



Revisión

Infecciones por mohos en el trasplante pulmonar



Amparo Solé^{a,*} y Piedad Ussetti^b

^a Unidad de Trasplante Pulmonar, Hospital Universitario La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Neumología, Unidad de Trasplante Pulmonar, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2014

Aceptado el 11 de julio de 2014

On-line el 29 de agosto de 2014

Palabras clave:

Infección por mohos

Aspergillus

Trasplante pulmonar

Rechazo crónico

Factores de riesgo

R E S U M E N

Las infecciones invasivas por mohos, fundamentalmente por *Aspergillus*, suponen más del 10% de las complicaciones infecciosas en el trasplante pulmonar. Suelen tener una presentación bimodal: precoces, principalmente invadiendo la vía aérea, y tardías, más frecuentemente localizadas en pulmón o diseminadas. La colonización en cualquier momento postrasplante es uno de los principales factores de riesgo. Dicha colonización es, junto con el rechazo crónico, una de las principales causas de las formas tardías. Un valor de 0,5 de galactomanano en el lavado broncoalveolar se considera actualmente indicativo de infección invasiva. No hay una estrategia universal de actuación en materia de profilaxis. La profilaxis dirigida y el tratamiento anticipado van teniendo más adeptos, en contraposición a la profilaxis universal. La monitorización de las concentraciones de los azoles en los enfermos se considera altamente indicada durante el tratamiento. La monoterapia con voriconazol es el tratamiento de elección en la aspergilosis, y solo se recomiendan terapias combinadas ante aspergilosis graves, diseminadas y por otros mohos.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mold infections in lung transplants

A B S T R A C T

Invasive infections by molds, mainly *Aspergillus* infections, account for more than 10% of infectious complications in lung transplant recipients. These infections have a bimodal presentation: an early one, mainly invading bronchial airways, and a late one, mostly focused on lung or disseminated. The *Aspergillus* colonization at any time in the post-transplant period is one of the major risk factors. Late colonization, together with chronic rejection, is one of the main causes of late invasive forms. A galactomannan value of 0.5 in bronchoalveolar lavage is currently considered a predictive factor of pulmonary invasive infection. There is no universal strategy in terms of prophylaxis. Targeted prophylaxis and preemptive treatment instead of universal prophylaxis, are gaining more followers. The therapeutic drug monitoring level of azoles is highly recommended in the treatment. Monotherapy with voriconazole is the treatment of choice in invasive aspergilosis; combined antifungal therapies are only recommended in severe, disseminated, and other infections due to non-*Aspergillus* molds.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Epidemiología

Las infecciones por hongos son una causa importante de mortalidad en el trasplante pulmonar (TP). Aproximadamente el 15-35% de los receptores sufren infecciones fúngicas, y las

producidas por mohos (*Aspergillus*, *Scedosporium* y mucorales) son relevantes por su frecuencia o gravedad^{2,21,40,41,46–48,51,56}.

Las conidias de los mohos son ubicuas en la naturaleza, fácilmente dispersadas en aerosoles e inhaladas y, en condiciones normales, continuamente eliminadas por los mecanismos de defensa locales del pulmón.

La mayor susceptibilidad a las infecciones por hongos de los receptores de TP se produce como consecuencia de la continua exposición ambiental a las esporas o conidias, y a la incapaci-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sole_amp@gva.es (A. Solé).

dad del injerto para su adecuada eliminación como consecuencia de los cambios posquirúrgicos que se producen en el pulmón. La ausencia de revascularización bronquial promueve la aparición de isquemia de la vía aérea y altera de forma significativa el drenaje mucociliar normal. La pérdida de reflejo tusígeno, como consecuencia de la denervación bronquial y del drenaje linfático, favorece el desarrollo de infecciones locales. Todos estos factores dificultan la eliminación de las partículas inhaladas y generan un medio endobronquial isquémico y edematoso que favorece la germinación de las esporas y la multiplicación celular.

Aspergillus

Los mohos del género *Aspergillus* son la causa más frecuente de infección fúngica en los receptores de TP. Se estima que alrededor del 6% de los receptores (rango entre 3–15%) desarrollan una aspergilosis, con una incidencia anual del 3,8%⁵¹. *Aspergillus fumigatus* es la especie aislada con mayor frecuencia, pero también se identifican otras especies, como *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* o *Aspergillus terreus*. La identificación de *A. terreus* es especialmente relevante por su potencial resistencia a la anfotericina B. La infección por *Aspergillus* es frecuente en los 6 primeros meses postrasplante, cuando los cambios en el injerto son especialmente relevantes y la intensidad de la inmunosupresión es mayor. El 72% de los casos de aspergilosis se producen en estos primeros meses, y el tiempo medio de infección tras la intervención es de 3,2 meses. Otros periodos de mayor riesgo son los episodios de rechazo agudo y la bronquiolititis obliterante, que condiciona cambios estructurales en el pulmón y obliga a intensificar el tratamiento inmunosupresor^{2,21,46–48,56}.

Scedosporium

Las esporas de *Scedosporium* son ubicuas en el suelo y en las aguas contaminadas. Las 2 especies identificadas como patógenas en el hombre son *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* (*Lomentospora prolificans*), y ambas especies tienen una distribución mundial, incluyendo Europa, Australia y Estados Unidos^{2,6,40,48}.

La infección por *Scedosporium* se produce tras la inhalación de las esporas ambientales y su paso al pulmón o los senos paranasales, o a través de inoculación directa por la vía cutánea. Se han descrito episodios de infección nosocomial en pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de la contaminación del aire (en relación con remodelación de edificios).

Scedosporium apiospermum es el segundo hongo filamentoso aislado con mayor frecuencia en los pacientes con fibrosis quística en los que, además de infección invasiva, puede producir una reacción alérgica similar a la producida por *Aspergillus*.

Mucorales

Los mucorales o zigomicetos son también mohos ubicuos en la naturaleza y pueden causar infecciones tras la inhalación de esporas o la inoculación accidental. En pacientes inmunodeprimidos los mucorales pueden causar infecciones rinosinusales, pulmonares, cerebrales, gastrointestinales o cutáneas. Los géneros de mucorales que producen con mayor frecuencia enfermedad en enfermos con TP son *Rhizopus* y *Mucor*.

Aunque la infección por mucorales se produce prácticamente siempre en pacientes inmunodeprimidos, su desarrollo es poco frecuente en el receptor de trasplante de órgano sólido. En este sentido, aparecen en menos del 1% de las infecciones fúngicas observadas en este grupo de pacientes.

En los receptores de TP la presentación más frecuente es la pulmonar, aunque también se han descrito casos de infección de la

Tabla 1

Factores de riesgo para la infección por *Aspergillus*

<i>Factores preoperatorios</i>
Exposición ambiental
Colonización bronquial
Fibrosis quística
Trasplante unilateral
<i>Factores postoperatorios</i>
Exposición ambiental
Colonización bronquial
Tratamiento con globulina antitumoral
Hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl)
Infección por citomegalovirus
Bronquiolititis obliterante
Polimorfismo del receptor Toll-like

Tomada de las referencias^{5,11}.

anastomosis bronquial y de localización rinosinusal y gastrointestinal.

Factores de riesgo

Los receptores de TP presentan mayor riesgo de infección por mohos que otros receptores de trasplante de órgano como consecuencia de los factores de riesgo locales secundarios a la cirugía previamente mencionados. Otros factores de riesgo son la colonización pre y postrasplante, especialmente frecuente en los pacientes con fibrosis quística, el trasplante unilateral, la exposición ambiental como consecuencia de obras de remodelación, la bronquiolititis obliterante y la infección por citomegalovirus (CMV)². Otros factores de riesgo observados con menor frecuencia son las infecciones virales distintas del CMV, la hipogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl), el tratamiento con globulina antitumoral y el polimorfismo en los genes de los receptores Toll-like implicados en la inmunidad innata (tabla 1)^{2,41,46}.

Alrededor del 30% de los receptores de TP presentan colonización de la vía aérea por *Aspergillus*. En los receptores con fibrosis quística, el porcentaje de colonización puede ser mayor y son más frecuentes las formas traqueobronquiales que las invasivas²¹.

Los factores de riesgo para la infección por otros mohos son menos conocidos pero probablemente similares, con la peculiaridad de que la colonización es menos frecuente y suele producirse de forma más tardía, asociada al aumento de la inmunosupresión y la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal o la diabetes^{47,48}.

Formas clínicas

Las infecciones por mohos pueden adoptar distintas formas clínicas, desde la colonización hasta la enfermedad invasiva⁴⁰. La infección por *Aspergillus*, de la que mayor conocimiento de sus diferentes presentaciones clínicas se tiene, es la más frecuente y puede ser tomada como ejemplo.

El aislamiento de mohos como *Aspergillus* en muestras respiratorias puede ser debido a colonización, traqueobronquitis y/o infección de la sutura bronquial, y a enfermedad invasiva o enfermedad diseminada.

Colonización

La colonización de la vía aérea por *Aspergillus* viene definida por la ausencia de enfermedad probada o probable^{2,6,36}. En los receptores de TP la colonización por *Aspergillus* es frecuente antes y después de la intervención. Dicha colonización cursa de forma asintomática y es un hallazgo de laboratorio en los cultivos de seguimiento de esputo o de muestras endobronquiales.

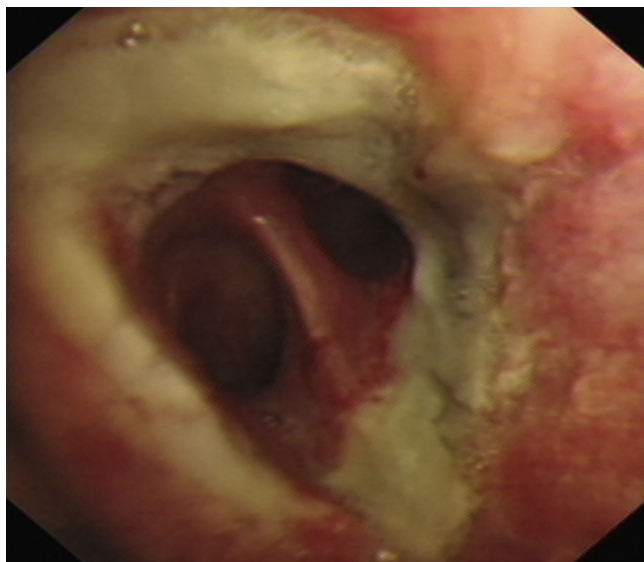


Figura 1. Infección aspergilar de la sutura bronquial. Traqueobronquitis por *Aspergillus fumigatus*.

La colonización pretrasplante ha sido especialmente estudiada en los pacientes con fibrosis quística. Se ha detectado colonización por *Aspergillus* antes de la intervención en más del 50% de los pacientes con fibrosis quística, y esta colonización ha sido asociada al desarrollo de formas de infección traqueobronquiales tras la intervención²¹. Se desconoce la frecuencia y los factores de riesgo para la colonización bronquial pretrasplante en otros receptores pulmonares como los pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de fibrosis pulmonar.

La colonización postrasplante es frecuente en los 6 primeros meses tras la cirugía y ha sido descrita hasta en el 46% de los casos^{6,21}. Los pacientes con colonización postrasplante tienen un riesgo de enfermedad invasiva en el primer año 6 veces superior a la de los que no presentan colonización⁴⁰. A partir del primer año, la colonización por *Aspergillus* es un marcador precoz de rechazo crónico y un factor de riesgo para su aparición⁵⁶.

Traqueobronquitis/infección de la sutura bronquial

Más de una tercera parte de los casos de infección aspergilar en el receptor de TP son formas de enfermedad traqueobronquial. La traqueobronquitis por *Aspergillus* es la infección invasiva de la vía aérea sin afectación concomitante del parénquima pulmonar que afecta casi de forma exclusiva al receptor de TP y, como se ha mencionado previamente, es especialmente frecuente en los pacientes con fibrosis quística con colonización antes de la intervención^{6,21,41}.

Las lesiones macroscópicas características de la afectación traqueobronquial son la inflamación difusa de la vía aérea, las úlceras necróticas por invasión vascular local y las placas de fibrina, que pueden ser muy extensas y llegar a formar pseudomembranas obstructivas (figs. 1 y 2). Las lesiones suelen iniciarse en la anastomosis bronquial, que es la zona sometida a una mayor isquemia bronquial tras la intervención. El tiempo medio de aparición es de 50 días postrasplante. Si la infección se limita a la zona de anastomosis se conoce como infección de la sutura bronquial. A partir de dicha zona la infección puede extenderse por contigüidad hacia las vías aéreas más distales o hacia la zona traqueal.

Los síntomas incluyen tos, disnea, fiebre, estridor y hemoptisis. Ocasionalmente el diagnóstico se realiza por una fibrobroncoscopia de rutina en pacientes asintomáticos. Los hallazgos son muy variados, yendo desde una simple estenosis a dehiscencias de la vía aérea.

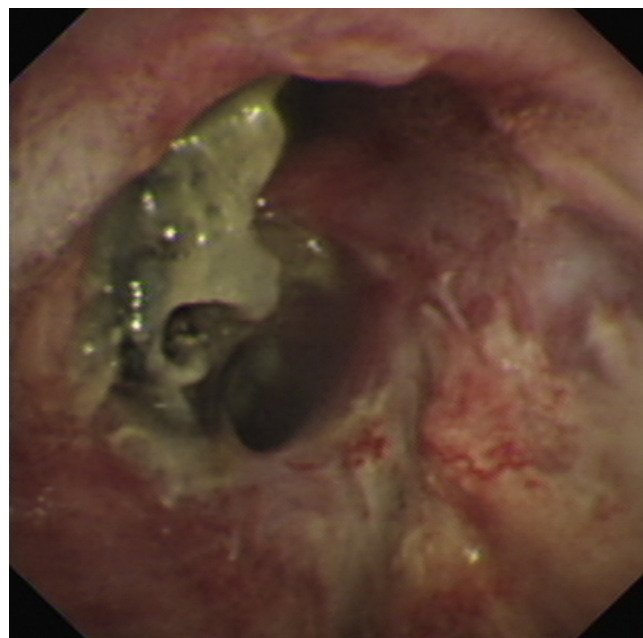


Figura 2. Placa pseudomembranosa secundaria a la infección por *Aspergillus* de la sutura bronquial.

La mortalidad asociada a la traqueobronquitis es de alrededor del 20%. Sin tratamiento, los pacientes están en riesgo de desarrollar enfermedad invasiva^{46,48}.

Aspergilosis invasiva y diseminada

La incidencia de aspergilosis invasiva en el receptor de TP está alrededor del 6%, aunque algunos autores opinan que la incidencia real puede ser superior al no realizarse de forma sistemática un estudio necrópsico de rutina en los receptores de TP².

Dado que la mayor parte de los programas de trasplante realizan de forma sistemática profilaxis antifúngica en los primeros meses postrasplante, la forma más frecuente de la enfermedad aparece actualmente de forma tardía. En este sentido, el tiempo medio desde la intervención hasta el desarrollo de la aspergilosis invasiva es de 504 días, y el factor de riesgo observado con mayor frecuencia en esta fase tardía es el rechazo crónico (fig. 3)⁵⁶.

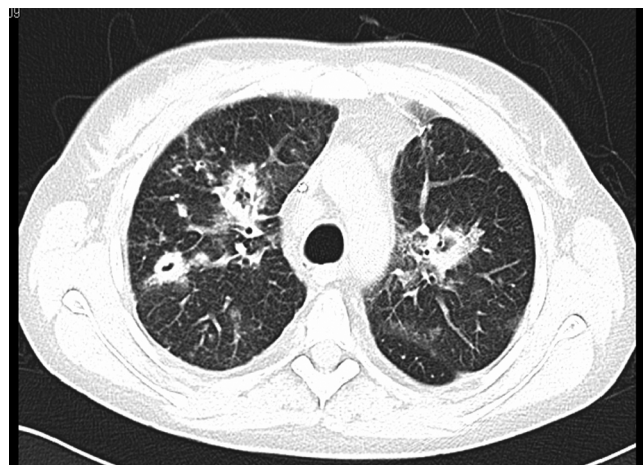


Figura 3. Aspergilosis traqueobronquial que progresa a una aspergilosis invasiva en un paciente con fibrosis quística, rechazo crónico y tratamiento previo con timoglobulina.

Los síntomas son inespecíficos: fiebre, tos, dolor torácico, disnea y hemoptisis. Gracias a las mejoras progresivas del manejo terapéutico la mortalidad de la aspergilosis invasiva se ha reducido en los últimos años al 40-50%, según las series más recientes^{2,51}.

La aspergilosis diseminada es infrecuente y se caracteriza por la extensión de la infección fúngica a órganos extratorácicos como el sistema nervioso central, las articulaciones, los huesos, la piel y el globo ocular.

Diagnóstico

Cultivo

Las técnicas microbiológicas convencionales, la tinción y el cultivo, son de elección en el diagnóstico de las infecciones fúngicas y dan información de las diferentes especies así como de las sensibilidades a los antifúngicos. No obstante, la rentabilidad de estas pruebas es baja en el TP, incluso en el caso de una infección activa, y además no ofrecen los resultados en el tiempo deseable^{40,46}. Por ello es necesaria la realización de técnicas más sensibles y rápidas, como las que se exponen a continuación.

Galactomanano

El galactomanano (GM) es un polisacárido de la pared fúngica que se libera durante el crecimiento del hongo (crecimiento de las hifas). Diferentes hongos son capaces de liberar GM, entre ellos *Aspergillus*. El GM se puede determinar mediante test ELISA, tanto de suero como de lavado broncoalveolar (BAL). Por tanto, es una forma de inferir el crecimiento del hongo allí donde se aísla. El dilema está en cuál es la muestra idónea para analizar y el límite de positividad (punto de corte) de la prueba. Existen diferentes estudios que indican que el GM en suero no es de utilidad en trasplantes de órganos sólidos^{11,19}. De hecho, un metaanálisis mostró una sensibilidad del 82% en pacientes neutropénicos hematológicos frente a solo un 22% en pacientes con trasplante de órgano sólido³⁴. Concretamente en el TP se ha descrito una sensibilidad de alrededor del 30% en la detección de la aspergilosis invasiva^{14,33}, por lo que este método no debería usarse para su diagnóstico en TP. Respecto a la determinación de GM en BAL, un valor de 0,5 debería considerarse indicativo de infección invasiva. Con ello se pierde especificidad pero se gana en sensibilidad (comunicación personal del Dr. Husain en San Diego, congreso de la ISHLT 2014, recomendaciones para el manejo de la infección por hongos en trasplantes cardiorrespiratorios). Además, un GM positivo sin otra manifestación orienta a la detección precoz de una infección invasiva más que a la simple colonización²². Existen diferentes estudios sobre esta cuestión: un metaanálisis¹³ y 5 estudios centrados en trasplantes pulmonares/cardiorrespiratorios^{7,15,22,33,52}, 2 de ellos retrospectivos^{7,22} y 3 prospectivos^{15,33,52}.

Usando un punto de corte de 0,5, la sensibilidad del GM en BAL varió entre el 77 y el 100%, y la especificidad entre el 40 y el 100%. Incrementar el punto de corte de 0,5 a 1 mejoró la especificidad pero no la sensibilidad, por lo que actualmente se recomienda un punto de corte de 0,5 como valor umbral diagnóstico en BAL. De hecho, como es un marcador de crecimiento de las hifas en el estudio de Luong et al.²², podía considerarse un marcador precoz de infección más que de colonización. Un tema pendiente es cómo protocolizar el BAL, dado que está sujeto a variabilidad entre centros en función precisamente del protocolo usado.

PCR de *Aspergillus*

La realización de PCR (*polymerase chain reaction*) para amplificar el ADN de *Aspergillus* ha demostrado tener utilidad en la detección de infecciones invasivas. Esta técnica puede usarse en muestras de

suero y en BAL, con una sensibilidad descrita entre el 75-88 y el 70%, respectivamente^{24,53}.

La PCR tiene el mismo inconveniente que el cultivo, y es que no discrimina entre infección y colonización²². Además, presenta una amplia variación entre centros, no diferencia entre las subespecies de *Aspergillus* y hay reactividad cruzada con otros mohos. Por todo ello, no se recomienda su uso de forma rutinaria.

1,3-β-D-glucano

El 1,3-β-D-glucano (BDG) es otro componente de la pared celular del hongo que se libera a la circulación sanguínea durante la enfermedad invasiva. No es específico de *Aspergillus*, siendo detectable en infecciones por mohos y levaduras (como *Candida* y *Pneumocystis*).

Solo existe un estudio prospectivo en TP en suero, con unos valores BDG (punto de corte positivo de 60 pg/ml con el test Fungitell) de sensibilidad y especificidad del 71 y del 59%, respectivamente, en la enfermedad invasiva¹. Su utilidad en BAL no se ha estudiado con profundidad. Por todo ello no se recomienda su uso rutinario en clínica; se precisan más estudios tanto en suero como en BAL.

Criterios radiológicos

El signo del halo, expresión de hemorragia angioinvasiva por el moho infectante, es muy poco frecuente en TP en contraposición al paciente neutropénico. De hecho, son hallazgos relevantes las consolidaciones peribronquiales y las opacidades en vidrio deslustrado^{8,12,32,44,45}.

Es interesante que el tipo de profilaxis antifúngica influye en la imagen radiológica (por ejemplo, los pacientes con profilaxis presentan menos nódulos). Posiblemente estamos asistiendo a diferentes patrones radiológicos en función del tiempo postrasplante, el diferente grado de inmunosupresión y las profilaxis aplicadas.

Profilaxis

En TP existen 2 tipos de aproximaciones a la profilaxis antifúngica postrasplante inmediato: a) profilaxis universal, y b) profilaxis dirigida. Se ha demostrado que cualquier tipo de profilaxis es efectivo, pero por el momento ninguno se ha mostrado superior ni en la estrategia, ni en el fármaco ni en su duración^{5,20,25,27,28,50}.

La profilaxis universal consiste en administrar un fármaco antifúngico, y se aplica a todos los pacientes en el postoperatorio inmediato. Actualmente es el procedimiento más frecuente, si bien va ganando adeptos la profilaxis dirigida en base a los factores de riesgo presentes (por ejemplo, los pacientes colonizados por mohos antes del trasplante). Existe una tercera modalidad, que sería el tratamiento preventivo/anticipado cuando se aísla *Aspergillus* en una muestra respiratoria sin otros hallazgos.

En el post-TP inmediato es muy importante estudiar los pulmones explantados y tener en cuenta si se aíslan mohos, ya que en ocasiones no han sido identificados previamente y son un factor de riesgo de enfermedad invasiva en el postrasplante⁵⁴. Como ninguna de las 2 estrategias de profilaxis ha demostrado superioridad, usar una u otra dependerá de la experiencia de cada centro^{10,17,30}.

La efectividad de la anfotericina B nebulizada en el posoperatorio inmediato se ha demostrado eficaz en algunos estudios controlados, de ahí que sea el procedimiento más empleado en la actualidad^{4,17} (tablas 2-5).

En cuanto al uso de azoles como profilaxis, existe mucha más variabilidad. De hecho, dadas las interacciones con los inmunosupresores y los efectos adversos, su uso se reserva en muchos centros para el tratamiento anticipado/preventivo, es decir, cuando se aísla un moho en muestras respiratorias. Existen varios estudios

Tabla 2

Estudios no comparativos de profilaxis antifúngica en trasplante pulmonar

Autor	Número de pacientes	Antifúngico	Dosis	Duración	Eficacia
Calvo	65	D-AmB	0,2 mg/kg/día	120 días	100%
Monforte	72	D-AmB	6 mg/kg/8 h	42 días	75%
Borro	60	ABLC	50 mg	13 semanas	98,3%
Monforte	27	L-AmB	25 mg	1 año	97%
Neoh	62	VRC	200 mg/12 h	3-12 meses	98%
Shitrit	40	ITR	200 mg/día	3 meses	95%

ABLC: anfotericina B complejo lipídico; D-AmB: anfotericina B desoxicolato; ITR: itraconazol; L-AmB: anfotericina B liposómica; VRC: voriconazol.

Tomada de las referencias^{35,37,42–45}.

de cohortes que analizan el tratamiento preventivo con azoles en TP en comparación con la profilaxis universal. En ellos se concluye que una estrategia que incluya al itraconazol sin monitorización de las concentraciones en plasma se asocia con peores resultados, siendo más favorables las series en las que el antifúngico utilizado fue el voriconazol^{16,18,31}.

Actualmente, en base a los factores de riesgo de la enfermedad invasiva, hay evidencias para apoyar el tratamiento anticipado cuando se aísla *Aspergillus* o *Scedosporium* de muestras respiratorias postrasplante. El tratamiento está menos indicado cuando se aíslan mucorales, por su riesgo intermedio, y no está aconsejado cuando

los mohos aislados pertenecen a otros géneros, como *Cladosporium* o *Phialemonium*³⁹.

En el tratamiento anticipado, los azoles son la estrategia más usada. Por norma general, en la profilaxis dirigida/tratamiento anticipado solo se aconseja la monitorización terapéutica en el caso del itraconazol.

En cuanto a la duración, puede usarse cualquier tipo de estrategia en los 3 o 4 primeros meses postrasplante^{40,46}.

Una asignatura pendiente es la profilaxis/tratamiento anticipado más allá del periodo precoz, cuando la estrategia no está bien definida y concurren importantes factores de riesgo (rechazo crónico, insuficiencia renal) que se relacionan con infecciones invasivas tardías^{40,46}. De hecho, si bien la profilaxis con anfotericina B lipídica nebulizada es una buena opción como profilaxis universal en el periodo precoz, cuando existen factores locales que dificultan su distribución pulmonar, como en el rechazo crónico, su eficacia puede estar disminuida, en cuyo caso es más recomendable un antifúngico sistémico en el periodo tardío con o sin anfotericina B nebulizada⁵⁷. En el caso de estrategias tardías, se aconsejan tratamientos de 4-6 meses con azoles.

En resumen, la anfotericina B inhalada con o sin profilaxis frente a aislamientos de *Candida* en el postoperatorio inmediato es razonable, siendo más prescrita que los azoles en la profilaxis universal. En la profilaxis dirigida, según los factores de riesgo peritrasplante, va ganando adeptos el uso del voriconazol en base a estudios recientes¹⁶.

Monitorización terapéutica

Una de las dudas cuando se manejan azoles es si se debería recurrir a la monitorización terapéutica. Es sabido que existe una variabilidad importante entre pacientes y dentro del propio paciente, y es muy frecuente encontrar concentraciones infraterapéuticas. Hay estudios en trasplantes torácicos que apuntan a que sería conveniente monitorizar las concentraciones de los azoles al menos durante el tratamiento primario⁴⁹ (tabla 6).

Existe un trabajo prospectivo en el cual solo el 32% de los pacientes alcanzaban concentraciones en el rango terapéutico para el voriconazol, y ello se relacionaba con un 10% de infecciones fúngicas invasoras²⁶. Lo mismo ocurre con la monitorización del posaconazol, habiéndose encontrado concentraciones infraterapéuticas inicialmente en un 47%. En general, concentraciones por encima de 0,5 mg/l se asocian con buenos resultados³⁷.

Tabla 3

Estudios comparativos de profilaxis antifúngica con anfotericina B nebulizada en trasplante pulmonar

Autor	Número de pacientes	Aspergilosis invasiva	Intervalo de confianza del 95%
Reichensperner	49 D-AmB 24 placebo	8% 20%	(5,2–32,8)
Drew	49 D-AmB 51 ABLC	2% 2%	(30–∞)
Minari	87 AmB nebulizada ITR 101 Control	4,9% 14%	(5,5–13,1)
Husain	30 ITR ± AmB nebulizada 65 VRC	21% 1,5%	(4,5–15,7)

ABLC: anfotericina B complejo lipídico; D-AmB: anfotericina B desoxicolato; ITR: itraconazol; VRC: voriconazol.

Tomada de las referencias^{36,38–40}.**Tabla 4**

Efectos adversos descritos con preparaciones de anfotericina B nebulizada

	L-AmB (n = 118)	ABLC (n = 60)	D-AmB (n = 49)
Sibilancias	4%	4,2%	6,4%
Tos	10%	2,1%	10,6%
Disnea	NR	2,1%	20%
Náuseas	7%	2,1%	8,5%
Caída FEV ₁	None	11,1%	10,6%
> 1 EA	NR	27,5/14%	42,9%
Discontinuación	2,5%	5,9%	12,2%

ABLC: anfotericina B complejo lipídico; D-AmB: anfotericina B desoxicolato; L-AmB: anfotericina B liposómica.

Tomada de las referencias^{39,42,44}.**Tabla 5**

Hepatotoxicidad descrita con voriconazol

	Grupo con voriconazol (n = 65)	Grupo estándar (n = 27)	p
GGTP	60% (39/65)	41% (11/27)	0,07
ALT	45% (29/65)	15% (4/27)	0,005
AST	37% (25/65)	15% (4/27)	0,02

El 14% (9/65) de los pacientes suspendieron la medicación, en comparación con el 8% (2/27) en el grupo estándar (p = 0,20).

Tomada de la referencia⁴⁰.**Tabla 6**

Concentraciones recomendadas de azoles en el plasma

Azol	Profilaxis dirigida (mg/l)	Tratamiento dirigido (mg/l)	Límite máximo para no toxicidad, rango (mg/l)
Itraconazol	0,5	0,5–1	2
Voriconazol	1–2	1–2	4–5
Posaconazol	0,7	1,25	NA

Tomada de la referencia⁴⁹.

Tabla 7

Modificaciones de las dosis de los inmunosupresores (reducción) al administrarlos conjuntamente con azoles

Azol	Inhibidores de la calcineurina		m-TOR (<i>Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors</i>)	
	↓Ciclosporina	↓Tacrolimus	↓Everolimus	↓Sirolimus
Fluconazol (> 150 mg/día)	50%	40-50%	50%	50-70%
Itraconazol	50-60%	50-60%	No recomendado	No recomendado ^a
Posaconazol	25%	67-75%	75%	Contraindicado ^b
Voriconazol	50%	67%	80-90%	90% ^c

^a La administración concomitante no está recomendada, pero hay datos clínicos que avalan su administración conjunta.^b La administración concomitante está contraindicada pero hay datos clínicos que avalan su uso.^c La administración concomitante está contraindicada, con literatura científica que avala esta recomendación.

Adaptada de Nielsen y Dick, ISHLT Links 2012, Vol 3, Issue 9, Feb 2012.

Así pues, en el TP todos los pacientes en tratamiento con azoles deberían tener determinadas concentraciones valle en los 5-7 días de inicio del tratamiento, y siempre que se realicen ajustes de dosis o si se prescriben con una medición concomitante que modifica sus concentraciones (tabla 7). Posteriormente, una vez las concentraciones son estables, se deberían monitorizar mensualmente. En el caso del posaconazol, además, es aconsejable que se tomen medidas dietéticas para favorecer su absorción digestiva.

Una mención especial requieren los receptores de trasplante con fibrosis quística, que constituyen un grupo importante dentro del TP por el riesgo de infecciones fúngicas dada su alta colonización por mohos. Además, este grupo reúne una serie de características que influyen en la farmacocinética de los azoles, como son la edad del paciente (pacientes jóvenes), bajo índice de masa corporal, trastornos gastrointestinales (retraso o aumento de la motilidad), malabsorción, cambios en el volumen de distribución, aumento del aclaramiento renal y reflujo gastroesofágico. Existe bibliografía específica en relación con la fibrosis quística que apunta a que se deben administrar dosis más altas de azoles para alcanzar concentraciones terapéuticas³.

Tratamiento

Infecciones por *Aspergillus*

A pesar de disponer de potentes antifúngicos, el tratamiento de las aspergilosis invasivas en TP fracasa en un porcentaje elevado. Así, se asume una mortalidad del 50%^{6,40,47,48,51}. La modalidad más adecuada del tratamiento antifúngico (monoterapia, secuencial o combinada) no está establecida. No obstante, la monoterapia con voriconazol es el tratamiento de elección (categoría A-I, guía IDSA [*Infectious Diseases Society of America*])^{49,55} tanto para la traqueo-bronquitis aspergilar como para la aspergilosis pulmonar invasiva. La Agencia Europea del Medicamento aprobó en 2002 la inclusión del voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, las infecciones invasoras por especies de *Candida* resistentes al fluconazol y las infecciones graves causadas por *Fusarium* y *Scedosporium apiospermum*. La eficacia del voriconazol en el tratamiento de infecciones por *Aspergillus* y *S. apiospermum* se ha demostrado en varios casos individuales de infección fúngica invasora en TP (con afectación pulmonar y diseminadas a riñón, piel, mediastino, ojos, sistema nervioso central y otros focos)^{40,55}. En general, la estrategia apunta a una duración mayor que en otros pacientes inmunodeprimidos, que puede oscilar entre los 4 y los 6 meses (incluso de por vida en las escedosporiasis), o al menos hasta 6 semanas después de la resolución clínica o radiológica. Se recomienda el tratamiento quirúrgico tanto en formas pulmonares invasoras localizadas como en otras ubicaciones accesibles.

El tratamiento antifúngico combinado ofrece prometedores resultados in vitro, en modelos animales y en clínica. No obstante, faltan estudios prospectivos que validen estos resultados. Las interacciones aditivas in vitro y la buena respuesta clínica de las infecciones fúngicas invasoras tratadas con una combinación de

voriconazol y equinocandinas, anfotericina B o terbinafina sugieren un gran potencial de los tratamientos combinados. A partir de los resultados de 2 únicos estudios^{23,42,43} de combinación de antifúngicos (voriconazol y equinocandina) se desprende que, si no todos, al menos puede que existan algunas subpoblaciones de trasplantados con posibilidad de beneficiarse de esta estrategia en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva, como son los infectados por cepas de *A. fumigatus* y aquellos con insuficiencia renal, en los cuales podría disminuir la mortalidad.

Otros hongos filamentosos de relevancia clínica

Las infecciones por mucorales tienen una incidencia en trasplantados pulmonares de 13,7-14 casos por cada 1.000 pacientes. No obstante, se han descrito infecciones fúngicas invasoras por *Scedosporium*, *Fusarium*, *Purpureomyces*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Trichoderma* y otros géneros en pacientes con TP^{6,47,48}.

El tratamiento de la mucormicosis requiere un diagnóstico rápido, la corrección de los factores predisponentes y la resección quirúrgica, si es posible. La anfotericina B lipídica es el tratamiento médico de elección. Los azoles, como el posaconazol y el ravuconazol, tienen buena actividad in vitro.

Las infecciones por *S. apiospermum* suponen el 25% de las infecciones fúngicas invasoras producidas por hongos filamentosos de otros géneros diferentes a *Aspergillus*^{9,16}. Son más habituales en el trasplante unipulmonar, donde el pulmón nativo actúa como reservorio. En una infección fúngica invasora por hialohifomicetos en TP, el voriconazol debe ser considerado como tratamiento de primera línea hasta la identificación de la especie causante. El voriconazol es eficaz en el control, pero puede no erradicar el hongo, por lo que es recomendable un tratamiento antifúngico indefinido o combinado (azol con terbinafina).

La infección por *Fusarium* es excepcional en TP. Dada la resistencia de esta especie a la mayoría de los antifúngicos, la aproximación terapéutica sería una combinación de una formulación lipídica de anfotericina B y de voriconazol.

Consideraciones especiales

En los pacientes receptores de un TP existen varias consideraciones de interés para el manejo de las infecciones por otros hongos filamentosos. En primer lugar, la alta incidencia de insuficiencia renal que acontece en los trasplantados, en algunos casos superando el 40% de los enfermos a los 5 años del trasplante, obliga al ajuste de la dosis de muchos fármacos según el aclaramiento de la creatinina, además de vigilar la presencia de algunos excipientes nefrotóxicos que contienen algunos antifúngicos (como la ciclodextrina, en el caso del voriconazol, administrado por vía intravenosa)⁴⁹.

En segundo lugar, deben valorarse las potentes interacciones farmacológicas de los triazoles (itraconazol, voriconazol y posaconazol) con la mayoría de los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus) (tabla 7). Esto es debido a que

inhiben el metabolismo hepático de la isoenzima CYP3A4 en el citocromo P450 y obligan al ajuste de la dosis y la monitorización de las concentraciones en sangre, fundamentalmente reduciendo la posología. Debido a las interacciones, los propios agentes antifúngicos pueden comprometer la viabilidad del injerto: puede que se favorezca la aparición de rechazo del injerto o, al contrario, puede promoverse un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, dado que en muchas ocasiones las dosis de los inmunosupresores se reducen más del 50%.

En tercer lugar, otro problema actual es el riesgo de selección y aparición de infecciones por hongos emergentes, derivado en parte de las estrategias de profilaxis universales de amplio espectro o de tratamiento anticipado que se están aplicando en receptores de alto riesgo⁴⁹.

Por último, hay que considerar la retirada de elementos extraños, como dispositivos de asistencia ventricular, nutrición parenteral o prótesis endobronquiales, que pueden perpetuar la infección en estos pacientes.

En situaciones especiales se emplean en aplicaciones locales agentes antifúngicos, mayoritariamente la anfotericina B, en un intento de conseguir concentraciones mucho más altas del antifúngico en localizaciones concretas y delimitadas, y así obviar los efectos sistémicos adversos del fármaco. La instilación intracavitaria transtorácica de anfotericina B puede ser eficaz en el caso del aspergiloma o bola fúngica, pero implica riesgos de neumotórax, hemoptisis y diseminación pleural. La administración de este antifúngico por instilación directa constituye un abordaje alternativo al tratamiento de la aspergilosis traqueobronquial, en asociación con el tratamiento sistémico²⁹.

La administración de antifúngicos por vía inhalatoria mediante nebulizaciones en aerosol se ha ensayado con fármacos de diferentes familias de antifúngicos. Sin embargo, esta modalidad basa su conocimiento sobre todo en estudios de profilaxis antifúngica más que de indicación de tratamiento de una infección fúngica invasora establecida, donde las experiencias comunicadas son más limitadas y dirigidas al objetivo de un tratamiento adyuvante.

Perspectivas futuras

El diagnóstico precoz de cualquier infección fúngica invasora sigue siendo crucial para mejorar los resultados del tratamiento antifúngico. Queda por resolver cómo protocolizar el procedimiento del BAL para que los resultados obtenidos sean reproducibles. De la misma manera, debería implementarse y protocolizarse la detección de GM, BDG y PCR en BAL para el diagnóstico precoz de la enfermedad, incluso para poder guiar el tratamiento anticipado, con las consiguientes efectividad y racionalidad en el consumo de fármacos antifúngicos. Otra asignatura pendiente es la medición sistemática de la concentración en sangre de los triazoles, de gran ayuda para mejorar la eficacia terapéutica y el control de los efectos adversos. El conocimiento de la patogénesis del hongo, así como de la respuesta inmunitaria del huésped, se postula actualmente como una herramienta imprescindible para optimizar el manejo (profilaxis y tratamiento) de estas infecciones. La restauración, en lo posible, de la inmunidad del paciente es otro factor clave para la prevención y el tratamiento de las micosis invasoras. En el futuro podrá verse si todas las terapias mencionadas son capaces de disminuir la morbilidad. Para finalizar, no se puede olvidar que el manejo de la enfermedad subyacente y el grado de inmunosupresión son elementos clave en el devenir de cualquier enfermedad fúngica invasiva.

Bibliografía

- Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3)-D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4083–8.
- Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, Husain S. Mold infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:371–9.
- Billaud EM, Guillemin R, Berge M, Amrein C, Lefeuvre S, Louët AL, et al. Pharmacological considerations for azole antifungal drug management in cystic fibrosis lung transplant patients. *Med Mycol*. 2010; 48 Suppl 1:S52–9, <http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.505203>:S52–S59
- Borro JM, Solé A, de la TM, Pastor A, Fernandez R, Saura A, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid 17 complex (abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung 18 transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:3090–3.
- Calvo Calvo V, Borro JM, Morales P, Morcillo A, Vicente R, Tarazona V, et al. Valencia Lung Transplant Group. Antifungal prophylaxis during the early post-operative period of lung transplantation. *Chest*. 1999;115:1301.
- Chambers D, Solé A. Mold Infections. En Mooney ML, Husain S, editors. *Cardiothoracic Transplantation. Fungal Infections*. Journal Heart Lung Transplantation. Monograph 4, 2011 Chapter 14, pp 195–209.
- Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1759–65.
- Copp DH, Godwin JD, Kirby KA, Limaye AP. Clinical and radiological factors associated with pulmonary nodule etiology in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:2759–64.
- Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Transplantation Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. 2004;77:232–7.
- Dummer JS, Lazariashvili N, Barnes J, Ninan M, Milstone AP. A survey of anti-fungal management in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:1376–81.
- Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, Norman F, Sánchez-Sousa A, Gajate L, et al. False-positive results of Aspergillus galactomannan antigenemia in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:256–60.
- Gazzoni FF, Hochhegger B, Severo LC, Marchiori E, Pasqualotto A, Sartori AP, et al. High-resolution computed tomographic findings of Aspergillus infection in lung transplant patients. *Eur J Radiol*. 2014;83:79–83.
- Guo YL, Chen YQ, Wang K, Qin SM, Wu C, Kong JL. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: A bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest*. 2010;138:817–24.
- Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, et al. Prospective assessment of platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:796–802.
- Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, Swartzentruber S, Leather H, LeMonte AM, et al. Performance characteristics of the platelia Aspergillus enzyme immunoassay for detection of Aspergillus galactomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:1760–3.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6:3008–16.
- Husain S, Zaldonis D, Kusne S, Kwak EJ, Paterson DL, McCurry KR. Variation in antifungal prophylaxis strategies in lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2006;8:213–8.
- Koo S, Kubiak DW, Issa NC, Dietzek A, Boukedes S, Camp PC, et al. A targeted peritransplant antifungal strategy for the prevention of invasive fungal disease after lung transplantation: A sequential cohort analysis. *Transplantation*. 2012;94:281–6.
- Kwak EJ, Husain S, Obman A, Meinke L, Stout J, Kusne S, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the Platelia Aspergillus enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:435–8.
- Lowry CM, Marty FM, Vargas SO, Lee JT, Fiumara K, Deykin A, et al. Safety of aerosolized liposomal versus deoxycholate amphotericin B formulations for prevention of invasive fungal infections following lung transplantation: a retrospective study. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:121–5.
- Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, Rotstein C, Singer LG, Waters V, et al. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2014;97:351–7.
- Luong ML, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, Wissel MC, et al. Comparison of an Aspergillus real-time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1218–26.
- Marr KA, Schlamm H, Rottinghaus S, et al. A randomized, double-blind study of 1 combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus 2 voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis [abstract], 22nd European Congress of Clinical Microbiology 4 and Infectious Diseases, London, April 2012.
- Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:89–96.
- Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:195–200.
- Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, Kwak EJ, Silveira FP, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among

- lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2371–7.
27. Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: Study of risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:1274–81.
 28. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for Aspergillus infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:523–30.
 29. Morales P, Galan G, Sanmartín E, Monte E, Tarazona V, Santos M. Intrabronchial instillation of amphotericin B lipid complex: A case report. *Transplant Proc*. 2009;41:2223–4.
 30. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, Levvey B, Morrissey CO, Slavin MA, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation – a world-wide survey. *Am J Transplant*. 2011;11:361–6.
 31. Neoh CF, Snell GI, Levvey B, Kotsimbos T, Morrissey CO, Slavin MA, et al. Preemptive treatment with voriconazole in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:344–53.
 32. Park SY, Kim SH, Choi SH, Sung H, Kim MN, Woo JH, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:309–15.
 33. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sanchez LB, de Oliveira Costa CD, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation*. 2010;90:306–11.
 34. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417–727.
 35. Reichenspurner H, Gamber P, Nitschke M, Valentine H, Hunt S, Oyer PE, et al. Significant reduction in the number of 6 fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized 7 amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc*. 1997;29:627–8.
 36. Shahid Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, Sole A, Studer S, Avery R, et al., ISHLT Infectious Diseases Council Working Group on Definitions. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:361–74.
 37. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RC, et al. Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: Factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1308–11.
 38. Shitrit D, Ollech JE, Ollech A, Bakal I, Saute M, Sahar G, et al. Itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): Efficacy and drug interaction. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2148–52.
 39. Silveira FP, Kwak EJ, Paterson DL, Pilewski JM, McCurry KR, Husain S. Post-transplant colonization with non-Aspergillus molds and risk of development of invasive fungal disease in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:850–5.
 40. Singh N, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 6 Suppl 4:228–41, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12115>.:228–241.
 41. Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: Clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:258–63.
 42. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81:320–6.
 43. Singh N, Pursell KJ. Combination therapeutic approaches for the management of invasive aspergillosis in organ transplant recipients. *Mycoses*. 2008;51:99–108.
 44. Singh N, Suarez JF, Avery R, Lass-Flörl C, Geltner C, Pasqualotto AC, et al. Risk factors and outcomes in lung transplant recipients with nodular invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect*. 2013;67:72–8.
 45. Solé A, Carratalá J, Montejo M, Muñoz P, Quindós G, Pemán J, et al. Latest developments in fungal lung infection in solid organ transplantation (SOT). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 6:49–57.
 46. Sole A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P. Aspergillus infections in lung transplant recipients: Risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:359–65.
 47. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22:89–104.
 48. Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplants. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:243–53.
 49. Solé A, Zaragoza R, Jarque I, Salavert M. Tratamiento de la infección fúngica producida por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. En: Pahissa A, editor. *Infecciones fúngicas invasoras - Tratado SEIMC*. Entheos: Madrid; 2010.
 50. Solé A. Invasive fungal infections in lung transplantation: Role of aerosolized amphotericin B. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S161–5.
 51. Steinbach WJ, Marr KA, Azie N, Quan SP, Meier-Kriesche HU, Apewokin S, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect*. 2012;65:453–6.
 52. Tabarsi P, Soraghi A, Marjani M, Zandian P, Baghaei P, Najafizadeh K, et al. Comparison of serum and bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2012;10:278–81.
 53. Tuon FF. A systematic literature review on the diagnosis of invasive aspergillosis using polymerase chain reaction (PCR) from bronchoalveolar lavage clinical samples. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:89–94.
 54. Vadnerkar A, Clancy CJ, Celik U, Yousem SA, Mitsani D, Toyoda Y, et al. Impact of mold infections in explanted lungs on outcomes of lung transplantation. *Transplantation*. 2010;89:253–60.
 55. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327–60.
 56. Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, Ardehali A, Gregson AL, Kubak B, et al. Aspergillus colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant*. 2009;9:1903–11.
 57. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes A, Solé A, Jarque I, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:1261–80.