, Pfizer y Schering-Plough; fue consultor para Merck, Pfizer, Schering-Plough, Basilea, Nektar Therapeutics y Stiefel Laboratories e integró el panel de disertantes para Merck, Pfizer y Schering-Plough. E.J.A. recibió subsidios de Astellas, Curagen, Enzon, Nuvelo, OrthoBiotech y Pfizer; fue consultor para Astellas, Gilead Sciences, Merck, Pfizer y Schering Plough; e integró el panel de disertantes para Astellas, Gilead Sciences, Merck y Pfizer. D.W.D. recibió subsidios de Astellas, Merck, Pfizer, F2G, OrthoBiotech, Sigma-Tau, Indevus, Basilea, Fungal Research Trust, Wellcome Trust y Moulton Trust; fue asesor/consultor para Merck, Basilea, Vicuron (ahora Pfizer), Schering-Plough, Indevus, F2G, Nektar, Daichi, Sigma Tau, Astellas y York Pharma; recibió pagos para disertar en representación de Astellas, Merck, GSK, Chiron, AstraZenca y Pfizer; y posee acciones fundacionales en F2G y Myconostica. R.H. integró el consejo asesor para Astellas, Gilead, Merck, Pfizer y Schering-Plough y el panel de disertantes para Gilead, Pfizer, Schering-Plough y Zeneus. D.P.K. recibió apoyo financiero y honorarios de Schering-Plough, Pfizer, Astellas Pharma, Enzon Pharmaceuticals y Merck. K.A.M. se desempeñó como consultor para Astellas, Enzon, Basilea, Merck, Nektar Therapeutics, Pfizer, Schering-Plough, Basilea, Merck y Nektar. V.A.M. es consultor para Schering-Plough, Berlex y BiogenIDEC e integra el panel de disertantes para Amgen, Berlex, Celgene, Merck, Pfizer y Schering-Plough. B.H.S. recibió honorarios como disertante de Merck y Pfizer; se desempeñó como consultor/asesor para Pfizer, Schering-Plough, Berlex y Enzon; integró un comité de revisión de datos para Schering-Plough; y recibió apoyo de laboratorio de Enzon y Pfizer. W.J.S. integró el panel de disertantes para Pfizer y Astellas y se desempeñó como consultor para Astellas, Merck y Enzon. D.A.S. integró los consejos asesores de Merck, Schering-Plough y Gilead; desempeñó como disertante en representación de Janssen, Enzon y Astellas y recibió subsidios de Merck, Pfizer, Gilead, Schering-Plough, Enzon y Astellas. J.-A.v.B. integró el panel de disertantes para Schering-Plough y Astellas; se desempeñó como investigador de ensayos clínicos para Schering-Plough, Merck y Astellas, y como consultor para Merck. J.R.W. recibió honorarios como disertante en representación de Pfizer y Merck, subsidios de Merck y Pfizer, y se desempeñó como asesor de Pfizer, Merck y Schering-Plough.

## Referencias bibliográficas

1. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis **2000**;30:696–709
2. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore) **2000**;79:250–60.
3. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis **1998**;26:781–803.
4. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis: pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am **2002**;16: 875–94, vi.
5. Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. Pediatr Infect Dis J **2002**;21:227–34.
6. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker G. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the greater Paris area. J Hosp Infect **2002**;51:288–96.
7. Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive aspergillus infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. Bone Marrow Transplant **2002**;29:15–9.



8. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* **2002**; 100:4358–66.
9. Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, et al. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(Suppl 3): S281–92.
10. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* **1999**; 78:123–38.
11. Wald A, Leisenring W, van Burik J-A, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* **1997**; 175:1459–66.
12. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:1824–33.
13. Walsh TJ, Groll AH. Overview: non-fumigatus species of *Aspergillus*: perspectives on emerging pathogens in immunocompromised hosts. *Curr Opin Investig Drugs* **2001**; 2:1366–7.
14. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* **1992**; 14(Suppl 1):S43–53.
15. Kontoyiannis DP, Lewis RE, May GS, Oshero N, Rinaldi MG. *Aspergillus nidulans* is frequently resistant to amphotericin B. *Mycoses* **2002**; 45:406–7.
16. Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, et al. *Aspergillus terreus* infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. *J Hosp Infect* **2000**; 46:31–5.
17. Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* **1998**; 77:345–54.
18. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:192–8.
19. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* **1999**; 37:2343–5.
20. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis* **2003**; 188:305–19.
21. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* **2006**; 20:545–61.
22. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(Suppl 3): S225–64.
23. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:7–14.
24. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* **1997**; 157:1857–62.
25. Munoz P, Alcalá L, Sánchez Conde M, et al. The isolation of *Aspergillus fumigatus* from respiratory tract specimens in heart transplant recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation* **2003**; 75:326–9.
26. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* **1996**; 100: 171–8.
27. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* **2001**; 19:253–9.
28. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* **2001**; 7:54–61.
29. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:373–9.
30. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR Am J Roentgenol* **1988**; 150:1015–20.
31. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* **1985**; 157:611–4.
32. Francis P, Lee JW, Hoffman A, et al. Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits: the potential role of bronchoalveolar lavage D-mannitol and galactomannan as markers of infection. *J Infect Dis* **1994**; 169:356–68.
33. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* **2002**; 20:1898–906.
34. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* **2001**; 97:1604–10.
35. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* **2004**; 190:641–9.
36. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* **2004**; 4:349–57.
37. Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin North Am* **2006**; 20:711–27.
38. Patterson T, Minter P, Ryan J, Andriole V. Effect of immunosuppression and amphotericin B on aspergillus antigenemia in an experimental model. *J Infect Dis* **1988**; 158:415–22.
39. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* **1995**; 33:497–500.
40. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1996**; 15:139–45.
41. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- and interlaboratory reproducibility. *J Clin Microbiol* **1998**; 36:1612–6.
42. Verweij PE, Rijs AJ, De Pauw BE, Horrevorts AM, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF. Clinical evaluation and reproducibility of the Pastorex *Aspergillus* antigen latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Pathol* **1995**; 48:474–6.
43. Machetti M, Zotti M, Veroni L, et al. Antigen detection in the diagnosis and management of a patient with probable cerebral aspergillosis treated with voriconazole. *Transpl Infect Dis* **2000**; 2:140–4.
44. Verweij PE, Brinkman K, Kremer HPH, Kullberg BJ, Meis J. *Aspergillus* meningitis: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. *J Clin Microbiol* **1999**; 37:1186–9.
45. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol* **2002**; 40: 1496–9.
46. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* **2003**; 121:448–57.
47. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay and quantitative

- PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* **2004**;42:5517–22.
48. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* **2002**;34:939–43.
  49. Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold—aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* **2007**;44:1298–306.
  50. Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, et al. Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis* **2005**;41:e9–14.
  51. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* **2002**;186:1297–306.
  52. Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* **2007**;44:1329–36.
  53. Husain S, Kwak EJ, Obman A, et al. Prospective assessment of Platelia *Aspergillus* galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* **2004**;4:796–802.
  54. Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* **2004**;42:435–8.
  55. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* **2005**;41:1242–50.
  56. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* **2003**;349:2366–7.
  57. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* **2004**;38:913–6.
  58. Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, Op den Camp HJ, Verweij PE. *Bifidobacterium lipoteichoic* acid and false ELISA reactivity in *Aspergillus* antigen detection. *Lancet* **2004**;363:325–7.
  59. Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis JH, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* **2004**;38:917–20.
  60. Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelia *Aspergillus* galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;48:1989–92.
  61. Verweij PE, Mennink-Kersten MASH. Issues with galactomannan testing. *Med Mycol* **2006**;44(Suppl 1):S179–83.
  62. Mitsutake K, Kohno S, Miyazaki T, et al. Detection of (1→3)-beta-D-glucan in a rat model of aspergillosis. *J Clin Lab Anal* **1995**;9:119–22.
  63. Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, et al. Plasma (1→3)-beta-D-glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J Clin Microbiol* **1995**;33:3115–8.
  64. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al. Plasma (1→3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* **1995**;345:17–20.
  65. Obayashi T, Yoshida M, Tamura H, Aketagawa J, Tanaka S, Kawai T. Determination of plasma (1→3)-beta-D-glucan: a new diagnostic aid to deep mycosis. *J Med Vet Mycol* **1992**;30:275–80.
  66. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* **2005**;41:654–9.
  67. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* **2005**;43:5957–62.
  68. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1→3)-beta-D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;50:3450–3.
  69. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* **2004**;39:199–205.
  70. White PL, Linton CJ, Perry MD, Johnson EM, Barnes RA. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis* **2006**;42:479–86.
  71. Lass-Flörl C, Günsilius E, Gastl G, Freund M, Dierich MP, Petzer A. Clinical evaluation of *Aspergillus*-PCR for detection of invasive aspergillosis in immunosuppressed patients. *Mycoses* **2005**;48(Suppl 1):12–7.
  72. White PL, Archer AE, Barnes RA. Comparison of non-culture-based methods for detection of systemic fungal infections, with an emphasis on invasive Candida infections. *J Clin Microbiol* **2005**;43:2181–7.
  73. Lass-Flörl C, Günsilius E, Gastl G, et al. Diagnosing invasive aspergillosis during antifungal therapy by PCR analysis of blood samples. *J Clin Microbiol* **2004**;42:4154–7.
  74. Verweij PE, Klont RR, Donnelly JP. Validating PCR for detecting invasive aspergillosis. *Br J Haematol* **2004**;127:235–6.
  75. Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D, et al. Prospective clinical evaluation of a LightCycler-mediated polymerase chain reaction assay, a nested-PCR assay and a galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of invasive aspergillosis in neutropenic cancer patients and hematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* **2004**;125:196–202.
  76. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1→3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* **2004**;42:2733–41.
  77. Costa C, Costa JM, Desterke C, Botterel F, Cordonnier C, Bretagne S. Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2224–7.
  78. Kami M, Fukui T, Ogawa S, et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1504–12.
  79. Hebart H, Löffler J, Meisner C, et al. Early detection of *Aspergillus* infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis* **2000**;181:1713–9.
  80. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis* **2006**;42:487–9.
  81. Howard SJ, Webster I, Moore CB, et al. Multi-azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Int J Antimicrob Agents* **2006**;28:450–3.
  82. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* **2007**;356:1481–3.
  83. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* **2005**;366:1013–25.
  84. Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* **2006**;43:S28–39.
  85. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* **2004**;64:1997–2020.
  86. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2003**;37(Suppl 3):S157–87.
  87. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* **2005**;18:484–9.

88. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* **2006**; 20:663–78.
89. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* **2001**; 32: 686–93.
90. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:1402–7.
91. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:3487–96.
92. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* **2007**; 44:1289–97.
93. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**; 41:1364–8.
94. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48:2166–72.
95. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:1570–2.
96. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother* **2001**; 35:720–9.
97. Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* **2001**; 26:159–69.
98. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs* **2001**; 61:27–37.
99. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* **2004**; 103:1557–9.
100. Groll AH, Wood L, Roden M, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:2554–63.
101. Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fothergill AW, Loebenberg D, Rinaldi MG, Patterson TF. Efficacy of SCH56592 in a rabbit model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**; 44:780–2.
102. Petratiene R, Petratis V, Groll AH, et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:857–69.
103. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:2–12.
104. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **2007**; 356:335–47.
105. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* **2007**; 356:348–59.
106. Pascual A, Nieth V, Calandra T, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51:137–43.
107. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* **2007**; 109:1532–5.
108. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* **2003**; 362: 1142–51.
109. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* **2006**; 107:2888–97.
110. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:4536–45.
111. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* **2006**; 53:337–49.
112. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49:3317–24.
113. Karp JE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. *Am J Med* **1988**; 85:203–6.
114. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* **2006**; 42: 1584–91.
115. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **2002**; 347:408–15.
116. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:563–71.
117. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1122–31.
118. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* **2002**; 21:240–8.
119. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **2002**; 35:359–66.
120. Ellis M, Spence D, de Pauw B, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1998**; 27:1406–12.
121. Patterson TF, Minitzer P, Dijkstra J, Szoka FC, Ryan JL, Andriole VT. Treatment of experimental invasive aspergillosis with novel amphotericin B/cholesterol-sulfate complexes. *J Infect Dis* **1989**; 159:717–21.
122. White MH, Anaissie EJ, Kusne S, et al. Amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1997**; 24:635–42.
123. Leenders AC, Daenen S, Jansen RLH, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* **1998**; 103:205–12.
124. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* **1998**; 26:1383–96.
125. Ng TT, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections: evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med* **1995**; 155:1093–8.
126. Herbrecht R, Letscher V, Andres E, Cavalier A. Safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion—an overview. *Chemotherapy* **1999**; 45:67–76.
127. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1563–71.
128. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* **1994**; 97:135–44.
129. Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol* **2003**; 109:111–8.



130. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:83–90.
131. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(Suppl 3):S188–224.
132. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. 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**; 98:292–9.
133. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* **2003**; 97:1025–32.
134. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 797–802.
135. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:2564–8.
136. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* **2003**; 187:1834–43.
137. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* **2006**; 81:320–6.
138. Lewis RE, Prince RA, Chi J, Kontoyiannis DP. Itraconazole pre-exposure attenuates the efficacy of subsequent amphotericin B therapy in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:3208–14.
139. Meletiadis J, te Dorsthorst DT, Verweij PE. The concentration-dependent nature of in vitro amphotericin B-itraconazole interaction against *Aspergillus fumigatus*: isobolographic and response surface analysis of complex pharmacodynamic interactions. *Int J Antimicrob Agents* **2006**; 28:439–49.
140. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 40:401–14.
141. Martino R, Subira M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* **2002**; 116:475–82.
142. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* **1995**; 86:457–62.
143. Roilides E, Katsifa H, Walsh TJ. Pulmonary host defences against *Aspergillus fumigatus*. *Res Immunol* **1998**; 149:454–65.
144. Stevens DA. Th1/Th2 in aspergillosis. *Med Mycol* **2006**; 44(Suppl 1): S229–35.
145. Ezekowitz RA. Update on chronic granulomatous disease: the concept of the near-normal host. *Curr Clin Top Infect Dis* **2000**; 20:325–34.
146. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* **1991**; 324:509–16.
147. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* **1997**; 11:1621–30.
148. Schiffer CA. Granulocyte transfusion therapy 2006: the comeback kid? *Med Mycol* **2006**; 44(Suppl):383–6.
149. Nagai H, Guo J, Choi H, Kurup V. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha protect mice from invasive aspergillosis. *J Infect Dis* **1995**; 172:1554–60.
150. Warris A, Bjorneklepp A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* **2001**; 344:1099–100.
151. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24: 477–82.
152. Pagano L, Ricci P, Nosari A, et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an undervalued cause of death in patients with acute leukemia in haematological complete remission: a retrospective study and review of the literature. *Br J Haematol* **1995**; 89: 500–5.
153. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest* **1999**; 29:453–7.
154. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* **2000**; 31:859–68.
155. Pogrebniak HW, Gallin JJ, Malech HL, et al. Surgical management of pulmonary infections in chronic granulomatous disease of childhood. *Ann Thorac Surg* **1993**; 55:844–9.
156. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet* **1996**; 347:1640.
157. Gossot D, Validire P, Vaillancourt R, et al. Full thoracoscopic approach for surgical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Thorac Surg* **2002**; 73:240–4.
158. Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* **1997**; 64:1441–7.
159. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* **2003**; 102: 827–33.
160. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **2006**; 108:2928–36.
161. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, et al. Ulcerative tracheobronchitis following lung transplantation: a new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Resp Dis* **1991**; 144:552–6.
162. Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* **2003**; 22:258–66.
163. Kemper CA, Hostetler JS, Follansbee SE, et al. Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* **1993**; 17:344–52.
164. Machida U, Kami M, Kanda Y, et al. *Aspergillus* tracheobronchitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **1999**; 24:1145–9.
165. Hadjiliadis D, Howell DN, Davis RD, et al. Anastomotic infections in lung transplant recipients. *Ann Transplant* **2000**; 5:13–9.
166. Boettcher H, Bewig B, Hirt SW, Moller F, Cremer J. Topical amphotericin B application in severe bronchial aspergillosis after lung transplantation: report of experiences in 3 cases. *J Heart Lung Transplant* **2000**; 19:1224–7.
167. Alexander BD, Dodds Ashley ES, Addison RM, Alspaugh JA, Chao NJ, Perfect JR. Non-comparative evaluation of the safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* **2006**; 8: 13–20.
168. Corcoran TE, Venkataraman R, Mihelc KM, et al. Aerosol depo-

- sition of lipid complex amphotericin-B (Abelcet) in lung transplant recipients. *Am J Transplant* **2006**;6:2765–73.
169. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* **2005**;43(Suppl 1):S207–38.
  170. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* **2001**;7:25–31.
  171. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol* **1990**;23:607–14.
  172. Matsumoto K, Komori A, Harada N, et al. Successful treatment of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis with intracavitary instillation of amphotericin B—a case report. *Fukuoka Igaku Zasshi* **1995**;86:99–104.
  173. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc* **1996**;71:25–30.
  174. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in non-immunocompromised patients. *Chest* **2007**;131:1435–41.
  175. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med* **2006**;119:527.e17–24.
  176. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* **2005**;106:2641–5.
  177. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* **2005**;40:1141–7.
  178. Reis LJ, Barton TD, Pochettino A, et al. Successful treatment of *Aspergillus* prosthetic valve endocarditis with oral voriconazole. *Clin Infect Dis* **2005**;41:752–3.
  179. Vassiloyanakopoulos A, Falagas ME, Allamani M, Michalopoulos A. *Aspergillus fumigatus* tricuspid native valve endocarditis in a non-intravenous drug user. *J Med Microbiol* **2006**;55:635–8.
  180. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol* **1985**;18:574–82.
  181. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* **2001**;32:358–66.
  182. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Fungal infections of the central nervous system: comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* **1985**;35:1654–7.
  183. Ng A, Gadong N, Kelsey A, Denning DW, Leggate J, Eden OB. Successful treatment of *Aspergillus* brain abscess in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* **2000**;17:497–504.
  184. Khoury H, Adkins D, Miller G, Goodnough L, Brown R, DiPersio J. Resolution of invasive central nervous system aspergillosis in a transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* **1997**;20:179–80.
  185. Coleman J, Hogg G, Rosenfeld J, Waters K. Invasive central nervous system aspergillosis: cure with liposomal amphotericin B, itraconazole, and radical surgery—case report and review of the literature. *Neurosurgery* **1995**;36:858–63.
  186. Imai T, Yamamoto T, Tanaka S, et al. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a high oral dose of itraconazole after excisional surgery. *Intern Med* **1999**;38:829–32.
  187. Sanchez C, Mauri E, Dalmau D, Quintana S, Aparicio A, Garau J. Treatment of cerebral aspergillosis with itraconazole: do high doses improve the prognosis? *Clin Infect Dis* **1995**;21:1485–7.
  188. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* **2005**;56:745–55.
  189. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* **1990**;12:1147–201.
  190. Clemons KV, Espiritu M, Parmar R, Stevens DA. Comparative efficacies of conventional amphotericin b, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin, and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**;49:4867–75.
  191. Dubbeld P, van Oostenbrugge RJ, Twinjstra A, Schouten HC. Spinal epidural abscess due to *Aspergillus* infection of the vertebrae: report of 3 cases. *Neth J Med* **1996**;48:18–23.
  192. Ashdown B, Tien R, Felsberg G. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* **1994**;162:155–9.
  193. Clancy CJ, Nguyen MH. Invasive sinus aspergillosis in apparently immunocompetent hosts. *J Infect* **1998**;37:229–40.
  194. de Carpentier J, Ramamurthy M, Taylor P, Denning D. An algorithmic approach to *Aspergillus sinusitis*. *J Laryngol Otol* **1994**;108:314–8.
  195. Hospenthal DR, Byrd JC, Weiss RB. Successful treatment of invasive aspergillosis complicating prolonged treatment-related neutropenia in acute myelogenous leukemia with amphotericin B lipid complex. *Med Pediatr Oncol* **1995**;25:119–22.
  196. Verschraegen CF, van Besien KW, Dignani C, Hester JP, Andersson BS, Anaissie E. Invasive *Aspergillus sinusitis* during bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* **1997**;29:436–8.
  197. Weber RS, Lopez-Berestein G. Treatment of invasive *Aspergillus sinusitis* with liposomal-amphotericin B. *Laryngoscope* **1987**;97:937–41.
  198. Denning DW, Griffiths CE. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* **2001**;26:648–53.
  199. Said T, Nampoory MR, Nair MP, et al. Safety of caspofungin for treating invasive nasal sinus aspergillosis in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* **2005**;37:3038–40.
  200. Tsiodras S, Zafiropoulou R, Giotakis J, Imbrios G, Antoniadis A, Manesis EK. Deep sinus aspergillosis in a liver transplant recipient successfully treated with a combination of caspofungin and voriconazole. *Transpl Infect Dis* **2004**;6:37–40.
  201. Yagi HI, Gumaa SA, Shumo AI, Abdalla N, Gadir AA. Nasosinus aspergillosis in Sudanese patients: clinical features, pathology, diagnosis, and treatment. *J Otolaryngol* **1999**;28:90–4.
  202. Alrajhi AA, Enani M, Mahasin Z, Al-Omran K. Chronic invasive aspergillosis of the paranasal sinuses in immunocompetent hosts from Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* **2001**;65:83–6.
  203. Walsh T, Bulkley B. *Aspergillus* pericarditis: clinical and pathologic features in the immunocompromised patient. *Cancer* **1982**;49:48–54.
  204. Kammer RB, Utz JP. *Aspergillus* species endocarditis: the new face of a not so rare disease. *Am J Med* **1974**;56:506–21.
  205. Lawrence T, Shockman AT, MacVaugh H III. *Aspergillus* infection of prosthetic aortic valves. *Chest* **1971**;60:406–14.
  206. Mehta G. *Aspergillus endocarditis* after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect* **1990**;15:245–53.
  207. Petrosillo N, Pellicelli AM, Cicalini S, Conte A, Goletti D, Palmieri F. Endocarditis caused by *Aspergillus* species in injection drug users. *Clin Infect Dis* **2001**;33:97–9.
  208. Walsh TJ, Hutchins GM. *Aspergillus mural* endocarditis. *Am J Clin Pathol* **1979**;71:640–4.
  209. Rao K, Saha V. Medical management of *Aspergillus flavus* endocarditis. *Pediatr Hematol Oncol* **2000**;17:425–7.
  210. Cox JN, di Dio F, Pizzolato GP, Lerch R, Pochon N. *Aspergillus* endocarditis and myocarditis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a review of the literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **1990**;417:255–9.
  211. Gumbo T, Taeye AJ, Mawhorter S, et al. *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine* **2000**;79:261–8.
  212. Wagner DK, Werner PH, Bonchek LI, Shimshak T, Rytel MW. Successful treatment of post-mitral valve annuloplasty *Aspergillus flavus* endocarditis. *Am J Med* **1985**;79:777–80.
  213. Vinas PC, King PK, Diaz FG. Spinal aspergillus osteomyelitis. *Clin Infect Dis* **1999**;28:1223–9.
  214. Tack KJ, Rhame FS, Brown B, Thompson RC Jr. *Aspergillus* osteo-



- myelitis: report of four cases and review of the literature. *Am J Med* **1982**; 73:295–300.
215. Kirby A, Hassan I, Burnie J. Recommendations for managing *Aspergillus* osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature. *J Infect* **2006**; 52:405–14.
  216. Vaishya S, Sharma MS. Spinal *Aspergillus* vertebral osteomyelitis with extradural abscess: case report and review of literature. *Surg Neurol* **2004**; 61:551–5; discussion 555.
  217. Tang TJ, Janssen HL, van der Vlies CH, et al. *Aspergillus* osteomyelitis after liver transplantation: conservative or surgical treatment? *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2000**; 12:123–6.
  218. Witzig R, Greer D, Hyslop NJ. *Aspergillus flavus* mycetoma and epidural abscess successfully treated with itraconazole. *J Med Vet Mycol* **1996**; 34:133–7.
  219. Stratov I, Korman TM, Johnson PD. Management of *Aspergillus* osteomyelitis: report of failure of liposomal amphotericin B and response to voriconazole in an immunocompetent host and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**; 22:277–83.
  220. Lodge BA, Ashley ED, Steele MP, Perfect JR. *Aspergillus fumigatus* empyema, arthritis, and calcaneal osteomyelitis in a lung transplant patient successfully treated with posaconazole. *J Clin Microbiol* **2004**; 342:1376–8.
  221. Kumashi PR, Safdar A, Chamilos G, Chemaly RF, Raad II, Kontoyannis DP. Fungal osteoarticular infections in patients treated at a comprehensive cancer centre: a 10-year retrospective review. *Clin Microbiol Infect* **2006**; 12:621–6.
  222. Aziz AA, Bullock JD, McGuire TW, Elder BL, Funkhouser JW. *Aspergillus* endophthalmitis: a clinical and experimental study. *Trans Am Ophthalmol Soc* **1992**; 90:317–42; discussion 42–6.
  223. Callanan D, Scott IU, Murray TG, Oxford KW, Bowman CB, Flynn HW Jr. Early onset endophthalmitis caused by *Aspergillus* species following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* **2006**; 142:509–11.
  224. Demicco DD, Reichman RC, Violette EJ, Winn WC Jr. Disseminated aspergillosis presenting with endophthalmitis: a case report and a review of the literature. *Cancer* **1984**; 53:1995–2001.
  225. Weishaar PD, Flynn HW Jr, Murray TG, et al. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis: clinical features and treatment outcomes. *Ophthalmology* **1998**; 105:57–65.
  226. Thiel MA, Zinkernagel AS, Burhenne J, Kaufmann C, Haefeli WE. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51:239–44.
  227. Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series. *Retina* **2006**; 26:935–9.
  228. Yildiran ST, Mutlu FM, Saracli MA, et al. Fungal endophthalmitis caused by *Aspergillus ustus* in a patient following cataract surgery. *Med Mycol* **2006**; 44:665–9.
  229. Denning DW, Hanson LH, Perlman AM, Stevens DA. In vitro susceptibility and synergy studies of *Aspergillus* species to conventional and new agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1992**; 15:21–34.
  230. Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* **2002**; 21:555–9.
  231. Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis: a histologic and microbiologic study of 167 corneal buttons. *Ophthalmology* **2002**; 109:1538–46.
  232. Iyer SA, Tuli SS, Wagoner RC. Fungal keratitis: emerging trends and treatment outcomes. *Eye Contact Lens* **2006**; 32:267–71.
  233. Rahimi F, Hashemian MN, Rajabi MT. *Aspergillus fumigatus* keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report and review of post-LASIK fungal keratitis. *Eye* **2007**; 21:843–5.
  234. Kuo IC, Margolis TP, Cevallos V, Hwang DG. *Aspergillus fumigatus* keratitis after laser in situ keratomileusis. *Cornea* **2001**; 20:342–4.
  235. Kaushik S, Ram J, Brar GS, Jain AK, Chakraborti A, Gupta A. Intracameram amphotericin B: initial experience in severe keratomycosis. *Cornea* **2001**; 20:715–9.
  236. Thomas PA, Abraham DJ, Kalavathy CM, Rajasekaran J. Oral itraconazole therapy for mycotic keratitis. *Mycoses* **1988**; 31:271–9.
  237. Kalavathy CM, Parmar P, Kaliyamurthy J, et al. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea* **2005**; 24:449–52.
  238. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* **2007**; 143:151–3.
  239. Jurkunas UV, Langston DP, Colby K. Use of voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* **2007**; 47:47–59.
  240. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* **2006**; 7:31–43.
  241. Walsh TJ. Primary cutaneous aspergillosis—an emerging infection among immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **1998**; 27:453–7.
  242. Woodruff CA, Hebert AA. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* **2002**; 19:439–44.
  243. Bretagne S, Bart-Delabesse E, Wechsler J, Kuentz M, Dhedin N, Cordonnier C. Fatal primary cutaneous aspergillosis in a bone marrow transplant recipient: nosocomial acquisition in a laminar-air flow room. *J Hosp Infect* **1997**; 36:235–9.
  244. Bryce EA, Walker M, Scharf S, et al. An outbreak of cutaneous aspergillosis in a tertiary-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1996**; 17:170–2.
  245. Nannini EC, Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L. Peritonitis due to *Aspergillus* and zygomycetes in patients undergoing peritoneal dialysis: report of 2 cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2003**; 46:49–54.
  246. Manzano-Gayosso P, Hernandez-Hernandez F, Mendez-Tovar LJ, Gonzalez-Monroy J, Lopez-Martinez R. Fungal peritonitis in 15 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Mycoses* **2003**; 46:425–9.
  247. Ide L, De Laere E, Verlinde A, Surmont I. A case of *Aspergillus fumigatus* peritonitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): diagnostic and therapeutic challenges. *J Clin Pathol* **2005**; 58:559.
  248. Kitiyakara C, Sakulsangprapha A, Domrongkitchaiporn S. The role of surgery and itraconazole in *Aspergillus* peritonitis in CAPD. *Nephrol Dial Transplant* **1996**; 11:1498.
  249. Eggimann P, Chevolet JC, Starobinski M, et al. Primary invasive aspergillosis of the digestive tract: report of two cases and review of the literature. *Infection* **2006**; 34:333–8.
  250. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine* **1970**; 49:147–73.
  251. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Klont RR, Donnelly JP, Verweij PE. Primary hepatic invasive aspergillosis with progression after rituximab therapy for a post transplantation lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol* **2006**; 85:621–3.
  252. Erdman SH, Barber BJ, Barton LL. *Aspergillus* cholangitis: a late complication after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* **2002**; 37:923–5.
  253. Lisson SW, Hellinger WC, Parra RO. Primary bilateral parenchymal renal *Aspergillus* infection. *Urology* **2002**; 60:345.
  254. Perez-Arellano JL, Angel-Moreno A, Belon E, Frances A, Santana OE, Martin-Sanchez AM. Isolated renoureteric aspergilloma due to *Aspergillus flavus*: case report and review of the literature. *J Infect* **2001**; 42:163–5.
  255. Khan ZU, Gopalakrishnan G, al-Awadi K, et al. Renal aspergilloma due to *Aspergillus flavus*. *Clin Infect Dis* **1995**; 21:210–2.
  256. Viale P, Di Matteo A, Sisti M, Voltolini F, Paties C, Alberici F. Isolated kidney localization of invasive aspergillosis in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis* **1994**; 26:767–70.
  257. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the

- use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:730–51.
258. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* **1989**; 86:668–72.
  259. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* **1982**; 72:101–11.
  260. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **1999**; 340:764–71.
  261. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2001**; 135:412–22.
  262. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **2002**; 346:225–34.
  263. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **2004**; 351:1391–402.
  264. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:402–9.
  265. Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56(Suppl 1):i23–32.
  266. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* **2005**; 131:22–8.
  267. Falagas ME, Vardakas KZ. Liposomal amphotericin B as antifungal prophylaxis in bone marrow transplant patients. *Am J Hematol* **2006**; 81:299–300.
  268. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* **2003**; 21:4615–26.
  269. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* **2002**; 94:3230–46.
  270. Martino R, Nomdedeu J, Altés A, et al. Successful bone marrow transplantation in patients with previous invasive fungal infections: report of four cases. *Bone Marrow Transplant* **1994**; 13:265–9.
  271. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* **1998**; 26:1098–103.
  272. Cowie F, Meller ST, Cushing P, Pinkerton R. Chemoprophylaxis for pulmonary aspergillosis during intensive chemotherapy. *Arch Dis Child* **1994**; 70:136–8.
  273. Tollemer J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients: a randomized, placebo-controlled study. *Transplantation* **1995**; 59:45–50.
  274. Rousey S, Russler S, Gottlieb M, Ash R. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* **1991**; 91:484–9.
  275. De Laurenzi A, Matteocci A, Lanti A, Pescador L, Blandino F, Papetti C. Amphotericin B prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients: a single center experience from 1980 to 1995. *Infection* **1996**; 24:361–6.
  276. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* **1992**; 165:891–7.
  277. Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* **2001**; 20:1274–81.
  278. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. *Transplantation* **2001**; 72:545–8.
  279. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* **1999**; 93:3654–61.
  280. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* **1999**; 105:901–11.
  281. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**; 44:1887–93.
  282. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* **2000**; 30:300–5.
  283. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, et al. Oral itraconazole plus nasal amphotericin B for prophylaxis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1993**; 12:614–8.
  284. Winston DJ, Busuttill RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* **2002**; 74:688–95.
  285. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* **2004**; 103:1527–33.
  286. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* **2003**; 138:705–13.
  287. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1407–16.
  288. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* **2003**; 348:2416–22.
  289. Judson MA, Stevens DA. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr Opin Investig Drugs* **2001**; 2:1375–7.
  290. Vaid M, Kaur S, Sambatakou H, Madan T, Denning DW, Sarma PU. Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chem Lab Med* **2007**; 45:183–6.
  291. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* **2000**; 69:898–903.
  292. Kato A, Kudo S, Matsumoto K, et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2000**; 23:351–7.
  293. Itoh T, Yamada H, Yamaguchi A, et al. Percutaneous intracavitary antifungals for a patient with pulmonary aspergilloma: with a special reference to in vivo efficacies and in vitro susceptibility results. *Intern Med* **1995**; 34:85–8.
  294. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series,

- proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(Suppl 3):S265–80.
295. Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J Infect* **2006**; 52:e133–7.
296. Schiraldi GF, Cicero SL, Colombo MD, Rossato D, Ferrarese M, Soresi E. Refractory pulmonary aspergillosis: compassionate trial with terbinafine. *Br J Dermatol* **1996**; 134(Suppl 46):25–9; discussion 39–40.
297. Kaur R, Mittal N, Kakkar M, Aggarwal AK, Mathur MD. Otomycosis: a clinicomycologic study. *Ear Nose Throat J* **2000**; 79:606–9.
298. Paulose KO, Al Khalifa S, Shenoy P, Sharma RK. Mycotic infection of the ear (otomycosis): a prospective study. *J Laryngol Otol* **1989**; 103:30–5.
299. Landry MM, Parkins CW. Calcium oxalate crystal deposition in necrotizing otomycosis caused by *Aspergillus niger*. *Mod Pathol* **1993**; 6: 493–6.
300. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; 110:685–92.
301. Greenberger PA. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Proc* **1994**; 15:335–9.
302. Imbeault B, Cormier Y. Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* **1993**; 103: 1614–7.
303. Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, et al. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid-dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* **1987**; 80:663–8.
304. Moss RB. Critique of trials in allergic bronchopulmonary aspergillosis and fungal allergy. *Med Mycol* **2006**; 44(Suppl 1):S267–72.
305. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* **2000**; 342:756–62.
306. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* **2003**; 111:952–7.
307. Skov M, Hoiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy* **2002**; 57:723–8.
308. Katzenstein A-L, Sale S, Greenberger P. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognised form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* **1983**; 72:89–93.
309. Waxman JE, Spector JG, Sale SR, Katzenstein AL. Allergic *Aspergillus* sinusitis: concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. *Laryngoscope* **1987**; 97:261–6.
310. Fang SY. Recovery of non-invasive *Aspergillus* sinusitis by endoscopic sinus surgery. *Rhinology* **1997**; 35:84–8.
311. Andes D, Proctor R, Bush RK, Pasic TR. Report of successful prolonged antifungal therapy for refractory allergic fungal sinusitis. *Clin Infect Dis* **2000**; 31:202–4.
312. Fadl FA, Hassan KM, Faizuddin M. Allergic fungal rhinosinusitis: report of 4 cases from Saudi Arabia. *Saudi Med J* **2000**; 21:581–4.