UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



GOBIERNO REGIONAL CAJAMARCA
DEPARTAMENTO DE AREA CRITICA Y EMERGENCIA
HOSPITAL REGIONAL CAJAMARCA

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CAJAMARCA
OFICINA GESTIÓN DE LA CALIDAD
VB

CAJAMARCA 2024

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE "ASPERGILOSIS INVASIVA"

I. FINALIDAD.

Uniformizar el método diagnóstico, manejo y referencia de los pacientes con Aspergilosis Invasiva atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

II. OBJETIVO.

Establecer los pasos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con aspergilosis invasiva atendidos en el servicio de Medicina del Hospital Regional Docente de Cajamarca, con el fin de contribuir a reducir la morbilidad, mortalidad, mejorar la capacidad funcional y calidad de vida de dichos pacientes.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

La presente guía es de aplicación obligatoria para todo el personal profesional médico que labora en el Servicio de Medicina del Departamento de especialidades médicas del Hospital Nacional Regional Docente de Cajamarca. Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con aspergilosis invasiva.

Población objetivo: La guía va dirigida a población pediátrica, jóvenes, adultos y adultos mayores. Ya que la enfermedad es de carácter inmuno dependiente.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de aspergilosis.

IV.1. NOMBRE Y CÓDIGO

- **B44.0: ASPERGILLOSIS INVASIVA**

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

V.1. DEFINICIÓN

La especie Aspergillus continúa siendo una causa importante de infección potencialmente mortal en pacientes inmunocomprometidos. Esta población de riesgo está compuesta por pacientes con neutropenia prolongada, trasplante alogénico de células madre quimatopoyéticas (TCMH), trasplante de órganos sólidos (TOS), inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas, uso de corticosteroides y otros. Las 3 formas principales de aspergilosis son: aspergilosis invasiva (IA); formas crónicas (y

saprofíticas) de aspergilosis; y formas alérgicas de aspergilosis. Dada la importancia clínica de la IA, se pone énfasis en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las diferentes formas de IA, incluida la aspergilosis pulmonar invasiva (IPA), la sinusitis por Aspergillus, la aspergilosis diseminada y varios tipos de IA de un solo órgano. (1)

V.2. ETIOLOGÍA

Las especies de Aspergillus son ubicuas, pero la aspergilosis invasiva ocurre principalmente en huéspedes inmunodeprimidos. La neutropenia y el uso de glucocorticoides son los factores predisponentes más comunes, pero otros factores de riesgo incluyen el trasplante de células hematopoyéticas, siendo esta una causa de muerte importante. Entre otras causas como el trasplante de órganos sólidos (en particular el trasplante de pulmón), el uso de agentes biológicos, enfermedades pulmonares y enfermedades críticas. La especie infectante más común es el complejo *Aspergillus fumigatus,* pero otros complejos de especies que son causas comunes de enfermedad incluyen *A. flavus*, *A. terreus*, y *A. níger*. Especies menos comunes, como *A. nidulans*, *A. calidoustus*, *A. lentulus* < a i=18>, y muchos otros, se ha informado que causan infección en pacientes altamente inmunodeprimidos. Muchas de estas formas inusuales o "crípticas". (2)

V.3. FISIOPATOLOGÍA (3,4)

Los conidios inhalados se encuentran con las defensas innatas proporcionadas por los fagocitos residentes, específicamente las células epiteliales de las vías respiratorias y los macrófagos alveolares. Poco se sabe sobre la contribución de las células epiteliales en la eliminación de los conidios. Se sabe relativamente más sobre los macrófagos, que contribuyen tanto a la eliminación de los conidios como a la producción de inflamación secundaria. Estas células secretan mediadores inflamatorios después del reconocimiento de componentes clave de la pared celular (p. ej., beta-D-glucano) expuestos después de la germinación de conidios en formas de hifas. Estos mediadores dan lugar al reclutamiento de neutrófilos y a la activación de la inmunidad celular, que son importantes para eliminar las formas microbianas potencialmente invasivas (hifas) y determinar el alcance y la naturaleza de la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, los riesgos de enfermedad y el tipo de enfermedad que ocurre son el resultado combinado de múltiples funciones celulares que afectan los eventos proximales en la eliminación de conidios, la producción de inflamación y la eliminación de formas invasivas.

Los factores microbianos que afectan el potencial de enfermedad incluyen toxinas, proteasas y metabolitos secundarios que ejercen múltiples efectos sobre la defensa pulmonar y sistémica local del huésped. Estos incluyen productos celulares que:

- Inhibe la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa de los fagocitos, un componente clave en la defensa del huésped contra los hongos filamentosos
- Inhibe la fagocitosis y la muerte de los macrófagos
- Suprimir las respuestas funcionales de las células T

Desde el punto de vista histopatológico, la aspergilosis invasiva se caracteriza por la progresión de la infección a través de los planos tisulares. Una característica distintiva de la infección es la invasión vascular con el consiguiente infarto y necrosis tisular. Presumiblemente, los componentes de la superficie celular fúngica se unen a los componentes de la pared de los vasos, incluida la membrana basal, la matriz extracelular y los constituyentes celulares, y pueden causar isquemia e infarto de estructuras distales a las arterias invadidas.

V.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS (5,6)

Clasificación: en el pasado, los micólogos utilizaban características fenotípicas para identificar los organismos *Aspergillus* a nivel de especie; sin embargo, algunas especies no se distinguen en función de la tipificación fenotípica. El uso de métodos moleculares ha ampliado el número de especies reconocidas y ha aumentado nuestro conocimiento de la patogenicidad del organismo y otras características .

Dada la complejidad del esquema de clasificación y la falta de tipificación molecular rutinaria, se ha sugerido que los aislados se denominen miembros de un "complejo de especies".

Prevalencia de especies: la mayoría de las infecciones invasivas son causadas por miembros del complejo de especies de *A. fumigatus.* En un informe de 218 infecciones en 24 centros de trasplante en los Estados Unidos, el 67 por ciento fueron causadas por miembros del complejo A. *fumigatus*, seguido por A. *flavus* (13 por ciento), A. *niger* (9 por ciento) y *A. terreus* (7 por ciento). Estos datos contrastan con los datos epidemiológicos de una década antes, cuando la gran mayoría de los casos (90 por ciento) eran secundarios a especies de *A. fumigatus*, lo que probablemente refleja cambios en la epidemiología microbiana, diferencias basadas en el centro y/o cambios en los métodos de tipificación.

V.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS (3)

Las afecciones subyacentes que comprometen las respuestas inmunitarias pulmonares y sistémicas a las especies de *Aspergillus* inhaladas sirven como factores de riesgo para la enfermedad invasiva.

Los factores de riesgo clásicos incluyen:

- Neutropenia grave y prolongada
- Recepción de altas dosis de glucocorticoides
- Otros fármacos o afecciones que conducen a un deterioro crónico de las respuestas inmunitarias celulares (p. ej., regímenes inmunosupresores administrados para tratar enfermedades autoinmunitarias y para prevenir el rechazo de órganos, SIDA)

El uso de ciertos agentes biológicos (p. ej., inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton [ibrutinib], inhibidores de la quinasa de moléculas pequeñas) también aumenta la aspergilosis invasiva. Otros agentes como el venetoclax, un inhibidor de la leucemia/linfoma-2 de células B utilizado en neoplasias malignas hematológicas, pueden aumentar el riesgo de aspergilosis invasiva, aunque el venetoclax se utiliza a menudo en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como el rituximab, por lo que el riesgo individual no está claro. Un gran número de agentes novedosos que afectan a numerosas vías inmunológicas son ampliamente utilizados. Muchos de estos agentes tienen riesgos teóricos de aspergilosis invasiva, que deben considerarse en pacientes evaluados para aspergilosis invasiva.

Los factores de riesgo específicos en ciertos pacientes inmunodeprimidos incluyen:

- En los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), los riesgos son diferentes al principio y al final después de recibir las células madre. La enfermedad subyacente, la neutropenia persistente y los tipos de células madre y el acondicionamiento afectan los riesgos poco después del trasplante. Los factores de riesgo adicionales durante este último período incluyen la enfermedad de injerto contra huésped (y las terapias que la acompañan) y la infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV). Las variables inmunológicas que se correlacionan con el riesgo incluyen la producción alterada de especies reactivas de oxígeno y defectos cualitativos y cuantitativos en las células NK y T.
- Varios polimorfismos genéticos (en donantes de trasplantes de células hematopoyéticas, trasplantes de células hematopoyéticas y receptores de trasplantes de órganos sólidos, o pacientes con neoplasias hematológicas) se

relacionaron con un aumento del riesgo de aspergilosis invasiva. Los ejemplos incluyen polimorfismos en genes involucrados en la respuesta inmune innata, como el gen del receptor tipo toll 4, la interleucina 1 beta y la beta-defensina 1, el receptor de reconocimiento de patrones solubles, la pentraxina larga 3, la dectina-1 y otros.

- La colonización de las vías respiratorias en receptores de trasplante pulmonar con fibrosis quística es un factor de riesgo de enfermedad después del trasplante.
- En los receptores de trasplante hepático, el aumento de la inmunosupresión, la hemodiálisis y la infección por CMV son factores de riesgo.
- En los receptores de trasplante renal, una mayor duración de la hemodiálisis antes del trasplante y la leucopenia son factores de riesgo de infección de inicio temprano (≤3 meses después del trasplante). La seropositividad del CMV del donante es un factor de riesgo de infección de inicio tardío (>3 meses después del trasplante).

Los factores de riesgo emergentes descritos en pacientes con inmunosupresión nula o más leve incluyen:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con tratamiento con glucocorticoides
- Ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Ciertas infecciones virales (p. ej., influenza, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo [SARS-CoV-2], virus respiratorio sincitial)

La aspergilosis invasiva asociada a infecciones virales suele ocurrir en pacientes con insuficiencia respiratoria en las UCI. En estos entornos, se cree que la aspergilosis invasiva ocurre secundaria a una lesión epitelial de las vías respiratorias, lo que facilita la colonización e invasión de *Aspergillus*. La aspergilosis asociada a la gripe (AIA) se evaluó durante un período de siete años en las UCI belgas y holandesas; entre los pacientes que tuvieron neumonía por influenza ingresados en las UCI, el 19 por ciento desarrollaron aspergilosis invasiva. El cuarenta y cuatro por ciento carecía de factores de riesgo clásicos. La mortalidad de la IAA fue del 51 por ciento, en comparación con el 28 por ciento de los pacientes con influenza sola.

El SARS-CoV-2 (COVID-19) también se ha asociado con aspergilosis pulmonar en múltiples series de casos. La incidencia reportada varía ampliamente entre los estudios (0 a 33 por ciento). Esta amplia gama puede deberse en parte a la dificultad de distinguir la colonización de las vías respiratorias de la infección invasiva y a la variedad de criterios diagnósticos. Cuando se basan criterios estrictos para el diagnóstico (incluidos los datos de la autopsia), la incidencia parece ser de aproximadamente 2 a 6 por ciento. Entre los casos reportados, la edad >65 años, la enfermedad pulmonar estructural crónica, la recepción de agentes

inmunomoduladores, las condiciones inmunodeprimentes y el soporte ventilatorio invasivo parecen ser los factores de riesgo más significativos para su adquisición. El uso extensivo de corticosteroides o la administración de tocilizumab u otros inhibidores de la interleucina-6 o el transductor de señales/quinasa Janus y el activador de inhibidores de la transcripción, como el baricitinib, también pueden aumentar el riesgo.

La naturaleza de la inmunosupresión, incluido el grado, la duración y el tipo de inmunocompromiso y el tratamiento concomitante, influyen en la patogénesis de la enfermedad. Por lo tanto, la aspergilosis invasiva puede manifestarse como un espectro de enfermedades que afectan predominantemente a las vías respiratorias (p. ej., traqueobronquitis), al pulmón o a ambos, y también como enfermedad diseminada, que afecta al sistema nervioso central y a otros órganos.

La enfermedad invasiva es más frecuente cuando hay una gran cantidad de exposición de las vías respiratorias, por ejemplo, en el entorno de la construcción o cuando el huésped tiene una afección en la que los conidios no se eliminan de manera efectiva. Históricamente, los riesgos más altos de infecciones invasivas se han observado en pacientes con inmunodepresión grave, en particular los receptores de trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas, los receptores de trasplantes de órganos sólidos (especialmente pulmón, corazón-pulmón e hígado) y los pacientes que experimentan neutropenia prolongada. Existen algunas inmunodeficiencias hereditarias, como la enfermedad granulomatosa crónica, que conducen a un alto riesgo de aspergilosis pulmonar.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

VI.1. CUADRO CLÍNICO (3,7)

VI.1.1. Signos y Síntomas

La aspergilosis invasiva ocurre con mayor frecuencia en los pulmones o los senos paranasales después de la inhalación de conidios, aunque, con menos frecuencia, la enfermedad puede propagarse desde el tracto gastrointestinal o ser el resultado de la inoculación directa en la piel.

1. **Aspergilosis pulmonar:** la **aspergilosis** invasiva afecta con mayor frecuencia a los pulmones (Fotografía 01). Los pacientes pueden presentar una serie de signos y síntomas: fiebre, dolor torácico, dificultad para respirar, tos y/o hemoptisis. La tríada clásica que se ha descrito en pacientes neutropénicos con aspergilosis pulmonar es fiebre, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. Sin

embargo, la ausencia de esta tríada no debe desalentar la consideración de este diagnóstico en el paciente con factores de riesgo para la enfermedad, ya que los pacientes neutropénicos con frecuencia presentan fiebre en ausencia de síntomas pulmonares localizados. En estos pacientes, las imágenes pulmonares a menudo revelan nódulos pulmonares y/o infiltrados.

2. **Traqueobronquitis**: la traqueobronquitis por *Aspergillus* se ha reportado con mayor frecuencia en receptores de trasplantes de pulmón, pero también se ha descrito en otros tipos de huéspedes (p. ej., receptores de otros trasplantes de órganos sólidos, pacientes con neoplasias hematológicas malignas, pacientes con infección por VIH).

   Los pacientes afectados suelen presentar disnea prominente, tos y sibilancias; Ocasionalmente expectoran tapones mucosos intraluminales. Las imágenes de tórax pueden ser normales o revelar áreas de engrosamiento de las vías respiratorias, infiltrados irregulares, consolidación o nódulos centrolobulillares.

   Se han descrito diferentes patrones de traqueobronquitis por *Aspergillus*:
   - Aspergilosis bronquial obstructiva, una afección en la que se encuentran tapones mucosos espesos llenos de hifas de *Aspergillus* en las vías respiratorias, con poca inflamación o invasión de la mucosa
   - Traqueobronquitis ulcerosa, en la que hay invasión focal de la mucosa traqueobronquial y/o cartílago por hifas fúngicas
   - Traqueobronquitis pseudomembranosa, que se caracteriza por una inflamación extensa e invasión del árbol traqueobronquial con una pseudomembrana compuesta por restos necróticos e hifas de *Aspergillus* que recubren la mucosa

   Los receptores de trasplantes de pulmón también pueden desarrollar aspergilosis del muñón bronquial. Esta complicación es el resultado de la infección del material de sutura y su incidencia puede reducirse con el uso de monofilamentos de nailon en lugar de suturas de seda. Los pacientes se quejan de tos y pueden tener hemoptisis.

   La enfermedad traqueobronquial también puede ocurrir en otros huéspedes, incluidos aquellos que tienen neoplasias hematológicas malignas, trasplante de células hematopoyéticas y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3. **Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica y necrosante crónica**: los pacientes que tienen enfermedad pulmonar crónica subyacente corren el riesgo de padecer formas indolentes de aspergilosis pulmonar, caracterizadas por caries

o infiltrados que pueden o no demostrar invasión de hifas en el tejido en la histopatología. Presumiblemente, la naturaleza lentamente progresiva de esta infección es una función de la respuesta inmune del huésped, que es suficiente para mantener al organismo bajo control, pero no para eliminarlo. La tos, la pérdida de peso, la fatiga y el dolor torácico son comunes, y la radiografía de tórax muestra una lesión lentamente progresiva, que se puede definir mejor mediante una tomografía computarizada. Sin embargo, la interpretación de los estudios radiológicos puede complicarse por la presencia de enfermedad pulmonar concomitante, ya que este es el entorno en el que suele producirse la aspergilosis crónica.

4. **Infección diseminada**: en presencia de una enfermedad angioinvasiva, el *Aspergillus* spp puede diseminarse más allá del tracto respiratorio a múltiples órganos diferentes, como la piel, el cerebro, los ojos, el hígado y los riñones. La infección diseminada se asocia con un pronóstico muy malo.
5. **Rinosinusitis**: en los senos paranasales, la aspergilosis puede presentarse de manera idéntica a la mucormicosis. Sin embargo, la aspergilosis rinocerebral suele observarse en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, mientras que la mucormicosis ocurre con mayor frecuencia en aquellos con diabetes mellitus o neoplasia hematológica maligna.

   La respuesta inflamatoria a la infección puede verse atenuada debido a la neutropenia, y los hallazgos pueden ser sutiles. Sin embargo, la congestión nasal, la fiebre y el dolor en la cara y alrededor del ojo son características comunes que se presentan. Si la órbita se ve afectada, los síntomas adicionales pueden incluir visión borrosa, proptosis y quemosis. La infección también puede extenderse localmente a la vasculatura y al cerebro, lo que provoca trombosis del seno cavernoso y una variedad de manifestaciones del sistema nervioso central (SNC).

   Los hallazgos de la TC pueden ser sutiles y pueden incluir lesiones focales de tejidos blandos, erosiones óseas focales sutiles y áreas focales hipodensas; La resonancia magnética (RM) también puede mostrar lesiones en los tejidos blandos, así como un realce focal del revestimiento de los senos paranasales.
   La biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico; A veces son necesarias múltiples biopsias.
6. **Infección del sistema nervioso central**: la aspergilosis del SNC puede ocurrir en el contexto de una infección diseminada, así como por la extensión local de los senos paranasales. Los pacientes con afectación del SNC

con *Aspergillus* spp pueden presentar convulsiones o signos neurológicos focales. Los aneurismas micóticos se desarrollan en algunos casos y pueden romperse, lo que resulta en un accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia subaracnoidea y/o formación de empiema.

En un estudio de los hallazgos de la TC y/o la RM asociados con la aspergilosis del SNC, se observaron tres patrones:

- Lesiones con realce de anillo compatibles con abscesos cerebrales (Fotografía 02)
- Infarto cortical y subcortical cerebral con o sin hematomas superpuestos (Fotografía 03)
- Engrosamiento de la mucosa de un seno paranasal con realce dural intracraneal secundario compatible con extensión directa de los senos paranasales (Fotografía 04)

La infección del SNC se asocia con un pronóstico muy precario.

7. **Endoftalmitis** — *Aspergillus* La **endoftalmitis** puede ser una característica de presentación de la aspergilosis diseminada, en la que la afectación de las estructuras profundas del ojo no solo es el resultado de la diseminación hematógena. En otros pacientes, la infección corneal o la inoculación directa después de un traumatismo es la génesis de la infección. Los pacientes presentan dolor ocular y cambios visuales.

   La infección progresiva se caracteriza por la destrucción de múltiples componentes del ojo. El pronóstico suele ser deficiente, con pérdida de visión útil en el ojo afectado y la necesidad de enucleación en algunos casos.

8. **Endocarditis**: *Aspergillus* spp ocupa el segundo lugar después de *Candida* spp como causa de endocarditis fúngica. Esta infección ocurre principalmente en pacientes con válvulas cardíacas protésicas. En muchos pacientes, la infección ocurre en el momento de la cirugía, y el hongo contamina el sitio quirúrgico. Los pacientes pueden presentarse en cualquier momento después de la operación.

   Otros pacientes con riesgo de desarrollar endocarditis por *Aspergillus* son los pacientes con catéteres venosos centrales permanentes y las personas que se inyectan drogas intravenosas.

   Los pacientes suelen presentar fiebre y fenómenos embólicos. Los hemocultivos rara vez son positivos, incluso cuando se utiliza un sistema de aislamiento fúngico. El examen microscópico de un émbolo revelará las hifas típicas sugestivas de aspergilosis.

9. **Pericarditis y miocarditis**: Es probable que la miocarditis por Aspergillus se manifieste como infarto de miocardio, arritmias cardiacas o miopericarditis. 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. Es posible que le siga rápidamente el taponamiento pericárdico, que provoca el deterioro hemodinámico y el paro cardiaco. La literatura de informes de casos destaca sistemáticamente el mal pronóstico de la aspergilosis cardiaca. 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. Como principio general, en el tratamiento de la endocarditis micótica, la resección quirúrgica temprana y radical esta 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. En la mayor parte de los casos de endocarditis por Aspergillus se administró AMB. Como la aspergilosis cardiaca 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. 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. Es de primordial importancia para un tratamiento satisfactorio de la pericarditis por Aspergillus la pericardiectomia quirúrgica radical o drenaje para tratar la evolución rápida del taponamiento pericárdico. El pronóstico de la endocarditis por Aspergillus es malo. Incluso con la combinación de terapia médica y quirúrgica, la tasa de mortalidad se ha acercado al 100 por ciento.

10. **Aspergilosis cutánea: la aspergilosis cutánea** puede ser primaria, que ocurre por inoculación directa, generalmente en presencia de un traumatismo, o secundaria, que ocurre por extensión contigua o propagación por sangre (Fotografía 05 y Fotografía 06).

Una revisión señaló que los huéspedes sanos pueden desarrollar enfermedades cutáneas en heridas quirúrgicas o por inoculación traumática, especialmente cuando esto ocurre en presencia de altos recuentos de esporas, como podría ocurrir durante un accidente agrícola. Mientras que las víctimas de quemaduras, los recién nacidos y los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienden a desarrollar enfermedad cutánea primaria en presencia de lesiones cutáneas locales prolongadas, los pacientes con neoplasias hematológicas malignas y los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas desarrollan con mayor frecuencia la enfermedad debido a la diseminación contigua o hematógena a la piel.

El diagnóstico solo puede verificarse mediante una biopsia de piel, que debe tomarse desde el centro de la lesión y llegar a la grasa subcutánea para visualizar las hifas que invaden los vasos sanguíneos de la dermis y el subcutis.

11. **Aspergilosis gastrointestinal**: la **aspergilosis** puede afectar el tracto gastrointestinal (GI), causando invasión focal como sitio primario de inoculación y presentándose como enterocolitis neutropénica (tiflitis), apendicitis, úlceras colónicas, dolor abdominal y/o sangrado gastrointestinal. Es probable que se produzca una inoculación directa del tracto gastrointestinal, con factores de riesgo como la neutropenia, la recepción de glucocorticoides y la degradación de la mucosa (mucositis).

12. **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 diagnostico 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. 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. 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. El tratamiento farmacológico por si solo (L-AMB, seguida de itraconazol oral) casi nunca ha resultado satisfactorio en la osteomielitis por Aspergillus. Si bien se ha publicado el tratamiento primario satisfactorio de la osteomielitis por Aspergillus con itraconazol, el itraconazol se ha utilizado ampliamente luego de una tanda de AMB. Mas recientemente se obtuvieron resultados satisfactorios con voriconazol en tratamientos primarios y de último recurso, ya sea solo o en combinación con desbridamiento quirúrgico. Hay escasa experiencia publicada sobre el empleo de posaconazol o equinocandinas en el tratamiento de la osteomielitis por Aspergillus.

La artritis por Aspergillus 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. 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. En la mayoría de los casos publicados de artritis por Aspergillus, se administró AMB como tratamiento primario y, con menor frecuencia, azoles.

13. **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. Si bien las especies de Cándida 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. El retiro del catéter de diálisis, junto con la administración de AMB intraperitoneal e IV, ha estado asociado con un buen desenlace. El itraconazol se ha empleado para el tratamiento antimicótico

sistémico de la peritonitis por Aspergillus que complica la diálisis peritoneal ambulatoria crónica. Son limitados los datos sobre otros compuestos.

14. **ASPERGILOSIS HEPATICA** 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 peri hepáticas (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. La aspergilosis hepática puede presentarse también como un proceso de colangitis. Son limitados los informes de intervenciones terapéuticas. El tratamiento farmacológico para los abscesos hepáticos suele resultar eficaz y excluye la necesidad de resección quirúrgica.

15. **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 nefrostomia 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 nefrostomia 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. Esta forma de infección por Aspergillus puede causar hematuria, obstrucción ureteral, absceso paranéfrico con extensión hacia los tejidos circundantes o el paso 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.

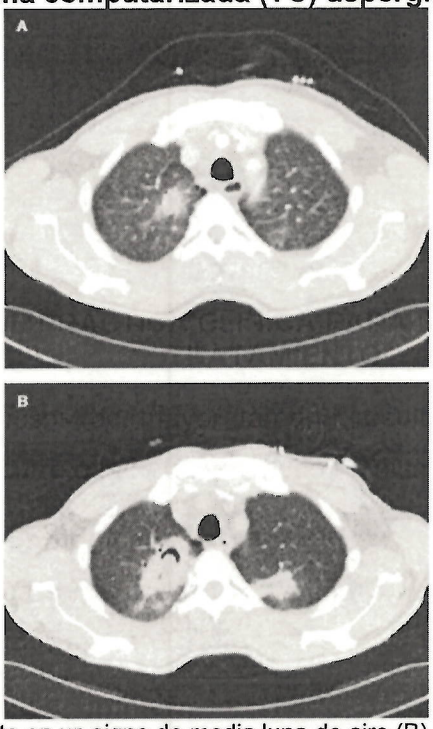
Quizás con los abscesos de mayor tamaño resulte necesario el drenaje quirúrgico. Solo se recurre a la nefrectomía como ultima opción.

VI.1.2. Interacción cronológica

- No aplica

VI.1.3. Gráficos, diagramas. fotografías

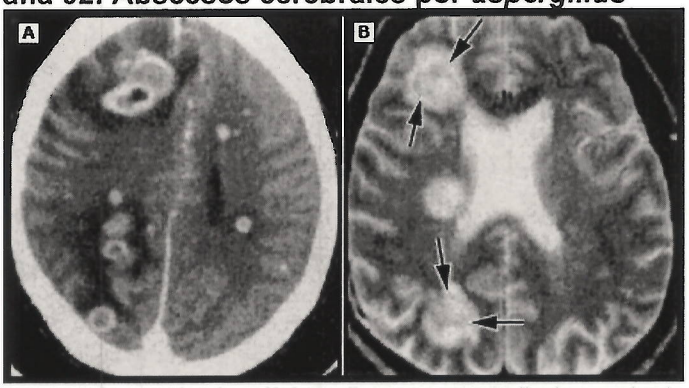
Fotografía 01: Tomografía computarizada (TC) aspergilosis pulmonar



El signo de halo (A) se convierte en un signo de media luna de aire (B) después de la recuperación de los neutrófilos.

+Reproducido con permiso de: Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. Nuevas terapias para la neumonía fúngica. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:183. Derechos de autor © 2009 Lippincott Williams & Wilkins.

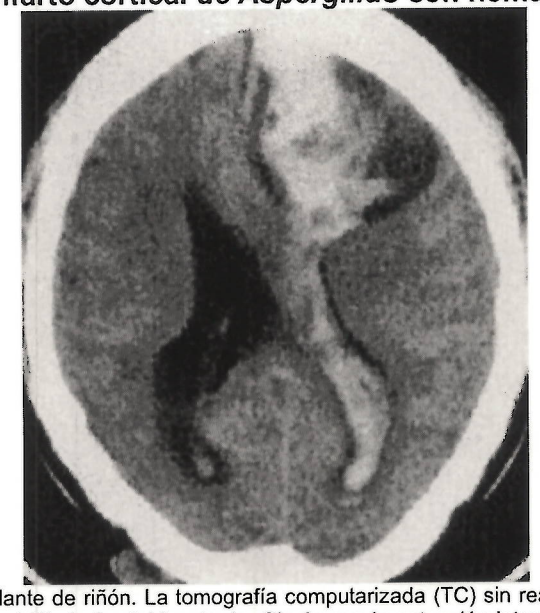
Fotografía 02: Abscesos cerebrales por *aspergillus*



Un hombre de 44 años con leucemia de células pilosas y aspergilosis cerebral probada por biopsia. (A) La tomografía computarizada obtenida después de la inyección de material de contraste muestra múltiples lesiones que realzan el anillo con edema circundante y efecto de masa. (B) La imagen de resonancia magnética ponderada en T2 (a un nivel ligeramente inferior al A) muestra múltiples anillos hipointensos (flechas) con edema circundante en el hemisferio cerebral derecho. Los anillos son irregulares y relativamente mal formados.

+De: Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergilosis del cerebro y de los senos paranasales en pacientes inmunocomprometidos: hallazgos de las imágenes de TC y RM. AJR Am J Roentgenol 1994; 162:155. Reimpreso con permiso de: American Journal of Roentgenology.

Fotografía 03: Infarto cortical *de Aspergillus* con hematoma



Hombre de 58 años con trasplante de riñón. La tomografía computarizada (TC) sin realce muestra un hematoma que complica un infarto cortical en el lóbulo frontal izquierdo. Obsérvese la extensión intraventricular de la hemorragia. La autopsia mostró trombosis de *Aspergillus* e invasión vascular. El paciente falleció antes de que se pudiera realizar una angiografía cerebral; No se pudo identificar un aneurisma micótico en la autopsia.

De: Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergilosis del cerebro y de los senos paranasales en pacientes inmunocomprometidos: hallazgos de las imágenes de TC y RM. AJR Am J Roentgenol 1994; 162:155. Reimpreso con permiso de: American Journal of Roentgenology.

Fotografía 04: Sinusitis por *Aspergillus*



Varón de 87 años con diabetes mellitus y aspergilosis de senos paranasales comprobada por biopsia. La imagen de resonancia magnética (RM) ponderada en T1 coronal obtenida después de la inyección de material de contraste muestra un relleno anormal de tejido blando del complejo de células de aire etmoidal, la cavidad nasal y el seno maxilar. Obsérvese la extensión intracraneal subfrontal con engrosamiento dural y realce anormal (flechas).

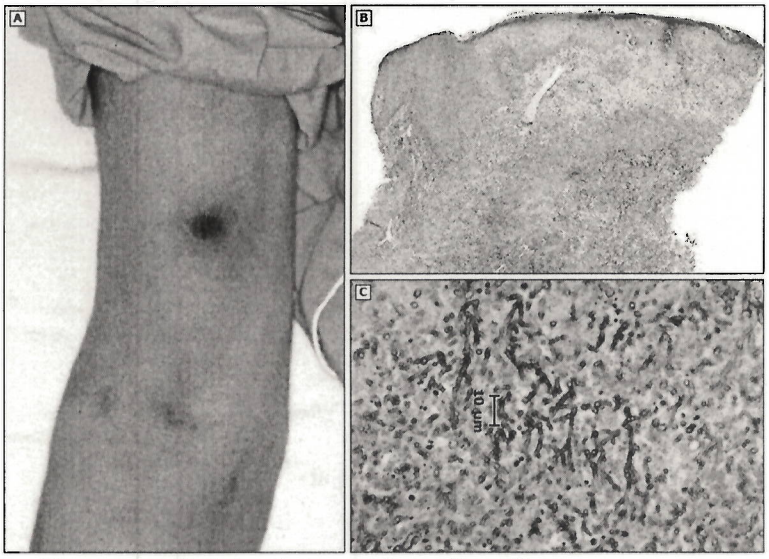
De: Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergilosis del cerebro y de los senos paranasales en pacientes inmunocomprometidos: hallazgos de las imágenes de TC y RM. AJR Am J Roentgenol 1994; 162:155. Reimpreso con permiso del American Journal of Roentgenology.

Fotografía 05: Aspergillus fumigatus



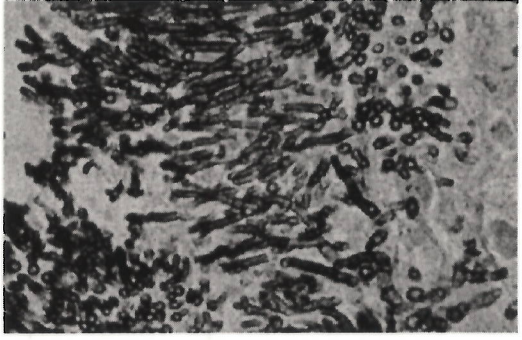
Lesiones cutáneas debidas a infección diseminada por Aspergillus en un paciente sometido a trasplante hepático.
Cortesía de Jean-François Dufour, MD.

Fotografía 06: Aspergilosis cutánea en un paciente con leucemia



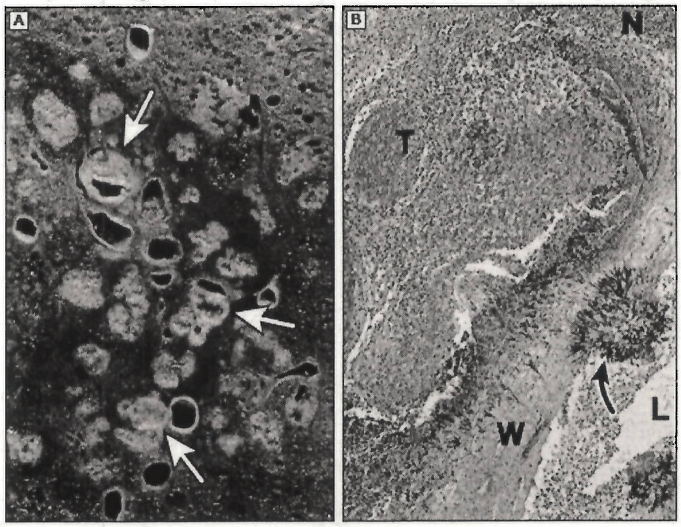
(A) Placa ulcerada necrótica en un paciente leucémico con *Aspergillus* cutáneo.
(B) La tinción con hematoxilina y eosina (H&E) muestra un área central de necrosis dérmica con hifas ramificadas.
(C) La tinción con H&E muestra hifas septadas ramificadas en un ángulo agudo en un fondo de tejido necrótico.
**Reproducido con permiso de: Hinshaw MA, Longley BJ. Enfermedades fúngicas. En: Histopatología de la piel de Lever. 11ª ed.. Elder DE (Ed). Wolters Kluwer. Filadelfia 2015. Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health.*

Imagen 01: Aspergillus fumigatus



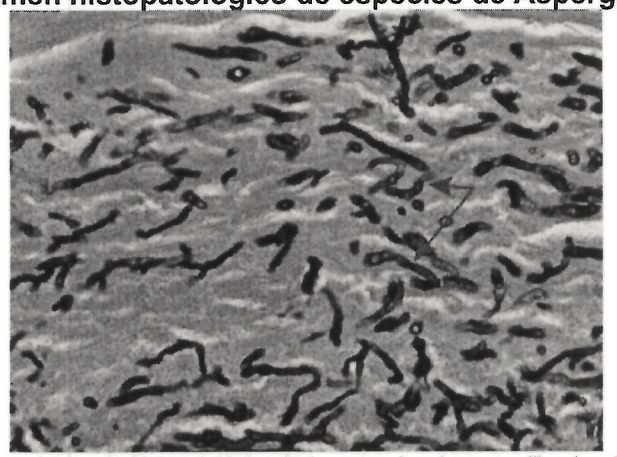
La tinción de plata del tejido pulmonar (x400) muestra hifas septadas con ramificación angular aguda característica de *Aspergillus fumigatus*.
Cortesía de Harriet Provine.

Imagen 02: Histopatología de la bronconeumonía por *aspergillus*



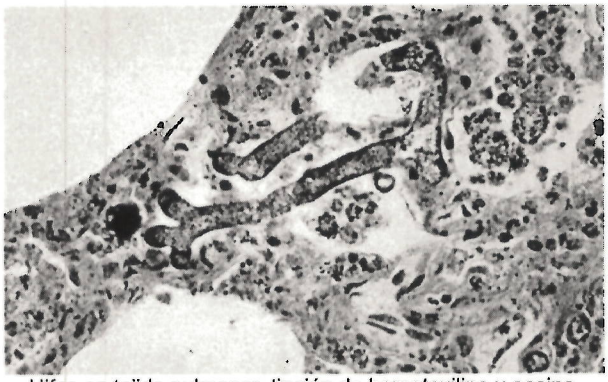
(Panel A) La vista ampliada de un corte del lóbulo inferior muestra múltiples focos de necrosis, algunos claramente centrados en las vías respiratorias (flechas) como lo indica su íntima asociación con las arterias pulmonares. El parénquima pulmonar adyacente a las regiones necróticas es hemorrágico.
(Panel B) La fotomicrografía muestra pequeñas colonias de *Aspergillus* (flecha) dentro de una luz bronquial (L) y una pared (W). También se puede observar la extensión del hongo hacia la arteria pulmonar adyacente, que está parcialmente ocluida por el trombo (T). Un infiltrado de neutrófilos (N) es evidente en el pulmón adyacente.
Reproducido con permiso de: Müller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T. Infecciones pulmonares. En: Enfermedades del pulmón, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia 2002. Copyright © 2002 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com.

Imagen 03: Examen histopatológico de especies de Aspergillus



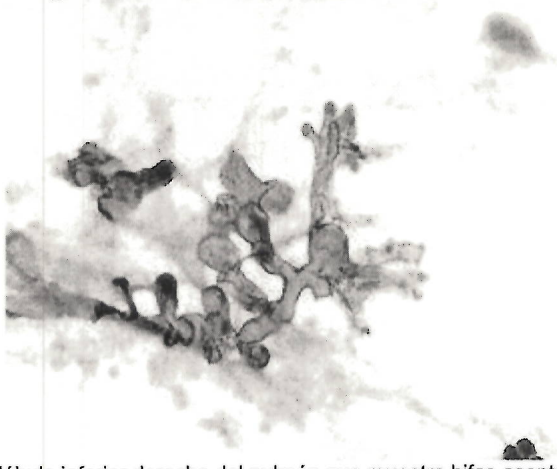
Las tinciones especiales para el examen histopatológico de las especies de aspergillus (p. ej., tinción de Schiff de ácido peryódico o de plata de metenamina) muestran hifas septadas con ramificación angular aguda característica (ver flechas). La enfermedad invasiva se diagnostica cuando se encuentra que estas hifas se están erosionando en las estructuras de los tejidos, en este caso un tumor ocular.
Cortesía de John W Baddley, MD

Imagen 04: Hifas de Rhizopus arrhizus en el tejido pulmonar



Hifas en tejido pulmonar, tinción de hematoxilina y eosina.
Cortesía de www.doctorfungus.org. Derechos de autor ©2007.

Imagen 05 Hifas de Mucorales



Aspiración con aguja fina del lóbulo inferior derecho del pulmón que muestra hifas aseptadas (tinción de Papanicolaou, x400).
Reproducido con permiso de: Silveira FP, Husain S. Infecciones fúngicas en receptores de trasplante pulmonar. Curr Opin Pulm Med 2008; 14:211. Derechos de autor © 2008 Lippincott Williams & Wilkins.

VI.2. DIAGNÓSTICO

Los conidios de *Aspergillus* se inhalan con frecuencia en las vías respiratorias, pero, debido a la eliminación efectiva en la mayoría de los individuos, la enfermedad generalmente no se produce. Debido a que inhalamos conidios constantemente, el aislamiento del cultivo de especies de *Aspergillus* de las vías respiratorias no indica necesariamente enfermedad. Por lo tanto, el diagnóstico de la aspergilosis invasiva se basa tanto en el aislamiento del microorganismo (o marcadores del organismo) como en la probabilidad de que sea la causa de la enfermedad.(8)

VI.2.1. Criterios de Diagnóstico (8–10)

- El cultivo de *Aspergillus* spp en combinación con la demostración histopatológica de la invasión tisular por hifas proporciona evidencia definitiva de aspergilosis invasiva, Sin embargo, con frecuencia la biopsia no es factible debido a los riesgos de

complicaciones (p. ej., riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia).

- El primer paso racional para establecer el diagnóstico de aspergilosis invasiva implica el uso de modalidades menos invasivas, como biomarcadores séricos (galactomanano, beta-D-glucano y ensayos de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), y la obtención de muestras de esputo y/o lavado broncoalveolar (LBA) para tinción fúngica, cultivo de hongos, galactomanano BAL y/o PCR.
- Una tinción fúngica de esputo positiva y/o un cultivo deben impulsar el tratamiento de los huéspedes que están en riesgo de aspergilosis invasiva. En el contexto clínico adecuado, un antígeno de galactomanano BAL positivo, una PCR de BAL para especies de aspergillus o un antígeno de galactomanano sérico positivo también pueden proporcionar un diagnóstico presuntivo. Por el contrario, un ensayo de beta-D-glucano sérico positivo puede ocurrir en el contexto de varias infecciones fúngicas invasivas, incluida la candidiasis.
- Lo ideal es que los pacientes con hallazgos clínicos y radiográficos que sugieran una infección fúngica invasiva, pero en los que las pruebas no invasivas y/o la broncoscopia no sean reveladoras, se sometan idealmente a una biopsia pulmonar.
- Las opciones de biopsia incluyen broncoscopia con biopsia transbronquial, biopsia transtorácica con aguja guiada por tomografía computarizada y cirugía toracoscópica asistida por video. La técnica más apropiada depende de la ubicación de la(s) lesión(es), el riesgo de complicaciones de cada procedimiento y la necesidad de establecer el diagnóstico. La decisión sobre la necesidad de un diagnóstico histopatológico debe tomarse paciente por paciente.

VI.2.2. Diagnóstico diferencial (3)

- Varios hongos pueden causar infecciones invasivas que son indistinguibles de la aspergilosis invasiva solo por motivos clínicos o radiográficos. Además, los factores de riesgo de la aspergilosis invasiva son similares a los de otras infecciones fúngicas

invasivas. Es importante establecer un diagnóstico microbiológico ya que el régimen de tratamiento depende de la especie aislada.

- Los hongos que pueden causar infecciones pulmonares invasivas con características clínicas y radiográficas (p. ej., signo de halo) que son similares a las causadas por *Aspergillus* spp incluyen:
  - Mucorales
  - *Fusarium* spp
  - Complejo Scedosporium *apiospermum*
  - *Lomentospora* prolificans (anteriormente Scedosporium *prolificans*)
- El signo del halo también se puede ver con otras infecciones fúngicas e infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Los hallazgos imagenológicos de la aspergilosis pulmonar invasiva también pueden coincidir con los de la tuberculosis.
- La mucormicosis también puede causar rinosinusitis con extensión al sistema nervioso central que es clínica y radiográficamente similar a la aspergilosis invasiva. Sin embargo, la aspergilosis rinocerebral suele observarse en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, mientras que la mucormicosis también se produce en aquellos con diabetes mellitus.
- Además de *Aspergillus* spp, los abscesos cerebrales pueden ser causados por una variedad de hongos, incluidos Mucorales, *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp y hongos dematiáceos.

VI.3. EXÁMENES AUXILIARES (8,10)

VI.3.1. De Patología Clínica

- **Examen directo de muestras respiratorias**: generalmente se tiñen con blanco de calcofluor con hidróxido de potasio al 10% para detectar la presencia de elementos fúngicos. La plata de metenamina Gomori se puede utilizar para teñir preparaciones citológicas. Sin embargo, varios hongos filamentosos, incluidos *Scedosporium* spp y *Fusarium* spp, tienen apariencias similares a *Aspergillus* spp en microscopía directa.
- **Cultivo**: el cultivo del organismo, en combinación con la evidencia de invasión tisular en histopatología o cultivo de un sitio

normalmente estéril, proporciona la evidencia más segura de aspergilosis invasive. *Aspergillus* es un hongo de rápido crecimiento en el laboratorio y a menudo es visible en cultivo dentro de uno a tres días de incubación.

- **Histopatología**: en el contexto de una enfermedad invasiva, los microorganismos pueden observarse en las muestras de biopsia como hifas hifas hialinas hialinas estrechas (de 3 a 6 micras de ancho) septadas con ramificación dicotómica en ángulo agudo (45°). (Imagen 1, 2 y 3) El examen histopatológico a veces puede distinguir los organismos anteriores del orden Mucorales (los agentes de la mucormicosis), que aparecen como hifas anchas y no septadas que exhiben ramificaciones en ángulo recto. (Imagen 4 y 5)
- **Detección del antígeno de galactomanano** : el **galactomanano** es un polisacárido que es un componente importante de las paredes celulares de *Aspergillus*. Un inmunoensayo enzimático (EIA) de doble sándwich que utiliza el anticuerpo monoclonal EB-A2 forma el ensayo comercial actual (Platelia), que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para analizar el suero y el líquido de lavado bronquioalveolar. Este anticuerpo detecta múltiples epítopos en las cadenas laterales de galactofuranosa que están unidas a la gran columna vertebral de manano del polímero. La galactofuranosa es la forma de anillo de seis miembros de la galactosa, que es producida por eucariotas no mamíferos y algunos patógenos procariotas, y es una fracción antigénica común de diferentes glicoconjugados. Aunque una vez se describió como específico de *Aspergillus*, ahora sabemos que la galactofuranosa está presente en otros hongos y otras sustancias.

VI.3.2. De Imágenes

- Tomografía Computarizada se Pulmones o Senos paranasales (la radiografía de tórax es insensible para detectar las primeras etapas de la enfermedad pulmonar)
- Resonancia Magnética Cerebral
- La angiografía pulmonar por TC, en virtud de la detección de angioinvasión

VI.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- **Ensayo de beta-D-glucano**: no es específico para las especies de *Aspergillus* y puede ser positivo en pacientes con una variedad de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo candidiasis y *Pneumocystis jirovecii*.
- **Ensayos en desarrollo**: Se ha encontrado que un dispositivo de flujo lateral (LFD, por sus siglas en inglés) que detecta una manoproteína producida por especies de *Aspergillus*en crecimiento activo utilizando un anticuerpo monoclonal JF5 (*Asp*LFD, por sus siglas en inglés) tiene un rendimiento razonable en pacientes con riesgo de aspergilosis (neoplasia maligna hematológica, trasplante de órganos sólidos).
- **Reacción en cadena de la polimerasa**: cuando se sospecha de aspergilosis invasiva, generalmente incluimos la PCR, junto con otros biomarcadores.
- **Combinación de ensayos** La mayoría de los estudios que comparan los parámetros de rendimiento de diferentes ensayos (el EIA de galactomanano, el ensayo de beta-D-glucano, dispositivo de flujo lateral y PCR) para su uso en el líquido de LBA enfatizan la insensibilidad del cultivo para el aislamiento de especies de *Aspergillus* y sugieren que el mejor enfoque puede ser combinar ensayos.
- **Anticuerpos contra la precipitina** : puede ser útil para el diagnóstico de la alergia a varios mohos, incluido el *Aspergillus*, pero no tiene ningún papel en el diagnóstico de la aspergilosis invasiva.

VI.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

VI.4.1. Medidas generales y preventivas (11)

- **Profilaxis primaria**: las estrategias para prevenir la enfermedad avanzada incluyen el tratamiento profiláctico con un fármaco activo para el moho y el cribado basado en antígenos (p. ej., galactomanano) en pacientes de riesgo alto. No se ha determinado el abordaje más efectivo y es probable que varíe en función de las características y la logística del paciente.

- **Importancia del diagnóstico y tratamiento tempranos**: el manejo óptimo implica el diagnóstico temprano y el inicio temprano de la terapia antimicótica. La cirugía y la reducción de la inmunosupresión son componentes coadyuvantes importantes del tratamiento en pacientes seleccionados.
- **Resistencia a los antifúngicos**: se debe considerar la resistencia a los antifúngicos en pacientes con Aspergillus *fumigatus* en áreas de altas tasas de resistencia o que no responden al voriconazol y en pacientes infectados con ciertas especies de *Aspergillus* que tienen perfiles reducidos de susceptibilidad a los **antifúngicos** (p. ej., A. *terreus*, A. *calidoustus*, *A. lentulus*, *Neosartorya udagawae*).
- **Alternativas al voriconazol**: para los pacientes que no pueden recibir voriconazol, el posaconazol o el isavuconazol son las alternativas preferidas. Se ha demostrado que ambos son tan eficaces como el voriconazol y que se toleran mejor en ensayos aleatorizados, pero la experiencia clínica con cada uno es limitada. Las formulaciones liposomales de anfotericina B son alternativas adicionales, pero estos agentes conllevan el riesgo de nefrotoxicidad y deben administrarse por vía intravenosa. La decisión de qué fármaco elegir depende de la disfunción orgánica, los efectos tóxicos, la tolerabilidad, la gravedad de la enfermedad, la necesidad de tratamiento intravenoso y la probabilidad de resistencia

VI.4.2. Terapéutica

A. FINALIDAD DEL TRATAMIENTO:

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) en la Guidelines for Aspergillosis(7) recomienda el voriconazol para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes (A-I). 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.

B. CONSIDERACIONES ESPECIALES

En el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos, el voriconazol, aunque es eficaz, ofrece pocas ventajas respecto a fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos selectos de candidiasis provocada por C. Krusei o C. Glabrata susceptible a voriconazol. Para la terapia de rescate, incluyen formulaciones lipídicas de amfotericina B (LFAB; A-II), posaconazol (B-II), itraconazol (B-II), caspofungina (B-II) o micafungina (B-II).

En pacientes con aspergilosis resistente al voriconazol, existe una escasez de datos para guiar el tratamiento.

Las opciones terapéuticas incluyen un cambio de clase utilizando una formulación de amfotericina B (AMB) o una equinocandina, como caspofungina (B-II); se debe tener algunos factores, la mayor utilización de azoles y consideraciones farmacocinéticas.

Tabla 01: Resumen de recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis(9)

	TRATAMIENTO		
Afección	**Primario**	**Alternativo**	**Comentarios**
Aspergilosis pulmonar invasiva (IPA)	Voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 d, seguido de 4 mg/kgIV cada 12 h; La terapia oral se puede utilizar en 200-300 mg cada 12 h o dosis basada en el peso en mg/kg base); Consulte el texto para la dosificación pediátrica	Primario: AmB liposomal (3-5 mg/kg/día IV), isavuconazol 200mg cada 8 h durante 6 dosis, luego 200 mg al día Rescate: ABLC (5 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg/día IV × 1, luego 50 mg/día IV a partir de entonces), micafungina (100-150 mg/día IV), posaconazol (suspensión oral: 200 mg tres veces al día; comprimido: 300 mg dos veces al día el día 1, luego 300 mg diarios, IV: 300 mg dos veces al día el día 1, luego 300 mg al día, suspensión de itraconazol (200 mg VO cada 12 h)	La terapia combinada primaria no se recomienda de forma rutinaria; adición de otro agente o cambio a otra clase de fármaco para Se puede considerar la terapia de rescate en pacientes individuales; dosificación en pacientes pediátricos para voriconazol y para caspofungina es diferente a la de los adultos; Se reporta una experiencia clínica limitada con anidulafungina; Dosis de posaconazol en pacientes pediátricos no se ha definido
Aspergilosis sinusal invasiva	Similar a la IPA	Similar a la IPA	Desbridamiento quirúrgico como complemento de la terapia médica
Aspergilosis Traqueobronquial	Similar a la IPA	El AmB inhalado adyuvante puede ser útil	Similar a la IPA
Aspergilosis del SNC	Similar a la IPA	Similar a la IPA La resección quirúrgica puede ser beneficiosa en casos seleccionados	Esta infección se asocia con la mortalidad más alta entre todos los los diferentes patrones de IA; Interacciones medicamentosas con terapia anticonvulsivante
Infecciones por Aspergillus en el corazón (endocarditis, pericarditis, y miocarditis)	Similar a la IPA	Similar a la IPA	Las lesiones endocárdicas causadas por especies de Aspergillus requieren resección por cirugía; La pericarditis por aspergillus generalmente requiere Pericardiectomía
Aspergillus osteomielitis y artritis séptica	Similar a la IPA	Similar a la IPA	La resección quirúrgica del hueso y cartílago desvitalizados es importante para Intención curativa
Infecciones por Aspergillus del ojo (endoftalmitis y queratitis)	Voriconazol sistémico por vía intravenosa u oral más AmB intravítreo o voriconazol indicado con vitrectomía parcial	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva; datos limitados con equinocandinas y mala penetración ocular de esta clase	La terapia sistémica puede ser beneficiosa en el tratamiento de endoftalmitis por Aspergillus; Intervención y manejo oftalmológico se recomienda para todas las formas de infección ocular; Terapia tópica para la queratitis está indicada
Aspergilosis cutánea	Similar a la IPA	Similar a la IPA	La resección quirúrgica está indicada siempre que sea factible

Peritonitis por aspergillus	Similar a la IPA	Similar a la IPA	La retirada del catéter de diálisis peritoneal es esencial
Terapia antimicótica empírica y preventiva	Para el tratamiento antifúngico empírico, AmB liposomal (3 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg día 1 IV y 50 mg/día IV a partir de entonces), micafungina (100 mg al día), voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/kg IV cada 12 h; La terapia oral puede a dosis de 200-300 mg cada 12 h o de 3-4 mg/kg cada 12 h)		La terapia preventiva es una extensión lógica de los antifúngicos empíricos tratamiento en la definición de una población de alto riesgo con evidencia de infección fúngica invasiva (p. ej., infiltrado pulmonar o GM positivo resultado del ensayo)
Profilaxis contra la IA	Posaconazol: Suspensión oral: 200 mg TID Comprimido: 300 mg dos veces al día 1, luego 300 mg al día IV: 300 mg dos veces al día 1, luego 300 mg al día	Voriconazol (200 mg VO dos veces al día), suspensión de itraconazol (200 mg PO cada 12 h); micafungina (50-100 mg/día), caspofungina (50 mg/día)	Eficacia demostrada de la profilaxis con posaconazol en pacientes de alto riesgo pacientes (pacientes con EICH y pacientes neutropénicos con LMA o MDS)
Síndromes saprófitos o colonizadores de Aspergillus			
Aspergiloma:	Sin tratamiento ni resección quirúrgica	Itraconazol o voriconazol; similar a IPA	El papel de la terapia médica en el tratamiento del aspergiloma es incierto; La penetración en cavidades preexistentes puede ser mínima para AmB
Pulmonar cavitaria crónica aspergilosis	Similar a la IPA	Similar a la IPA	Defectos inmunes innatos demostrados en la mayoría de estos pacientes; Es posible que se necesite terapia a largo plazo; La resección quirúrgica puede dar lugar a complicaciones significativas; respuesta anecdótica al IFN-γ. El ácido tranexámico puede ser útil en el tratamiento de la hemoptisis
Los síndromes alérgicos de Aspergilosis			
ABPA	Itraconazol	Voriconazol oral (200 mg VO cada 12 h) o posaconazol (la dosis depende de la formulación)	Los corticosteroides son la piedra angular del tratamiento de las exacerbaciones; El itraconazol tiene un efecto conservador de corticosteroides demostrable
Rinosinusitis alérgica causada por Aspergillus	Polipectomía y lavado de senos paranasales con corticoides intranasales	Terapia antifúngica reservada para casos refractarios o recidivantes	

* *Abreviaturas: ABLC, complejo lipídico de anfotericina B; ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; AmB: anfotericina B; LMA: leucemia mielógena aguda; BID dos veces al día; SNC: sistema nervioso central; GM, galactomanano; EICH: enfermedad de injerto contra huésped;IA: aspergilosis invasiva; IFN-γ, interferón gamma; IPA: aspergilosis pulmonar invasiva; IV, intravenosa; SMD: síndrome mielodisplásico; PO: oral; TID, 3 veces al día.*

Aspergilosis Invasiva:

Tratamiento de primera línea

Voriconazol intravenoso, 6mg/kg dos veces al día durante dos dosis, a continuación, 4mg/kg dos veces al día.

Considere cambiar a la terapia oral a 200mg dos veces al día después de 48 horas si hay respuesta del paciente y tolera la medicación oral (100mg dos veces al día para los pacientes de menos de 40kg). Las dosis orales pueden aumentar si la respuesta es inadecuada.

Los tratamientos de segunda línea

Anfotericina liposomal, 3mg/kg por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos. Una dosis inicial de prueba de 1mg durante 10 minutos se debe dar 30 minutos antes de la primera dosis completa. El paciente debe ser observado de cerca para reacciones anafilácticas/alérgicas. Pacientes con insuficiencia renal y hepática debe ser revisado.

Nota: La cirugía debe considerarse para eliminar grandes áreas de aspergiloma pulmonar si es probable que mejore el resultado global de la malignidad.

Candidiasis Invasiva:

En la Cándida presente en los cultivos de sangre recomiendan el retiro de los dispositivos de acceso venoso central.

Tratamiento de primera línea

Caspofungina IV diaria de 70mg en el primer día y 50mg desde el día dos en adelante (70mg una vez al día si el peso corporal más de 80kg) administrada durante 60 minutos.

Consulte la dosificación en la insuficiencia hepática y la duración recomendada del tratamiento. Para candidiasis invasiva se requiere un mínimo de 14 días de tratamiento. Al final de 14 días, los hemocultivos deben ser negativos antes de interrumpir el tratamiento.

La candidiasis diseminada requeriría un tratamiento más prolongado.

Los tratamientos de segunda línea

Amfotericina B liposomal 3mg/kg por vía intravenosa una vez al día durante 30 a 60 minutos. Esta dosis puede ser aumentada hasta 5mg/kg si la respuesta clínica es pobre.

Una dosis inicial de prueba de 1mg más de 10 minutos se debe dar 30 minutos antes de la primera dosis completa.

Para la dosificación en insuficiencia renal y hepática. La consideración se debe hacer siempre para redondear la dosis de 50mg.

Para la candidiasis invasiva se requiere un mínimo de 14 días de tratamiento. Al final de 14 días, los cultivos de sangre deben ser negativo antes de interrumpir el tratamiento. La Candidiasis diseminada requeriría mayor duración del tratamiento.

Nota: Si se aísla candida albicans (u otra levadura susceptible a fluconazol), la terapia se debe cambiar a fluconazol IV 400mg-800mg. una vez al día (por consejo de microbiología).

La terapia oral debe considerarse después de 48-96 horas si el paciente está respondiendo y es capaz de tolerar la medicación oral. Un mínimo de 14 días de terapia es apropiado cuando no persiste complicación profunda.

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) en la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la infección de candidiasis(9) presenta la susceptibilidad de Cándida a los agentes antifúngicos actualmente disponibles, en la cual se muestra que las cepas aisladas individuales no necesariamente siguen este patrón general. Por este motivo, cada vez se está usando más la prueba de susceptibilidad para guiar el manejo de la candidiasis, especialmente, en situaciones en las que falla la respuesta a la terapia antifúngica inicial.

La opinión de los expertos sugiere que los laboratorios realicen pruebas de susceptibilidad antifúngica de rutina contra el fluconazol en cepas aisladas de C. glabrata a partir de sangre y para otras especies de Cándida que no hayan respondido a la terapia antifúngica o donde existan sospechas firmes de resistencia a los azoles.

Terapia empírica para candidiasis invasiva sospechada en pacientes no neutropénicos: es similar a la de candidiasis comprobada.
Recomienda el fluconazol (dosis de carga de 800mg [12mg/kg], y luego 400mg [6mg/kg] diarios), caspofungina (dosis de carga de 70mg, y luego 50mg diarios), anidulafungina (dosis de carga de 200mg, y luego 100mg diarios) o micafungina (100mg diarios) como terapia inicial (B-III).
En el caso de pacientes que hayan estado recientemente expuestos a un azol, cuya enfermedad sea moderadamente grave o grave o que corran alto riesgo de infección a causa de C. glabrata o C. krusei (B-III) se prefiere una equinocandina.

En el caso de intolerancia a otros antifúngicos o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (B-III). La alternativa es AmB-d (0.5 a 1.0mg/kg diarios) o LFAmB (3 a 5mg/kg diarios).
El voriconazol administrado a una dosis de 400mg (6mg/kg), dos veces por día, para 2 dosis, y luego 200mg (3mg/kg) dos veces por día de allí en adelante, es eficaz en el tratamiento de la candidemia (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto al fluconazol y se recomienda a modo de terapia oral en descenso en casos específicos de candidiasis provocada por candida krusei o C. glabrata susceptible al voriconazol (B-III).

Terapia empírica para candidiasis invasiva sospechada en pacientes neutropénicos

Se recomiendan LFAmB (3 a 5mg/kg diarios), caspofungina (dosis de carga de 70mg, y luego 50mg diarios) (A-I), o voriconazol (6mg/kg administrados por vía intravenosa, dos

veces al día, para 2 dosis, y luego 3mg/kg dos veces al día) (B-I).

El fluconazol (dosis de carga de 800mg [12mg/kg], y luego 400mg [6mg/kg] diarios) e itraconazol (200mg [3mg/kg] dos veces por día) son agentes alternativos (B-I).

La AmB-d es una alternativa efectiva, pero hay un riesgo mayor de toxicidad con esta formulación que con la LFAmB (A-I).

Los azoles no deben usarse para terapia empírica en pacientes que hayan recibido un azol para profilaxis (B-II).

El voriconazol es eficaz tanto para la candidiasis de mucosas como para la invasiva. Su uso clínico ha sido, principalmente, en terapias orales en descenso para pacientes con infección por *C. krusei* y *C. glabrata* resistente al fluconazol y susceptible al voriconazol. La penetración en el líquido cefalorraquídeo y el cuerpo vítreo es excelente. El voriconazol está disponible tanto en preparación oral como parenteral. La biodisponibilidad oral del voriconazol es superior al 90% y no se ve afectada por el pH gástrico, pero disminuye cuando el fármaco se administra con alimentos.

En adultos, el régimen de dosificación oral recomendado incluye una dosis de carga de 400mg dos veces por día, seguido de 200mg dos veces por día. El voriconazol intravenoso se vuelve más complejo, formando una molécula de ciclodextrina; luego de 2 dosis de carga de 6mg/kg cada 12 h, se recomienda una dosis de mantenimiento de 3 a 4mg/kg cada 12 h. Debido al potencial de acumulación que tiene la ciclodextrina entre pacientes con disfunción renal importante, no se recomienda el voriconazol intravenoso para pacientes con una eliminación de creatinina de menos de 50ml/min.

El voriconazol oral no requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, pero es el único triazol que requiere una reducción de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Las interacciones entre drogas son comunes con voriconazol, y deben tenerse en cuenta al iniciar y suspender el tratamiento con este compuesto.

La Asociación Británica de Infectología en la Guía para el tratamiento de infecciones oportunistas en individuos VIH-seropositivos 2011(12), refiere que sobre la base de ensayos con individuos en gran medida VIH seronegativos, el tratamiento primario de la aspergilosis pulmonar invasivas es con voriconazol.

Voriconazol se administrará hasta 6mg/kg, como dosis de carga de 24 horas, y luego 4mg/kg durante al menos 7 días, seguido de 200mg vía oral para completar 12 semanas de terapia.

Este régimen es superior a la amfotericina B deoxicolato en el tratamiento de IA, como se evidencia por la mejora de las tasas de respuesta y la disminución de los efectos secundarios, aunque esta observación se basa en un estudio que no se puede comparar directamente el voriconazol con amfotericina B liposomal y la estadística de valoración

principal fue una prueba de no inferioridad.

Una alternativa para pacientes con enfermedad renal o hepática es una dosis de carga de 70mg de caspofungina y después 50mg de caspofungina.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC)(13)señala que el tratamiento antifúngico empírico no debe ser un tratamiento de rutina sino que se debe reservar para pacientes de alto riesgo, considerando que para el tratamiento profiláctico se considera como indicación el uso de una formulación lipídica de AmB (AI), voriconazol (A-II) y caspofungina (A-I).

VI.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento (9)

La Agencia Europa del Medicamento (EMA)(14) establece lo siguiente:

Precauciones

Pediatría: Voriconazol está indicado en pacientes pediátricos de dos años de edad o mayores. Debe monitorizarse la función hepática tanto en niños como en adultos. La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con malabsorción y con peso corporal muy bajo para su edad. En ese caso, se recomienda la administración de voriconazol intravenoso. La absorción de los comprimidos podría ser diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos debido a que el tiempo de tránsito gastrointestinal es más corto en la población pediátrica. Por tanto, en niños de 2 a <12 años de edad, se recomienda usar la suspensión oral.

Embarazo: Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo para humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen claramente a los riesgos potenciales para el feto.

Insuficiencia Renal: La vía intravenosa no debe emplearse cuando ClCr 50mL/min, debido a la acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral. Dicho excipiente (sulfo-butil-eterciclodextrina= SBECD) está asociado a efectos histológicos negativos en el riñón (vacuolización citoplasmática del epitelio de los túbulos renales, de la pelvis renal y de la vejiga urinaria).

Insuficiencia Hepática: Cirrosis, dar mitad de dosis de mantenimiento (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave).

Contraindicaciones:

Administración concomitante con:

□ Sustratos del CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc.

□ Rifampicina, carbamazepina y fenobarbital, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa.

□ Dosis altas de ritonavir (dosis de 400mg y superiores, dos veces al día), ya que ritonavir disminuye de forma significativa la concentración plasmática de voriconazol en sujetos sanos a esta dosis.

□ Alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina), los cuales son sustratos del CYP3A4, ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede provocar ergotismo.

□ Sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa.

Interacciones:

Voriconazol inhibe la actividad de las isoenzimas del citocromo P450: CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, por lo tanto, es posible que voriconazol aumente las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolicen a través de las isoenzimas CYP450

Tabla 2. Interacciones farmacológicas más comunes durante el tratamiento de la aspergilosis(9)

Agente/clase	Interacción	Comentario
Agentes inmunosupresores de inhibidores de CNI y mTOR	Aumento significativo de los niveles de CNI por azol	Deben reducirse los agentes CNI y mTOR (aproximadamente 30%-50% para CNI y mayor para rapamicina) en el momento de iniciar el tratamiento con azoles y los niveles séricos de ambos agentes monitorizados hasta se alcanza el estado estacionario. Detención de CNI o mTOR puede provocar el rechazo del injerto.
Corticosteroides	Los niveles aumentan con los azoles	Puede exacerbar la inmunosupresión favorable para crecimiento de hongos. La coadministración prolongada puede Provocar signos de exposición excesiva a esteroides
Agentes antirretrovirales para el VIH	Efectos variables	Se utiliza con frecuencia en combinación con otras clases de agentes; se recomienda la monitorización de los niveles de azoles, y las interacciones bidireccionales entre medicamentos son comunes.
Rifampicina/rifabutina	Disminución de los niveles de agentes azoles mientras que la rifampicina/	Uso combinado de voriconazol, posaconazol, isavuconazol, o itraconazol con rifampicina/ En general, se debe evitar la rifabutina. Alguno

	Los niveles de rifabutina están aumentados	las combinaciones se consideran contraindicadas; otros pueden ser manejados por TDM y dosis ajuste.
Fármacos que causan prolongación del intervalo QTc (fluoroquinolonas y antimicrobianos macrólidos, quinina, quinidina, digoxina, amiodarona y otros antiarrítmicos, bloqueadores de los canales de calcio, medicamentos psiquiátricos, antihistamínicos y otros agentes)	prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y Se han observado otras arritmias cardíacas con azoles en combinación con otros agentes o condiciones preexistentes que tienen estos efectos	Evalúe el riesgo, el beneficio y administre con precaución a pacientes con trastornos cardíacos que aumentan el riesgo de arritmias.
Vincristina y otros agentes alcaloides de la vinca	Neurotoxicidad, incluida la neuropatía periférica y convulsiones en combinación con azoles; Azole Los niveles también aumentaron	Dado el potencial de toxicidad grave, la vincristina y por lo general, otros alcaloides de la vinca no deben ser coadministrado con azoles activos para el moho. Terapia antimicótica alternativa (p. ej., anfotericina B formulación o equinocandina).
Ciclofosfamida	Aumento de los niveles con la coadministración de algunos azoles	Aumento de la disfunción renal, hepática o genitourinaria

* *Abreviaturas: CNI, inhibidor de la calcineurina; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; mTOR, diana de rapamicina en mamíferos; TDM, monitorización terapéutica de fármacos*

Tabla 03: Escenarios clínicos en los que la monitorización terapéutica de fármacos es útil en el tratamiento de la aspergilosis(9)

Escenarios clínicos en los que el fármaco terapéutico antifúngico El monitoreo es útil	Ejemplos
Poblaciones con aumento farmacocinético variabilidad	Deterioro de la función gastrointestinal; hepática (voriconazol, posaconazol, itraconazol); pacientes pediátricos, Pacientes de edad avanzada, pacientes obesos, pacientes en estado crítico
Cambio en la farmacocinética	Cambio de vía intravenosa a oral, cambio de la función gastrointestinal, cambio de la función hepática o renal, inestabilidad fisiológica
Medicamentos que interactúan	Paciente que recibe medicamentos que inducen CYP3A4, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones (cápsulas de itraconazol, posaconazol en suspensión), medicamentos antirretrovirales Posiblemente corticosteroides (voriconazol)
Enfermedad grave	Infección extensa, lesiones contiguas a estructuras críticas, infección del SNC, multifocal o diseminada Infección
Conformidad	Problema importante con la terapia de consolidación a largo plazo o la profilaxis secundaria
Sospecha de infección posvacunación	La TDM puede ayudar a establecer si la progresión de la enfermedad fúngica se produjo en el contexto de Exposición a antifúngicos
Sospecha de toxicidad farmacológica, especialmente neurotoxicidad (voriconazol)	Aunque se describen relaciones exposición-respuesta para otras toxicidades (p. ej., hepatotoxicidad, enfermedad), la utilidad de la TDM para prevenir su aparición está menos establecida

Tabla desarrollada a partir de Andes et al [283]; Ashbee et al [284]. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la función de la TDM para el isavuconazol y para el posaconazol en comprimidos de liberación prolongada y por vía intravenosa formulaciones.
Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; CYP: citocromo P450; GI: gastrointestinal; TDM, monitorización terapéutica de fármacos.

VI.4.4. Signos de alarma (15)

Consideración de la resistencia a los antifúngicos: es importante tener en cuenta la probabilidad de resistencia al elegir la terapia inicial. La resistencia a los antifúngicos se está detectando cada vez con mayor frecuencia en algunas regiones geográficas y es más probable que ocurra con ciertas especies de *Aspergillus*.

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos pueden ayudar a guiar las opciones de agentes antimicóticos.

Tabla 04: Indicaciones para las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos(11,16)

Entorno clínico	Recomendación
Rutina	Identificación a nivel de especie de todos los aislados de *Candida* de sitios profundos (p. ej., sangre, fluidos normalmente estériles, tejidos, abscesos). Identificación a nivel de especie de *Aspergillus*, nivel de género para todos los demás mohos. Identificación a nivel de especie (si es posible) de aislados de levadura no candidiformes de sitios profundos (p. ej., sangre, fluidos normalmente estériles, tejidos, abscesos). La selección del tratamiento se basa generalmente en las directrices de consenso publicadas y en la revisión de los datos de las encuestas sobre la combinación de organismo y fármaco en cuestión. Pruebas rutinarias de susceptibilidad de fluconazol, voriconazol y equinocandina contra todas las especies de *Candida* procedentes de sitios profundos (p. ej., sangre, fluidos normalmente estériles, tejidos y abscesos). Se puede suponer la susceptibilidad de *Candida* spp distinta de *C. glabrata* a las equinocandinas, a menos que la respuesta inicial sea subóptima. Se debe considerar la realización de pruebas de susceptibilidad de las cepas aisladas a una equinocandina si existe un historial previo de exposición a esta clase de agentes.
Candidiasis mucosa	Las pruebas de susceptibilidad pueden ser útiles para los pacientes que no responden al tratamiento.
Enfermedad invasiva con fracaso clínico del tratamiento inicial	Considera la posibilidad de realizar pruebas de susceptibilidad. *Candida* spp: anfotericina B, flucitosina, fluconazol, voriconazol, equinocandinas *C. neoformans*: fluconazol, anfotericina B, flucitosina *Especies de Aspergillus*: anfotericina B, posaconazol, itraconazol, voriconazol, isavuconazol Se recomienda consultar con un microbiólogo experimentado.
Infección con especies con altas tasas de resistencia intrínseca o adquirida	Las pruebas de susceptibilidad no son necesarias cuando se conoce la resistencia intrínseca. *A. terreus*: anfotericina B *C. krusei*: fluconazol, flucitosina *Cryptococcus* y *Trichosporon*: equinocandinas *Rhodotorula*: azoles, equinocandinas *Mucorales*: voriconazol, equinocandinas En el caso de las especies con tasas significativas de resistencia adquirida, vigile de cerca los signos de falla y realice pruebas de susceptibilidad según sea necesario. *C. glabrata*: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, equinocandinas *C. auris*: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, equinocandinas *C. krusei*: anfotericina B

	C. lusitaniae: anfotericina B *C. rugosa*: anfotericina B, fluconazol *Candida* spp: flucitosina, cuando se usa para la endocarditis
Organismos inusuales	Las pruebas de susceptibilidad pueden ser útiles cuando se trata a pacientes infectados con organismos inusuales para los cuales los patrones de susceptibilidad no se han establecido bien o son impredecibles.
Infecciones por moho	Identificación a nivel de especie de *Aspergillus*, nivel de género para todos los demás mohos. No se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad de rutina. La susceptibilidad de las especies de *Aspergillus* al itraconazol, voriconazol, isavuconazol y posaconazol puede ayudar a determinar la resistencia cruzada. No se han establecido criterios clínicos interpretativos para ningún fármaco.

*Datos de

1. *Pfaller MA. Métodos de prueba de susceptibilidad a los antifúngicos. Curr Drug Targets 2005; 6:929.*
2. *Rex JH, Pfaller MA. ¿Las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos han alcanzado la mayoría de edad? Clin Infect Dis 2002; 35:982.*
3. *Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización de 2009 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Clin Infect Dis 2009; 48:503.*
4. *Pfaller MA, Wu WL. Pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos: nuevas tecnologías y aplicaciones clínicas. Infect Dis Clin N Am 2001; 15:1227.*
5. *Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Estrategias de tratamiento actuales para la candidiasis diseminada. Clin Infect Dis 2006; 42:244.*

VI.4.5. Criterios de Alta

- La aspergilosis invasiva y formas similares ya descritas en la presente GPC, es una enfermedad asociada al grado de inmunosupresión que presente el paciente, por lo tanto, requiere control permanente en los centros de tratamiento con un equipo multidisciplinario.
- El alta en caso de hospitalización por enfermedad invasiva y/o diseminada será una vez resuelto el problema y deberá continuar tratamiento de manera ambulatoria según indicaciones medicas y con tratamiento domiciliario monitorizado y controlado.

VI.4.6. Pronóstico (15)

- Favorable con tratamiento precoz, oportuno y de adecuada calidad.
- La mayoría de pacientes son tratados de manera hospitalaria y /o ambulatoria según lo determine el médico tratante acorde al nivel de inmunosupresión.
- Los pacientes con invasión orgánica serán sometidos a los procedimientos necesarios para limitar la discapacidad. Los pacientes deben ser evaluados constantemente.
- En pacientes con problemas autoinmunes severos, deben realizarse una medición anual de marcadores clínicos y radiológicos según sea necesario y caso del paciente. **Monitoreo en serie con galactomanano u otros ensayos:**

el ensayo de galactomanano sérico tiene valor diagnóstico, y el monitoreo en serie puede tener valor pronóstico.

VI.5. COMPLICACIONES (17)

Las complicaciones de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) incluyen aspergilosis pulmonar invasiva aguda, aspergiloma, aspergilosis pulmonar crónica y la amplia lista de problemas relacionados con la bronquiectasia.

La aspergilosis pulmonar invasiva aguda es una complicación poco frecuente de la ABPA y puede ocurrir durante el tratamiento con itraconazol. Se han reportado al menos nueve casos de este tipo. La aspergilosis pulmonar invasiva aguda en este contexto puede ser fulminante, posiblemente debido al efecto inmunosupresor de los glucocorticoides sistémicos.

Algunos informes de casos han descrito el desarrollo de un aspergiloma en pacientes con ABPA.

La bronquiectasia central es una complicación bien conocida de la ABPA y puede provocar infecciones bacterianas recurrentes, hemoptisis e insuficiencia respiratoria crónica.

VI.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- **CRITERIOS DE REFERENCIA**

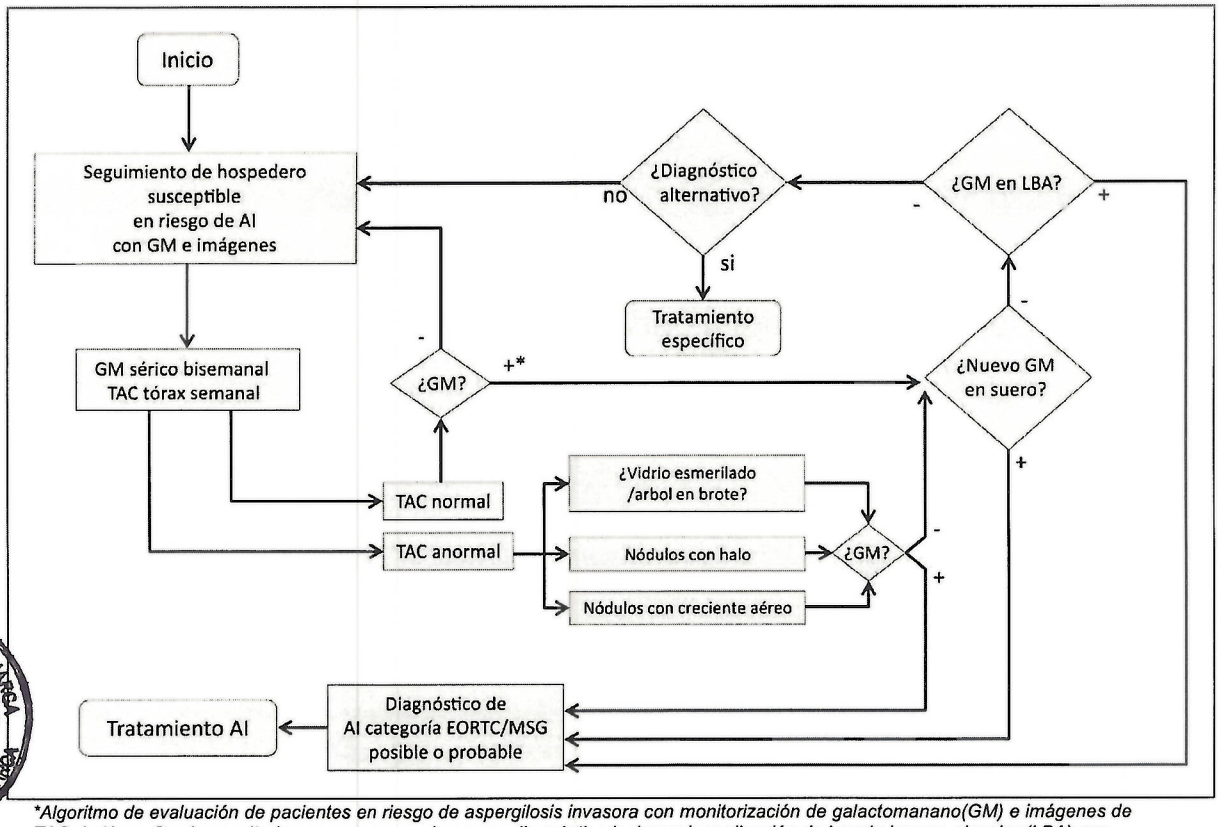
  Pacientes en cuyo caso el Hospital Regional Docente de Cajamarca no pueda cubrir su necesidad en cuando a adquisición de medicamentos y/o pacientes no controlados con un nivel inmunosupresión severo, que ponga en riesgo la vida del paciente.

- **CRITERIOS DE CONTRAREFERENCIA**

  Paciente con aspergilosis invasiva controlado, estable, que requerirá de un control periódico por el Médico Especialista en Infectología de acuerdo a lo establecido.

  Los pacientes que no tengan patología compleja pueden ser manejados en Hospitales de nivel II que dispongan de un Infectólogo o medico capacitado.

VI.7. FLUXOGRAMA



**Algoritmo de evaluación de pacientes en riesgo de aspergilosis invasora con monitorización de galactomanano(GM) e imágenes de TAC de tórax. Según resultados se avanza en el proceso diagnóstico incluyendo realización de lavado bronco-alveolar (LBA) que descarta o confirma el diagnóstico según categoría EORTC/MSG con lo que se define la conducta terapéutica*

FUENTE: (18)

VII. ANEXOS.

Tabla 01: Resumen de recomendaciones para el tratamiento de la aspergilosis(9)

	TRATAMIENTO		
Afección	**Primario**	**Alternativo**	**Comentarios**
Aspergilosis pulmonar invasiva (IPA)	Voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 d, seguido de 4 mg/kgIV cada 12 h; La terapia oral se puede utilizar en 200-300 mg cada 12 h o dosis basada en el peso en mg/kg base); Consulte el texto para la dosificación pediátrica	Primario: AmB liposomal (3-5 mg/kg/día IV), isavuconazol 200mg cada 8 h durante 6 dosis, luego 200 mg al día Rescate: ABLC (5 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg/día IV × 1, luego 50 mg/día IV a partir de entonces), micafungina (100-150 mg/día IV), posaconazol (suspensión oral: 200 mg tres veces al día; comprimido: 300 mg dos veces al día el día 1, luego 300 mg diarios, IV: 300 mg dos veces al día el día 1, luego 300 mg al día, suspensión de itraconazol (200 mg VO cada 12 h)	La terapia combinada primaria no se recomienda de forma rutinaria; adición de otro agente o cambio a otra clase de fármaco para Se puede considerar la terapia de rescate en pacientes individuales; dosificación en pacientes pediátricos para voriconazol y para caspofungina es diferente a la de los adultos; Se reporta una experiencia clínica limitada con anidulafungina; Dosis de posaconazol en pacientes pediátricos no se ha definido
Aspergilosis sinusal invasiva	Similar a la IPA	Similar a la IPA	Desbridamiento quirúrgico como complemento de la terapia médica
Aspergilosis Traqueobronquial	Similar a la IPA	El AmB inhalado adyuvante puede ser útil	Similar a la IPA
Aspergilosis del SNC	Similar a la IPA	Similar a la IPA La resección quirúrgica puede ser beneficiosa en casos seleccionados	Esta infección se asocia con la mortalidad más alta entre todos los los diferentes patrones de IA; Interacciones medicamentosas con terapia anticonvulsivante
Infecciones por Aspergillus en el corazón (endocarditis, pericarditis, y miocarditis)	Similar a la IPA	Similar a la IPA	Las lesiones endocárdicas causadas por especies de Aspergillus requieren resección por cirugía; La pericarditis por aspergillus generalmente requiere Pericardiectomía
Aspergillus osteomielitis y artritis séptica	Similar a la IPA	Similar a la IPA	La resección quirúrgica del hueso y cartílago desvitalizados es importante para Intención curativa
Infecciones por Aspergillus del ojo (endoftalmitis y queratitis)	Voriconazol sistémico por vía intravenosa u oral más AmB intravítreo o voriconazol indicado con vitrectomía parcial	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva; datos limitados con equinocandinas y mala penetración ocular de esta clase	La terapia sistémica puede ser beneficiosa en el tratamiento de endoftalmitis por Aspergillus; Intervención y manejo oftalmológico se recomienda para todas las formas de infección ocular; Terapia tópica para la queratitis está indicada
Aspergilosis cutánea	Similar a la IPA	Similar a la IPA	La resección quirúrgica está indicada siempre que sea factible
Peritonitis por aspergillus	Similar a la IPA	Similar a la IPA	La retirada del catéter de diálisis peritoneal es esencial
Terapia antimicótica empírica y preventiva	Para el tratamiento antifúngico empírico, AmB liposomal (3 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg día 1 IV y 50 mg/día IV a partir de entonces), micafungina (100 mg al día), voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/kg IV cada 12 h; La terapia oral puede a dosis de 200-300 mg cada 12 h o de 3-4 mg/kg cada 12 h)		La terapia preventiva es una extensión lógica de los antifúngicos empíricos tratamiento en la definición de una población de alto riesgo con evidencia de infección fúngica invasiva (p. ej., infiltrado pulmonar o GM positivo resultado del ensayo)
Profilaxis contra la IA	Posaconazol: Suspensión oral: 200 mg TID Comprimido: 300 mg dos veces al día 1, luego 300 mg al día	Voriconazol (200 mg VO dos veces al día), suspensión de itraconazol (200 mg PO cada 12 h); micafungina (50-100 mg/día), caspofungina (50	Eficacia demostrada de la profilaxis con posaconazol en pacientes de alto riesgo pacientes (pacientes con EICH y pacientes neutropénicos con LMA o MDS)

	IV: 300 mg dos veces al día 1, luego 300 mg al día	mg/día)	
Síndromes saprófitos o colonizadores de Aspergillus			
Aspergiloma:	Sin tratamiento ni resección quirúrgica	Itraconazol o voriconazol; similar a IPA	El papel de la terapia médica en el tratamiento del aspergiloma es incierto; La penetración en cavidades preexistentes puede ser mínima para AmB
Pulmonar cavitaria crónica aspergilosis	Similar a la IPA	Similar a la IPA	Defectos inmunes innatos demostrados en la mayoría de estos pacientes; Es posible que se necesite terapia a largo plazo; La resección quirúrgica puede dar lugar a complicaciones significativas; respuesta anecdótica al IFN-γ. El ácido tranexámico puede ser útil en el tratamiento de la hemoptisis
Los síndromes alérgicos de Aspergilosis			
ABPA	Itraconazol	Voriconazol oral (200 mg VO cada 12 h) o posaconazol (la dosis depende de la formulación)	Los corticosteroides son la piedra angular del tratamiento de las exacerbaciones; El itraconazol tiene un efecto conservador de corticosteroides demostrable
Rinosinusitis alérgica causada por Aspergillus	Polipectomía y lavado de senos paranasales con corticoides intranasales	Terapia antifúngica reservada para casos refractarios o recidivantes	

Tabla 2. Interacciones farmacológicas más comunes durante el tratamiento de la aspergilosis(9)

Agente/clase	Interacción	Comentario
Agentes inmunosupresores de inhibidores de CNI y mTOR	Aumento significativo de los niveles de CNI por azol	Deben reducirse los agentes CNI y mTOR (aproximadamente 30%-50% para CNI y mayor para rapamicina) en el momento de iniciar el tratamiento con azoles y los niveles séricos de ambos agentes monitorizados hasta se alcanza el estado estacionario. Detención de CNI o mTOR puede provocar el rechazo del injerto.
Corticosteroides	Los niveles aumentan con los azoles	Puede exacerbar la inmunosupresión favorable para crecimiento de hongos. La coadministración prolongada puede Provocar signos de exposición excesiva a esteroides
Agentes antirretrovirales para el VIH	Efectos variables	Se utiliza con frecuencia en combinación con otras clases de agentes; se recomienda la monitorización de los niveles de azoles, y las interacciones bidireccionales entre medicamentos son comunes.
Rifampicina/rifabutina	Disminución de los niveles de agentes azoles mientras que la rifampicina/ Los niveles de rifabutina están aumentados	Uso combinado de voriconazol, posaconazol, isavuconazol, o itraconazol con rifampicina/ En general, se debe evitar la rifabutina. Alguno las combinaciones se consideran contraindicadas; otros pueden ser manejados por TDM y dosis ajuste.
Fármacos que causan prolongación del intervalo QTc (fluoroquinolonas y antimicrobianos macrólidos, quinina, quinidina, digoxina, amiodarona y otros antiarrítmicos, bloqueadores de los canales de calcio, medicamentos psiquiátricos, antihistamínicos y otros agentes)	prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y Se han observado otras arritmias cardíacas con azoles en combinación con otros agentes o condiciones preexistentes que tienen estos efectos	Evalúe el riesgo, el beneficio y administre con precaución a pacientes con trastornos cardíacos que aumentan el riesgo de arritmias.
Vincristina y otros agentes alcaloides de la vinca	Neurotoxicidad, incluida la neuropatía periférica y convulsiones en combinación con azoles; Azole Los niveles también aumentaron	Dado el potencial de toxicidad grave, la vincristina y por lo general, otros alcaloides de la vinca no deben ser coadministrado con azoles activos para el moho.

		Terapia antimicótica alternativa (p. ej., anfotericina B formulación o equinocandina).
Ciclofosfamida	Aumento de los niveles con la coadministración de algunos azoles	Aumento de la disfunción renal, hepática o genitourinaria

* *Abreviaturas: CNI, inhibidor de la calcineurina; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; mTOR, diana de rapamicina en mamíferos; TDM, monitorización terapéutica de fármacos*

Tabla 03: Escenarios clínicos en los que la monitorización terapéutica de fármacos es útil en el tratamiento de la aspergilosis(9)

Escenarios clínicos en los que el fármaco terapéutico antifúngico El monitoreo es útil	Ejemplos
Poblaciones con aumento farmacocinético variabilidad	Deterioro de la función gastrointestinal; hepática (voriconazol, posaconazol, itraconazol); pacientes pediátricos, Pacientes de edad avanzada, pacientes obesos, pacientes en estado crítico
Cambio en la farmacocinética	Cambio de vía intravenosa a oral, cambio de la función gastrointestinal, cambio de la función hepática o renal, inestabilidad fisiológica
Medicamentos que interactúan	Paciente que recibe medicamentos que inducen CYP3A4, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones (cápsulas de itraconazol, posaconazol en suspensión), medicamentos antirretrovirales Posiblemente corticosteroides (voriconazol)
Enfermedad grave	Infección extensa, lesiones contiguas a estructuras críticas, infección del SNC, multifocal o diseminada Infección
Conformidad	Problema importante con la terapia de consolidación a largo plazo o la profilaxis secundaria
Sospecha de infección posvacunación	La TDM puede ayudar a establecer si la progresión de la enfermedad fúngica se produjo en el contexto de Exposición a antifúngicos
Sospecha de toxicidad farmacológica, especialmente neurotoxicidad (voriconazol)	Aunque se describen relaciones exposición-respuesta para otras toxicidades (p. ej., hepatotoxicidad, enfermedad), la utilidad de la TDM para prevenir su aparición está menos establecida

Tabla desarrollada a partir de Andes et al [283]; Ashbee et al [284]. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la función de la TDM para el isavuconazol y para el posaconazol en comprimidos de liberación prolongada y por vía intravenosa formulaciones.
Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; CYP: citocromo P450; GI: gastrointestinal; TDM, monitorización terapéutica de fármacos.

Tabla 04: Indicaciones para las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos(11,16)

Entorno clínico	Recomendación
Rutina	Identificación a nivel de especie de todos los aislados de *Candida* de sitios profundos (p. ej., sangre, fluidos normalmente estériles, tejidos, abscesos). Identificación a nivel de especie de *Aspergillus*, nivel de género para todos los demás mohos. Identificación a nivel de especie (si es posible) de aislados de levadura no candidiformes de sitios profundos (p. ej., sangre, fluidos normalmente estériles, tejidos, abscesos). La selección del tratamiento se basa generalmente en las directrices de consenso publicadas y en la revisión de los datos de las encuestas sobre la combinación de organismo y fármaco en cuestión. Pruebas rutinarias de susceptibilidad de fluconazol, voriconazol y equinocandina contra todas las especies de *Candida* procedentes de sitios profundos (p. ej., sangre, fluidos normalmente estériles, tejidos y abscesos). Se puede suponer la susceptibilidad de *Candida* spp distinta de *C. glabrata* a las equinocandinas, a menos que la respuesta inicial sea subóptima. Se debe considerar la realización de pruebas de susceptibilidad de las cepas aisladas a

	una equinocandina si existe un historial previo de exposición a esta clase de agentes.
Candidiasis mucosa	Las pruebas de susceptibilidad pueden ser útiles para los pacientes que no responden al tratamiento.
Enfermedad invasiva con fracaso clínico del tratamiento inicial	Considera la posibilidad de realizar pruebas de susceptibilidad. *Candida* spp: anfotericina B, flucitosina, fluconazol, voriconazol, equinocandinas *C. neoformans*: fluconazol, anfotericina B, flucitosina *Especies de Aspergillus*: anfotericina B, posaconazol, itraconazol, voriconazol, isavuconazol Se recomienda consultar con un microbiólogo experimentado.
Infección con especies con altas tasas de resistencia intrínseca o adquirida	Las pruebas de susceptibilidad no son necesarias cuando se conoce la resistencia intrínseca. *A. terreus*: anfotericina B *C. krusei*: fluconazol, flucitosina *Cryptococcus* y *Trichosporon*: equinocandinas *Rhodotorula*: azoles, equinocandinas *Mucorales*: voriconazol, equinocandinas En el caso de las especies con tasas significativas de resistencia adquirida, vigile de cerca los signos de falla y realice pruebas de susceptibilidad según sea necesario. *C. glabrata*: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, equinocandinas *C. auris*: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, equinocandinas *C. krusei*: anfotericina B *C. lusitaniae*: anfotericina B *C. rugosa*: anfotericina B, fluconazol *Candida* spp: flucitosina, cuando se usa para la endocarditis
Organismos inusuales	Las pruebas de susceptibilidad pueden ser útiles cuando se trata a pacientes infectados con organismos inusuales para los cuales los patrones de susceptibilidad no se han establecido bien o son impredecibles.
Infecciones por moho	Identificación a nivel de especie de *Aspergillus*, nivel de género para todos los demás mohos. No se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad de rutina. La susceptibilidad de las especies de *Aspergillus* al itraconazol, voriconazol, isavuconazol y posaconazol puede ayudar a determinar la resistencia cruzada. No se han establecido criterios clínicos interpretativos para ningún fármaco.

*Datos de:

6. *Pfaller MA. Métodos de prueba de susceptibilidad a los antifúngicos. Curr Drug Targets 2005; 6:929.*
7. *Rex JH, Pfaller MA. ¿Las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos han alcanzado la mayoría de edad? Clin Infect Dis 2002; 35:982.*
8. *Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización de 2009 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Clin Infect Dis 2009; 48:503.*
9. *Pfaller MA, Wu WL. Pruebas de susceptibilidad a los antifúngicos: nuevas tecnologías y aplicaciones clínicas. Infect Dis Clin N Am 2001; 15:1227.*
10. *Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Estrategias de tratamiento actuales para la candidiasis diseminada. Clin Infect Dis 2006; 42:244.*

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA.

1. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 15 de agosto de 2016 [citado 18 de diciembre de 2023];63(4):e1-60. Disponible en: https://www.idsociety.org/practice-guideline/aspergillosis/

2. Treatment and prevention of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilosis%20invasiva%20etiologia&source=search_result&selectedTitle=1~113&usage_type=default&display_rank=1#H1

3. Epidemiología y manifestaciones clínicas de la aspergilosis invasiva - UpToDate [Internet]. [citado 3 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilosis%20invasiva%20fisiopatologia&source=search_result&selectedTitle=2~113&usage_type=default&display_rank=2#H625354394

4. Segal BH. Aspergillosis. https://doi.org/101056/NEJMra0808853 [Internet]. 30 de abril de 2009 [citado 3 de enero de 2024];360(18):1870-84. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0808853

5. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2002 [citado 3 de enero de 2024];909:909-26. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/34/7/909/316117

6. Béjar Castillo VR, Villanueva F, León SR, Guevara-Granados JM, Uribe A, Vergaray G, et al. Identificación molecular de Aspergillus fumigatus aislados de pacientes con aspergilosis invasiva. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 13 de mayo de 2019;36(1):81-6.

7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). Clinical Infectious Diseases [Internet]. febrero de 2008 [citado 3 de enero de 2024];46(3):T1-36. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/23268597_Tratamiento_de_la_Aspergilosis_Guias_para_la_practica_clinica_de_la_Sociedad_de_Enfermedades_Infecciosas_de_los_Estados_Unidos_de_America_IDSA

8. Diagnosis of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 3 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-invasive-

aspergillosis?search=aspergilosis%20invasiva%20diagnostico&source=search_result&selectedTitle=1~113&usage_type=default&display_rank=1#H14375356

9. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 15 de agosto de 2016 [citado 3 de enero de 2024];63(4):e1-60. Disponible en: https://www.idsociety.org/practice-guideline/aspergillosis/

10. Teh BW, Yeoh DK, Haeusler GM, Yannakou CK, Fleming S, Lindsay J, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021. Intern Med J [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 3 de enero de 2024];51(S7):67-88. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.15588

11. Treatment and prevention of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 3 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilosis%20invasiva%20prevencion&source=search_result&selectedTitle=1~113&usage_type=default&display_rank=1#H28

12. Martín Lasso B. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. Revista chilena de infectología [Internet]. octubre de 2011 [citado 9 de enero de 2024];28(5):440-60. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000600010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

13. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.010. 2011 [citado 9 de enero de 2024]; Disponible en: http://www.elsevier.es

14. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.

15. Treatment and prevention of invasive aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-invasive-aspergillosis?search=aspergilosis%20invasiva%20signos%20de%20alarma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H27

16. Antifungal susceptibility testing - UpToDate [Internet]. [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/antifungal-susceptibility-testing?search=aspergilosis%20invasiva%20signos%20de%20alarma&topicRef=2459&source=see_link#H37

17. Clinical manifestations and diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis - UpToDate [Internet]. [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-allergic-bronchopulmonary-

aspergillosis?search=aspergilosis%20invasiva%20complicaciones&source=search_result&selectedTitle=2~113&usage_type=default&display_rank=2#H1236924023

18. Borie RR, Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. Revista chilena de infectología [Internet]. 2018 [citado 9 de enero de 2024];35(5):531-44. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500531&lng=es&nrm=iso&tlng=es

GOBIERNO REGIONAL CAJAMARCA
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA
Dra. Maritza E. Cachay Ramírez
CMP 30745 - RNE. 25047
JEFE DPTA DE EMERGENCIA Y CUIDADO CRITICOS