

GUÍA DE LA ISHLT

Guía de 2015 de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* para el tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con un dispositivo de apoyo circulatorio mecánico o un trasplante cardiotorácico: resumen ejecutivo

Shahid Husain, MD, MS^a, Amparo Sole, MD, PhD^b, Barbara D. Alexander, MD, MHS^c, Saima Aslam, MD, MS^d, Robin Avery, MD^e, Christian Benden, MD^f, Eliane M. Billaud, PharmD, PhD^g, Daniel Chambers, MBBS, MD^h, Lara Danziger-Isakov, MDⁱ, Savitri Fedson, MD^j, Kate Gould, MD^k, Aric Gregson, MD^l, Paolo Grossi, MD, PhD^m, Denis Hadjiliadis, MDⁿ, Peter Hopkins, MD^h, Me-Linh Luong, MD^o, Debbie J.E. Marriott, MD^p, Victor Monforte, MD^q, Patricia Muñoz, MD, PhD^r, Alessandro C. Pasqualotto, MD, PhD^s, Antonio Roman, MD^q, Fernanda P. Silveira, MD^t, Jeffrey Teuteberg, MD, MS^t, Stephen Weigt, MD^l, Aimee K. Zaas, MD, MHS^c, Andreas Zuckerman, MD^u y Orla Morrissey, MD, PhD^v

De la ^aUniversity of Toronto, University Health Network, Toronto, Ontario, Canadá; ^bHospital Universitario y Politécnico de La Fe, Universidad de Valencia, Valencia, España; ^cDuke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; ^dUC San Diego Medical Center, VA San Diego Hospital, San Diego, California, Estados Unidos; ^eJohns Hopkins University, Baltimore, Maryland, Estados Unidos; ^fUniversity Hospital Zurich, Zurich, Suiza; ^gUniversité Paris Descartes, Hôpital Européen G Pompidou, Paris, Francia; ^hThe Prince Charles Hospital, Chermside, Queensland, Australia; ⁱCincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos; ^jUniversity of Chicago Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^kFreeman Hospital, Newcastle upon Tyne, Reino Unido; ^lRonald Reagan UCLA Medical Center, Los Angeles, California, Estados Unidos; ^mUniversity of Insubria, Como, Italia; ⁿHospital of the University of Pennsylvania, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos; ^oSt-Luc Hospital, Centre Hospitalier de L'Université de Montreal (CHUM), University of Montreal, Montreal, Québec, Canadá; ^pUniversity of Technology, University of New South Wales, St. Vincent's Hospital, Darlinghurst, New South Wales, Australia; ^qHospital General Vall D'Hebron, Barcelona, España; ^rHospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ^sUniversidade Federal de Ciências da Saude de Porto Alegre and Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil; ^tUniversity of Pittsburgh, Pittsburgh, Filadelfia, Estados Unidos; ^uMedical University of Vienna, Viena, Austria; y ^vAlfred Health and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia.

El campo del trasplante cardiotorácico (TC) ha tenido una importante evolución, pero las infecciones, y en especial las infecciones fúngicas (IF), continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. La mayor mortalidad asocia-

da a las IF ha llevado a la aplicación de estrategias de profilaxis antifúngica específicas de cada centro¹⁻⁵. Ante la falta de ensayos clínicos al respecto, el *Infectious Diseases Council* de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) ha encargado la formación de un panel internacional y multidisciplinario de expertos en este campo para abordar la cuestión. Los miembros del panel son líderes reconocidos en el campo del trasplante de corazón y pulmón y de los dispositivos de apoyo circulatorio mecánico (MCSD), y fueron selec-

Solicitud de separatas: Shahid Husain, MD, MS, University of Toronto, University Health Network, 585 University Avenue, 11 PMB 138, M5G 2N2, Toronto, Ontario, Canadá. Teléfono: +1-416-340-4800. Fax: +1-416-340-5442.

Dirección de correo electrónico: shahid.husain@uhn.ca

Tabla 1 Definiciones importantes utilizadas en el documento

Término	Definición
Colonización	Presencia de un hongo en las secreciones respiratorias (esputo o lavado broncoalveolar [LBA]) que se detecta mediante cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o un biomarcador (galactomanano [GM]/antígeno criptocócico) sin que haya síntomas ni alteraciones radiológicas o endobronquiales ⁶ .
Enfermedad fúngica invasiva (EFI)	Presencia de un hongo en las secreciones respiratorias (esputo o LBA) que se detecta mediante cultivo, PCR o un biomarcador (GM/antígeno criptocócico) en presencia de síntomas, alteraciones radiológicas y endobronquiales o presencia de alteraciones histológicas compatibles con una invasión fúngica del tejido ⁶ .
Profilaxis antifúngica universal	Indica el inicio de administración de una medicación antifúngica en el periodo posoperatorio en todos los pacientes antes de que se haya aislado ningún hongo patógeno después del trasplante.
Profilaxis antifúngica dirigida	Indica el inicio de administración de una medicación antifúngica en el periodo posoperatorio antes de que se haya aislado ningún hongo patógeno ni detectado un marcador serológico fúngico después del trasplante, y que se prescribe tan solo a pacientes que se consideran de mayor riesgo de EFI (por ejemplo, pacientes con fibrosis quística y pacientes con una colonización/infección fúngica pretrasplante o un aumento de la inmunosupresión).
Tratamiento antifúngico de anticipación	Indica el inicio de administración de una medicación antifúngica después del aislamiento de un hongo patógeno o la detección de un marcador serológico fúngico después del trasplante, sin que haya indicio alguno de EFI.
Tasa de episodios	Indica la incidencia acumulada de EFI a lo largo del tiempo en un paciente trasplantado que presenta una colonización.

cionados por los presidentes en centros de trasplante bien establecidos de todo el mundo.

Los miembros del panel aprobaron la selección de preguntas de mayor interés a abordar en los ámbitos de la epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento de las IF, incluida la monitorización farmacológica (TDM) de los medicamentos antifúngicos, en pacientes adultos y pediátricos tratados con trasplante de corazón o pulmón o con un MCS. A continuación, el panel se subdividió en varios grupos de trabajo, cada uno de ellos encabezado por sus respectivos presidentes, en los ámbitos de epidemiología, diagnóstico, profilaxis, tratamiento, TDM y pediatría. Los presidentes del panel realizaron una búsqueda bibliográfica detallada que se difundió a los grupos de trabajo. Dichos grupos examinaron la literatura médica existente para responder a las preguntas identificadas en función de la evidencia publicada o, en el caso de que no la hubiera, para proporcionar una orientación basada en el conocimiento y la experiencia predominantes de los expertos.

Cada grupo examinó, evaluó y resumió la evidencia pertinente y luego presentó sus resultados en el taller realizado en el congreso anual de la ISHLT, celebrado en Montreal el 23 de abril de 2013. Se asignó un grado a cada recomendación, según lo establecido en los documentos del Comité de Normas y Guías de la ISHLT. Las discrepancias se resolvieron mediante discusiones iterativas y consenso. A continuación, cada presidente de grupo elaboró un artículo con las aportaciones de los miembros del grupo y lo presentó a los copresidentes. Se modificaron los artículos en función de los comentarios aportados por estos. Se elaboraron resúmenes ejecutivos de cada tema a partir de los artículos de los copresidentes, y se sometieron a la aprobación del Comité de Normas y Guías de la ISHLT. Cada uno de los miembros de los paneles declaró sus posibles conflictos de intereses. Las recomendaciones del panel no incluyen el tratamiento de las micosis por *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus* y las micosis endémicas en los pacientes con un TC (tabla 1 y tabla 2).

Epidemiología en pacientes adultos

Incidencia/prevalencia de la colonización fúngica en los candidatos a trasplante de pulmón

Resumen de la evidencia

Toda la información sobre la colonización fúngica en los candidatos a un trasplante de pulmón (TP) se ha obtenido de estudios observacionales, la mayoría de ellos realizados en un solo centro. En consecuencia, el grado de confianza por lo que respecta a la prevalencia exacta de la colonización fúngica en los candidatos a un TP es limitado. Los datos existentes son más robustos en el caso de la población con fibrosis quística (FQ) dada la capacidad de producir esputo de esos pacientes. Se han

Tabla 2 Criterios de asignación de grados del comité de normas y guías de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general respecto a que un determinado tratamiento o intervención es beneficioso, útil y eficaz
Clase II	Evidencia contradictoria y/o divergencia de opinión respecto a la utilidad/eficacia del tratamiento o intervención
Clase IIa	Peso de la evidencia/opinión favorable a la utilidad/eficacia
Clase IIb	Utilidad/eficacia no tan bien establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o intervención no es útil/eficaz, y en algunos casos puede ser nocivo
Nivel de la evidencia A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de la evidencia B	Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados amplios
Nivel de la evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros

realizado estudios sobre la colonización en cualquier momento previo al trasplante, y hay una clara carencia de datos respecto a las tasas de colonización en diferentes momentos anteriores al trasplante (por ejemplo, hay poca o ninguna comparación de las tasas de colonización en los meses previos al trasplante con las existentes en el momento del trasplante). Además, la frecuencia de la obtención de muestras podría influir en la identificación de los hongos patógenos antes del TP. En un estudio en el que se examinaron pulmones explantados, la prevalencia global fue del 5% (14 de 304)⁷, mientras que en estudios con una proporción más alta de pacientes con FQ, del 8 al 59% de los pacientes presentaron una colonización por hongos, la mayoría de los cuales fueron cepas de especies de *Aspergillus*⁸⁻¹¹. Los datos correspondientes a poblaciones sin FQ han sido escasos, y en los estudios existentes se ha descrito una prevalencia del 0 al 52%^{8,9}. Serán necesarios estudios multicéntricos con distribuciones geográficas diversas, diagnósticos pretrasplante representativos y técnicas de muestreo estandarizadas, para determinar con mayor exactitud la prevalencia de la colonización fúngica en los candidatos a un TP.

Incidencia/prevalencia de la colonización fúngica en los receptores de un TP

Resumen de la evidencia

Se han realizado múltiples estudios en los que se ha evaluado la presencia de una colonización fúngica en los pacientes receptores de un TP (RTP). Estos estudios se han centrado principalmente en la colonización por mohos, en especial las especies de *Aspergillus*. Aunque las características de los distintos estudios han sido diversas, todos ellos han consistido en series de pacientes examinados después de un TP¹²⁻²¹. Las tasas de colonización fúngica oscilaron entre el 20 y el 50%, y el número de pacientes de cada serie fue de entre 32 y 455¹²⁻²¹. La mayor parte de las series de mayor tamaño presentaron unas tasas de colonización superiores al 30% y próximas al 40%, lo cual sugiere que es probable que una tasa de colonización fúngica del 30% sea la más exacta.

En todas las series, la presencia de FQ aumentó notablemente la tasa de colonización fúngica en los RTP. Los pacientes en los que el diagnóstico subyacente era una FQ presentaron tasas de entre el 42 y el 76%. En cambio, las tasas en los pacientes sin FQ fueron de entre un 21 y un 40%, y el valor más bajo fue el observado en los pacientes sin FQ de la serie más grande (299 pacientes)^{7-11,19,22}. Estos estudios ponen de manifiesto que la presencia de una FQ da lugar a unas tasas superiores de colonización fúngica postrasplante. En otro estudio, las especies de *Aspergillus* fueron las causas más frecuentes de colonización²³. De todas las especies de *Aspergillus*, *A. fumigatus* fue la más frecuente (59%), seguido de *A. flavus* (35%).

Incidencia/prevalencia de la enfermedad fúngica invasiva después de un TP

Resumen de la evidencia

La incidencia sobre la enfermedad fúngica invasiva (EFI) es muy inferior a la de la colonización fúngica tras el TP^{9,10,19}, con

tasas que van del 3 al 14%. La tasa observada en las series más grandes estuvo más próxima al límite inferior del rango de porcentajes (por ejemplo, 6,6% en 1 serie con 335 pacientes y 8,6% en un amplio ensayo multicéntrico)^{7-18,24-27}. Al examinar la infección invasiva más rara pero potencialmente grave por *Mucorales*, la tasa observada fue nuevamente inferior, de entre el 0,28 y el 1,4%^{26,28}. En este contexto, un diagnóstico de FQ antes del trasplante se asoció nuevamente a un aumento del riesgo de EFI postrasplante⁸⁻¹⁰.

Incidencia/prevalencia de la EFI después de un trasplante de corazón

Resumen de la evidencia

Son pocos los estudios en los que se ha examinado la incidencia/prevalencia de la EFI después del trasplante de corazón. La incidencia en los estudios existentes ha oscilado entre 0,12 por año-paciente y 0,4 por 100 años-pacientes^{21,27}. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en 15 centros de trasplante de los Estados Unidos sugirió que la incidencia acumulada de EFI después del trasplante de corazón fue del 3,4% durante el primer año²⁶. Las especies de *Candida* supusieron un 49% de las infecciones, y las especies de *Aspergillus* un 23%. Más del 50% de las infecciones se produjeron en los primeros 90 días²⁶. En general, la EFI después de un trasplante de corazón es rara; cuando se produce suele aparecer durante el primer año siguiente al trasplante, probablemente en un momento en el que el grado de inmunosupresión es más elevado. Se ha identificado que la presencia de otro caso de aspergilosis invasiva (AI) en el mismo centro en los 3 meses previos constituye un factor de riesgo para la AI temprana después de un trasplante de corazón; en consecuencia, es importante que los centros conozcan su propia epidemiología¹⁹. Son necesarios más estudios en este campo.

Momento de aparición de la EFI después de los trasplantes de pulmón y corazón

Resumen de la evidencia

Existen múltiples series de casos que han abordado esta cuestión, si bien hasta la fecha no se han realizado ensayos bien controlados al respecto^{8,9,13-15,25,29,30}. En estos estudios se ha incluido a pacientes a los que se ha practicado un trasplante de corazón-pulmón, un TP único o un TP bilateral, y en todos ellos se ha observado que las infecciones invasivas tienden a producirse durante los primeros 6 meses siguientes al trasplante. La vigilancia y la interacción con el equipo de asistencia sanitaria son siempre más frecuentes durante el primer año siguiente al trasplante y, por lo tanto, en estos resultados podría haber habido un sesgo de muestreo. Sin embargo, la inmunosupresión es máxima durante ese mismo periodo de tiempo, y en él es más frecuente que los pacientes sean tratados por un rechazo, lo cual podría aumentar su susceptibilidad a la EFI.

En un estudio multicéntrico en el que se evaluó la EFI durante el primer año postrasplante después de un trasplante de órgano sólido (TOS), la mayor parte de las infecciones se produjeron en los 3 primeros meses siguientes al trasplante, tanto

en los pacientes con trasplantes de pulmón como en los pacientes con trasplantes de corazón. Aproximadamente un 66% se produjeron durante ese intervalo de tiempo, con una incidencia total en el primer año del 8,6 y el 4,0% en los receptores de trasplantes de pulmón y de trasplantes de corazón, respectivamente²⁶. Esto contrasta con lo indicado por una revisión bibliográfica publicada anteriormente, en la que la mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de la AI fue de 3,2 meses²⁵. El mayor tiempo transcurrido hasta el inicio de la AI en los RTP puede atribuirse al uso generalizado de profilaxis antifúngica³.

En otro estudio se observó que la candidiasis invasiva (CI) se producía a los 52 días (rango, 0–5.727 días) en los RTP y a los 66,5 días (rango, 2–4.645 días) en los receptores de un trasplante de corazón, mientras que la AI se observó a los 504 días (rango, 3–4.417 días) en los RTP y a los 382 días (rango, 31–1.309) en los receptores de un trasplante de corazón³¹. Un estudio de receptores de trasplante de corazón señaló que la AI aparecida durante los primeros 3 meses siguientes al trasplante (AI temprana) se había dado en 23 casos (mediana, 35 días [rango 19–88 días] después del trasplante); en los 8 casos restantes, la AI se produjo tras una mediana de 125,5 días (rango, 91–301 días) después del trasplante (AI tardía)³².

Factores de riesgo para la EFI después de los trasplantes de pulmón y corazón

Resumen de la evidencia

Múltiples estudios, en su mayor parte series de casos de un solo centro y estudios de cohorte, han abordado los factores de riesgo para la EFI después de un TP. Son pocos los estudios existentes respecto a esta misma cuestión en el trasplante de corazón. El principal factor de riesgo es un diagnóstico de FQ antes del trasplante, que parece comportar un aumento de las tasas de EFI después del TP^{8-10,19,22}.

Otros factores de riesgo importantes para la EFI después del TP son la presencia de una colonización fúngica antes del TP o poco después de este. Más concretamente, la colonización pre-trasplante se asoció a una EFI postrasplante en 2 estudios, con valores de *odds ratio* (OR) de 11 y 6,7, respectivamente; este último resultado se obtuvo en un análisis multivariante. Sin embargo, 1 estudio no mostró un aumento del riesgo^{7,8,22}. La colonización temprana postrasplante se asoció a un aumento del riesgo de EFI, con un incremento significativo del riesgo en múltiples estudios (por ejemplo, OR de hasta 11)^{13,16,28}. El riesgo aumentaba si había un rechazo agudo en el contexto de una colonización temprana postrasplante²³. Otros factores de riesgo a los que se ha involucrado son el rechazo crónico, la infección por citomegalovirus (CMV) y la hipogammaglobulinemia (HG)^{22,23}.

También se ha demostrado que el tipo de trasplante (único frente a doble); el uso de tacrólimus, ciclosporina o sirolimus²¹; la disfunción primaria del injerto, y el empleo de endoprótesis (*stents*) para vías aéreas son factores de riesgo para la aparición de una EFI^{10,21,23,25,33}. Los médicos de trasplante deben tener en cuenta estos factores al decidir la forma de abordar la profilaxis en los RTP.

En los receptores de trasplante de corazón, se han identificado como factores de riesgo para la reintervención (riesgo

relativo [RR], 5,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,8–18; $p = 0,002$) la enfermedad por CMV (RR, 5,2; IC del 95%, 2–13,9; $p = 0,001$), la hemodiálisis postrasplante (RR, 4,9; IC del 95%, 1,2–18; $p = 0,02$) y un episodio de AI en la misma unidad de trasplante cardiaco en los 3 meses anteriores o posteriores a la fecha del trasplante (RR, 4,6; IC del 95%, 1,5–14,4; $p = 0,007$)³⁴.

Epidemiología en pacientes pediátricos

El TP pediátrico es en la actualidad un tratamiento aceptado que proporciona un beneficio de supervivencia en niños cuidadosamente seleccionados^{35,36}. Las IF son una carga para los pacientes pediátricos con un TP; sin embargo, los datos epidemiológicos sobre el efecto de las IF en el TP pediátrico han sido escasos.

En la mayor parte de los niños tratados con un TP la razón del tratamiento es una enfermedad pulmonar de FQ en estadio terminal, y muchos de estos pacientes presentan una colonización crónica por hongos patógenos. En un estudio retrospectivo de un solo centro, el *Texas Children's Hospital*, un total de 29 niños (70%) presentaron una colonización antes del trasplante³⁷. En los pacientes con FQ fue casi 7 veces más probable la colonización que en los pacientes trasplantados que no tenían FQ (OR, 6,7; IC del 95%, 1,5–30,1). Se identificaron con más frecuencia las especies de *Candida* (21 de 29) y de *Aspergillus* (11 de 29) que las de *Scedosporium* y *Basidiomycetes*. Antes del TP, las especies de *Aspergillus* son uno de los patógenos más importantes en las IF pulmonares, y no se ha evaluado el efecto de la IF previa al trasplante ya que en la actualidad se usa con más frecuencia un tratamiento profiláctico antifúngico³⁸. En los pacientes con FQ, se han documentado especies de *Scedosporium* con más frecuencia que en los pacientes sin FQ³⁹.

Incidencia/prevalencia de la colonización fúngica en los RTP

Resumen de la evidencia

Hasta la fecha tan solo 1 estudio ha evaluado la colonización específicamente después del trasplante en el grupo de edad pediátrica. En esa cohorte, 33 pacientes (60%) presentaron una colonización después del trasplante³⁷. En un análisis multivariante, la colonización fúngica después del TP se asoció a la mayor edad de los pacientes (*hazard ratio* [HR], 2,9; IC del 95%, 1,1–7,6), la profilaxis del CMV (HR, 5,6; IC del 95%, 1,3–24,6) y la infección vírica respiratoria antes de la colonización fúngica (HR, 2,9; IC del 95%, 1,0–8,3)³⁷. La FQ no se asoció a un aumento del riesgo de colonización fúngica postrasplante.

Incidencia/prevalencia de la EFI después del TP

Resumen de la evidencia

La incidencia de EFI después de un TP es diversa, con valores que oscilan entre el 0 y el 20%^{37,40}. El estudio más amplio en el que se ha investigado la epidemiología, los factores de riesgo, la morbilidad y la mortalidad en el primer año siguiente al

TP en niños se realizó de forma retrospectiva e incluyó a 555 pacientes pediátricos de 12 centros de Norteamérica y Europa⁴¹. En ese estudio, un 10,5% de los receptores de trasplante presentaron IF pulmonares demostradas (*Candida*, *Aspergillus* u otras) o probables (*Aspergillus* u otras) durante el primer año después del TP⁴¹. En esta cohorte, la IF mostró una correlación independiente con tasas de supervivencia inferiores a los 12 meses del trasplante⁴¹.

En un reciente estudio epidemiológico amplio, en el que se presentaron los resultados obtenidos en 960 pacientes inmunodeprimidos con una AI probable/demostrada del registro *Prospective Anti-fungal Therapy Alliance* se observó una baja incidencia de AI en los pacientes pediátricos, pero la población del estudio incluía tipos de casos diversos: tan solo un 29,2% de los pacientes recibieron un TOS, un 66,1% de ellos fueron RTP⁴².

En otro estudio las especies de *Candida* fueron el tercer patógeno más frecuente aislado, después de *Staphylococcus* coagulasa-negativo y *Pseudomonas aeruginosa*, en las infecciones hemáticas durante el primer año después del TP en 190 niños a los que se practicó un TP primario en el *St. Louis Children's Hospital* entre los años 1990 y 2000⁴³. Otro estudio de un solo centro de Estados Unidos determinó que la IF posoperatoria era un factor de riesgo significativo para la aparición de complicaciones anastomóticas de las vías áreas bronquiales después del TP pediátrico⁴⁴. La distribución de microorganismos en los estudios unicéntricos está sesgada por factores como la geografía y el uso de herramientas microbiológicas.

Incidencia/prevalencia de la EFI después de un trasplante de corazón

Resumen de la evidencia

La epidemiología de las IF en el trasplante cardiaco pediátrico no se ha evaluado de manera sustancial hasta hace poco tiempo. Groetzner *et al*⁴⁵ indicaron en 2005 que las IF eran "raras" después de un trasplante cardiaco. Los datos del registro *Prospective Anti-fungal Therapy Alliance* indicaron que tan solo 24 de 960 infecciones de AI se produjeron en pacientes con trasplantes cardiacos, la mayoría de ellos probablemente adultos teniendo en cuenta las características demográficas de la población⁴². Es importante señalar que 2 estudios grandes del *Pediatric Heart Transplant Study* (PHTS) han descrito recientemente la epidemiología y los factores de riesgo asociados a las IF^{46,47}. Zaoutis *et al*⁴⁷ describieron a 1.854 pacientes pediátricos de la base de datos del PHTS a los que se practicaron trasplantes entre los años 1993 y 2004. De ellos, 123 pacientes tuvieron 139 episodios de infecciones por levaduras (66,2%), mohos (15,8%) y *Pneumocystis jiroveci* (13%). Las especies de *Candida* causaron el 90% de las infecciones por levaduras (*C. albicans*, 55%; *C. parapsilosis*, 13%; *C. krusei*, 4%; *C. glabrata*, 2%, y *C. tropicalis*, 2%), y las especies de *Aspergillus* (9 pulmonares, 5 cutáneas y 1 de cada una de las siguientes: sistema nervioso central, senos paranasales, tumor mediastínico y no especificada) causaron el 82% de las infecciones por mohos. Las 4 infecciones por mohos restantes fueron producidas por especies de *Mucorales* ($n = 3$) y *Exserohilum* ($n = 1$). Las infecciones causadas por especies de *Trichosporon* (hemática), *Trichophyton tonsurans* (hemática) y

una especie de *Pityrosporum* (cutánea) se identificaron en 1 caso cada una. De los pacientes trasplantados que sufrieron una EFI, el 49% fallecieron en un plazo de 6 meses después del trasplante. La muerte se produjo en 13 de los 22 pacientes (59%) con infecciones por mohos y en 43 de los 92 pacientes (47%) con infecciones por levaduras.

Momento de aparición de la EFI después de los trasplantes de pulmón y corazón

Resumen de la evidencia

En el estudio de Zaoutis *et al*⁴⁷, el riesgo máximo de EFI en los pacientes con trasplante de corazón se produjo durante los 2 primeros meses después del trasplante. En un estudio de Texas³⁷, la colonización en los RTP se produjo tras una media de 58 días después del trasplante, y la EFI se produjo tras una media de 271 días después del trasplante (rango, 9–925 días).

Factores de riesgo para la EFI después de los trasplantes de pulmón y corazón

Resumen de la evidencia

Los factores de riesgo para las IF en el trasplante cardiaco pediátrico no se han evaluado de manera sustancial hasta hace poco tiempo. Dos estudios basados en datos del PHTS sugirieron que las IFI se asociaban al empleo de técnicas invasivas previas al trasplante. En primer lugar, el estudio de Zaoutis *et al*⁴⁷ observó un aumento del riesgo de EFI al aumentar el número de técnicas invasivas utilizadas (fase inicial 0 frente a 1 [RR, 1,3]; 0 frente a 3 [RR, 2,3]; $p < 0,001$). En un análisis multivariante, la cirugía previa ($p = 0,05$) y el apoyo mecánico en el trasplante ($p = 0,01$) continuaron siendo factores significativos. Con el empleo de datos similares, Gajarski *et al*⁴⁶ describieron un aumento del riesgo de IFI con el empleo de dispositivos de asistencia ventricular (VAD)/oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) antes del trasplante. Los pacientes que presentaban una cardiopatía congénita subyacente tenían también un aumento del riesgo de EFI en comparación con los que fueron tratados con un trasplante por una miocardiopatía⁴⁶.

Tan solo unos pocos estudios han abordado los factores de riesgo para las IF después de un TP pediátrico. Los factores de riesgo para la IFI han sido la colonización pretrasplante, la discrepancia en la presencia de CMV, la pauta de inmunosupresión basada en tacrólimus, la mayor edad (> 15 años de edad), el rechazo celular agudo (grado $> A2$) y la HG (inmunoglobulina A y M), todos los cuales mostraron una asociación significativa con la AI^{38,41,48} (tabla 3).

Diagnóstico en pacientes adultos

Papel del galactomanano en suero en el diagnóstico de la AI en pacientes receptores de un TC

Resumen de la evidencia

Una de las principales limitaciones del ensayo de inmunoadsorción enzimática del galactomanano (GM) es su menor sensibilidad en los individuos no neutropénicos. En un metanálisis

Tabla 3 Resumen de las recomendaciones respecto a la epidemiología en los pacientes candidatos y receptores de un trasplante cardiotorácico (normas y guías de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* de 2013)

Declaración	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia	Aplicable al Tx de corazón	Aplicable al Tx de pulmón	Mensaje
Adultos					
La incidencia de la colonización fúngica en los candidatos a un trasplante cardiotorácico no es categórica.	I	B	✓	✓	Deberán realizarse estudios prospectivos multicéntricos para determinar la incidencia de la colonización fúngica en los candidatos y los receptores de un trasplante cardiotorácico.
En los receptores de un trasplante cardiotorácico debe diagnosticarse o descartarse la colonización fúngica antes del Tx.	I	B	✓	✓	
Debe evaluarse el riesgo de desarrollar una EFI antes y después del Tx cardiotorácico.	I	C	✓	✓	Debe evaluarse el riesgo de desarrollar una EFI en todos los pacientes pre-Tx y pos-Tx.
Cada centro debe conocer su epidemiología local de las EFI en los pacientes receptores de un Tx cardiotorácico.	I	B	✓	✓	
Pacientes pediátricos					
Debe fomentarse la evaluación de la colonización fúngica antes del Tx, en especial en los pacientes con un diagnóstico subyacente de FQ.	I	B		✓	
Deben evaluarse sistemáticamente los factores de riesgo para la EFI en los pacientes pre-Tx y pos-Tx cardiotorácico.	I	C	✓	✓	Principalmente Tx pulmonar: colonización pre-Tx: técnicas invasivas pre-Tx, pacientes con una cardiopatía congénita subyacente.

FQ, fibrosis quística; EFI, enfermedad fúngica invasiva; Tx, trasplante.

sis⁴⁹ se observó que la sensibilidad de la determinación de GM en suero fue del 82% en una población con trastornos hematológicos y del 22% en los pacientes con un TOS.

La mayoría de los estudios realizados en receptores de un TOS han indicado que los análisis de GM en suero tienen una sensibilidad inaceptablemente baja para el diagnóstico de la AI^{50,51}. Husain *et al*⁵² demostraron que la prueba tenía una sensibilidad de tan solo un 30% en los receptores de un TC. En otro estudio prospectivo realizado en RTP, la mediana del índice de GM en suero para los RTP con AI fue de 0,3, un valor inferior al umbral de positividad (por ejemplo, 0,5)⁵³.

Papel del GM en el lavado broncoalveolar para el diagnóstico de la AI en pacientes receptores de un TC

Resumen de la evidencia

La utilidad del GM en el lavado broncoalveolar (LBA) se evaluó en un metanálisis de 13 estudios⁵⁴⁻⁵⁶ realizados en pacientes adultos y pediátricos con cáncer hematológico, TOS y/o cáncer de órganos sólidos. Globalmente, al utilizar un umbral de positividad de 0,5, la sensibilidad en el conjunto de los pacientes fue de entre el 82 y el 86% y la especificidad fue de entre el 89 y el 92%, respectivamente.

La utilidad del GM en el LBA en los pacientes receptores de un TC se evaluó específicamente en 5 estudios^{53,57-60}. Al utilizar un umbral de positividad de 0,5, la sensibilidad del GM en el LBA osciló entre el 77 y el 100%, y la especificidad fue del

40 al 100%. Al aumentar el valor de corte de 0,5 a 1,0 mejoró la especificidad, sin que se comprometiera la sensibilidad en 3 estudios^{53,57,61}. Sin embargo, 1 estudio indicó una pérdida significativa de sensibilidad (del 93 al 67%) cuando se aumentó el valor de corte a 1,0⁵⁹. En ese estudio, el GM en el LBA pareció ser más específico de la enfermedad invasiva que de la colonización ya que el GM detecta las hifas en crecimiento, mientras que el cultivo no aporta esta información útil. Algunos datos preliminares han sugerido que el GM del LBA podría usarse para orientar un tratamiento antifúngico de anticipación⁶².

Papel de la reacción en cadena de polimerasa para *Aspergillus* en LBA, en el diagnóstico de la AI

Resumen de la evidencia

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Aspergillus* se realiza generalmente en muestras de suero o de LBA. La sensibilidad descrita de la PCR para *Aspergillus* en suero osciló entre el 75 y el 88% para la detección de la AI⁶³. La detección con la PCR para *Aspergillus* en el LBA produjo resultados similares, con una mediana de sensibilidad en el conjunto de los pacientes de un 79%⁶⁴.

La prueba de PCR para *Aspergillus* en muestras respiratorias es considerablemente más sensible que el cultivo fúngico. Además, las pruebas de PCR brindan la oportunidad de detectar mutaciones asociadas a una resistencia a los antifúngicos⁶⁵. Una prueba de PCR para *Aspergillus* positiva no permite dife-

rencia entre la colonización y la EFI. Otros inconvenientes del ensayo de PCR para *Aspergillus* (en comparación con el cultivo fúngico) son su incapacidad de diferenciar entre las subespecies de *Aspergillus* (a menos que se empleen sondas específicas o se realice una secuenciación del ADN); la reactividad cruzada con ciertas especies de mohos que son genéticamente homólogos a *Aspergillus* (aunque la mayor parte de estas especies son hongos ambientales con una trascendencia clínica limitada); la falta de estandarización de los métodos de extracción del ADN, ya que casi todos los ensayos son métodos internos de los centros, y la incapacidad de determinar la sensibilidad a los antifúngicos. Debe evitarse el uso de la PCR anidada; el formato de ensayo preferido es la PCR en tiempo real.

Se han evaluado dos ensayos estandarizados de detección de *Aspergillus*, Viracor (Viracor-IBT Laboratories) y MycAssay (Myconostica). En comparación con el GM en LBA, la PCR pan-*Aspergillus* en LBA Viracor fue más sensible (100 frente a 93%) para la detección de la EFI; sin embargo, en los RTP con colonización por *Aspergillus*, el GM en el LBA fue más específico que la PCR pan-*Aspergillus* Viracor (92 frente a 50%). No se han realizado estudios que hayan evaluado específicamente el rendimiento del ensayo de PCR para *Aspergillus* MycAssay en pacientes receptores de un TC, y tan solo hay 1 estudio que haya evaluado el rendimiento del ensayo de PCR pan-*Aspergillus* Viracor en RTP.

Papel de la prueba de (1→3) β-D-glucano en el diagnóstico de la AI en pacientes receptores de un TC

Resumen de la evidencia

Otro componente de la pared celular de los hongos que se libera a la circulación durante la EFI es el (1→3) β-D-glucano (BDG). Aunque la detección del BDG en la sangre (suero o plasma) se ha utilizado en el diagnóstico de la AI, esta prueba no es específica de la AI ya que el BDG puede ser detectable durante la infección invasiva por otros hongos patógenos, incluidos mohos y levaduras (por ejemplo, *Candida*), así como por *Pneumocystis*. En tres metanálisis que incluyeron de 15 a 31 estudios cada uno, se observó una exactitud diagnóstica global moderada, con una sensibilidad del 76 al 80% y una especificidad del 82 al 85%⁶⁶⁻⁶⁸. Los análisis de subgrupos de estos estudios sugirieron una exactitud diagnóstica similar para la AI y la CI.

El único estudio prospectivo realizado en pacientes pos-TC se diseñó para evaluar la utilidad de un seguimiento seriado de RTP con el ensayo BDG hasta el día 180. El BDG en suero (umbral de 60 pg/ml; prueba Fungitell [Viracor-IBT]) tuvo una sensibilidad del 71% y una especificidad del 59% para el diagnóstico de la EFI. La prueba fue positiva en 4 de 7 casos de AI, incluidos 2 casos de enfermedad traqueobronquial, pero no se detectaron 3 casos de AI pulmonar probable⁶⁹. La hemodiálisis se asoció a una falsa elevación de los niveles de BDG; sin embargo, esta observación por sí sola no explica la mayor parte de los resultados falsos positivos de la prueba. En un estudio prospectivo de 135 pacientes receptores de un TOS con una IFI demostrada, probable o inexistente, la sensibilidad descrita fue del 79,2% y la especificidad alcanzó tan solo un 38,5%⁷⁰.

Prueba de dispositivo de flujo lateral

Resumen de la evidencia

La prueba de dispositivo de flujo lateral (LFD) es un análisis rápido, realizado en el lugar de asistencia con una sola muestra, que se basa en un antígeno glucoproteico extracelular de *Aspergillus* con el empleo del anticuerpo monoclonal JF5. Recientemente se han obtenido datos comparativos en pacientes receptores de un TOS en un estudio semipropectivo en el que se incluyeron 26 RTP y 2 pacientes con un trasplante de corazón. La sensibilidad y la especificidad descritas fueron del 91 y el 83%, respectivamente⁷¹.

Criterios radiológicos para la enfermedad por mohos invasiva (EFI) en RTP

Resumen de la evidencia

La AI en los pacientes receptores de un TOS se da con más frecuencia en forma de enfermedad de las vías respiratorias que en forma de infección angioinvasiva. En un estudio de 62 individuos con AI⁷², se observó el “signo del halo” en un 56% (15 de 27) y un 8% (2 de 26) de los pacientes neutropénicos y los pacientes receptores de un TOS ($p < 0,001$), respectivamente, y se observaron macronódulos en un 67% (18 de 27) y un 35% (9 de 26; $p = 0,02$). En cambio, se identificaron consolidaciones peribronquiales en un 7% (2 de 27) de los pacientes neutropénicos y un 31% (8 de 26) de los receptores de un TOS ($p = 0,03$), y opacidades en vidrio esmerilado en un 7% (2 de 27) y un 38% (10 de 26) de los pacientes neutropénicos y los pacientes con TOS ($p = 0,007$), respectivamente. En otros estudios se ha observado también un predominio de los nódulos o de nódulos en patrón de árbol en gemación/engrosamiento de la pared bronquial. En un estudio reciente se observó un patrón invasivo de las vías aéreas en el 37% de los episodios de API en receptores de un trasplante de corazón y ello se asoció a una forma de presentación clínica más prolongada, un diagnóstico más tardío y una tasa de mortalidad más elevada⁷³.

Los datos existentes respecto a las manifestaciones radiológicas de la AI y de otras infecciones por mohos en los pacientes con un TP son limitados. En las series iniciales^{74,75}, la mayor parte de los RTP con AI presentaron nódulos pulmonares mal definidos, consolidaciones y/u opacidades en vidrio esmerilado. Sin embargo, el número de pacientes estudiados en estas series con el empleo de tomografía computarizada fue muy bajo (< 10 por estudio; tabla 4).

Diagnóstico en pacientes pediátricos

No se han presentado datos relativos a las estrategias diagnósticas en la literatura médica sobre el TC pediátrico. Puede realizarse una extrapolación con precaución a partir de las recomendaciones hechas para los pacientes adultos, pero se sugiere realizar nuevas investigaciones de biomarcadores diagnósticos exactos de la EFI en el TC pediátrico.

Recomendación

Ninguna recomendación. Véase el apartado de Diagnóstico en los pacientes adultos.

Tabla 4 Resumen de las recomendaciones para el diagnóstico de la aspergilosis en pacientes adultos con un trasplante cardiotorácico

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia	Aplicable al Tx de corazón	Aplicable al Tx de pulmón
No debe usarse el GM en suero para el diagnóstico de la AI.	I	C	✓	✓
Puede usarse el GM-LBA para el diagnóstico de la AI.	I	B	✓	✓
No se conoce el valor de corte óptimo para la positividad del GM-LBA.	I	B	✓	✓
<ul style="list-style-type: none"> El uso de un valor de corte de 1,0 aumenta la especificidad. El uso de un valor de corte de 0,5 optimiza la sensibilidad pero pueden producirse resultados falsos positivos, por lo que hay que tener precaución al interpretar los resultados. 				
El GM-LBA puede usarse para diferenciar la colonización de la EFI.	I	C		✓
El GM-LBA puede usarse en los centros de Tx para pasar de la profilaxis universal al tratamiento de anticipación.	II	C		✓
No se recomienda el uso sistemático de la PCR-LBA.	II	C	✓	✓
La PCR-LBA debe usarse únicamente en combinación con otras pruebas diagnósticas fúngicas (por ejemplo, TAC de tórax, GM-LBA, cultivo) para el diagnóstico de la AI.	II	C	✓	✓
No se recomienda el uso del BDG-LBA.	III	B	✓	✓
Tan solo 2 características radiológicas son indicativas de un diagnóstico de EFI:	II	C		✓
<ul style="list-style-type: none"> Periodo inmediato post-Tx (generalmente los 3 primeros meses)—nódulos en patrón de árbol en gemación y engrosamiento de la pared bronquial. Periodo tardío pos-Tx (> 1 año)—nódulos parenquimatosos. 				

LBA, lavado broncoalveolar; BDG, β -D-glucano; TAC, tomografía computarizada; GM, galactomanano; AI, aspergilosis invasiva; EFI, enfermedad fúngica invasiva; PCR, reacción en cadena de polimerasa; Tx, trasplante.

Profilaxis en pacientes adultos

Efecto del tratamiento de la colonización/infección fúngica antes del trasplante sobre los resultados postrasplante y circunstancias en las que debe contemplarse el tratamiento

Resumen de la evidencia

Se ha documentado un aislamiento de mohos de las vías respiratorias bajas antes del trasplante, lo cual plantea dudas acerca de que el paciente sea candidato al trasplante y la necesidad de un tratamiento pretrasplante. El espectro de infecciones observadas incluye la colonización y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (hasta un 50%)⁷⁶, el aspergiloma/micetoma (3%)⁷⁷, la aspergilosis pulmonar necrosante/cavitaria crónica o la enfermedad semiinvasiva (2,3%)⁷ y la API (1,1%)⁸. Los pacientes en los que se detectaron micetomas pretrasplante tan solo en los pulmones explantados tuvieron una mala evolución postrasplante a pesar del empleo de un tratamiento antifúngico agresivo⁷⁷. La colonización por mohos previa al trasplante es un factor de riesgo claramente descrito para la EFI postrasplante^{7,76}. No se dispone de datos sobre si el tratamiento previo al trasplante mejora los resultados postrasplante.

Uso de un tratamiento de anticipación en comparación con la profilaxis universal en el periodo inicial tras el TP

Resumen de la evidencia

Se han utilizado dos estrategias principales^{1,2}. La profilaxis universal se define como la administración de uno o varios fármacos antifúngicos a todos los pacientes durante el periodo inmediato postrasplante. El tratamiento de anticipación se define como la administración de fármacos antifúngicos para el moho aislado durante la broncoscopia de seguimiento postrasplante

sin que haya signos de una enfermedad invasiva (por ejemplo, colonización)². Hasta la fecha no se han realizado ensayos aleatorizados de comparación de las 2 estrategias. En un reciente metanálisis se llegó a la conclusión de que la profilaxis universal anti-*Aspergillus* no produjo una reducción significativa de la AI o de la colonización por *Aspergillus*⁷⁸, y un análisis retrospectivo, no comparativo, reciente de la profilaxis de anticipación con voriconazol ha indicado que este fármaco resultó igual de eficaz que la profilaxis universal para reducir al mínimo la incidencia de AI (1,6%, 6 meses después del trasplante)².

El riesgo máximo de IC se da durante el periodo inmediato postrasplante (primeros 30 días), y hay datos de cohortes secuenciales que indican la eficacia de la profilaxis universal dirigida a las especies de *Candida* durante el periodo inmediato postrasplante⁷⁹. A partir de los 30 días, predominan los mohos en el riesgo de EFI, pero no hay datos comparativos respecto a si es óptimo un tratamiento universal o un tratamiento de anticipación. Por lo que respecta al tipo de moho, la colonización por *Aspergillus* es la que sitúa a los pacientes en el máximo riesgo de EFI, seguida de la de *Mucorales*, mientras que los mohos dematiáceos (por ejemplo, especies de *Cladosporium*) son los que muestran un riesgo más bajo de progresión a una EFI³⁰. El tratamiento de anticipación podría estar justificado en el contexto de un aislamiento de *Scedosporium prolificans*, dada la predilección de este hongo por la diseminación^{80,81}. Sin embargo, la resistencia a los fármacos antifúngicos disponibles hace que el tratamiento eficaz de este hongo resulte muy difícil. En algunos casos se ha utilizado una combinación de voriconazol y terbinafina⁸²⁻⁸⁴.

Tal como se describe en el apartado sobre Diagnóstico de este resumen ejecutivo, el GM es liberado por las hifas en crecimiento. Su detección en el LBA parece ser útil para el diagnóstico de la AI. Un estudio de cohorte prospectivo ha puesto de manifiesto que el empleo del GM en el LBA para orientar el uso del tratamiento antifúngico de anticipación podría reducir el uso de fármacos antifúngicos (en comparación con la profi-

laxis universal) en un 43%, sin que pasara desapercibido ningún caso de AI⁶². Sin embargo, para que una estrategia de este tipo resulte útil, el tiempo transcurrido entre la obtención de muestras y la disponibilidad de los resultados debe ser < 48 horas. De igual modo, en el apartado sobre TDM, se recomienda el empleo de TDM con los fármacos azoles comúnmente utilizados para optimizar la eficacia y reducir al mínimo la toxicidad, pero nuevamente es necesario poder acceder a los resultados de TDM en el momento oportuno.

Profilaxis antifúngica eficaz y segura después de un TC

Resumen de la evidencia

Hay diversos factores que influyen en la elección del fármaco profiláctico, como la epidemiología local, el tiempo transcurrido tras el trasplante, el perfil de sensibilidad, la eficacia de los fármacos, el perfil de toxicidad, las interacciones con otros fármacos, la necesidad de formulaciones intravenosas o nebulizadas, el grado de necesidad, el acceso a la TDM y el coste. Tal como se ha señalado en el resumen de la evidencia/recomendación previos, la candidemia se ha observado casi exclusivamente durante una fase muy temprana del periodo postrasplante⁸⁵. Existen algunas evidencias que indican que la anfotericina B inhalada (AmB) es segura y eficaz durante el periodo inicial postrasplante^{27,86-88}. Recientemente se ha documentado un resurgimiento de las tasas de candidemia en los pacientes receptores de un TOS, que podría estar relacionado con la aparición de cepas de *Candida* resistentes⁸⁹.

Dado que los mohos (y en particular *Aspergillus*) predominan después de los primeros 30 días siguientes al trasplante, es esencial que se empleen fármacos con una buena actividad frente a las especies de *Aspergillus*. Hay múltiples estudios de observación que han respaldado la seguridad de AmB inhalada en la formulación de desoxicolato (AmB-d) o la formulación lipídica^{24,27,86,88,90-94}, y hay algunas evidencias respecto a la seguridad y la eficacia derivadas de estudios no controlados^{88,90,92} y de un metanálisis reciente⁷⁸. No se han publicado datos de comparación directa de la eficacia de los diversos azoles antifúngicos; sin embargo, los estudios de cohorte retrospectivos han respaldado la eficacia de voriconazol^{12,17,95}. A pesar de estas observaciones, voriconazol se ha asociado a una toxicidad importante, sobre todo de efectos adversos sobre el sistema nervioso central, interacciones con otros fármacos y, tal como se ha identificado muy recientemente, un aumento del riesgo de carcinoma de células escamosas de la piel⁹⁶⁻⁹⁹, en especial con un uso a largo plazo. Tal como se señala en el apartado sobre TDM, algunos centros han descrito un aumento de la incidencia de las infecciones causadas por especies de *Aspergillus* resistentes a triazol¹⁰⁰⁻¹⁰⁴.

Duración de la profilaxis antifúngica después de un TC

Resumen de la evidencia

No hay estudios que hayan abordado directamente esta cuestión. Varios estudios de observación han indicado que se produce un mayor riesgo de infección por *Aspergillus* durante los pri-

meros 6 meses siguientes al trasplante^{12,23,25,105}, y un estudio de observación ha puesto de manifiesto que un mínimo de 4 meses de profilaxis universal con voriconazol redujo de manera eficaz el riesgo de EFI¹². Los estudios de observación del tratamiento de anticipación han indicado que de 85 días a 4,2 meses de tratamiento con un azol activo frente a los mohos se asociaron a una incidencia baja de EFI^{95,106}. Sin embargo, el empleo de voriconazol a largo plazo se ha asociado a la aparición de carcinomas de células escamosas y a la periostitis^{96-99,107-109}.

Profilaxis antifúngica fuera del periodo inmediato postrasplante

Resumen de la evidencia

Aparte del periodo inmediato postrasplante (primeros 6 meses), otros momentos en los que se produce un aumento del riesgo de EFI son los del rechazo agudo o crónico^{105,110}, el aumento de la inmunosupresión y la infección por CMV²³, pero no se han realizado estudios para determinar específicamente la magnitud de estos riesgos o la eficacia de la profilaxis antifúngica durante esos periodos de aumento del riesgo (tabla 5).

Profilaxis en pacientes pediátricos

Los datos existentes para poder responder a cualquiera de las preguntas relativas a la profilaxis antifúngica para los RTP pediátricos son muy limitados, y una reciente encuesta multicéntrica ha indicado el uso de una amplia variedad de estrategias de profilaxis antifúngica en la práctica clínica internacional actual en RTP pediátricos¹¹¹.

Efecto del tratamiento de la colonización/infección fúngica antes del trasplante sobre los resultados postrasplante y circunstancias en las que debe contemplarse el tratamiento

Resumen de la evidencia

Hay dos estudios que han abordado esta primera cuestión. En primer lugar, una evaluación multicéntrica, retrospectiva, realizada en Norteamérica y Europa observó que la colonización pretrasplante se asociaba a un aumento del riesgo de IF pulmonar postrasplante⁴². No se evaluaron los resultados postrasplante directamente relacionados con la colonización fúngica pretrasplante. En un estudio unicéntrico más pequeño, la colonización fúngica no se asoció a la aparición de un rechazo crónico del injerto ni a la mortalidad³⁷.

Uso de un tratamiento de anticipación en comparación con la profilaxis universal durante el periodo inicial tras el TP

Resumen de la evidencia

No hay datos publicados.

Profilaxis antifúngica eficaz y segura después de un TP

Resumen de la evidencia

No hay datos publicados.

Tabla 5 Resumen de recomendaciones para la profilaxis en pacientes adultos y pediátricos candidatos y receptores de trasplantes cardioráquicos

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia	Aplicable al Tx de corazón	Aplicable al Tx de pulmón
En todos los pacientes en los que se aísla un moho y están siendo evaluados para un posible Tx deben realizarse pruebas adicionales para determinar la clase concreta de infección (por ejemplo, aspergiloma, colonización, ABPA).	I	C		✓
La colonización de las vías aéreas por un moho no requiere tratamiento en todos los pacientes en los que se contempla un Tx.	I	C		✓
Todos los pacientes con colonización de las vías aéreas por un moho pre-Tx deben recibir un tratamiento antifúngico en el periodo pos-Tx inicial.	I	C		✓
La presencia de un aspergiloma ^a debe motivar una reevaluación de si el paciente es candidato a un Tx.	I	C		✓
En cualquier paciente con un aspergiloma ^a que sea considerado adecuado para un Tx debe iniciarse un tratamiento antifúngico pre-Tx y debe continuarse pos-Tx. Debe aplicarse una planificación cuidadosa de la intervención de Tx.	I	C		✓
La decisión de cualquier centro de Tx de utilizar una profilaxis universal o un tratamiento de anticipación debe venir dada por la epidemiología local, el tiempo pos-Tx y el acceso a las pruebas de diagnóstico fúngico y a la TDM.	II	B		✓
Tanto la profilaxis universal como el tratamiento de anticipación pueden ser apropiados para el uso en cualquier centro concreto de Tx. La elección depende del tiempo pos-Tx.	II	B		✓
Según cual sea la epidemiología local, debe contemplarse una profilaxis universal con fármacos que tengan actividad sistémica contra las especies de <i>Candida</i> en el periodo inmediato pos-Tx (es decir, en las primeras 2-4 semanas).	II	B		✓
Después del periodo inmediato pos-Tx (es decir, las primeras 2-4 semanas) debe usarse una profilaxis universal activa frente a los mohos o bien un tratamiento de anticipación.	II	B		✓
Si se emplea una estrategia de tratamiento de anticipación, esta debe incorporar una vigilancia con GM-LBA y una TDM.	II	C		✓
Debe usarse nAmB ± fluconazol o una equinocandina (según la epidemiología local) en las 2-4 semanas pos-Tx, para actuar sobre las especies de <i>Candida</i> .	I	B		✓
Todos los centros deben realizar una vigilancia para determinar la incidencia de las especies de <i>Candida</i> y <i>Aspergillus</i> resistentes y el surgimiento de otros hongos.	I	B	✓	✓
Si se prescribe voriconazol deben aplicarse medidas de fotoprotección para el cáncer de piel.	I	C	✓	✓
Voriconazol debe prescribirse con precaución en los siguientes casos:	I	B	✓	✓
• Antecedentes de CEC cutáneo.				
• Tratamiento con otros fármacos fotosensibilizantes ^b .				
• Origen en áreas geográficas con una incidencia elevada de cáncer cutáneo.				
Se recomienda un total de 4-6 meses de profilaxis universal.	II	C		✓
Se recomienda un total de 3-4 meses de tratamiento de anticipación.	II	C		✓
Voriconazol debe usarse con precaución durante periodos de más de 6-9 meses.	I	C	✓	✓
Debe considerarse la posible conveniencia de una profilaxis antifúngica durante los periodos de aumento del riesgo de EFI (por ejemplo, aumento de la inmunosupresión).	II	C		✓
En la población pediátrica, los pacientes en los que se aísla un moho de las vías aéreas antes del Tx deben recibir un tratamiento antifúngico en el periodo inmediato pos-Tx.	I	C		✓

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; LBA, lavado broncoalveolar; EFI, enfermedad fúngica invasiva; nAmB, anfotericina B nebulizada; CEC, carcinoma de células escamosas; TDM, monitorización farmacológica; Tx, trasplante.

^aSemiinvasivo o invasivo.

^bPor ejemplo, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino, tetraciclinas, diuréticos, amiodarona e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Duración de la profilaxis antifúngica después de un TP

Resumen de la evidencia

Tan solo 1 estudio en pacientes pediátricos ha descrito la duración de la profilaxis. En Texas, tan solo 14 de 55 pacientes recibieron profilaxis antifúngica (11 de 33 con una colonización fúngica pretrasplante), y la profilaxis se administró durante una mediana de 51 días (rango, 14-272 días)³⁷. En el estudio *International Pediatric Lung Transplant Collaborative*, realizado en 12 centros de TP pediátrico, la profilaxis antifúngica no se utilizó de manera unificada o no se describió bien⁴¹. No está clara cuál es la duración óptima de la profilaxis.

Profilaxis antifúngica fuera del periodo inmediato posttrasplante

Resumen de la evidencia

No hay datos publicados.

Tratamiento de pacientes adultos

Papel del tratamiento antifúngico combinado

Resumen de la evidencia

Dado el mal pronóstico de la EFI en muchos estudios previos, algunos investigadores han intentado mejorar los resultados con

la administración de un tratamiento antifúngico combinado. Hasta la fecha no se han realizado ensayos aleatorizados del tratamiento combinado para la AI en pacientes receptores de un TC. Sin embargo, además de las presentaciones de casos, 2 estudios han sugerido un posible beneficio de este tratamiento en determinados subgrupos de pacientes. Singh *et al*¹¹² llevaron a cabo una comparación multicéntrica, retrospectiva de 40 pacientes receptores de un TOS con una AI que fueron tratados con una combinación de voriconazol y caspofungina, y 47 tratados con formulaciones lipídicas de AmB (L-AmB). Globalmente, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a 90 días; sin embargo, los subgrupos de pacientes con insuficiencia renal y con infecciones por *A. fumigatus* sí presentaron una mejora significativa de la supervivencia a 90 días. Más recientemente, Marr *et al*¹¹³ realizaron un ensayo aleatorizado, multicéntrico y multinacional para comparar el tratamiento combinado de voriconazol más anidulafungina con el de voriconazol solo en 454 pacientes con cáncer hematológico o que fueron tratados con un trasplante de células madre hematopoyéticas. La combinación de azol/equinocandina se administró durante un periodo de 2 a 4 semanas, seguido de una continuación del tratamiento con voriconazol. Hubo tendencia a la disminución de la mortalidad a las 6 semanas ($p = 0,09$) en el grupo de tratamiento combinado, y dicha tendencia fue estadísticamente significativa en los pacientes diagnosticados mediante el GM en suero o en LBA (mortalidad a las 6 semanas del 15,7% en el grupo de tratamiento combinado frente a 27,3% en el grupo de voriconazol solo, $p < 0,05$). Aunque la interpretación de estos resultados es objeto de debate, hay como mínimo una sugerencia de que determinados subgrupos de pacientes podrían obtener beneficio con el tratamiento combinado.

AmB aerosolizada en el tratamiento de la traqueobronquitis por *Aspergillus*

Resumen de la evidencia

Las formas traqueobronquiales de aspergilosis, incluida la traqueobronquitis ulcerada y las infecciones anastomóticas, se dan principalmente en los RTP¹¹⁴. La guía actual¹¹⁵ recomienda el empleo de voriconazol como tratamiento de primera línea. Se ha propuesto la posibilidad de administrar antifúngicos nebulizados (nAmB-d o nL-AmB) como terapia adyuvante o primaria.

Intuitivamente, la idea de administrar fármacos antifúngicos directamente en las vías aéreas resulta atractiva y tiene como finalidad aplicar una concentración elevada en el área infectada, al tiempo que se evita la toxicidad sistémica¹¹⁶. Sin embargo, en este momento carecemos de evidencias que respalden el uso de nAmB para el tratamiento primario de la traqueobronquitis o la infección anastomótica por *Aspergillus*. Además, se plantean otras muchas posibles cuestiones con el uso de nAmB (dosis, dispositivos, depósito pulmonar) que deberán considerarse antes de que pueda aplicarse como única opción terapéutica. Mientras se espera a disponer de una mayor evidencia, el tratamiento de la traqueobronquitis por *Aspergillus* debe seguir lo establecido en las guías para el tratamiento de la aspergilosis en otras localizaciones.

Se ha descrito un único caso de infección compleja de las vías aéreas en un paciente con una prótesis endobronquial, que

se trató con la instilación tópica de L-AmB combinada con el uso sistémico de voriconazol y nAmB¹¹⁷. Aunque esto resulta intrigante, serán necesarias más evidencias antes de que este enfoque pueda usarse de manera ordinaria.

AmB aerosolizada en el tratamiento de la API

Resumen de la evidencia

Se han publicado estudios sobre el uso de nAmB para la profilaxis de la EFI en el TP (véase el apartado sobre Profilaxis). La cuestión que se plantea actualmente es la de si la adición de AmB aerosolizada aumenta en algún modo la eficacia de una pauta de tratamiento estándar para la API como parte del tratamiento combinado.

La evidencia existente respecto al beneficio añadido de nAmB en el tratamiento de la AI es limitada, ya que los estudios de este fármaco se han centrado principalmente en la profilaxis y no en el tratamiento. Sin embargo, nAmB podría usarse en combinación con voriconazol/otros fármacos antifúngicos sistémicos, según cuál sea la gravedad de la EFI, o posiblemente en situaciones en las que la presencia de lesiones cavitarias grandes pudiera dificultar la penetración de los fármacos sistémicos. Sin embargo, sería útil disponer de más evidencia al respecto.

Tratamiento para la colonización por hongos filamentosos en los cultivos de LBA protocolizados

Resumen de la evidencia

Las interacciones entre los microorganismos colonizadores y los huéspedes han sido objeto recientemente de nuevas investigaciones que sugieren la existencia de una relación entre la colonización fúngica y la aparición de una disfunción crónica del aloinjerto pulmonar (a lo que anteriormente se denominaba síndrome de bronquiolitis obliterante [SBO]). Estas investigaciones han planteado la cuestión de si alguna intervención de tratamiento antifúngico podría mejorar los resultados en los RTP con colonización fúngica.

Los resultados recientes sobre los posibles efectos de la colonización fúngica en la función de aloinjerto a largo plazo han estimulado un nuevo interés por esta colonización. Weigt *et al*¹⁵ estudiaron a 201 RTP y determinaron que la colonización por especies de *Aspergillus* se asociaba de manera independiente al SBO y a la mortalidad asociada al SBO. La colonización por *Aspergillus* precedió al SBO en una mediana de 261 días¹⁵. Los resultados más recientes del grupo de la *University of California Los Angeles*, con una cohorte de validación de Duke, respaldan estos resultados e indican que las especies de *Aspergillus* con conidios pequeños (*A. fumigatus*, *A. terreus* y *A. nidulans*) mostraron una mayor asociación con el riesgo de SBO, lo cual se atribuyó a una mayor probabilidad de su depósito en vías aéreas más pequeñas¹⁰⁵. Felton *et al*¹¹⁸ observaron que el aislamiento de especies de *Aspergillus* de las vías respiratorias de RTP se asociaba a un aumento de la mortalidad (HR, 2,2). Además, Sole *et al*²³ determinaron que la infección por *Aspergillus* se asociaba de manera significativa a un aumento de la mortalidad a 5 años, en especial para las infec-

ciones invasivas, las infecciones de anastomosis bronquiales, la enfermedad de inicio tardío y la disfunción crónica del aloinjerto. En ese estudio, el aislamiento de *Aspergillus* de las vías aéreas precedió al rechazo agudo²³.

El tratamiento de las especies de *Aspergillus* se ha centrado principalmente en la prevención de una infección masiva, pero esos nuevos resultados sugieren que el objetivo debe ser la erradicación del microorganismo en sí. No obstante, está menos claro si el tratamiento antifúngico sistémico permite prevenir estos problemas del aloinjerto. Existe una urgente necesidad de estudios observacionales en este campo.

Tratamiento antifúngico de mantenimiento después del tratamiento con éxito de una EFI

Resumen de la evidencia

Dada la gravedad de la aspergilosis y de otras EFI en los receptores de trasplantes, los clínicos se ven tentados a veces a administrar una tanda de profilaxis secundaria prolongada, después de haber tratado con éxito infecciones invasivas, con la finalidad de prevenir posibles recaídas.

No se han realizado ensayos aleatorizados para abordar esta cuestión. Las notificaciones de consecuencias adversas del tra-

tamiento a largo plazo con voriconazol (cáncer de piel, perioritis, neuropatía periférica)^{108,119,120} están poniendo en cuestión de manera creciente estas prácticas. En la actualidad no hay ninguna evidencia sólida que respalde el uso de un tratamiento antifúngico prolongado después de la resolución clínica y radiográfica. Pueden hacerse excepciones en los pacientes que continúan teniendo un riesgo debido a una exposición ambiental excesiva, colonización persistente en un TP único y/o disfunción crónica del aloinjerto, aumento de la inmunosupresión u otros factores (por ejemplo, infección por CMV; tabla 6).

Tratamiento de pacientes pediátricos

El uso del tratamiento antifúngico combinado se ha abordado tan solo en 1 estudio de un solo centro en el que se evaluaron los resultados obtenidos en 11 pacientes³⁷ (azol y AmB o una equinocandina; algunos sujetos recibieron anfotericina aerosolizada como parte del tratamiento).

AmB aerosolizada en el tratamiento de la API

Resumen de la evidencia

No hay datos publicados.

Tabla 6 Resumen de las recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos candidatos o receptores de trasplantes cardiorácicos

Recomendación (tratamiento o intervención)	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia	Aplicable al Tx de corazón	Aplicable al Tx de pulmón	Mensaje
Tratamiento antifúngico combinado.	IIb	B	✓	✓	Este tratamiento no puede recomendarse de manera ordinaria como tratamiento primario para la AI.
El tratamiento combinado no debe usarse durante más de 2 semanas ^a .	IIb	C	✓	✓	A partir de las 2 semanas debe usarse un azol en monoterapia hasta que se haya alcanzado una resolución clínica y radiográfica.
nAmB como tratamiento primario para la traqueobronquitis y/o la infección anastomótica.	III	C	✓	✓	No debe administrarse nAmB sola como tratamiento primario.
Adición de nAmB a las pautas de tratamiento estándares para tratar la AI pulmonar.	III	C	✓	✓	No se recomienda.
Colonización fúngica a pesar del tratamiento con voriconazol, verificar la concentración del azol en plasma.	I	C	✓	✓	Si se produce una colonización fúngica asintomática durante el tratamiento con un azol, verificar que las concentraciones plasmáticas de voriconazol son suficientes antes de realizar cambio alguno de la medicación antifúngica.
Puede usarse voriconazol, posaconazol o itraconazol como tratamiento de anticipación.	I	B	✓	✓	Verificar las concentraciones plasmáticas.
Tras la curación de la AI, se recomienda una vigilancia estricta de los pacientes para detectar posibles recaídas.	I	C	✓	✓	Una vez tratada con éxito la AI, puede suspenderse el tratamiento antifúngico para pasar a una vigilancia estricta de los pacientes.
En los pacientes de alto riesgo puede considerarse la posible conveniencia de tandas de tratamiento más prolongadas o de una profilaxis secundaria.	I	C	✓	✓	En estos casos, se recomienda una vigilancia cuidadosa de las concentraciones y de la posible toxicidad.

AI, aspergilosis invasiva; nAmB, anfotericina B nebulizada; Tx, trasplante.

^aSituaciones en las que puede ser apropiado un tratamiento combinado: carga de infección elevada (nodularidad multilobular), hipoxia.

Tabla 7 Objetivos de concentración mínima y máxima para diversos azoles en los pacientes adultos^a

Fármaco antifúngico	Objetivo de valor mínimo (mg/l)		Límite superior del rango no tóxico o valor máximo (mg/l)
	Profilaxis	Tratamiento	
Itraconazol	0,5	0,5-1	2
Voriconazol	1-2	1-2 ^a	4-5
Posaconazol	0,7	1,25	No disponible

^bPueden ser necesarias concentraciones superiores para infecciones específicas (por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central)¹²⁶

^aAdaptado con permiso de Macmillan Publishers Ltd: *Bone Marrow Transplant*¹²⁵

Tratamiento para la colonización por hongos filamentosos en los cultivos de LBA protocolizados

Resumen de la evidencia

No hay datos publicados.

Tratamiento antifúngico de mantenimiento después del tratamiento con éxito de una EFI

Resumen de la evidencia

No hay datos publicados.

Recomendación. No se han presentado datos sustanciales respecto al tratamiento de la EFI en la literatura médica sobre el TC pediátrico. Serán necesarias nuevas investigaciones sobre el tratamiento antifúngico combinado, los tratamientos aerosolizados y el tratamiento antifúngico de mantenimiento después del tratamiento de una EFI en pacientes con un TC pediátrico.

Ninguna recomendación específica. Véase el apartado de Tratamiento.

Monitorización farmacológica en pacientes adultos

TDM para fármacos antifúngicos azoles

Resumen de la evidencia

Gran parte de los datos sobre el uso de la TDM para los azoles proceden de otros grupos de pacientes (por ejemplo, la población con trasplante de células madre hematopoyéticas). En una auditoría retrospectiva de pacientes con trasplantes de corazón y de pulmón, se observó una considerable variabilidad interpacientes e intrapaciente en las concentraciones de itraconazol y la presencia de concentraciones subterapéuticas (véase el rango terapéutico en la tabla 7)¹²¹. Se produjo una EFI en 6 de 57 pacientes (10,5%), pero las concentraciones de itraconazol fueron subterapéuticas en 3 (50%) de los pacientes con EFI (tabla 7)¹²¹. En un estudio prospectivo observacional se ha examinado específicamente la TDM de voriconazol en el contexto del TC¹⁴, y tan solo un 32% de los pacientes presentaron concentraciones situadas dentro de rango terapéutico (tabla 7)¹⁴. En total, se produjo una EFI en un 10% de los casos y hubo una colonización fúngica en un 27%¹⁴. Se observó una tendencia a concentraciones significativamente inferiores de voriconazol en los pacientes con una EFI o una colonización

en comparación con los que no presentaron infecciones (1,72 mg/l frente a 0,92 mg/l; $p = 0,07$)¹⁴. Las concentraciones de posaconazol (en suspensión) se han examinado tan solo en 1 cohorte de pacientes con TC, en la que se observó que las concentraciones iniciales eran subterapéuticas (tabla 7) en el 47% de los casos, y que los pacientes que presentaban de manera uniforme concentraciones $> 0,5$ mg/l tenían mayor probabilidad de alcanzar un resultado satisfactorio ($p = 0,055$)¹²². No se dispone de datos sobre la utilidad de la TDM para el fluconazol en pacientes con TC ni en pacientes con un MCSD. Los comprimidos de posaconazol de liberación retardada han sido autorizados recientemente por la *Federal Drug Administration* para el uso como profilaxis y tratamiento de segunda línea de la AI en la práctica clínica. Esta nueva formulación tiene una biodisponibilidad más uniforme y unos requisitos alimentarios mínimos en comparación con la suspensión oral¹²³. Se han descrito concentraciones séricas superiores con la formulación en comprimidos en comparación con la suspensión oral¹²⁴. Sin embargo, serán necesarios más datos para determinar el papel preciso que debe desempeñar la TDM con el empleo de la nueva formulación de comprimidos de liberación retardada de posaconazol en la práctica clínica (tabla 7 y tabla 8).

Tabla 8 Medidas para aumentar al máximo la absorción de la suspensión de posaconazol en los pacientes adultos^a

- Administrar posaconazol conjuntamente con 1 o varios de los siguientes (con cada dosis de posaconazol en suspensión)
 - Comida rica en grasas (con un contenido de > 20 g de grasa en la dieta)
 - 180-240 ml de un suplemento nutricional comercial
 - Ácido ascórbico (500 mg)
 - 120-180 ml de una bebida ácida (es decir, cola, refresco de jengibre, zumo de naranja)
- Administrar un máximo de 400 mg de posaconazol por dosis
 - Pautas posológicas de 200 mg tres/cuatro veces al día (preferible) o 400 mg dos veces al día
- Evitar los inhibidores de la bomba de protones
 - Se permite el uso de antagonistas H_2 en caso necesario, pero ello puede comportar una reducción de las concentraciones de posaconazol
 - Se permite el uso de antiácidos con contenido de aluminio o de magnesio en caso necesario, pero no se dispone de datos de calidad para determinar su efecto sobre las concentraciones de posaconazol
- Debe evitarse la administración conjunta de fármacos que aumentan la eliminación o deterioran la absorción de posaconazol (es decir, cimetidina, fenitoína, derivados de rifamicina)

^aAdaptado con permiso de Macmillan Publishers Ltd: *Mycoses*¹²⁷ y de Ananda-Rajah et al¹²⁸.

Tabla 9 Fármacos comúnmente utilizados en el contexto de un trasplante cardiotorácico que interaccionan con los azoles antifúngicos 9A: aumento de la exposición de un determinado fármaco a causa del uso de un azol

Fármaco A ^a	Flu	Itra	Posa	Vori
Amitriptilina ^a	(↑)	(↑)		
Calcioantagonistas	(↑)	(↑)		(↑)
Lovastatina/simvastatina		↑		(↑)
Metadona				(↑)
Midazolam	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)
Anticoagulantes orales	(↑)	(↑)		(↑)
Hipoglucemiantes orales	(↑)	↑		(↑)
Tacrólimus	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)
Ciclosporina	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)
Sirólimus	(↑)	(↑)	X	X
Everólimus	(↑)	X	X	X

Flu, fluconazol; Itra, itraconazol; Posa, posaconazol; Vori, voriconazol; X, contraindicado.

^aEl fármaco A indica el fármaco en cuestión en cada fila. Por ejemplo, en la fila 1 es lo que le ocurre a amitriptilina en presencia de una administración del azol. Las flechas entre paréntesis indican una interacción clínicamente importante.

TDM para esclarecer la toxicidad/interacción con otros fármacos

Resumen de la evidencia

Voriconazol, itraconazol y fluconazol son metabolizados por el sistema del citocromo P450, al igual que otros muchos fármacos administrados a los pacientes receptores de un TC y a los tratados con un MCSD (tabla 9A y tabla 9B), y ello puede comportar una infraexposición o sobreexposición al azol que se está utilizando y/o una interacción con otros fármacos administrados de forma concomitante. Entre ellos se encuentran muchos de los fármacos inmunosupresores empleados en el trasplante de pulmón y corazón. Muchas de estas interacciones pueden ser difíciles de predecir en un contexto clínico.

TDM para determinar la posología óptima en pacientes con FQ

Resumen de la evidencia

Los pacientes con FQ constituyen un grupo especial de los pacientes con TC que presentan diversas características que

pueden influir en la farmacocinética de los fármacos antifúngicos azoles, como son: (1) menor edad, (2) índice de masa corporal relativamente más bajo, (3) función gastrointestinal alterada (por ejemplo, retraso de la absorción), (4) malabsorción dependiente de la bilis, (5) alteraciones en el volumen de distribución, (6) aumento del aclaramiento de creatinina y (7) tasas elevadas de enfermedad de reflujo gastroesofágico. Hay un conjunto de evidencias cada vez más amplio que indica que deben administrarse dosis superiores de los azoles para alcanzar concentraciones terapéuticas en los pacientes con FQ^{129,130}.

TDM según el tipo de patógeno

Resumen de la evidencia

Las especies de *Aspergillus* son el moho aislado con más frecuencia en los pacientes con TC. Sin embargo, incluso dentro de este género, algunas especies tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) superiores o inferiores a las de otras^{29,131}. Además, otros mohos, como *Scedosporium prolificans*, presentan un aumento de la CMI en comparación con las especies de *Aspergillus*. Se ha documentado de manera creciente una resistencia adquirida asociada al mayor uso de azoles en los hospitales y en la agricultura¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. Tiene una importancia crucial el conocimiento de los patrones de resistencia locales a los antifúngicos. Para que resulten eficaces, las concentraciones séricas de los azoles deben ser superiores a la CMI del microorganismo en cuestión.

Ensayos de determinación de fármacos en un mismo laboratorio y en distintos laboratorios

Resumen de la evidencia

Las técnicas necesarias son similares a las empleadas para los fármacos inmunosupresores. Los demás requisitos para la aplicación de la TDM en un determinado centro son los siguientes: (1) validación de un método de ensayo publicado, (2) una masa crítica de pacientes que necesiten la TDM, (3) un tiempo de respuesta (entre el muestreo y la disponibilidad de los resultados) de < 72 horas, (4) recursos de laboratorio y (5) clínicos que comprendan la utilidad de la TDM y la forma de interpretar los resultados de esta. Los diferentes azoles pueden determinarse simultáneamente con el empleo de cromatografía de líquidos de alta resolución o espectrometría de masas.

Tabla 9B Efecto de otros fármacos sobre la exposición a los azoles y/o el fármaco con interacción recíproca

Fármaco A ^a	Flu	Itra	Vori	Posa
Antagonistas H ₂ y antiácidos		(↓azol)		(↓azol)
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)		(↑IBP) (↓azol)	(↑IBP) (↓azol)	(↑IBP) (↓azol)
Carbamazepina (voriconazol contraindicado)		(↓azol)	X	(↓azol)
Hidantoínas (por ejemplo, fenitoína)	↑hidantoína (↓azol)	↑hidantoína (↓azol)	↑hidantoína (↓azol)	↑hidantoína (↓azol)
Rifamicinas (RF) (por ejemplo, rifampicina\rifabutina)	(↑RF) (↓azol)	(↑RF) (↓azol)	(↑RF) (↓azol)	(↑RF) (↓azol)
Isoniazida		(↓azol)		

Flu, fluconazol; Itra, itraconazol; Posa, posaconazol; Vori, voriconazol; X, contraindicado.

^aEl fármaco A indica el fármaco en cuestión en cada fila; por ejemplo, en la fila 5, el fármaco A indica las rifamicinas y el efecto que estas tienen en las concentraciones de los azoles y el efecto recíproco que tienen los azoles sobre las rifamicinas. Las flechas entre paréntesis indican una interacción clínicamente importante.

Aunque la participación en un programa de garantía de calidad de la TDM reconocido es obligatoria en muchos países, la colaboración adicional entre distintos laboratorios es muy importante en este campo para identificar lagunas y áreas en las que es necesaria una mayor investigación^{132,133} (tabla 10).

TDM en pacientes pediátricos

No se han presentado datos relativos a estrategias de TDM en la literatura médica relativa al TC pediátrico.

MCS D en pacientes adultos

Fundamento

En el campo del MCS D ha habido enormes avances en las últimas décadas, con más de 30.000 pacientes tratados con un MCS D duradero en todo el mundo¹³⁴. El diseño inicial del dispositivo consistió en una bomba de flujo pulsátil, que podía ser intracorpórea o extracorpórea. Durante la pasada década, los dispositivos de flujo continuo han reemplazado al diseño de flujo pulsátil. Estos dispositivos aportan resultados superiores, con un mejor perfil de acontecimientos adversos, una tasa

de infecciones significativamente inferior, un menor tamaño de la bomba, vías de conducción de menor calibre, y son intracorpóreos¹³⁵.

La infección constituye una de las principales dificultades que limitan el uso satisfactorio de un MCS D. Las infecciones específicas del dispositivo y las relacionadas con el dispositivo son difíciles de tratar y se han asociado a una mala calidad de vida y a un aumento de la mortalidad. La mortalidad podría llegar a ser de hasta un 90% en el caso de las IF específicas de los VAD¹³⁶.

Prevalencia y espectro de las IF en los pacientes a los que se ha implantado un MCS D

Resumen de la evidencia

La prevalencia de IF en los pacientes a los que se ha implantado un MCS D (que se define como [número de IF/número de dispositivos × 100]) se ha reducido después de la introducción inicial de estos dispositivos. La prevalencia de IF entre los años 1990 y 1999 (según los datos obtenidos a mitad de año) fue del 11,79%, y la prevalencia media desde el año 2000 ha sido del 4,41% (p = 0,01)¹³⁶⁻¹⁵⁶. La mayor parte de las IF son

Tabla 10 Resumen de las recomendaciones para la monitorización farmacológica en pacientes adultos y pediátricos candidatos y receptores de un trasplante cardiotorácico

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia	Aplicable al Tx de corazón	Aplicable al Tx de pulmón
En todos los pacientes tratados con itraconazol deben determinarse las concentraciones mínimas 1–2 semanas después de lo siguiente <ul style="list-style-type: none"> • El inicio del tratamiento. • Un cambio en la dosis de itraconazol. • El inicio, cese o cambio de la dosis de un fármaco con el que exista interacción. 	I	C	✓	✓
En todos los pacientes tratados con voriconazol deben determinarse las concentraciones mínimas 5–7 días después de lo siguiente <ul style="list-style-type: none"> • El inicio del tratamiento. • Un cambio en la dosis de voriconazol. • El inicio, cese o cambio de la dosis de un fármaco con el que exista interacción. 	I	C	✓	✓
Deben determinarse las concentraciones de voriconazol semanalmente hasta que estén dentro del rango terapéutico (tabla 5), y una vez en ese rango, cada 2 semanas.	I	C	✓	✓
En todos los pacientes tratados con posaconazol en suspensión deben determinarse las concentraciones mínimas 7 días después de lo siguiente <ul style="list-style-type: none"> • El inicio del tratamiento. • Un cambio en la dosis de posaconazol. • El inicio, cese o cambio de la dosis de un fármaco con el que exista interacción. 	I	C	✓	✓
En los pacientes tratados con posaconazol en suspensión, se recomienda adoptar diversas medidas para garantizar una absorción suficiente (tabla 6).	I	C	✓	✓
La TDM de fluconazol tan solo se recomienda en pacientes inestables o en estado crítico en unidades de cuidados intensivos o en pacientes a los que se aplica una terapia sustitutiva renal.	I	C	ü	ü
Si se administran conjuntamente un azol y un fármaco que interactúa con él, se recomienda realizar una TDM para ambos fármacos.	I	C	✓	✓
Debe realizarse una TDM de los azoles en todos los pacientes con FQ pos-Tx.	I	C		✓
Debe realizarse una TDM en todas las infecciones en las que el hongo causal tenga una CMI alta, así como en los centros con tasas elevadas de <i>Aspergillus</i> o <i>Candida</i> resistentes a triazol.	I	C	✓	✓
Todos los centros que realizan una TDM deben participar en programas externos de garantía de calidad.	I	C	✓	✓
Las recomendaciones de TDM en los pacientes adultos pueden extrapolarse a la población de Tx pediátrico con precaución.	I	C	✓	✓

FQ, fibrosis quística; CMI, concentración mínima inhibitoria; TDM, monitorización farmacológica; Tx, trasplante.

causadas por especies de *Candida*, y hay pocas descripciones de casos causados por especies de *Aspergillus* y otros mohos.

Factores de riesgo para la aparición de una IF en pacientes a los que se ha implantado un MCS

Resumen de la evidencia

El uso de nutrición parenteral total se asoció significativamente a la aparición de una infección fúngica del VAD en un análisis multivariante de un estudio en el que se compararon las infecciones bacterianas y fúngicas de los VAD¹³⁶. Otros factores que fueron significativos en el análisis univariante fueron un mayor número de dispositivos invasivos, un mayor tiempo operatorio, un mayor número de transfusiones, la necesidad de hemodiálisis posoperatoria y la cirugía abdominal. El uso de nutrición parenteral total y la terapia sustitutiva renal son también factores de riesgo importantes para la CI según lo indicado por la literatura médica y quirúrgica general, tal como se resume en la reciente guía de tratamiento de la CI. Otros factores de riesgo son el uso prolongado de antibióticos, la presencia de catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica, la gravedad de la enfermedad, la inmunosupresión y la neutropenia¹⁵⁷.

Eficacia de la profilaxis antifúngica en los pacientes a los que se ha implantado un MCS

Resumen de la evidencia

Dadas las tasas relativamente elevadas de IF que se observaron en los estudios anteriores, el empleo de fármacos antifúngicos para la profilaxis de las infecciones del MCS ha generado un gran interés. Sin embargo, un análisis de los diversos estudios existentes puso de manifiesto una tasa media similar de IF en los estudios que utilizaron y los que no utilizaron profilaxis antifúngica (11,78 frente a 10,4%, respectivamente; $p = 0,9$)^{136,158}.

En resumen, se ha observado una tasa baja de IF en los estudios recientes, y no hay evidencias que demuestren que el uso sistemático de una profilaxis antifúngica reduzca las IF en los pacientes a los que se ha implantado un MCS.

Tratamiento de las IF en los pacientes a los que se ha implantado un MCS

Resumen de la evidencia

Las infecciones asociadas al dispositivo en los pacientes a los que se ha implantado un MCS se originan en el biofilm, que está formado por los microorganismos adheridos a la superficie subyacente de la prótesis y entre sí, y que están inmersos en una matriz de polisacárido. Los estudios realizados *in vitro* han mostrado que los biofilms de especies de *Candida* tienen unas CMI muy altas para los azoles y para AmB-d, aunque las formas planctónicas sean sensibles a esos fármacos. En cambio, los estudios *in vitro* y los modelos animales de infecciones de catéteres venosos centrales han mostrado que el complejo L-AmB, caspofungina, micafungina y anidulafungina dan lugar a una disminución significativa de la carga fúngica del biofilm¹⁵⁹⁻¹⁶⁴.

Dada la inexistencia de publicaciones relativas al tratamiento de las IF en los pacientes a los que se ha implantado un MCS, hemos basado nuestras recomendaciones en las guías publicadas para el tratamiento de la candidiasis y de las infecciones de dispositivos cardíacos^{157,164,165} (tabla 11).

MCS en pacientes pediátricos

Los MCS se han venido utilizando de manera creciente como método preferido a medio y largo plazo en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca, sobre todo como tratamiento puente para un trasplante, pero también como puente hasta la recuperación o como tratamiento de destino. La mayor parte de la literatura pediátrica centrada en los VAD ha descrito complicaciones sustanciales asociadas a infecciones tras el implante. Las series de casos, tanto unicéntricas como multicéntricas, han descrito de manera uniforme episodios infecciosos, como sepsis e infecciones no relacionadas con el dispositivo, en aproximadamente un 30 a un 60% de los pacientes¹⁶⁶⁻¹⁷¹. Tiene interés señalar que Blume *et al*¹⁶⁶ observaron infecciones en tan solo un 12% de 26 pacientes pediátricos tratados con apoyo de dispositivos diseñados para un uso a corto plazo, y Miera *et al*¹⁷² no describieron ningún episodio infeccioso en su serie de 7 pacientes en los que se utilizó un apoyo del VAD HeartWare (HeartWare International). Las infecciones relacionadas con el dispositivo, que son predominantemente infecciones de la vía de conducción, se han descrito en un 7 a un 17% de los pacientes^{170,173-175}.

Son pocos los estudios que han presentado los patógenos recuperados en estas infecciones asociadas a los dispositivos, incluidas las 2 series más grandes de pacientes pediátricos tratados con dispositivos, publicadas por Blume *et al*¹⁶⁶ y por Fraser *et al*¹⁷³, pero en las series de casos se ha descrito la presencia de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *C. albicans*^{167,168,171,175,176}. Concretamente, se describió la presencia de *C. albicans* en 1 infección de la vía de conducción y 1 en un urinocultivo en el total de 39 casos en los que se identificaron patógenos^{167,168,171,175}. En la literatura más reciente, Cabrera *et al*¹⁷⁷ describieron a 51 pacientes de un solo centro, con 3 casos de especies de *Candida* con mortalidad en 2 pacientes. Las infecciones consistieron en una infección por *C. albicans* específica del MCS y 2 infecciones relacionadas con el MCS (*C. parapsilosis* y *C. tropicalis*). No se presentaron infecciones del dispositivo interno en 2 series de casos importantes, incluida una serie con el VAD pediátrico Berlin Heart EXCOR^{170,173}.

Son escasos los estudios de epidemiología de las IF en pacientes a los que se ha implantado un MCS, por lo que no se dispone de información sobre los factores de riesgo, la eficacia de la profilaxis o el tratamiento óptimo en el área en desarrollo de los MCS pediátricos.

Perspectivas futuras

El panorama de las EFI en los pacientes receptores de un trasplante de órgano de TC continúa evolucionando. Aunque hay infecciones fúngicas más resistentes en el horizonte, la disponibilidad de nuevas preparaciones de azoles (por ejemplo, posaconazol en comprimidos o isavuconazol) brinda me-

Tabla 11 Resumen de recomendaciones para el apoyo circulatorio mecánico en pacientes adultos y pediátricos

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia
No se recomienda una profilaxis antifúngica perioperatoria sistemática para el implante de un MCSD.	III	C
Debe considerarse la posible conveniencia de una profilaxis antifúngica preoperatoria para el implante de un MCSD en determinadas poblaciones de alto riesgo. <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento con NPT. • Colonización reciente por especies de <i>Candida</i> (≥ 3 localizaciones). • Pacientes hospitalizados y en tratamiento con antibióticos de amplio espectro durante > 48–72 horas antes del implante de MCSD. 	I	C
Si se administra una profilaxis antifúngica perioperatoria (por ejemplo, en pacientes de alto riesgo), se prefiere el uso de 400–800 mg de fluconazol en el momento de la inducción de la anestesia y luego diariamente durante hasta 48 horas después del implante.	IIb	C
Infecciones por <i>Candida</i> spp de la bomba/cánula del MCSD: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento recomendado con una equinocandina o L-AmB. • El tratamiento debe administrarse durante 8–12 semanas a partir del primer hemocultivo negativo, seguido de una supresión a largo plazo con el empleo de un fármaco oral. • Puede añadirse flucitosina a L-AmB en pacientes seleccionados. • No se recomienda el reemplazo sistemático del dispositivo en el contexto de una IF. 	I	C
	I	C
	IIa	C
	IIb	C
Infecciones por <i>Candida</i> spp de la bomba/cánula: <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el cambio del dispositivo o la inclusión en lista de espera para trasplante cardíaco si el paciente presenta una recaída a pesar de un tratamiento apropiado (fármaco antifúngico, dosis y duración). • Si se realiza un reemplazo quirúrgico, los fármacos antifúngicos deben continuarse durante un mínimo de 6 semanas y posiblemente más si los cultivos quirúrgicos son positivos. 	IIa	C
	IIa	C

Tabla 11 (Continuación)

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia
Infecciones por <i>Candida</i> spp de la vía de conducción/receptáculo del MCSD: <ul style="list-style-type: none"> • Deben realizarse hemocultivos sistemáticos para diagnosticar/descartar una fungemia concomitante. • Una infección superficial en un paciente clínicamente estable con hemocultivos negativos debe tratarse con un azol durante un mínimo de 2 semanas. • Si no puede determinarse la profundidad de la infección (mediante exploración física, ecografía o TAC), el tratamiento recomendado es el mismo que para la infección profunda de la vía de conducción/receptáculo. • La infección profunda de la vía de conducción/receptáculo debe tratarse con una equinocandina o con L-AmB durante 6–8 semanas, seguido luego de un tratamiento de supresión a largo plazo por vía oral. • Puede ser necesario un drenaje quirúrgico para el control de una infección extensa. • No se recomienda el reemplazo sistemático del dispositivo en el contexto de una IF. • Si es necesario el reemplazo del dispositivo, es preciso colocar la nueva vía de conducción en un lugar diferente. • Si se realiza un reemplazo quirúrgico o después de un trasplante cardíaco, los fármacos antifúngicos deben continuarse durante un mínimo de 6 semanas y posiblemente más si los cultivos quirúrgicos son positivos. 	I	C
	I	C
	I	C
	I	C
	IIa	C
	IIa	C
	IIa	C
	I	C
Candidemia <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda realizar pruebas para determinar el origen preciso, incluidos los cultivos microbiológicos (vía de conducción, receptáculo y CVC), así como exploraciones de imagen. • Se recomienda un tratamiento empírico (antes de la ID y S) con una equinocandina o L-AmB. 	I	C
	I	C

Continúa en la página siguiente.

Tabla 11 (Continuación)

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia
<ul style="list-style-type: none"> Una vez establecida la ID y S, el paciente está clínicamente estable y los hemocultivos son negativos, deben desescalar los fármacos antifúngicos hasta llegar al fármaco de espectro más limitado posible. 	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> Si el origen de la candidemia es un CVC, y se ha retirado, los hemocultivos pasan a ser negativos en 24-48 horas y no hay ninguna infección metastásica obvia, 2-4 semanas de tratamiento antifúngico a partir de la fecha del primer hemocultivo negativo son suficientes. 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda una exploración oftalmológica completa para la detección de la endoftalmítis antes de la interrupción definitiva del tratamiento. 	I	B
<p>Mediastinitis/endocarditis infecciosa por <i>Candida</i> spp:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se recomienda un desbridamiento quirúrgico completo con apertura de tórax ± cierre de la herida con VAC. El tipo y la duración del tratamiento antifúngico para la mediastinitis y la endocarditis infecciosa son los mismos que para la infección de la bomba/cánula del MCS. 	I	C
<p>Infecciones por <i>Candida</i> spp no relacionadas con el MCS</p> <ul style="list-style-type: none"> La presencia de <i>Candida</i> en cultivos respiratorios (aislamiento a partir del esputo o el líquido de LBA sin signos de absceso pulmonar o infección diseminada) es indicativa de una colonización y no requiere tratamiento. La presencia de <i>Candida</i> en urinocultivos (aislamiento a partir de la orina en ausencia de síntomas) no requiere tratamiento. Si hay una SP colocada, se recomienda reemplazarla. Si se identifica <i>Candida</i> en urinocultivos y el paciente presenta síntomas indicativos de una cistitis y la cepa de <i>Candida</i> aislada es sensible a fluconazol, debe tratarse con 200 mg de fluconazol una vez al día durante 2 semanas. 	I	B

Tabla 11 (Continuación)

Recomendación	Clase de la recomendación	Nivel de la evidencia
<ul style="list-style-type: none"> Si se identifica <i>Candida</i> en urinocultivos y el paciente presenta síntomas indicativos de una cistitis y la cepa de <i>Candida</i> aislada es resistente a fluconazol, debe tratarse con AmB-d (0,3 a 0,6 mg/kg al día) y flucitosina (25 mg/kg 4 veces al día) durante hasta 7 días. Puede considerarse la posible conveniencia de una irrigación de la vejiga urinaria con AmB-d. La administración de flucitosina no debe continuarse tras el cese del tratamiento con AmB-d. No se recomienda el empleo de equinocandinas debido a su penetración limitada en la vía urinaria. Si la cistitis se debe a una cepa de <i>Candida</i> spp resistente a fluconazol, las opciones de tratamiento son el uso de AmB-d a una dosis de 0,3 mg/kg a 0,6 mg/kg al día durante 1 a 7 días, flucitosina a una dosis de 25 mg/kg 4 veces al día durante hasta 7 días, y puede considerarse el uso de una irrigación de la vejiga urinaria con AmB-d. La administración de flucitosina no debe continuarse tras el cese del tratamiento con AmB-d. No se recomienda el empleo de equinocandinas debido a su penetración limitada en la vía urinaria. 	I	B
	I	

C AmB-d, anfotericina B desoxicolato; LBA, lavado broncoalveolar; TAC, tomografía computarizada; CVC, catéter venoso central; IF, infección fúngica; ID y S, identificación y sensibilidad; SP, sonda permanente; L-AmB, anfotericina B liposómica; MCS, dispositivo de apoyo circulatorio mecánico; NPT, nutrición parenteral total; VAC, cierre asistido por vacío.

jores oportunidades para la profilaxis y el tratamiento de las EFI. El desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas fúngicas para uso en el punto de asistencia, junto con el perfeccionamiento de la TDM, pueden dar forma al futuro del tratamiento de las infecciones fúngicas.

Declaración de intereses

S.H. ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer, Merck y Astellas. B.D.A. ha recibido subvenciones de investigación de Synexis, Viamet, Astellas y Charles River Laboratories y es investigador de centro de Synexis, Astellas, Optimer, ViroPharma y Gilead. R.A. ha recibido subvenciones de investigación de Viropharma/Shire, Astellas, Chimerix y Merck. D.C. ha recibido una subvención de investigación y honorarios de MSD y pagos por consultoría o forma parte del consejo asesor de Pfizer. P.G. ha recibido honorarios de MSD, Biotest, Gilead y Novartis y forma parte del consejo asesor

de MSD, Biotest y Basilea. M.-L.L. ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer y honorarios de Merck. P.M. ha recibido subvenciones de investigación de Astellas, Fondo Español de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (CB06/06/0058 y subvenciones PI11/00167 y PI10/02868) y Fundación Mutua Madrileña, ha recibido pagos por consultoría de Astellas, Gilead, MSD, Pfizer y Schering Plough, y ha recibido honorarios de Gilead, MSD, Pfizer, Astellas y Novartis. A.C.P. ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer, Gilead, Myconostica y MSD, y honorarios de Pfizer, Gilead, Astellas, MSD y United Medical. F.P.S. ha recibido subvenciones de investigación de Astellas y Pfizer. J.J.T. ha recibido remuneración de HeartWare y CareDx, honorarios de HeartWare, Abiomed y CareDx, y forma parte de un comité de eventos clínicos de Thoratec y del consejo de vigilancia y seguridad de datos de Sunshine Heart. A.Z. ha recibido subvenciones de investigación de Roche, Sanofi y Biotest, una subvención para viaje de Novartis, y honorarios de Novartis y Sanofi. O.M. ha recibido subvenciones de investigación, pagos por consultoría y honorarios de Gilead, Pfizer y MSD, Australia. Ninguno de los demás autores tiene relaciones económicas con una entidad comercial que tenga interés en el tema del presente manuscrito u otros conflictos de intereses que declarar.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation—a world-wide survey. *Am J Transplant* 2011; 11:361-6.
- Munoz P, Valerio M, Palomo J, et al. Targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients. *Transplantation* 2013;96:664-9.
- Delgado A, Nailor MD. Initial posaconazole prophylactic dosing and serum levels in heart transplant patients. *Conn Med* 2012;76:413-5.
- Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, et al. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:361-74.
- Vadnerkar A, Clancy CJ, Celik U, et al. Impact of mold infections in explanted lungs on outcomes of lung transplantation. *Transplantation* 2010;89:253-60.
- Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest* 2003;123:800-8.
- Nunley DR, Ohori P, Grgurich WF, et al. Pulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest* 1998;114:1321-9.
- Iversen M, Burton CM, Vand S, et al. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:879-86.
- Kanj SS, Tapson V, Davis RD, Madden J, Browning I. Infections in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Chest* 1997;112:924-30.
- Husain S, Paterson DL, Studer S, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:3008-16.
- Luong ML, Hosseini-Moghaddam SM, Singer LG, et al. Risk factors for voriconazole hepatotoxicity at 12 weeks in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:1929-35.
- Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, 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.
- Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, et al. Aspergillus colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:1903-11.
- Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997;112:1160-4.
- Cadena J, Levine DJ, Angel LF, et al. Antifungal prophylaxis with voriconazole or itraconazole in lung transplant recipients: hepatotoxicity and effectiveness. *Am J Transplant* 2009;9:2085-91.
- Calvo V, Borro JM, Morales P, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest* 1999;115:1301-4.
- Tofte N, Jensen C, Tvede M, Andersen CB, Carlsen J, Iversen M. Use of prophylactic voriconazole for three months after lung transplantation does not reduce infection with Aspergillus: a retrospective study of 147 patients. *Scand J Infect Dis* 2012;44:835-41.
- Shitrit D, Ollech JE, Ollech A, et al. Itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2148-52.
- Dhar D, Dickson JL, Carby MR, Lyster HS, Hall AV, Banner NR. Fungal infection in cardiothoracic transplant recipients: outcome without systemic amphotericin therapy. *Transpl Int* 2012;25:758-64.
- Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998;26:753-5.
- Sole A, Morant P, Salavert M, Peman J, Morales P. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:359-65.
- Borro JM, Sole A, de la Torre M, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3090-3.
- Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:258-66.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-11.
- Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc* 1997;29:627-8.
- Silveira FP, Husain S. Fungal infections in lung transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:211-8.
- Egli A, Fuller J, Humar A, et al. Emergence of Aspergillus calidoustus infection in the era of posttransplantation azole prophylaxis. *Transplantation* 2012;94:403-10.
- 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.
- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:220-9.
- Munoz P, Ceron I, Valerio M, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:278-88.
- Higgins R, McNeil K, Dennis C, et al. Airway stenoses after lung transplantation: management with expanding metal stents. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:774-8.
- Rodriguez C, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Yanez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infections among heart transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:384-91.
- Benden C. Specific aspects of children and adolescents undergoing lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17: 509-14.
- Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1087-95.
- Liu M, Worley S, Mallory GB Jr, et al. Fungal infections in pediatric lung transplant recipients: colonization and invasive disease. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1226-30.

38. Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:578-83.
39. Sahi H, Avery RK, Minai OA, et al. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:350-6.
40. Metras D, Viard L, Kreitmann B, et al. Lung infections in pediatric lung transplantation: experience in 49 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:490-4: discussion 495.
41. Danziger-Isakov LA, Worley S, Arrigain S, et al. Increased mortality after pulmonary fungal infection within the first year after pediatric lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:655-61.
42. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect* 2012;65:453-64.
43. Danziger-Isakov LA, Sweet S, Delamarena M, Huddleston CB, Mendeloff E, Debaun MR. Epidemiology of bloodstream infections in the first year after pediatric lung transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:324-30.
44. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:198-203.
45. Groetzner J, Reichart B, Roemer U, et al. Cardiac transplantation in pediatric patients: fifteen-year experience of a single center. *Ann Thorac Surg* 2005;79:53-60: discussion 61.
46. Gajarski RJ, Blume ED, Urschel S, et al. Infection and malignancy after pediatric heart transplantation: the role of induction therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:299-308.
47. Zaoutis TE, Webber S, Naftel DC, et al. Invasive fungal infections in pediatric heart transplant recipients: incidence, risk factors, and outcomes. *Pediatr Transplant* 2011;15:465-9.
48. Robertson J, Elidemir O, Saz EU, et al. Hypogammaglobulinemia: Incidence, risk factors, and outcomes following pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13:754-9.
49. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
50. Kwak EJ, Husain S, Obman A, et al. Efficacy of galactomannan antigen in the *Platelia Aspergillus* enzyme immunoassay for diagnosis of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2004;42:435-8.
51. Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, et al. False-positive results of *Aspergillus* galactomannan antigenemia in liver transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:256-60.
52. Husain S, Kwak EJ, Obman A, et al. Prospective assessment of *Platelia Aspergillus* galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:796-802.
53. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sanchez LB, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation* 2010;90:306-11.
54. 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.
55. Zou M, Tang L, Zhao S, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PloS One* 2012;7:e43347.
56. Heng SC, Morrissey O, Chen SC, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol* 2015;41:124-34.
57. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007;45:1759-65.
58. Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1330-6.
59. Luong ML, Clancy CJ, Vadnerkar A, 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.
60. Tabarsi P, Soraghi A, Marjani M, 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.
61. Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, 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.
62. Husain S, Singer L, Akinlolu Y, Chaparro C, Rotstein C, Keshavjee S. Utility of BAL galactomannan (GM) and culture based preemptive antifungal therapy (PET) strategy in lung transplant recipients (LTRs). Presented at: 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy (ICAAC). September 9-12, 2012; San Francisco, CA.
63. 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.
64. 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.
65. Denning DW, Park S, Lass-Flörl C, et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin Infect Dis* 2011;52:1123-9.
66. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:750-70.
67. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and metaanalysis. *J Clin Microbiol* 2012;50:7-15.
68. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1—4)-beta-D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med (Tokyo, Japan)* 2011;50:2783-91.
69. Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3)-beta-D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. *J Clin Microbiol* 2010;48:4083-8.
70. Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B, et al. Bronchoalveolar lavage fluid (1,3)-beta-D-Glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: a prospective multicenter study. *Transplantation* 2015;99:e140-4.
71. Willinger B, Lackner M, Lass-Flörl C, et al. Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis in solid organ transplant patients: a semiprospective multicenter study. *Transplantation* 2014;98:898-902.
72. Park SY, Kim SH, Choi SH, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:309-15.
73. Munoz P, Vena A, Ceron I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1034-40.
74. Diederich S, Scadeng M, Dennis C, Stewart S, Flower CD. *Aspergillus* infection of the respiratory tract after lung transplantation: chest radiographic and CT findings. *Eur Radiol* 1998;8:306-12.
75. Collins J, Muller NL, Kazerooni EA, Paciocco G. CT findings of pneumonia after lung transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:811-8.
76. Stewart S, McNeil K, Nashef SA, Wells FC, Higenbottam TW, Wallwork J. Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:1173-86.
77. Hadjiliadis D, Sporn TA, Perfect JR, Tapson VF, Davis RD, Palmer SM. Outcome of lung transplantation in patients with mycetomas. *Chest* 2002;121:128-34.
78. Bhaskaran A, Mumtaz K, Husain S. Anti-*Aspergillus* prophylaxis in lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:514-25.

79. Koo S, Kubiak DW, Issa NC, 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.
80. Sayah DM, Schwartz BS, Kukreja J, Singer JP, Golden JA, Leard LE. *Scedosporium prolificans* pericarditis and mycotic aortic aneurysm in a lung transplant recipient receiving voriconazole prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2013;15:E70-4.
81. Johnson LS, Shields RK, Clancy CJ. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of *Scedosporium* infections among solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16: 578-87.
82. Munoz P, Singh N, Bouza E. Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infections: should a combination of antifungal drugs be used? *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:365-70.
83. Bhat SV, Paterson DL, Rinaldi MG, Veldkamp PJ. *Scedosporium prolificans* brain abscess in a patient with chronic granulomatous disease: successful combination therapy with voriconazole and terbinafine. *Scand J Infect Dis* 2007;39:87-90.
84. Gosbell IB, Toumasatos V, Yong J, Kuo RS, Ellis DH, Perrie RC. Cure of orthopaedic infection with *Scedosporium prolificans*, using voriconazole plus terbinafine, without the need for radical surgery. *Mycoses* 2003;46:233-6.
85. Schaenman JM, Rosso F, Austin JM, et al. Trends in invasive disease due to *Candida* species following heart and lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009;11:112-21.
86. Lowry CM, Marty FM, Vargas SO, 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.
87. Minari A, Husni R, Avery RK, 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.
88. Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1274-81.
89. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48: 1695-703.
90. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, 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.
91. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:545-8.
92. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr., Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation* 2004;77:232-7.
93. Monforte V, Ussetti P, Lopez R, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:170-5.
94. Sole A. Invasive fungal infections in lung transplantation: role of aerosolised amphotericin B. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 2): S161-5.
95. Neoh CF, Snell GI, Levvey B, et al. Preemptive treatment with voriconazole in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2013; 15:344-53.
96. Feist A, Lee R, Osborne S, Lane J, Yung G. Increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients taking long-term voriconazole. *J Heart Lung Transplant* 2012;31: 1177-81.
97. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:694-9.
98. Vadnerkar A, Nguyen MH, Mitsani D, et al. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin among lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1240-4.
99. Zwald FO, Spratt M, Lemos BD, et al. Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatol Surg* 2012;38:1369-74.
100. Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, et al. Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56: 4870-5.
101. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1068-76.
102. Snelders E, Huis In 't Veld RA, Rijs AJ, Kema GH, Melchers WJ, Verweij PE. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75:4053-7.
103. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *Lancet Infect Dis* 2009;9:789-95.
104. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:532-8.
105. Weigt SS, Copeland CA, Derhovanessian A, et al. Colonization with small conidia *Aspergillus* species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study. *Am J Transplant* 2013;13:919-27.
106. Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP. Preemptive therapy with azoles in lung transplant patients. *Geneva Lung Transplantation Group. Eur Respir J* 1999;13:180-6.
107. Clancy CJ, Nguyen MH. Long-term voriconazole and skin cancer: is there cause for concern? *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:536-43.
108. Wermers RA, Cooper K, Razonable RR, et al. Fluoride excess and periostitis in transplant patients receiving long-term voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2011;52:604-11.
109. Wise SM, Wilson MA. A case of periostitis secondary to voriconazole therapy in a heart transplant recipient. *Clin Nucl Med* 2011;36:242-4.
110. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:52-9.
111. Mead L, Danziger-Isakov LA, Michaels MG, Goldfarb S, Glanville AR, Benden C. Antifungal prophylaxis in pediatric lung transplantation: an international multicenter survey. *Pediatr Transplant* 2014;18: 393-7.
112. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006;81:320-6.
113. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:81-9.
114. Singh N, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):228-41.
115. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
116. Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung-transplanted patients. *Transplantation* 2003;75:1571-4.
117. Morales P, Galan G, Sanmartin E, Monte E, Tarrazona V, Santos M. Intrabronchial instillation of amphotericin B lipid complex: a case report. *Transplant Proc* 2009;41:2223-4.
118. Felton TW, Roberts SA, Isalska B, et al. Isolation of *Aspergillus* species from the airway of lung transplant recipients is associated with excess mortality. *J Infect* 2012;65:350-6.
119. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:31-7.
120. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2136-9.
121. Brett J, Chong O, Graham GG, et al. Antifungal use and therapeutic monitoring of plasma concentrations of itraconazole in heart and lung transplantation patients. *Ther Drug Monit* 2013;35:133-6.

122. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, 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.
123. Guarascio AJ, Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy* 2015;35:208-19.
124. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, Estes LL, Jannetto PJ, Tande AJ. Posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension: a retrospective comparison. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4914-8.
125. Ashbee HR, Gilleece MH. Has the era of individualised medicine arrived for antifungals? A review of antifungal pharmacogenomics. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:881-94.
126. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4782-8.
127. Green MR, Woolery JE. Optimising absorption of posaconazole. *Mycoses* 2011;54:e775-9.
128. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Slavin MA. Making sense of posaconazole therapeutic drug monitoring: a practical approach. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:605-11.
129. Berge M, Guillemain R, Boussaud V, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:211-9.
130. Billaud EM, Guillemain R, Berge M, et al. Pharmacological considerations for azole antifungal drug management in cystic fibrosis lung transplant patients. *Med Mycol* 2010;48(Suppl 1):S52-9.
131. Sugui JA, Peterson SW, Clark LP, et al. *Aspergillus tanneri* sp. nov., a new pathogen that causes invasive disease refractory to antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2012;50:3309-17.
132. Bruggemann RJ, Touw DJ, Aarnoutse RE, Verweij PE, Burger DM. International interlaboratory proficiency testing program for measurement of azole antifungal plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:303-5.
133. Lempers V, Alfenaar J, Touw D, et al. International interlaboratory proficiency testing program for measurement of azole antifungal drugs in plasma: a five-year evaluation. 53rd Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 10-13, 2013; Denver, CO.
134. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157-87.
135. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:141-56.
136. Aslam S, Hernandez M, Thornby J, Zeluff B, Darouiche RO. Risk factors and outcomes of fungal ventricular-assist device infections. *Clin Infect Dis* 2010;50:664-71.
137. Springer WE, Wasler A, Radovancevic B, et al. Retrospective analysis of infection in patients undergoing support with left ventricular assist systems. *ASAIO J* 1996;42:M763-5.
138. Holman WL, Murrah CP, Ferguson ER, Bourge RC, McGiffin DC, Kirklin JK. Infections during extended circulatory support: University of Alabama at Birmingham experience 1989 to 1994. *Ann Thorac Surg* 1996;61:366-71: discussion 372-3.
139. Goldstein DJ, el-Amir NG, Ashton RC Jr., et al. Fungal infections in left ventricular assist device recipients. Incidence, prophylaxis, and treatment. *ASAIO J* 1995;41:873-5.
140. McCarthy PM, Schmitt SK, Vargo RL, Gordon S, Keys TF, Hobbs RE. Implantable LVAD infections: implications for permanent use of the device. *Ann Thorac Surg* 1996;61:359-65: discussion 372-3.
141. Herrmann M, Weyand M, Greshake B, et al. Left ventricular assist device infection is associated with increased mortality but is not a contraindication to transplantation. *Circulation* 1997;95:814-7.
142. Poston RS, Husain S, Sorce D, et al. LVAD bloodstream infections: therapeutic rationale for transplantation after LVAD infection. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:914-21.
143. Nurozler F, Argenziano M, Oz MC, Naka Y. Fungal left ventricular assist device endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001;71:614-8.
144. Fischer SA, Trenholme GM, Costanzo MR, Piccione W. Infectious complications in left ventricular assist device recipients. *Clin Infect Dis* 1997;24:18-23.
145. Grossi P, Dalla Gasperina D, Pagani F, Marone P, Vigano M, Minoli L. Infectious complications in patients with the Novacor left ventricular assist system. *Transplant Proc* 2001;33:1969-71.
146. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, et al. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2001;72:725-30.
147. Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Vermes E, Brun-Buisson C, Loisanee D, Houel R. Nosocomial infections occurring during receipt of circulatory support with the paracorporeal ventricular assist system. *Clin Infect Dis* 2002;35:1308-15.
148. Simon D, Fischer S, Grossman A, et al. Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. *Clin Infect Dis* 2005;40:1108-15.
149. Monkowski DH, Axelrod P, Fekete T, Hollander T, Furukawa S, Samuel R. Infections associated with ventricular assist devices: epidemiology and effect on prognosis after transplantation. *Transpl Infect Dis* 2007;9:114-20.
150. Pae WE, Connell JM, Adelowo A, et al. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:219-29.
151. Bagdasarian NG, Malani AN, Pagani FD, Malani PN. Fungemia associated with left ventricular assist device support. *J Card Surg* 2009;24:763-5.
152. Schaffer JM, Allen JG, Weiss ES, et al. Infectious complications after pulsatile-flow and continuous-flow left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:164-74.
153. Toda K, Yonemoto Y, Fujita T, et al. Risk analysis of bloodstream infection during long-term left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1387-93.
154. Martin SI, Wellington L, Stevenson KB, et al. Effect of body mass index and device type on infection in left ventricular assist device support beyond 30 days. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:20-3.
155. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1270-7.
156. Nienaber JJ, Kusne S, Riaz T, et al. Clinical manifestations and management of left ventricular assist device-associated infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1438-48.
157. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
158. Holman WL, Skinner JL, Waites KB, Benza RL, McGiffin DC, Kirklin JK. Infection during circulatory support with ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 1999;68:711-6.
159. Douglas LJ. Candida biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-6.
160. Lazzell AL, Chaturvedi AK, Pierce CG, Prasad D, Uppuluri P, Lopez-Ribot JL. Treatment and prevention of *Candida albicans* biofilms with caspofungin in a novel central venous catheter murine model of candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:567-70.
161. Mukherjee PK, Long L, Kim HG, Ghannoum MA. Amphotericin B lipid complex is efficacious in the treatment of *Candida albicans* biofilms using a model of catheter-associated *Candida* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:149-53.
162. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-80.
163. Kucharikova S, Sharma N, Spriet I, Maertens J, Van Dijk P, Lagrou K. Activities of systemically administered echinocandins against in vivo mature *Candida albicans* biofilms developed in a rat subcutaneous model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2365-8.

164. Maiolo EM, Furustrand T, Ulfarsson U, Borens O, Trampuz A. Activities of fluconazole, caspofungin, anidulafungin, and amphotericin B on planktonic and biofilm *Candida* species determined by microcalorimetry. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2709-17.
165. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:458-77.
166. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, Duncan BW, Kirklin JK, Webber SA. Outcomes of children bridged to heart transplantation with ventricular assist devices: a multi-institutional study. *Circulation* 2006;113:2313-9.
167. Fragasso T, Ricci Z, Grutter G, et al. Incidence of healthcare-associated infections in a pediatric population with an extracorporeal ventricular assist device. *Artif Organs* 2011;35:1110-4.
168. Mackling T, Shah T, Dimas V, et al. Management of single-ventricle patients with Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device: single-center experience. *Artif Organs* 2012;36:555-9.
169. Reinhartz O, Keith FM, El-Banayosy A, et al. Multicenter experience with the Thoratec ventricular assist device in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:439-48.
170. Stein ML, Robbins R, Sabati AA, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)-defined morbidity and mortality associated with pediatric ventricular assist device support at a single US center: the Stanford experience. *Circ Heart Fail* 2010;3:682-8.
171. Arabia FA, Tsau PH, Smith RG, et al. Pediatric bridge to heart transplantation: application of the Berlin Heart, Medos and Thoratec ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:16-21.
172. Miera O, Potapov EV, Redlin M, et al. First experiences with the HeartWare ventricular assist system in children. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1256-60.
173. Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, et al. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med* 2012;367:532-41.
174. Gandhi SK, Huddleston CB, Balzer DT, Epstein DJ, Boschert TA, Canter CE. Biventricular assist devices as a bridge to heart transplantation in small children. *Circulation* 2008;118(14 Suppl):S89-93.
175. Sharma MS, Forbess JM, Guleserian KJ. Ventricular assist device support in children and adolescents with heart failure: the Children's Medical Center of Dallas experience. *Artif Organs* 2012;36:635-9.
176. Ruygrok PN, Esmore DS, Alison PM, et al. Pediatric experience with the VentrAssist LVAD. *Ann Thorac Surg* 2008;86:622-6.
177. Cabrera AG, Khan MS, Morales DL, et al. Infectious complications and outcomes in children supported with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:518-24.