



# Aspergilosis invasora: manifestaciones clínicas y tratamiento

Carlos Lumbreras<sup>1</sup> y Joan Gavalda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Universidad Complutense de Madrid y <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Valle de Hebrón, Barcelona

## Resumen

En la última década se ha producido un incremento sustancial de los casos de aspergilosis invasora como consecuencia de la generalización de tratamientos inmunosupresores cada vez más potentes. Este incremento en la frecuencia de esta enfermedad no se ha visto acompañado de una reducción en la mortalidad producida por ella, que continua siendo inaceptablemente elevada. La aspergilosis pulmonar es, sin duda, la forma clínica más frecuente de presentación de esta entidad, seguida a distancia por la sinusitis, la infección del árbol traqueo-bronquial y la del sistema nervioso central. En función de la severidad de la inmunosupresión del paciente, las formas clínicas son más o menos rápidas en su evolución y diseminación. El tratamiento de la aspergilosis invasora se ha basado tradicionalmente en la administración de anfotericina B desoxicolato, y parte de los malos resultados obtenidos en el tratamiento de esta infección se deben a la toxicidad de este fármaco. Afortunadamente, en el momento actual disponemos de nuevo fármacos más seguros y eficaces que la anfotericina B, lo que debería mejorar sustancialmente la supervivencia de los pacientes que desarrollan aspergilosis invasora. Sin embargo, cualquier intento de mejorar de manera significativa los resultados obtenidos en el tratamiento de esta entidad, pasa por la administración de éstos en fases precoces de la infección, mediante el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos o la administración empírica de los fármacos antifúngicos a pacientes con un riesgo elevado de padecer esta infección, o una combinación de ambas estrategias.

## Palabras clave

Aspergilosis, Nuevos tratamientos, Tratamiento combinado, Manifestaciones clínicas

## Invasive aspergillosis: clinical manifestations and treatment

## Summary

During the last decade the incidence of invasive aspergillosis has substantially grown due to the increasing use of powerful immunosuppressive drugs in more patients. Unfortunately, the associated mortality with this infection is still very high and has not decreased in recent years. Pulmonary aspergillosis is by far the most frequent clinical picture of this infection, followed by sinus, tracheo-bronchial and central nervous system disease. The degree of immunosuppression is the main factor influencing the evolution and dissemination of aspergillosis. Conventional amphotericin B has been the first-line therapy of invasive aspergillosis for the last 30 years, and most authors have long considered amphotericin B related toxicity as one of the main causes for the poor results obtained in the outcome of patients who developed this infection. Fortunately, in the last few years new safer and more effective drugs have been developed for the treatment of this entity. However, if we are really trying to substantially decrease invasive aspergillosis associated-mortality we should use these drugs earlier in the development of the infection, using new more sensitive diagnostic tests and/or a risk-based strategy which could identify patients at the highest risk to develop this infection.

## Key words

Aspergillosis, New treatments, Combined treatment, Clinical manifestations

**Dirección para correspondencia:**  
Dr. Carlos Lumbreras  
Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Doce de Octubre  
Avenida de Córdoba s/n  
28041 Madrid, España  
E-mail: clumbrerasb@medynet.com

Desde la primera descripción en humanos de la aspergilosis invasora en 1951, ésta infección se ha convertido en la primera causa de infección fúngica producida por hongos filamentosos, y la segunda, sólo tras la infección por *Candida*, de infección fúngica invasora [1]. Además, en las dos últimas décadas se ha producido un incremento sustancial de los casos de aspergilosis invasora como consecuencia de: 1) la aparición de la epidemia de sida, 2) el desarrollo de nuevos regímenes de tratamiento quimioterápico de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, 3) el incremento exponencial en muchos países del mundo, y especialmente en el nuestro, de los trasplantes de órganos, y 4) la utilización de fármacos inmunosupresores cada vez más potentes en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y de otras tan comunes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [2,3].

La década pasada ha contemplado el establecimiento con éxito, en los pacientes inmunodeprimidos, de medidas eficaces para la prevención de muchas infecciones bacterianas y víricas, y en menor medida de las infecciones por *Candida*, lo que dejado a las infecciones por hongos filamentosos, particularmente la aspergilosis invasora, como la única complicación infecciosa de esta población cuya incidencia no ha dejado de crecer. De hecho, algunas series han demostrado que la incidencia de aspergilosis invasora en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha triplicado en los años 1990, y que al contrario de lo que ocurre con la infección candidiásica, la incidencia de aspergilosis invasora en el receptor de un trasplante hepático ha aumentado en ese mismo período de tiempo [4,5]. Más aún, también en los últimos años la aspergilosis invasora ha surgido como una complicación no infrecuente en los enfermos con enfermedad pulmonar crónica tratados con glucocorticoides [6].

Además de la constatación del incremento de los casos de aspergilosis invasora, otros dos aspectos han hecho, en estos últimos años, de esta complicación infecciosa un reto para el clínico. El primero de ellos es la importante mortalidad asociada a esta infección (siempre por encima del 50% y, en algunos casos, rozando el 100%), poco acostumbrada en el caso de las complicaciones infecciosas, y que, además, no parece haberse modificado a la baja en los estudios más recientes. Como buen ejemplo de esta situación, Lin y cols. [7], en una revisión sistemática de la literatura publicada desde 1995, encontraron que la mortalidad de la aspergilosis invasora fue del 57%, cifra que se elevaba al 88% en los receptores de un trasplante de médula ósea o en los pacientes con aspergilosis diseminada o en los que existía infección del sistema nervioso central. Del mismo modo, Patterson y cols. [8] en un estudio retrospectivo llevado a cabo en varios centros de EE.UU., Europa y Canadá sobre las características clínicas y el pronóstico de la aspergilosis invasora realizado durante el año 1995, encontraron una respuesta favorable global al tratamiento antifúngico en sólo el 37% de los pacientes. Una causa importante para explicar el mal pronóstico de la aspergilosis invasora lo constituye la dificultad para establecer un diagnóstico de certeza de la misma. Un dato ilustrativo lo constituye la comparación entre dos series necrópsicas, la primera publicada por Young y cols. [9] en 1970, y la segunda por Groll y cols. [10] en 1996. En ambos trabajos, el 68% de los pacientes con aspergilosis invasora fueron diagnosticados en la autopsia y por tanto nunca recibieron tratamiento antifúngico.

El segundo aspecto que ha generado un creciente interés en la aspergilosis invasora es la aparición en un lapso de tiempo corto de nuevas alternativas terapéuticas

que han permitido engrosar un arsenal que durante décadas ha estado únicamente ocupado por la anfotericina B desoxicolato. La aparición de nuevos fármacos frente a la aspergilosis invasora, mucho más seguros y, probablemente más eficaces, permite observar el futuro de esta entidad con mayor optimismo.

En la presente revisión pretendemos revisar brevemente los aspectos clínicos de la aspergilosis invasora profundizando un poco más en los aspectos terapéuticos.

## Manifestaciones clínicas

Las puertas de entrada de *Aspergillus* en el ser humano incluyen el tracto respiratorio (árbol traqueobronquial y senos paranasales), piel gravemente dañada por traumatismos o heridas quirúrgicas, la córnea o el oído, lo que condiciona de forma importante el órgano afectado (Tabla 1) [11,12]. Por lo general, la infección se sitúa en la puerta de entrada y puede quedar localizada o diseminarse, bien por contigüidad, o bien por invasión vascular produciendo una enfermedad generalizada con afectación de más de un órgano.

**Tabla 1.** Clasificación de las formas clínicas de la aspergilosis invasora

- 1.- Aspergilosis relacionada con la presencia de un cuerpo extraño, cirugía o tejido dañado
  - Queratitis o endoftalmítis
  - Infección cutánea (aspergilosis del paciente quemado)
  - Infección del lecho quirúrgico (infección de la herida, endocarditis protésica etc..)
  - Infección asociada a un cuerpo extraño (infección de catéteres venosos)
- 2.- Aspergilosis del paciente inmunodeprimido
  - Aspergilosis cutánea primaria
  - Aspergilosis pulmonar
    - Invasora aguda
    - Crónica necrotizante
  - Aspergilosis de la vía aérea
    - Bronquial obstructiva
    - Traqueobronquitis invasora
    - Traqueobronquitis ulcerativa
    - Traqueobronquitis pseudomembranosa
  - Rinosinusitis
  - Aspergilosis cerebral
  - Aspergilosis diseminada

### *Aspergilosis pulmonar*

La presentación clínica de la aspergilosis invasora varía en función del tipo de paciente. Por desgracia, los pacientes más inmunodeficientes son los que tienen menos síntomas y en los que la progresión de la enfermedad es más rápida. Por el contrario, en los pacientes menos inmunodeficientes la presentación clínica es indolente y progresa lentamente. Se puede, por tanto, diferenciar la aspergilosis pulmonar desde el punto de vista clínico en dos grandes grupos: la aspergilosis invasora pulmonar aguda y la aspergilosis invasora pulmonar crónica. Es evidente que algunos pacientes pueden tener formas clínicas intermedias que comparten signos y síntomas de los dos tipos de aspergilosis pulmonar [13,14].

*Aspergilosis invasora pulmonar aguda.* Casi un tercio de los pacientes con aspergilosis invasora aguda pulmonar no tiene síntomas atribuibles a la infección en el momento de la presentación. En muchos de ellos, sobre todo en los pacientes con neutropenia grave, sólo la fiebre es el síntoma de presentación. Con la progresión de la

enfermedad los síntomas aparecen e incluyen tos, dolor torácico, hemoptisis (que puede ser masiva) y disnea [15]. La presentación en algunos casos puede ser tan brusca como para simular una embolia de pulmón, y en otros tan aparentemente atípica como en forma de neumotórax. La enfermedad pulmonar aspergilar puede adoptar dos patrones radiológicos diferentes: la forma focal o nodular, más frecuente en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido o que han sido tratados con glucocorticoides, y la forma difusa o bilateral, más común en los pacientes con neutropenia y una neoplasia hematológica (figuras 1 a 3). En el primer caso, la progresión de la enfermedad es más lenta y el pronóstico más favorable, siendo muy malo el pronóstico de la forma difusa y muy rápida la progresión de la enfermedad que evoluciona frecuentemente a formas diseminadas. La radiología convencional puede ser normal o mostrar datos de consolidación subsegmentaria inespecífica en fases precoces de la infección, y más tarde mostrar sombras nodulares, consolidaciones en forma de cuña con afectación pleural (verdaderos infartos pulmonares), nódulos cavitados de pared más o menos gruesa o infiltrados alveolares difusos con tendencia a coalescer [16,17].

La tomografía computarizada de alta definición ha demostrado ser más sensible y específica que la radiología convencional en el diagnóstico de la aspergilosis invasora pulmonar, y debe utilizarse ante la sospecha clínica de esta infección. La presencia del denominado “signo del halo” o de la “media luna” son signos radiológicos muy sugestivos de aspergilosis invasora pulmonar (aunque imágenes similares pueden aparecer en la infección por hongos filamentosos distintos de *Aspergillus*) y son la expresión de la hemorragia y la necrosis producidas por la invasión fúngica de los vasos sanguíneos del pulmón. En el momento actual, la realización precoz de la tomografía computarizada pulmonar debe formar parte del cuidado de los pacientes con riesgo de aspergilosis invasora [18].

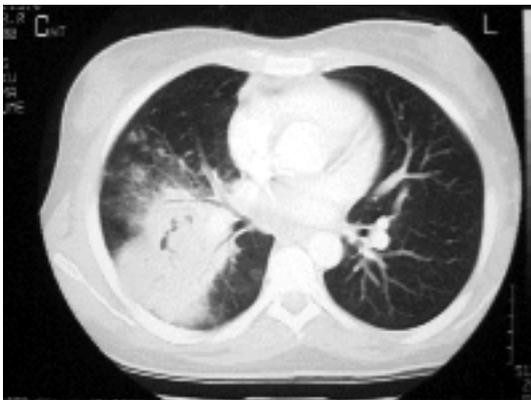


Figura 1. Imagen de aspergilosis pulmonar en una tomografía computarizada pulmonar, donde se visualiza una gran forma nodular producida por *Aspergillus fumigatus*.

**Aspergilosis invasora pulmonar crónica.** La aspergilosis invasora pulmonar crónica es una entidad menos frecuente que la forma aguda y aparece fundamentalmente en pacientes con sida, enfermedad granulomatosa crónica, alcoholismo o en pacientes con enfermedad crónica pulmonar que reciben tratamiento con glucocorticoides, pero también puede aparecer, más raramente, en pacientes sin inmunosupresión [19]. En esta forma clínica los síntomas

pulmonares son los predominantes, y éstos evolucionan durante semanas o meses, siendo la tos y la hemoptisis los síntomas más comunes. La fiebre, cuando está presente, es de bajo grado, y la extensión de la infección, si se produce, suele ser local hacia la pared torácica, el plexo braquial o la columna vertebral. La radiología simple suele mostrar una lesión redondeada con tendencia a cavitarse que puede ser difícil de diferenciar de la imagen del aspergiloma (que es una forma no invasora de enfermedad por *Aspergillus*) o de una neoplasia pulmonar.

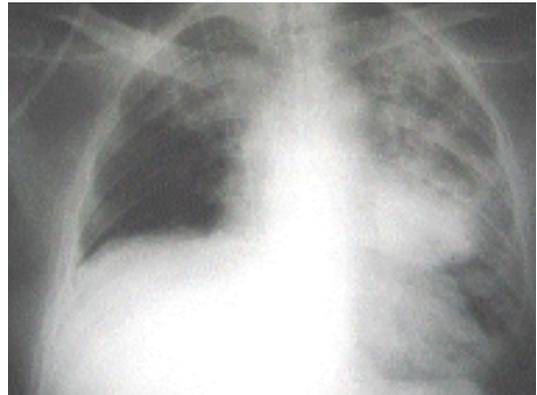


Figura 2. Neumonía bilateral por *Aspergillus* en un paciente con leucemia mieloide aguda.

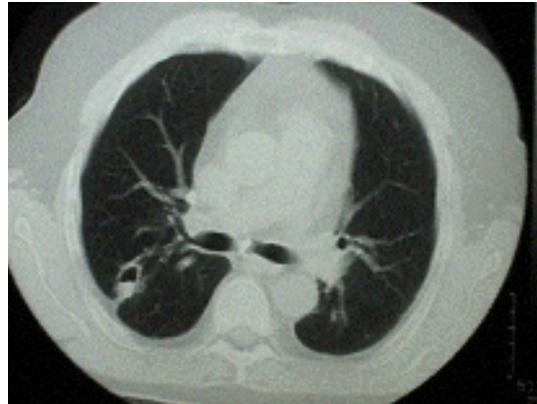


Figura 3. Pequeña lesión cavitada producida por *Aspergillus* en un receptor de un trasplante cardíaco.

### **Traqueobronquitis aspergilar**

La traqueobronquitis por *Aspergillus* es una enfermedad casi exclusiva de los pacientes con sida y de los receptores de un trasplante de pulmón, aunque también se ha descrito en personas inmunocompetentes [20]. El espectro de esta enfermedad depende del grado de inmunosupresión del paciente y se extiende desde formas inflamatorias leves hasta formas ulcerativas y producción de pseudomembranas. La mayor parte de los pacientes con traqueobronquitis aspergilar tiene síntomas, pero éstos suelen ser leves y muy similares a otras entidades clínicas, como el rechazo en el trasplante de pulmón. Estos síntomas son tos, fiebre, disnea, dolor torácico y hemoptisis.

En las formas pseudomembranosas, el estridor puede ser el síntoma dominante reflejando la ocupación de la luz de la vía aérea, que puede llevar a la insuficiencia respiratoria y la muerte del paciente.

En ausencia de tratamiento, los enfermos con traqueobronquitis por *Aspergillus* pueden morir por diseminación de la infección o rotura de la vía aérea pero, aunque se trata de una enfermedad grave, su pronóstico es mejor que el de la aspergilosis invasora aguda pulmonar.

La radiología de tórax suele ser normal en esta entidad y la tomografía computarizada pulmonar suele mostrar consolidaciones peribronquiales inespecíficas [21]. El diagnóstico se realiza mediante broncoscopia con biopsia y cultivo de las lesiones inflamatorias o ulcerativas del árbol traqueobronquial.

### ***Sinusitis invasora por Aspergillus***

La sinusitis invasora aspergilar, como la forma pulmonar de la infección, incluye dos formas clínicas distintas. La rinosinusitis aguda es una manifestación relativamente común en pacientes con neutropenia grave y receptores de un trasplante de médula ósea. La sinusitis invasora crónica ocurre en pacientes con grados leves de inmunosupresión e incluso en pacientes inmunocompetentes [22].

**Rinosinusitis aguda invasora.** Los síntomas de esta entidad son muy poco específicos y se confunden con los de la sinusitis bacteriana, e incluyen la fiebre, tos, epistaxis, descarga nasal, dolor en el seno, etc. La exploración es, asimismo, irrelevante, aunque ocasionalmente pueden verse en la nariz costras o ulceraciones que en pacientes severamente inmunodeprimidos obligan a descartar infección aspergilar. La infección sinusal puede presentarse aislada o de forma simultánea con aspergilosis invasora pulmonar, y en ausencia de tratamiento médico-quirúrgico puede extenderse tanto localmente como a través del torrente sanguíneo a otros órganos.

La radiología convencional de los senos es poco sensible y específica, pero tanto la tomografía computarizada como la resonancia nuclear magnética suelen mostrar opacidades y destrucción ósea. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en el tejido sinusal [23,24].

**Rinosinusitis crónica invasora.** La mayor parte de los pacientes con sinusitis aspergilar crónica no están gravemente inmunodeprimidos, aunque la mayoría son alcohólicos, diabéticos o tienen sida. Las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas, muy parecidas a las de la sinusitis crónica bacteriana o a las de la colonización aspergilar de los senos, y suelen evolucionar de forma lenta durante meses [25]. Cuando la infección progresa fuera del seno, la infección puede manifestarse por trastornos visuales, cefalea o signos neurológicos focales.

Los hallazgos radiológicos son similares a los de la sinusitis aguda con aparición de niveles y destrucción ósea.

### ***Aspergilosis cutánea***

La aspergilosis cutánea es una forma de infección que típicamente se presenta en pacientes con neutropenia severa en el lugar de inserción de un catéter venoso o alrededor de éste en la zona cubierta por el apósito, aunque también puede ocurrir en neonatos prematuros, grandes quemados, o en pacientes con sida. Más comúnmente, la afectación de la piel por *Aspergillus* es una manifestación

de una infección diseminada que ha podido pasar desapercibida [26,27].

La apariencia clínica de la aspergilosis cutánea es muy parecida al ectima gangrenoso causado por *Pseudomonas aeruginosa* u otras bacterias en pacientes gravemente neutropénicos, con formación de nódulos eritematosos que rápidamente se ulceran y necrosan [28].

### ***Aspergilosis cerebral***

La aspergilosis cerebral ocurre en el 10-20% de los pacientes con aspergilosis invasora, aunque raramente es el único órgano afectado. La presentación clínica y la progresión de la aspergilosis cerebral, como ocurre en las formas pulmonares o sinusales, varía mucho en función del grado de inmunosupresión del paciente. En los pacientes más inmunodeprimidos el cuadro es brusco y progresa en pocos días a la muerte del paciente y se caracteriza por alteración del nivel de conciencia y convulsiones. En pacientes menos inmunodeprimidos, la clínica predominante es la cefalea y los signos neurológicos focales [29,30].

La tomografía computarizada es la base del diagnóstico de la aspergilosis cerebral que habitualmente muestra una o varias lesiones redondeadas hipodensas con zonas de hemorragia y efecto masa (Figuras 4 y 5). En los pacientes menos inmunodeprimidos, por ejemplo en los receptores de un trasplante de órgano sólido, las lesiones tienden a ser únicas y verse rodeadas de edema en forma de anillo muy similar a la del absceso cerebral bacteriano o a la de la toxoplasmosis. De hecho, la aspergilosis es la primera causa infecciosa de lesión cerebral focal en el trasplante de órgano sólido y médula ósea y en el paciente con neutropenia grave [31,32]. Por supuesto, el diagnóstico definitivo requiere de biopsia y cultivo de la lesión.

### ***Aspergilosis diseminada***

En los estudios necrópsicos la mayor parte de los pacientes que mueren con aspergilosis invasora tienen enfermedad diseminada [33]. Sin embargo, durante la vida de los pacientes, la aspergilosis diseminada es a menudo sospechada pero pocas veces probada, excepto cuando aparece enfermedad cutánea o cerebral.

### ***Otras formas inusuales de aspergilosis invasora***

Existen otras muchas formas clínicas raras de aspergilosis invasora en las que no vamos a insistir, tales como laringitis, endoftalmítis, meningitis, endocarditis, osteomielítis etc...

### **Tratamiento de la aspergilosis invasora**

La mortalidad de la aspergilosis invasora sin tratamiento es prácticamente del 100%. Por desgracia, tal como se ha comentado al principio de este trabajo y a pesar del tratamiento antifúngico, hasta ahora las cifras de mortalidad asociadas a la aspergilosis invasora son muy elevadas, particularmente en ciertas poblaciones (pacientes trasplantados o con neoplasias hematológicas) o en ciertas formas clínicas, como la aspergilosis cerebral, en las que las posibilidades de curación del paciente apenas superan el 10%.



Figura 4. Absceso cerebral por *Aspergillus* en el seno de una infección diseminada en un paciente con leucemia aguda.

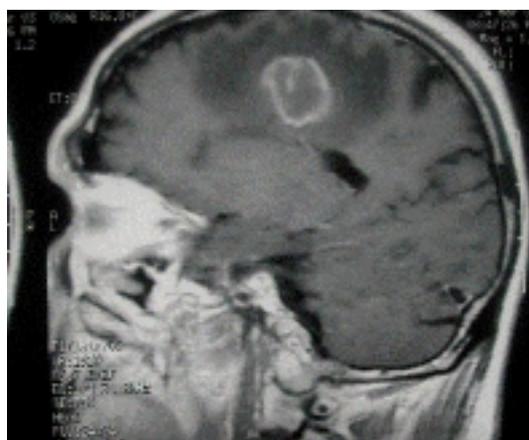


Figura 5. Imagen de resonancia magnética nuclear de un absceso cerebral por *Aspergillus*.

Varias son las causas que explican la persistencia de estas cifras tan elevadas de mortalidad de la aspergilosis invasora. La primera de ellas es, sin duda, la gravedad de la enfermedad de base de los pacientes que desarrollan una aspergilosis invasora. De hecho, varios estudios han asociado el control de la enfermedad subyacente del paciente, o una drástica disminución de la medicación inmunosupresora con una mayor probabilidad de curación de la infección fúngica [11,34].

Otro factor generalmente implicado para justificar la importante mortalidad entre los enfermos con aspergilosis invasora ha sido la escasez de fármacos antifúngicos eficaces y seguros. En efecto, hasta la década de los 1990, el único fármaco disponible para el tratamiento de la aspergilosis invasora era la anfotericina B desoxicolato, que es muy tóxica.

Un tercer factor a tener muy en cuenta a la hora de explicar la elevada mortalidad de la aspergilosis invasora es la dificultad para establecer un diagnóstico de certeza de la misma. Las causas que dificultan el diagnóstico "a tiempo" de la aspergilosis invasora son múltiples, y comienzan con la propia falta de especificidad de las manifestaciones clínicas de la misma, que no permiten diferenciarla de otras infecciones e incluso de enfermedades no infecciosas. Además, la situación general de los pacientes que la padecen, que presentan con frecuencia una atenuación de los signos y síntomas como consecuencia de su dificultad para ofrecer una adecuada respuesta inmune, y la dificultad para realizar en ellos de forma segura procedimientos invasores para la obtención de muestras clínicas representativas, son factores que entorpecen el diagnóstico de la infección fúngica invasora. Por último, es conveniente recordar la relativa insensibilidad de las técnicas tradicionales de cultivo para el diagnóstico de la infección fúngica invasora en muestras clínicas accesibles [35].

En ningún momento como ahora existen perspectivas de que el pronóstico de la aspergilosis invasora puede cambiar de manera sustancial. No sólo, como se analizará en profundidad en los siguientes párrafos, disponemos de nuevos antifúngicos, sino que se están produciendo importantes avances en el diagnóstico precoz de la aspergilosis (ver otros capítulos de esta monografía) que idealmente permitirían administrar los antifúngicos en fases más precoces de la infección donde las posibilidades de éxito son mayores.

### ***Experiencia en el tratamiento de la aspergilosis invasora con los diferentes fármacos antifúngicos***

En el presente trabajo, vamos a centrarnos en la experiencia publicada con los diferentes fármacos antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis invasora, más que a una revisión de las características individuales de los medicamentos antifúngicos. El lector puede encontrar varias revisiones recientes de los fármacos antifúngicos en diferentes publicaciones que tratan en profundidad el mecanismo de acción, la farmacocinética y los efectos secundarios de estos medicamentos [36-40].

**Anfotericina B desoxicolato.** La anfotericina B ha sido considerado, desde su aprobación en 1958 hasta prácticamente nuestros días, como el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora. Desde luego este lugar de privilegio no ha sido consecuencia de las virtudes de este fármaco, sino de la ausencia, hasta hace muy poco tiempo, de medicamentos alternativos [41].

La tolerancia de los pacientes con aspergilosis invasora a la anfotericina es el principal inconveniente de este fármaco que además de interaccionar con el ergosterol de la membrana fúngica, lo hace con el colesterol de las células humanas. Hasta el 80% de los pacientes que reciben anfotericina B desarrollan toxicidad relacionada con la infusión del fármaco o nefrotoxicidad [42]. El deterioro de la función renal es usualmente reversible, aunque los enfermos que reciben dosis muy elevadas pueden desarrollar insuficiencia renal permanente. Es importante hacer notar que los pacientes que desarrollan insuficiencia renal durante el tratamiento con anfotericina B de una infección fúngica invasora tienen un riesgo mucho mayor de fallecer que aquéllos que no desarrollan esta complicación, además de aumentar su estancia hospitalaria y el consumo de recursos [43].

La eficacia de la anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la aspergilosis invasora ha sido valorada, tradicionalmente, en ensayos abiertos y no comparativos que han incluido pacientes con formas clínicas muy variadas de aspergilosis invasora. Con estas limitaciones, Ostrovsky y cols. [41] han encontrado que el porcentaje medio de respuesta favorable en pacientes con aspergilosis invasora tratados con anfotericina B desoxicolato fue del 32% (24-40% para un intervalo de confianza del 95%). Muy recientemente, Herbrecht y cols. [44] han publicado un estudio comparativo de la eficacia de voriconazol frente a anfotericina B desoxicolato, en el que los

pacientes tratados con este último fármaco tuvieron una respuesta favorable en el 32% de los casos, y Bowden y cols. en un estudio comparativo con una formulación lipídica de anfotericina B del 35% (ver más adelante).

Es evidente, que esta escasa eficacia del tratamiento con anfotericina B desoxicolato es debida, en gran parte, a la imposibilidad de administrar dosis elevadas del fármaco por el desarrollo de efectos secundarios (sobre todo nefrotoxicidad), lo que permite que la infección progrese, provocando fallo terapéutico.

**Formulaciones lipídicas de anfotericina B.** Las formulaciones lipídicas de anfotericina B aparecieron en la década de los 1990 en un intento de disminuir la toxicidad del fármaco, lo que permitiría administrar dosis más elevadas e, idealmente, elevar la eficacia terapéutica [45,46].

Existen en España dos formulaciones lipídicas de anfotericina B comercializadas: anfotericina B en complejo lipídico y anfotericina B liposomal. La anfotericina B complejo lipídico es una formulación de anfotericina B asociada a lípidos compuesta por L- $\alpha$ -dimiristofosfatidilcolina, L- $\alpha$ -dimiristofosfatidilglicerol y anfotericina B. La anfotericina B liposomal se compone de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B, obteniéndose liposomas unilaminares de 55 a 75 nm de diámetro. Ambas formulaciones difieren de manera importante en aspectos farmacocinéticos que pueden ser importantes en el tratamiento de algunas formas clínicas de aspergilosis invasora.

Existen pocas dudas de que las formulaciones lipídicas de anfotericina B han demostrado ser más seguras que la anfotericina B desoxicolato, incluso cuando aquéllas se utilizan a dosis (3-10 mg/kg) sustancialmente mayores [47,48]. Esto no quiere decir que las formulaciones lipídicas de anfotericina B no tengan efectos secundarios, y con su utilización puede aparecer, también, insuficiencia renal, hepatotoxicidad, y escalofríos e hipotensión durante su administración.

En el único estudio que de manera adecuada ha comparado la seguridad de las dos formulaciones lipídicas de anfotericina B presentes en España, Wyngard y cols. [49] demostraron que la anfotericina liposomal era más segura, produciendo menos efectos relacionados con la infusión, y era menos nefrotóxica que la anfotericina B en complejo lipídico.

La gran cuestión pendiente con respecto a la valoración de las formulaciones lipídicas en el tratamiento de la aspergilosis invasora es si éstas son más eficaces que la anfotericina B desoxicolato. Desgraciadamente, no existe ningún estudio que haya comparado la eficacia de las formulaciones lipídicas existentes en España con la anfotericina B convencional en el tratamiento de la infección fúngica invasora, ni tampoco de las formulaciones lipídicas entre ellas. Únicamente, Bowden y cols. [50] compararon la eficacia de la anfotericina B en dispersión coloidal (formulación no disponible en España) con anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de aspergilosis invasora en pacientes hematológicos, encontrando una respuesta satisfactoria en el 35% de los casos en ambos brazos (Tabla 2).

La información, por tanto, disponible sobre la eficacia de las formulaciones lipídicas de anfotericina B está basada en estudios abiertos y no comparativos en los que se trataron enfermos con una amplia variedad de infecciones fúngicas y no sólo aspergilosis invasora. Con todas esas limitaciones, los ya citados Ostrovsky y cols. [41] han estimado que analizando los 279 casos de aspergilosis invasora publicados en la literatura y tratados con formulaciones lipídicas de anfotericina B, la eficacia global fue del 49% (43-55% para un intervalo de confianza del

**Tabla 2.** Estimación de la eficacia de las diferentes formulaciones de anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasora con la información extraída de los estudios abiertos. Modificado de Ostrovsky-Zeichner y cols. [41].

	Tratados	Respuesta favorable (%)	Intervalo confianza 95%
ABCL	163	75 (46%)	38-54
ABLip	84	51 (61%)	49-71
ABDC	133	42 (32%)	24-40

ABCL: Anfotericina B complejo lipídico, ABLip: Anfotericina B Liposomal, ABDC: Anfotericina B desoxicolato. IC: Intervalo de confianza

95%). Esta cifra global de eficacia fue del 34% [19-53] en los 32 casos tratados con anfotericina B en dispersión coloidal, del 46% [38-54] en los 163 pacientes tratados con anfotericina B complejo lipídico y del 61% [49-71] de los 84 pacientes tratados con anfotericina liposomal. Estas cifras son, en general, significativamente superiores a las obtenidas con un análisis similar entre los 133 pacientes tratados con anfotericina B convencional, en los que la eficacia, como ya se comentó, fue del 32%, pero debe tenerse en cuenta que se trata de estudios no comparativos y realizados en poblaciones muy heterogéneas.

Algunos autores, han demostrado que dosis muy elevadas (hasta 15 mg/kg/día) de anfotericina liposomal presentan un perfil de toxicidad comparable al de las dosis convencionales [47]. Además, diferentes estudios en modelos animales, y algunas experiencias anecdóticas en humanos sugieren que dosis más elevadas de este fármaco podrían elevar el porcentaje de curaciones en pacientes con aspergilosis invasora [48]. En el momento actual, se está llevando a cabo en España un estudio piloto para evaluar la eficacia de dosis de 10 mg/kg/día de anfotericina B liposomal en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis invasora.

Es evidente que un ensayo clínico randomizado que comparara la anfotericina B desoxicolato con cada una de las dos formulaciones lipídicas, e idealmente de estas dos entre ellas, sería la única manera racional de aclarar si, además de más seguras, las formulaciones lipídicas de anfotericina B son más eficaces que la anfotericina B convencional en el tratamiento de la aspergilosis invasora, y si, como parece, pudieran existir diferencias entre ellas.

En el momento actual se investigan activamente nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina B, y nuevos vehículos que recubran el fármaco en un intento de incrementar su eficacia terapéutica y reducir su toxicidad. Entre las más prometedoras destaca la unión de la anfotericina B liposomal a un derivado del polietilenglicol, que incrementa mucho los niveles séricos del fármaco, y la fabricación de hidrosomas de anfotericina B [51,52].

La administración de anfotericina B convencional o liposomal en forma de aerosol, se ha realizado fundamentalmente como una forma segura de hacer profilaxis frente a la aspergilosis invasora en pacientes con elevado riesgo de desarrollarla, tales como los receptores de un trasplante de médula ósea o de pulmón. La experiencia de esta forma de administración de la anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasora es anecdótica [53,54].

Asimismo, es anecdótica, aunque favorable, la experiencia de administración directa, mediante punción controlada con tomografía computarizada, de anfotericina B en el parénquima pulmonar en pacientes con aspergilosis invasora [55].

**Itraconazol.** Itraconazol es un derivado triazólico activo por vía oral, introducido en el tratamiento de la

aspergilosis invasora en 1992 con unas propiedades farmacocinéticas mucho menos favorables que las del fluconazol o el voriconazol [56]. Itraconazol está disponible actualmente en forma de cápsulas y en solución oral, que usa como excipiente ciclodextrina para favorecer su absorción. En este momento no existe en el mercado español, pero sí en algunos otros países, una presentación de itraconazol para su administración parenteral.

No existen estudios aleatorizados que hayan comparado la eficacia de itraconazol con la de anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasora. Sin embargo, sí existen estudios no comparativos en pacientes con formas clínicas diversas de aspergilosis invasora tratados con itraconazol. En los dos más importantes se incluyeron 202 pacientes, obteniéndose una respuesta favorable (completa o parcial) en el 39 y 63% de los pacientes respectivamente [57,58]. Más recientemente, Caillot y cols. [59] han evaluado la utilidad de itraconazol intravenoso seguido de itraconazol oral (en cápsulas) en el tratamiento de la aspergilosis invasora, obteniendo una respuesta favorable en el 48% de los casos. Por otro lado, itraconazol se ha utilizado frecuentemente, y durante períodos prolongados de tiempo como tratamiento de “consolidación” de los pacientes con aspergilosis invasora tras el tratamiento inicial con anfotericina B, pero esta experiencia raramente ha sido analizada con rigor.

Es evidente que uno de los inconvenientes con los que se ha contado para que itraconazol se haya convertido en un fármaco de primera línea para el tratamiento de la aspergilosis invasora, ha sido lo errático de su farmacocinética cuando se administra por vía oral y la ausencia de una formulación para la administración parenteral. Hay que recordar que un porcentaje importante de pacientes con aspergilosis invasora están en situación crítica y sólo la vía intravenosa está disponible para administrar fármacos con eficacia. La aparición, tanto de la solución oral como la formulación parenteral de itraconazol, deberían ayudar a situar de nuevo a este fármaco en el tratamiento de la aspergilosis invasora.

**Voriconazol.** Voriconazol es el último antifúngico azólico que se ha incorporado al mercado y combina una excelente actividad frente a *Aspergillus*, una biodisponibilidad oral excelente con una formulación que también permite la administración parenteral.

La eficacia de voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasora ha sido evaluada en dos estudios diferentes. En el primero de ellos, Denning y cols. [60] realizaron un estudio abierto y no comparativo sobre la eficacia de voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis, bien como tratamiento de primera línea o bien tras el fracaso de otro fármaco antifúngico. En ese estudio, voriconazol obtuvo una respuesta favorable (completa o parcial) en el 59% de los casos cuando se administró como tratamiento inicial, y del 38% en los pacientes que habían fracasado con otro tratamiento antifúngico.

Más recientemente, Herbrecht y cols. [44] han comparado en un ensayo aleatorizado la eficacia de voriconazol frente a anfotericina B desoxicolato seguida de otro antifúngico (formulaciones lipídicas o itraconazol) en 277 pacientes con aspergilosis invasora. A las doce semanas de iniciarse el tratamiento antifúngico se obtuvo una respuesta favorable en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol frente a solo el 32% de los que recibieron anfotericina B, siendo la primera vez que un fármaco antifúngico demuestra, no sólo ser más eficaz que la anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasora, sino que su utilización redujo significativamente la mortalidad en los pacientes que lo recibieron (71% vs. 58%).

Tras este último estudio, muchos autores consideran que voriconazol es el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora. Sería muy deseable que un estudio de similares características, comparara la eficacia de voriconazol y las formulaciones lipídicas de anfotericina B en esta indicación.

**Posaconazol.** Posaconazol es un triazol íntimamente relacionado con itraconazol, con mayor actividad *in vitro* frente a *Aspergillus* que voriconazol e itraconazol y que, de momento, sólo está disponible para su uso clínico en forma oral [61].

En los modelos animales, posaconazol ha demostrado ser más eficaz que itraconazol, y en algún caso a anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasora. Los estudios clínicos con este fármaco se encuentran en sus fases iniciales, aunque ha demostrado ya ser un fármaco bien tolerado [62].

**Ravuconazol.** Ravuconazol es un triazol estructuralmente relacionado con fluconazol y voriconazol, con los que comparte una excelente absorción cuando se administra por vía oral. El fármaco es muy bien tolerado, y no parece metabolizarse por la vía del citocromo P-450, siendo su actividad *in vitro* similar a la de itraconazol y voriconazol, y sólo ligeramente inferior a la de posaconazol [63].

Los estudios realizados en modelos animales han confirmado la eficacia de ravuconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasora, que es en algún caso superior a la de itraconazol y anfotericina B [64].

La fase clínica de desarrollo de este fármaco antifúngico está en sus fases preliminares.

**Caspofungina.** Caspofungina es un lipopéptido cíclico semisintético, de administración parenteral exclusiva que es el primer representante de una nueva familia de antifúngicos denominados equinocandinas que se caracterizan por actuar en una diana fúngica, la pared del hongo, distinta de la del resto de los antifúngicos disponibles [50].

La experiencia existente con caspofungina en el tratamiento de pacientes con aspergilosis invasora se concreta en los pacientes con aspergilosis “refractaria” al tratamiento antifúngico convencional (generalmente anfotericina B) o que desarrollaron toxicidad grave con el mismo. En esos pacientes seleccionados, en los que la probabilidad de respuesta favorable es incluso menor que en los pacientes en los que el tratamiento antifúngico se administra como primera intención, Raad y cols. [65] han demostrado que caspofungina era capaz de producir una respuesta completa o parcial en el 45% de los 90 pacientes tratados, y que este porcentaje era superior al de un grupo control contemporáneo rigurosamente elegido por un grupo de investigadores independientes [66].

### Combinación de fármacos antifúngicos

La posibilidad de combinar varios fármacos antifúngicos en un intento de mejorar los mediocres resultados obtenidos en el tratamiento de la aspergilosis invasora es, sin duda, una idea atractiva que, sin embargo, ha recibido poca atención en la literatura médica hasta los últimos años. Tradicionalmente, la combinación de antifúngicos ha estado limitada por la ausencia de fármacos, la dificultad para realizar estudios clínicos en pacientes con aspergilosis invasora, y por el temor de que la combinación de algunos de ellos (polienos y azoles) al actuar sobre la misma diana en la célula fúngica pudieran resultar en peores resultados para los pacientes.

**Tabla 3.** Resumen de los principales estudios sobre la eficacia de los azoles y equinocandinas en el tratamiento de la aspergilosis invasora.

Referencia <sup>1</sup> /Fármaco	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Eficacia (RC+RP) (%)
[57]/Itraconazol	Abierto, no comparativo	76	39%
[58]/Itraconazol	Uso compasivo	125	63%
[60]/Voriconazol	Uso compasivo	116	38-59% <sup>2</sup>
[44]/Voriconazol	Comparativo con ABDC	144 vs. 133	53% vs. 32%
[65]/Caspofungina	Abierto, no comparativo	54	41%
[66]/Caspofungina	Comparativo con control histórico	63 vs. 214	45% vs. 18%

<sup>1</sup>Referencia bibliográfica; <sup>2</sup>la respuesta fue del 59% cuando se administró como tratamiento inicial, y del 38% cuando se administró tras el fracaso de otro tratamiento antifúngico; RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; ABDC: Anfotericina B desoxicolato

Steinbach y cols. [67] han revisado recientemente, y de manera exhaustiva, la experiencia publicada en la literatura sobre la combinación de antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis invasora. Dejando a un lado los estudios *in vitro* o en modelos animales, los estudios clínicos se han focalizado hasta muy recientemente en la eficacia de la combinación de anfotericina B con 5-fluorocitosina o rifampicina. Con las enormes limitaciones metodológicas que la mayor parte de estos estudios presentan, Denning y cols. [68] en 1998 revisaron 63 pacientes con aspergilosis invasora que fueron tratados con anfotericina B y fluorocitosina durante más de dos semanas, obteniéndose una respuesta satisfactoria en el 63% de los casos. Hay que señalar, sin embargo, que cuando se incluían en el análisis los pacientes que habían recibido menos de dos semanas de tratamiento los resultados eran mucho más pobres. Del mismo modo, Polak y cols. [69] comunicaron, también, cifras de evolución favorable superiores en pacientes con aspergilosis invasora tratados con anfotericina B y fluorocitosina (60%) o con rifampicina (53%) que con anfotericina B en monoterapia (46%)

La reciente aparición de nuevos fármacos antifúngicos, sobre todo, la de aquellos (equinocandinas) con una diana en la célula fúngica distinta de la membrana celular, han estimulado en los últimos años el interés por la combinación de antifúngicos [70-78]. De hecho, la abrumadora mayoría de los estudios *in vitro*, y los modelos animales han demostrado que tanto caspofungina como micafungina en combinación tanto con anfotericina B como con azoles presentan sinergismo o al menos efecto aditivo frente a *Aspergillus*. No es extraño, por tanto, que muchos investigadores y no pocos clínicos se hayan volcado en la combinación de los nuevos antifúngicos esperanzados en reducir la enorme mortalidad de la aspergilosis invasora, sobre todo en sus formas diseminadas, con afectación cerebral o cuando afectan a determinadas poblaciones. Es evidente, que la combinación de antifúngicos debería, idealmente, ser sometida a ensayos clínicos controlados, sin embargo, es difícil que en un futuro cercano se consiga obtener de dichos ensayos información útil y extrapolable a la práctica clínica diaria.

### Estrategias inmunomoduladoras en el tratamiento de la aspergilosis invasora

Es evidente, que el estado inmunológico es clave en el desarrollo de la aspergilosis invasora. Nuestro sistema inmune tiene dos barreras frente a la aspergilosis invasora; la primera es el macrófago alveolar que son responsables de la eliminación del pulmón de los conidios inhalados, la segunda son los neutrófilos que se encargan

de eliminar las hifas de los *Aspergillus* que han escapado al control de los macrófagos alveolares. La posibilidad de manipular la respuesta inmune como complemento del tratamiento antifúngico ha sido una posibilidad atractiva desde los tiempos en que se empleaban las transfusiones de granulocitos en pacientes neutropénicos.

Los estudios experimentales han demostrado que el factor estimulante de los macrófagos y granulocitos (GM-CSF), el interferon gamma y los anticuerpos frente a la interleukina 10 son capaces de mejorar la función de los macrófagos y los granulocitos frente a *Aspergillus* [79,80]. Desafortunadamente, la traslación de estos resultados desde el laboratorio a la práctica clínica está en fase muy preliminar, por lo que no es posible opinar sobre si la adición de inmunomoduladores a los fármacos antifúngicos podrá mejorar los resultados del tratamiento de la aspergilosis invasora.

### Recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis invasora en al año 2003

La rapidez con que en los últimos cinco años se están produciendo cambios en el campo de la terapia antifúngica, hace recomendable ser muy prudente a la hora de hacer recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasora. De hecho, existe un amplio consenso de que las últimas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publicadas en el año 2000 para el tratamiento de la aspergilosis invasora son, en el momento actual, claramente obsoletas [81].

El grupo de estudio de la infección fúngica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Micomed-SEIMC) ha elaborado recientemente unas recomendaciones para el tratamiento de la candidiasis y aspergilosis invasora. Las conclusiones finales se encuentran en fase de borrador y a punto de ser publicadas en la revista oficial de la SEIMC, sin embargo con esas limitaciones, las referidas a la aspergilosis invasora se resumen en la tabla 4.

Es evidente que, como pasa en muchos ámbitos del tratamiento de la infección fúngica invasora, el grado de evidencia de muchas de las recomendaciones es pobre, por lo que muchos lectores pueden estar en desacuerdo con alguna/s de ellas, pero nos parece que pueden ser un muy buen punto de partida para establecer consensos lo más amplios posibles en un tema donde la evidencia científica es escasa y difícil de conseguir [42].

**Tabla 4.** Recomendaciones del Grupo de Estudio de la Infección Fúngica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (MICOMED-SEIMC) para el tratamiento de la aspergilosis invasora.

Tipo de situación clínica	Tratamiento propuesto
Aspergilosis invasora	<i>Tratamiento inicial</i> ABLip 5 mg/kg qd ó ABCL 5 mg/kg Voriconazol 6 mg/Kg/12h un día y seguir 4 mg/Kg/12h  <i>Tratamiento mantenimiento</i> Itraconazol 10 mg/kg O qd Voriconazol oral 400 mg/d
Enfermedad diseminada o pulmonar con insuficiencia respiratoria	Voriconazol 6 mg/Kg/12h un día y seguir 4 mg/Kg/ 12h ABLip 5 mg/Kg/d ó ABCL 5 mg/kg + Caspofungina (70 mg/d y después 50 mg/d) Voriconazol + Caspofungina ABLip 7,5-10 mg/Kg/d
Fracaso terapéutico (progresión tras una semana o estabilidad al mes de tratamiento)	Caspofungina (70 mg/d y después 50 mg/d) Voriconazol + Caspofungina ABLip 5 mg/Kg/d ó ABCL 5 mg/kg + Caspofungina (70 mg/d y después 50 mg/d) ABLip 7,5-10 mg/Kg/d

ABCL= Anfotericina B complejo lipídico, ABLip= Anfotericina B Liposomal

## Bibliografía

- Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 310-350.
- Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. Clin Infect Dis 2000; 31: 1524-1528.
- Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. J Infect 1998; 37: 173-180.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mold infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
- Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. Transplantation 2002; 73: 63-67.
- Conesa D, Rello J, Valles J, Mariscal D, Ferreres JC. Invasive aspergillosis: a life-threatening complication of short-term steroid treatment. Ann Pharmacother 1995; 29: 1235-1237.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis. 2001; 32: 358-366.
- Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 250-260.
- Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. Medicine (Baltimore) 1970; 49: 147-173.
- Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 1996; 33: 23-32.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Inf Dis 1998; 26: 781-788.
- Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 875-894.
- Degregorio MW, Lee WMF, Linkera CA, Jacobs RA, Curt AR. Fungal infections in patients with acute leukemia. Am J Med 1982; 73: 543-548.
- Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, Snover DC, Simmons RL, Na-invararian JS. Aspergillosis in 25 renal transplant patients. Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. Ann Surg 1983; 198: 622-629.
- Abelda SM, Talbot H, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. Influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 115-120.
- Pagano L, Ricci P, Nosari A, et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated 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: 500-505.
- Orr DP, Myerowitz RL, Dubois PJ. Pathoradiologic correlation of invasive pulmonary aspergillosis in the compromised host. Cancer 1978; 41: 2028-2039.
- 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: 253-259.
- Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin Infect Dis. 2003; 37 (Suppl 3): S265-S280.
- Tait RC, O'Driscoll BR, Denning DW. Unilateral wheeze due to pseudo-membranous *Aspergillus* tracheobronchitis in the immunocompromised patient. Thorax 1993; 48: 1285-1287.
- Logan PM, Primack SL, Miller RR, Muller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. Radiology 1994; 193: 383-388.
- Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH. Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature. Clin Infect Dis 1997; 24: 1178-1184.
- Jahrsdoerfer RA, Ejercito VS, Johns MME, Cantrell RW, Sydnor JB. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. Am J Otolaryngol 1979; 1: 6-14.

24. Stammberger H, Jakse R, Beaufort F. Aspergillosis of the paranasal sinuses: X-ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 251-256.
25. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 231-247.
26. Allo M, Miller J, Townsend T, Tan C. Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *N Engl J Med* 1987; 317:1105-1108.
27. Khardori N, Hayat S, Rolston K, Bodey GP. Cutaneous *Rhizopus* and *Aspergillus* infections in five patients with cancer. *Arch Dermatol* 1989; 125: 952-956.
28. Grossman ME, Ellen MD, Fithian C, et al. Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 313-318.
29. Beal MF, O'Carroll CP, Kleinman GM, Grossman RI. Aspergillosis of the nervous system. *Neurology* 1982; 32: 473-479.
30. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol* 1985; 18:574-582.
31. Martinez AJ, Ahdab-Barmada M. The neuropathology of liver transplantation: comparison of main complications in children and adults. *Mod Pathol* 1993; 6: 25-32.
32. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 402-408.
33. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 413-437.
34. Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia flucanazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994; 73: 2099-2106.
35. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1824-1833.
36. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1205-1225.
37. Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 78-100.
38. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-637.
39. Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 90-98.
40. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 366-380.
41. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-425.
42. Rex JH, Walsh TJ, Nettleman M, et al. Need for alternative trial designs and evaluation strategies for therapeutic studies of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 95-106.
43. 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: 686-693.
44. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
45. Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): a comparative review. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 583-592.
46. Fielding RM, Smith PC, Wang LH, Porter J, Guo LS. Comparative pharmacokinetics of amphotericin B after administration of a novel colloidal delivery system, ABCD, and a conventional formulation to rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1208-1213.
47. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45: 3487-3496.
48. Gavalda J, López P, Martin M, Gomis X, Ramirez JL, Pahissa A. High loading doses of liposomal amphotericin B (L-Ab) in the treatment of experimental pulmonary aspergillosis. Program and Abstracts in 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego) [Abstract. M-189]. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002.
49. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-1163.
50. 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: 359-366.
51. Saxena S, Khan JA, Ghosh PC. Toxicity and therapeutic efficacy of amphotericin B delivered through cholesterol hemisuccinate vesicles in the treatment of experimental murine aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 635-642.
52. Clemons KV, Ranney DF, Stevens DA. A novel heparin-coated hydrophilic preparation of amphotericin B hydrosomes. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 480-487.
53. Roth C, Gebhart J, Just-Neubling G, von Eisenhart-Rothe B, Beinbauer-Reeb I. Characterization of amphotericin B aerosols for inhalation treatment of pulmonary aspergillosis. *Infection* 1996; 24: 354-360.
54. Dal Conte I, Riva G, Obert R, et al. Tracheobronchial aspergillosis in a patient with AIDS treated with aerosolized amphotericin B combined with itraconazole. *Mycoses* 1996; 39: 371-374.
55. Veltri A, Anselmetti GC, Bartoli G, et al. Percutaneous treatment with amphotericin B of mycotic lung lesions from invasive aspergillosis: results in 10 immunocompromised patients. *Eur Radiol* 2000; 10: 1939-1944.
56. Van Cutsem J, Van Gerven F, Van de Ven MA, Borgers M, Janssen PAJ. Itraconazole, a new triazole that is orally active against *Aspergillus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 527-534.
57. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-144.
58. 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: 1857-1862.
59. 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.
60. 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: 563-571.
61. Hayette MP, Amadore A, Seidel L, et al. Comparative *in vitro* activity of amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole against *Aspergillus fumigatus* [abstract J-819]. Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). Washington DC, American Society Microbiology, 2001.
62. Petraitiene R, Petraitis 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: 857-869.
63. Arian S, Rex JH. Ravuconazole EisaI/Bristol-Meyers Squibb. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 555-561.
64. Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K. Efficacy of ER-30346, a novel oral triazole antifungal agent, in experimental models of aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2243-2247.
65. Raad I, Maartens J, Sable CA, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory or intolerant (I) to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations (lipid AMB) or azoles. [Abstract 1103]. Program and Abstracts for the fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). American Society for Microbiology. Washington DC, 2000.
66. Hiemenz J. Caspofungin as salvage therapy of invasive aspergillosis. A case-control study [Resumen B-21]. Focus of Fungal Infections. Phoenix, Arizona, 2002.
67. 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-S224.
68. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147-1200.
69. Polak A. Combination therapy with antifungal drugs. *Mycoses* 1988; 31: 45-53.
70. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero G, Kantarjian, Raad II. Efficacy and toxicity of the Caspofungin/Liposomal Amphotericin B (CAS/LipoAMB). Combination in documented or possible invasive aspergillosis (IA) in patients (pts) with hematologic malignancies. Program and Abstracts in 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemother (San Diego) [Abstract. M-1820]. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002.
71. Thiebaut A, Antal D, Breyse MC, Pivot C. Refractory invasive fungal infections in patients (pts) with hematologic malignancies: combination of new antifungal agents (Voriconazole or Caspofungin) with amphotericin B. Program and Abstracts in 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego) [Abstract. M-1820]. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002.

72. Gentina T, Botton S, Alfandari S, *et al.* Combination antifungals for treatment of pulmonary invasive aspergillosis (IA) refractory to amphotericin B (AmB) in leukaemia patients. Program and Abstracts in 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrob Agents Chemother (San Diego) [Abstract. M-1820]. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002.
73. Perea S, Gonzalez G, Forthergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. *In vitro* interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. Antimicrobial Agents Chemother 2002; 46: 3039-3041.
74. Arikian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex J. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2564-2568.
75. Lum LR, Turco TF, Leone J. Combination therapy with caspofungin and amphotericin B lipid complex. Am J Health Syst Pharm 2002; 59: 80-81.
76. Mosquera J, Sharp A, Moore CB, Warn PA, Denning DW. *In vitro* interaction of terbinafine with itraconazole, fluconazole, amphotericin B and 5-flucytosine against *Aspergillus* spp. Abstract of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago) [Abstract J-124]. Washington DC, American Society for Microbiology, 2001.
77. Petraitiene R, Petraitis V, Sarafandi A, *et al.* Synergistic activity between ravuconazole and echinocandin micafungin in treatment of experimental pulmonary aspergillosis. Program and Abstracts in 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrob Agents Chemother (San Diego) [Abstract. M-857]. Washington DC, American Society for Microbiology, 2002.
78. 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; 2564-2568.
79. Berenguer J, Allende MC, Lee JW, *et al.* Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1079-1086.
80. Casadevall A, Pirofski LA. Adjunctive immune therapy for fungal infections. Clin Infect Dis 2001; 33: 1048-1056.
81. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, *et al.* Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709.