

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

INFECCIÓN POR MOHOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA. IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA



Tesis Doctoral presentada por Clara M^a Viñado Mañes

Tesis realizada bajo la dirección de la

Dra. Amparo Solé Jover

Octubre 2021

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

INFECCIÓN POR MOHOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA. IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA



Tesis Doctoral presentada por Clara M^a Viñado Mañes

Tesis realizada bajo la dirección de la

Dra. Amparo Solé Jover

Octubre 2021



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

La Dra. D^a. AMPARO SOLÉ JOVER como directora de tesis

AUTORIZA:

La presentación y defensa de la Tesis Doctoral titulada **“INFECCIÓN POR MOHOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA. IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA”** realizada por D^a. CLARA M^a VIÑADO MAÑES, en el marco del programa de doctorado de Medicina 3139.

Valencia, a 6 de abril de 2021

Fdo. Dra. AMPARO SOLÉ JOVER

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Amparo Solé, por su paciencia infinita y por no dar su brazo a torcer conmigo.

A Inés, por su inestimable ayuda, disposición y buen hacer.

A la Dra. Elisa Ibáñez y departamento de Micología del HU La Fe por su aportación y la gran labor que realizan.

A la Dra. Rosa Girón de Neumología unidad FQ HU La Princesa de Madrid por la ayuda prestada.

Al equipo de Estadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe por facilitar mi labor y por su rápida respuesta.

Al equipo de Trasplante Pulmonar y Fibrosis Quística por su acogida durante mi rotación en la residencia, por hacerme sentir una más y estar "como en casa".

A mis padres, guías y consejeros de vida, por tener siempre los brazos abiertos.

A mi marido, a mi hija y a mi hijo, por pintar mi vida de colores y llenarla de alegría.

A los pacientes con fibrosis quística, por la fortaleza y coraje con los que afrontan la enfermedad.

ÍNDICE

1. Siglas y abreviaturas	7
2. Introducción	8-9
3. Colonización patogénica broncopulmonar	10-25
3.1. Introducción	10
3.2. Patogenia de la colonización e infección en el paciente con FQ.....	10-12
a) Inflamación primaria y respuesta inflamatoria exacerbada	10-11
b) Presencia de receptores celulares que facilitarían la adherencia bacteriana a las células epiteliales y el proceso de inflamación.....	11
c) Aumento en la concentración de electrolitos y alteración de las defensinas.....	12
d) Disminución del fluido isotónico y moco anóxico	12
3.3. Ecología de la colonización e infección.....	12-20
3.3.1. Evolución temporal de los microorganismos.....	13-20
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14-16
<i>Haemophilus influenzae</i>	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16-17
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	17
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17-18
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	18
Micobacterias no tuberculosas	18
Mohos.....	18-19
Virus.....	19-20
3.4. De la primocolonización a la colonización patogénica	20-21
4. Mohos	22-50
4.1. Tratamiento antifúngico en FQ	22-31
4.1.1. Formulaciones de anfotericina B.....	22-24
4.1.2. Azoles.....	24-27
4.1.2.1. Fluconazol	25
4.1.2.2. Itraconazol	25
4.1.2.3. Voriconazol	26
4.1.2.4. Posaconazol	26-27

4.1.2.5. Isavuconazol	27
4.1.3. Equinocandinas	27-28
4.1.4. Flucitosina	28-29
4.1.5. Terapia nebulizada antifúngica	29-31
4.1.5.1. Anfotericina B nebulizada.....	29-30
4.1.5.2. Pentamidina.....	30-31
4.1.5.3. Nanosuspensión de itraconazol.....	31
Tablas con sensibilidades a antifúngicos	32-33
<i>Aspergillus spp.</i>	34-43
1) Formas saprofitas de aspergilosis traqueobronquial (TBA)	34
2) Granulomatosis broncocéntrica o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).....	35-36
3) Formas invasivas de TBA	37
4) Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica o moho que no es <i>Aspergillus (Scedosporium spp.)</i>	37
5) Aspergiloma.....	38-39
6) Aspergilosis pulmonar invasiva (API)	39-40
Tratamiento antifúngico en el <i>Aspergillus</i>	41-43
<i>Candida spp.</i>	43
<i>Scedosporium apiospermum</i> y <i>Lomentospora prolificans</i>	43-44
4.2. Fibrosis quística y hongos filamentosos	44-45
4.3. Factores de riesgo.....	45
4.4. Interacciones huésped-patógeno.....	46-47
4.5. Diagnóstico clínico	47-51
5. Justificación del estudio	52
6. Hipótesis y objetivos de la investigación.....	53
6.1. Hipótesis	53
6.2. Objetivo principal	53
6.2.1. Objetivos secundarios	53
7. Material y métodos.....	54-60
7.1. Diseño del estudio	54
7.2. Sujetos de estudio	54
7.2.1 Criterios de inclusión	54-55
7.2.2. Criterios de exclusión	55
7.3. Metodología. Variables de estudio.....	55

7.4. Variables a recoger en consulta de inicio	56
7.5. Variables a recoger cada 4 meses	57
7.6. Calidad de vida	57-58
7.7. Metodología. Recogida de muestras respiratorias.....	59
7.7.1. Protocolo terapéutico antifúngico	59
7.8. Análisis estadístico.....	60
8. Resultados.....	61-83
8.1. Análisis descriptivo.....	61-64
8.2. Análisis de regresión.....	64-74
8.2.1. Tiempo de seguimiento.....	65-66
8.2.2. Infecciones bacterianas concomitantes	66-67
8.2.3. Toma de azitromicina.....	67
8.2.4. Comorbilidades y complicaciones.....	67-69
8.2.5. Exacerbaciones	69
8.2.6. Calidad de vida.....	70-74
9. Discusión.....	75-79
10. Conclusiones	80

Bibliografía

1. SIGLAS Y ABREVIATURAS

Ac: anticuerpo

ADN: ácido desoxirribonucleico

AMPc: adenosin monofosfato cíclico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ATP: adenosin trifosfato

BGNF: bacilos gramnegativos no fermentadores

β -lactamasa AmpC: β -lactamasa cromosómica

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

CMI: concentración mínima inhibitoria

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FQ: fibrosis quística

FVC: capacidad vital forzada

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

Kb: kilobase

LBA: lavado broncoalveolar

LTR: repetición terminal larga

MIC: mínima concentración inhibitoria

NaCl: cloruro de sodio

OR: odds ratio

p: nivel de significación estadística

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PKA: proteína kinasa A

SNC: sistema nervioso central

TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

2. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ), enfermedad genética autosómica recesiva, crónica y con alta tasa de mortalidad, tiene una incidencia de 1 de cada 4500 nacidos vivos entre los caucásicos¹. El gen de FQ de AMPc/ PKA-dependiente codifica para una proteína denominada CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ), requiere ATP y actúa como canal principal de cloro de la membrana influyendo también en otros canales tales como los de calcio o sodio; este canal se sitúa en la membrana apical del epitelio secretor de las glándulas mucosas de las vías aéreas, digestivas y reproductoras, y en las serosas del sudor y saliva.

En 1936 el pediatra Guido Fanconi von Grebel escribió un artículo en el que empleó por primera vez el término «fibrosis quística» para describir una patología que asociaba insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar crónica en niños. No obtuvo la repercusión esperada, y no sería hasta 1938 en el que la patóloga Dorothy Hansine Andersen describiera una enfermedad con cambios histológicos en muestras pancreáticas de niños denominándola «fibrosis quística del páncreas», diferenciándola de otras patologías digestivas tales como la celiaquía, ya que ambas presentaban una clínica similar consistente en deposiciones diarreicas, pérdida de peso e hiporexia, entre otros.²

Para identificar el gen de la FQ habría que esperar hasta finales de 1989, gracias a Riordan, Rommens y Kerem. Describieron un gen grande de 250 Kb con 27 exones y 26 intrones, que se transcribían en un ARNm de 6.5 Kb y su codificación obtenía una proteína de 1480 aminoácidos. Se realizó la secuenciación del ADN que demostró la existencia de una pequeña mutación: la ausencia del triple de bases que codifica la fenilalanina en la posición 508 de la proteína; en contraposición, los cromosomas sin FQ no mostraban esta delección. Esta mutación llamada F508del se observó en el 70% de una población canadiense con FQ.³

Posteriormente, Quinton describió un defecto en el transporte de cloro en las células del epitelio glandular de los pacientes con FQ.⁴ En base a esto, Welsh descubrió que la secreción de cloro estaba alterada en los pacientes con FQ al estudiar los canales de cloro en las células epiteliales de las vías aéreas y glándulas sudoríparas;⁵ tras el aislamiento del gen, Drumm transformó in vitro células de enfermos con FQ con ADN clonado, demostrando que se corregía el defecto de impermeabilidad al cloro en el cultivo celular.⁶ La primera evidencia de que CFTR era un canal de transporte de cloro fue obtenida por Kartner al lograr la expresión de dicha proteína en una línea celular de invertebrados, que no poseen conductancia para el cloro.⁷

Por técnicas inmunocitoquímicas, el ARNm de CFTR se ha identificado en las glándulas submucosas del pulmón humano, glándulas sudoríparas, páncreas, criptas intestinales y conductos biliares, todos ellos tejidos donde se expresa CFTR y asombrosamente en grandes cantidades en los túbulos proximales y distales del riñón, donde no se expresa la enfermedad, quizá debido a una vía alternativa de eliminación de cloro.

En este momento, hay descritas más de 2000 mutaciones conocidas que afectan a CFTR, muchas de las cuales dan lugar a un fenotipo patológico. Aproximadamente un 75% de los alelos FQ contienen la mutación F508del que lleva la ausencia de una fenilalanina en la posición 508 de la proteína, por lo que no llega a la ubicación correcta en la superficie de la membrana celular y es destruida por el proteosoma. La pequeña cantidad que llega a la ubicación correcta funciona de forma defectuosa.⁸

Hoy en día, la supervivencia de los pacientes con FQ se ha incrementado notablemente, gracias a un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y al tratamiento multidisciplinario de estos enfermos; de tal manera que la mediana de supervivencia, que en los años 40 no era mayor de un año, es actualmente superior a los 35.¹

Los objetivos principales del tratamiento continúan siendo conseguir una nutrición óptima, disminuir la obstrucción pulmonar mediante fisioterapia respiratoria y ejercicio y el tratamiento precoz de la infección pulmonar.

También se dispone de nuevos tratamientos destinados a corregir/ modular la proteína CFTR con resultados muy esperanzadores para la mayoría de los pacientes.^{9,10,11,12,13}

3. COLONIZACIÓN PATOGENICA BRONCOPULMONAR

3.1. INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en el gen CFTR son responsables de las alteraciones que se producen en los pacientes con FQ; se producen unas secreciones anormales y espesas que dificultan su eliminación. Esta alteración en las secreciones glandulares del organismo, tanto en composición como consistencia, hace que su eliminación sea dificultosa produciendo obstrucción en el órgano que las produce. De esta forma se explican las manifestaciones sistémicas de la enfermedad: bronquiectasias, insuficiencia pancreática, alteraciones intestinales, entre otras. La composición anómala y espesa del moco bronquial favorece la colonización bronquial por microorganismos y el desarrollo de infecciones. Se ha comprobado un sobrecrecimiento de determinadas bacterias que son capaces de acceder al tracto respiratorio inferior, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y, sobre todo, *Pseudomonas aeruginosa*. Estas bacterias desencadenan un proceso inflamatorio local que lesiona la mucosa y el epitelio respiratorio, provocando un deterioro progresivo de la función pulmonar.¹⁴

3.2. PATOGENIA DE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN EN EL PACIENTE CON FQ

Existen varias hipótesis que tratan de explicar la intensa respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio de estos pacientes producida por la presencia y sobrecrecimiento de microorganismos. Entre ellas destacan:

- a) La inflamación primaria y respuesta inflamatoria exacerbada.
- b) La presencia de receptores celulares que facilitarían la adherencia bacteriana a las células epiteliales y el proceso de inflamación.
- c) El aumento en la concentración de electrolitos y alteración de las defensinas.
- d) La disminución del fluido isotónico y moco anóxico.

Se piensa que estas teorías podrían ser complementarias entre sí puesto que ninguna por sí sola explicaría el proceso de colonización persistente.

a) Inflamación primaria y respuesta inflamatoria exacerbada

La respuesta inmunitaria innata, junto con la eliminación mucociliar, representa la primera línea de defensa contra la infección en la vía aérea. El líquido que reviste el epitelio

respiratorio se compone de proteínas y péptidos (lisozima, lactoferrina, fosfolipasa A2) con actividad antibacteriana. En la FQ no existe déficit en su producción, pero se ha objetivado una disminución en una proteína importante en la inmunidad innata tanto de bacterias como de virus, que participa en la activación del complemento y la fagocitosis.

Se ha constatado en lavados broncoalveolares de enfermos con FQ sin colonización la presencia de bajas concentraciones de interleuquina 10 (IL – 10), citoquina antiinflamatoria, cuyo déficit influiría en la inflamación pulmonar crónica grave. Además, existen evidencias que demuestran que la alteración de CFTR no solo se produce en las células epiteliales del árbol bronquial, sino también en las células que participan en la respuesta inflamatoria, creándose un desbalance en la cascada de los mediadores proinflamatorios. En cuanto a la respuesta humoral, no se ve alterada pero la exposición reiterada a los antígenos por *Pseudomonas aeruginosa* durante la colonización crónica por dicha bacteria produciría una falta de maduración de los anticuerpos anti-*Pseudomonas aeruginosa*, con lo que disminuiría las posibilidades de su eliminación.

Es importante en el deterioro pulmonar progresivo el acúmulo masivo de células inflamatorias en el epitelio bronquial, esencialmente neutrófilos. Durante la colonización patogénica, y como consecuencia de la interacción de los microorganismos con las células del hospedador (receptores Toll-like, TLR), se desencadena un reclutamiento masivo de neutrófilos con apariencia de infiltrado y una elevada síntesis de NF- κ B o factor de transcripción nuclear. El ADN liberado por la lisis de los neutrófilos aumenta la densidad y viscosidad de las secreciones, dificultando su eliminación. Todos estos productos estimularían la producción de mucina, con lo que aumentaría la viscosidad de las secreciones y la obstrucción de la vía aérea, se alterarían los receptores fagocíticos en los macrófagos y se facilitaría la persistencia bacteriana y de los neutrófilos apoptóticos. También se incrementa la IL-8, que a su vez participa en el reclutamiento de los neutrófilos.

b) Receptores celulares que facilitan la adherencia bacteriana a las células epiteliales y el proceso de inflamación

Se han identificado receptores TLR eucariotas específicos de *Pseudomonas aeruginosa* situados en la superficie de las células epiteliales. La unión de *Pseudomonas aeruginosa* a estos receptores determina la producción de interleuquinas inflamatorias, fundamentalmente IL-8.¹⁵

Por otra parte, en los enfermos con FQ existe una reducción de la expresión de los receptores de membrana relacionados con las inmunoglobulinas denominados TREM-1 (*triggering-receptor expressed on myeloid cells*) en los monocitos y los neutrófilos, que se produce tras el reconocimiento bacteriano y que favorecerían la persistencia bacteriana.^{16, 17}

c) Aumento en la concentración de electrolitos y alteraciones de las defensinas

El epitelio de la vía aérea regula la concentración de NaCl del líquido de la superficie de la vía aérea, imprescindible para un correcto funcionamiento de los péptidos naturales con actividad antimicrobiana en el pulmón. En el enfermo con FQ, el líquido de la superficie de la vía aérea tiene una mayor concentración de NaCl comparado con los individuos no afectados, con lo que se inactivan los péptidos antimicrobianos promoviendo el inicio de la colonización bacteriana. Debido a que las defensinas son inactivadas por una concentración de NaCl superior a 50 mmol/l, las bacterias podrían multiplicarse en la superficie del epitelio respiratorio de los enfermos con FQ.¹⁸

d) Disminución del fluido isotónico y moco anóxico

El epitelio de la vía aérea, al ser permeable al agua y a través de un transporte isotónico, controla el volumen del líquido en su superficie manteniendo una correcta hidratación de la capa mucosa. En la FQ se produce una deshidratación del moco por una absorción anormal de sodio desde la luz de la vía aérea junto con el fallo de CFTR para secretar clorhídrico. Consecuentemente, se produce un fallo en la eliminación mucociliar y en el atrapamiento de las bacterias que invaden el pulmón del enfermo con FQ. La deshidratación hace que el moco menos viscoso adyacente a la mucosa respiratoria sea menor, mientras que el moco más viscoso de la zona externa aumenta. Todo ello dificulta la función de los cilios y aumenta la concentración de microorganismo en la superficie de la mucosa¹⁹.

Además, las células en la FQ presentan un consumo anormal de oxígeno, creando un ambiente anaeróbico que favorece la formación de biopelículas y el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa mucoide*, principal fenotipo de este microorganismo en la FQ, resistente a la acción de los neutrófilos y que facilita la cronicidad.²⁰

3.3. ECOLOGÍA DE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

En la FQ se suelen utilizar los términos “colonización” e “infección” para determinar situaciones distintas. Un estado de “infección” hace referencia a un efecto patogénico derivado de la invasión de un tejido. Por el contrario, la “colonización” se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos sobre una superficie mucosa (crecimiento epimucosa) y la patogénesis se desencadena de manera pasiva por liberación de exoproductos y el efecto inflamatorio local.

El análisis del patrón y la evolución temporal de la colonización en los pacientes con FQ ha permitido definir el concepto de “cronoinfección” por el que los pacientes sufrirían

infecciones o colonizaciones siguiendo una secuencia más o menos establecida dependiente de la edad.

3.3.1. Evolución temporal de los microorganismos

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente. Durante las primeras etapas de la vida, las infecciones víricas propias de la infancia (al igual que en pacientes no afectados de FQ) pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar, favoreciendo la colonización bacteriana recurrente y el estado local de inflamación crónica.

En los de menor edad, las infecciones por virus respiratorios tales como *Adenovirus* y *Coronavirus* y micoplasmas no son infrecuentes. Durante la primera década de la vida, los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los más predominantes, que serían rápidamente relegados a un segundo plano y sustituidos por *S. aureus* y posteriormente por *P. aeruginosa*. En la edad adulta, más del 80% de los pacientes están crónicamente colonizados por este microorganismo y en la mayoría de los casos se aísla en su morfotipo mucoso²¹.

En la imagen 1, observamos de manera gráfica la evolución de los microorganismos colonizadores de la vía aérea en un paciente con FQ.

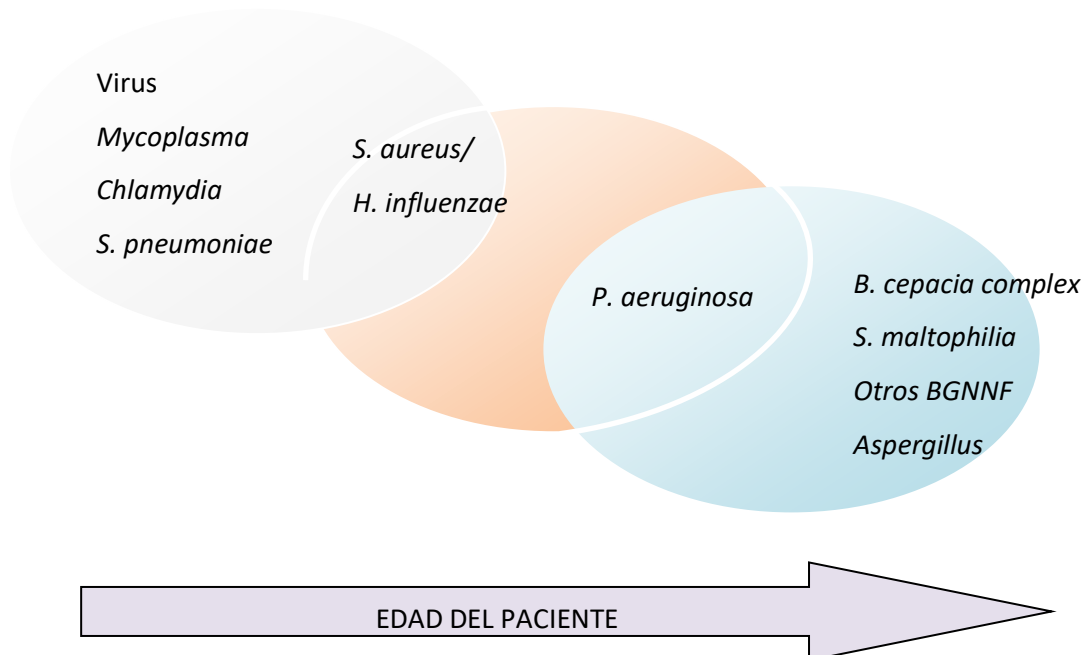


Imagen 1. Evolución de los microorganismos que colonizan la vía aérea en el paciente con FQ en cuanto a la edad del paciente. Imagen modificada del Tratado de Fibrosis Quística. Salcedo, A. 2010. Editorial Justim S.L.

A continuación, se realizará una descripción de los microorganismos más frecuentes.

Staphylococcus aureus

Fue el primer microorganismo reconocido como causa de infección pulmonar crónica en la FQ y es a menudo también el primero que se aísla en los pacientes afectados por esta enfermedad. En la era preantibiótica fue uno de los principales implicados en la elevada y temprana mortalidad de estos pacientes. La terapia antiestafilocócica ha logrado en las últimas décadas una notable reducción de la morbimortalidad por este microorganismo, pero aún sigue siendo, tras *P. aeruginosa*, uno de los principales patógenos implicados en la infección broncopulmonar, especialmente en niños menores de 10 años.

La persistencia de *S. aureus* depende principalmente de su capacidad de adhesión al epitelio respiratorio y para evadir la respuesta inmunitaria una vez producida la colonización. Existen publicaciones que indican que *S. aureus* escapa más eficientemente de los fagosomas de las células del epitelio bronquial deficientes en el CFTR²².

La frecuencia de aislados de *S. aureus* resistentes a la metilina (SARM) está aumentando en estos pacientes posiblemente debido al amplio uso de antibióticos y a la mayor incidencia de infecciones por SARM en los hospitales. Son factores de riesgo para la colonización por SARM, la hospitalización frecuente o prolongada y la realización de procedimientos quirúrgicos. Del mismo modo que ocurre con *B. cepacia*, puede contraindicar el trasplante, aunque no parece aumentar la morbimortalidad en la FQ. La mayoría de estos aislamientos son también resistentes a aminoglucósidos, macrólidos y quinolonas, lo que conlleva una importante limitación terapéutica.

La alta prevalencia de cepas hipermutadoras de *S. aureus* en los pacientes con FQ es un hecho preocupante, al igual que ocurre para *P. aeruginosa*²³. La hipermutación parece no contribuir al desarrollo de resistencia a la metilina, puesto que ésta se produce por la adquisición de determinantes exógenos de resistencia y no por mutación; en cambio, sí contribuye notablemente al desarrollo de resistencia a antibióticos como los macrólidos, facilitando la selección de mutaciones en genes ribosómicos. Sea como fuere, la resistencia a macrólidos es cada vez más relevante en las cepas de *S. aureus* de pacientes con FQ, debido al uso extendido de la terapia de mantenimiento con azitromicina.

Pseudomonas aeruginosa

Se trata del microorganismo más frecuente en estos pacientes. Cerca del 60% de ellos presentan colonización crónica por este microorganismo, que llega al 80% en mayores de 18 años. La colonización-infección por *P. aeruginosa* se relaciona con mayor morbimortalidad en

el paciente con FQ. Conlleva un deterioro progresivo de la función pulmonar y una disminución de la supervivencia, y su adquisición en edades tempranas influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad.²⁴ La colonización por *P. aeruginosa* durante los primeros 5 años de vida conlleva un mayor riesgo de mortalidad (2,6 veces) que el de los pacientes con FQ no colonizados por este microorganismo. También se observan unos valores significativamente más bajos de FEV₁, menor percentil de peso y aumento del número de hospitalizaciones. La infección previa por *S. aureus*, el sexo femenino, la presencia homocigótica de la mutación Δ F508 y el contacto previo con pacientes adultos con FQ son factores de riesgo para la colonización-infección temprana por *P. aeruginosa*. No está completamente claro cuál es la fuente de procedencia de los aislados de *P. aeruginosa* en el paciente con FQ, aunque se ha sugerido que podrían adquirirse desde reservorios medioambientales.

La colonización inicial del tracto respiratorio se produce por morfotipos no mucosos y con una baja carga bacteriana, que suelen ser sensibles a los antimicrobianos. Posteriormente, los cultivos de las muestras respiratorias pueden ser intermitentes. Cuando se establece la colonización-infección pulmonar crónica, generalmente por una única línea clonal de *P. aeruginosa*, resulta prácticamente imposible conseguir la erradicación. Además, son capaces de formar biopelículas en el contexto de situaciones de estrés tales como toma de antibioterapia crónica, privación de oxígeno y falta de nutrientes. Las situaciones de hipoxia facilitan el paso de la bacteria desde el fenotipo no mucoide al mucoide y así favorece la producción de la biopelícula, una gruesa capa de alginato, para resistir a su eliminación por parte del sistema inmune. Este proceso se denomina “*quorum sensing*”, está regulado por señales en las que participan pequeños péptidos codificados por dos grupos de genes: R/lasI y rhIR/rhII. La aparición de aislamientos de cepas de tipo mucoso indica el inicio de la infección bronquial crónica, caracterizada por exacerbaciones y la necesidad de tratamiento antibacteriano.²⁵

Como consecuencia del uso prolongado de antibióticos, se establece una línea base de resistencia in vivo propicia para el desarrollo y la selección de variantes con resistencia a múltiples antibióticos, las llamadas cepas multirresistentes. Además *P. aeruginosa* tiene una alta capacidad de desarrollar resistencia mediante mutaciones cromosómicas a prácticamente todos los antibióticos utilizados, incluidos los betalactámicos, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. Y este contexto se ve agravado por la elevada prevalencia en los pacientes con FQ de cepas hipermutadoras, que presentan una frecuencia de mutación espontánea (para cualquier gen, incluyendo los implicados en la resistencia a antibióticos u otras mutaciones adaptativas, como las anteriormente mencionadas) hasta 1000 veces mayor de lo normal. Según varios estudios, del 30 al 60% de los pacientes con FQ están colonizados por

cepas hipermutadoras, hecho extremadamente infrecuente (<1%) en pacientes con infecciones agudas.²⁶

La capacidad de la hipermutación y su relación con la resistencia a los antibióticos no son exclusivas de la FQ, sino que también son muy frecuentes en el contexto de otras enfermedades respiratorias crónicas tales como bronquiectasias o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).²⁷

Haemophilus influenzae

Es el tercer patógeno más frecuentemente aislado en el tracto respiratorio del paciente con FQ. Estas cepas son con frecuencia no capsuladas, característica común con los encontrados en otras enfermedades respiratorias que cursan con cronicidad.²⁸ Por ello la vacuna conjugada contra *H. influenzae tipo b* no tendría utilidad en la prevención de la colonización en el paciente con FQ. El biotipo más frecuentemente aislado en estos pacientes es el I, que es uno de los que conllevan una mayor virulencia.

H. influenzae puede colonizar hasta al 30% de los pacientes con FQ. Su incidencia es mayor en los niños de menor edad, si bien también puede aislarse en los pacientes adultos. No está claro su papel como causante del deterioro funcional respiratorio y su efecto patogénico estaría en relación con la carga bacteriana elevada y la respuesta inflamatoria provocada. Hay pacientes con colonización crónica, por nuevas cepas o por cepas persistentes, con un patrón similar al que presentan los bronquíticos crónicos.

Las exacerbaciones durante la colonización crónica suelen ser breves, responden correctamente al tratamiento antimicrobiano pautado y pueden erradicarse hasta en el 70% de los casos. Si se da el caso, se reducen los anticuerpos contra este microorganismo y se evidencia una mejoría clínica con desaparición o reducción de los síntomas.

Streptococcus pneumoniae

Su incidencia al inicio de la enfermedad puede llegar hasta el 50%, aunque en la mayoría de las series, su incidencia no supera el 20%. En cuanto a su capacidad patogénica, es capaz de adherirse a la superficie mucosa, lo que favorece las infecciones broncopulmonares crónicas. Al igual que la *P. aeruginosa*, es capaz de elaborar productos extracelulares que estimulan la secreción mucosa y contribuyen a una peor evolución de las exacerbaciones. Otro factor de virulencia es que puede producir clones específicos en muchos casos multirresistentes que persisten en el tiempo y que presentan tasas de mutación mayores que la de los aislados que no proceden de estos pacientes. La detección de serotipos similares a los

que cubre la vacuna heptavalente contra *S. pneumoniae* justificaría su utilización y podría reducir el estado de portador por serotipos multirresistentes.

Burkholderia cepacia complex

Es una de las bacterias que más complican la evolución de la FQ. La mayoría de los pacientes infectados por este patógeno tienen un mayor deterioro de la función pulmonar y elevada mortalidad. Aproximadamente un 20% de los pacientes colonizados por esta bacteria desarrollan el “síndrome cepacia” que se caracteriza por un rápido y fatal deterioro de la función pulmonar, frecuentemente acompañado de bacteriemia y, por último, muerte por insuficiencia respiratoria.

Hay al menos 9 variedades genómicas dentro del complejo: *B. cepacia* (variedad genómica I), *B. multivorans* (variedad genómica II), *B. cenocepacia* (variedad genómica III), *B. stabilis* (variedad genómica IV), *B. vietnamiensis* (variedad genómica V), *B. dolosa* (variedad genómica VI), *B. ambifaria* (variedad genómica VII), *B. anthina* (variedad genómica VIII) y *B. pyrrocina* (variedad genómica IX) y otras 15 especies dentro del género *Burkholderia*.

La mayoría de las infecciones respiratorias en pacientes con FQ son causadas por el genotipo II (*B. multivorans*), III (*B. cenocepacia*) y V (*B. vietnamiensis*).

La transmisión entre pacientes se puede producir por contacto directo o indirecto con secreciones de pacientes infectados y se facilita por contacto prolongado entre pacientes con FQ. Se han descrito casos de contagio por compartir equipos, por contacto social, tanto en el medio hospitalario como en reuniones o en campamentos.

B. cepacia complex presenta un perfil de multirresistencia de varios mecanismos, entre ellos las bombas de eflujo, la inactivación enzimática y la permeabilidad selectiva. Es resistente a penicilinas (con sensibilidad variable a las asociaciones de penicilinas e inhibidores de β -lactamasas), a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, sin afectar por completo a ceftazidima, cefepime, moxalactam y aztreonam, y a los aminoglucósidos.¹

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia es un bacilo gramnegativo no fermentador, oxidasa negativo y resistente a la mayoría de los antimicrobianos. El uso prolongado de antimicrobianos es un factor predisponente a la colonización por este microorganismo. No obstante, se ha descrito colonización en pacientes con hospitalización previa o por contacto con personas colonizadas, en diferentes pacientes.²⁹ *S. maltophilia* suele producir una colonización transitoria, aunque se ha descrito colonización crónica en aproximadamente un 10% de los casos.³⁰ La prevalencia de colonización en pacientes con FQ ha aumentado en los últimos años, aunque la variación entre

centros es amplia debido a los diferentes métodos de identificación que pueden dar lugar a identificaciones erróneas.

Achromobacter xylosoxidans

Al igual que los dos anteriores, es un patógeno oportunista multirresistente. No está aclarado su significado clínico debido al bajo número de pacientes que presentan una colonización crónica por *A. xylosoxidans*.³¹ Se han documentado casos de deterioro clínico con exacerbaciones agudas, pero suele producirse de forma concomitante a una colonización con *P. aeruginosa*. Tampoco se tienen muchos datos sobre cómo se adquiere este microorganismo, aunque parece que el contacto persona a persona no es el principal mecanismo de transmisión. La utilización previa de antibióticos de amplio espectro y las hospitalizaciones frecuentes se han propuesto como factores de riesgo para la colonización por este patógeno.³² Presenta resistencia a colistina, aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. La resistencia al imipenem y meropenem puede llegar hasta el 40%, mientras que las nuevas fluoroquinolonas, minociclina y doxiciclina, son algo más activas.

Micobacterias no tuberculosas

Su aislamiento en las secreciones respiratorias en los pacientes con FQ ha aumentado en frecuencia, pero su impacto sobre la enfermedad pulmonar es muy variable. Las más comunes son *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium abscessus*.³³

Los pacientes que presentan un cultivo positivo para micobacterias no tuberculosas tienen generalmente mayor edad y frecuencia de colonización por *S. aureus* y una frecuencia más baja de *P. aeruginosa* comparado con los pacientes que tienen cultivos negativos. Múltiples cultivos positivos y la ausencia de respuesta al tratamiento antibacteriano convencional o la realización de una TC de alta resolución que demuestre nódulos pulmonares periféricos y/o biopsia de mucosa que demuestre enfermedad granulomatosa, son los hallazgos que sugieren infección más que colonización.³⁴

Mohos

La colonización/infección fúngica de las vías respiratorias de los pacientes con FQ no es infrecuente al tratarse de una población expuesta habitualmente al tratamiento antimicrobiano y por encontrarse la vía aérea en contacto con el exterior.

Aunque es habitual el aislamiento de hongos en las secreciones respiratorias, sobre todo levaduras, se desconoce a ciencia cierta su papel en la patogénesis de la enfermedad pulmonar. Los hongos que con más frecuencia se aíslan en el paciente con FQ son las levaduras

seguidos de los mohos filamentosos. *Aspergillus fumigatus* es el más frecuente de los mohos seguido de *Aspergillus terreus* y *Scedosporium spp - Lomentospora prolificans*, todos ellos se han relacionado con respuestas infecciosas o alérgicas en el huésped con FQ, pero sin un patrón claro ni perfil de paciente. Levaduras como *Candida albicans*, se aíslan entre un 50-75% de los casos y se considera un comensal inofensivo, desconociéndose su implicación en el deterioro de la función pulmonar. Otros hongos como *Exophiala dermatitidis*, *Trichosporon mycotoxinivorans* y *Rasamsonia argillacea* pueden colonizar las vías aéreas de los pacientes con FQ, y en ocasiones causan infecciones significativas.³⁵

Otros hongos filamentosos aislados con relativa frecuencia del tracto respiratorio del paciente con FQ y con significado incierto son: *Scedosporium apiospermum*, *Wangiella dermatitidis* y *Penicillium emersonii*.

Scedosporium spp - Lomentospora prolificans (Sac-Lp) son las segundas causas más comunes de infección fúngica invasiva por mohos, una gran preocupación en la FQ dada su resistencia intrínseca a la mayoría de antifúngicos.

Estas especies son un problema tanto antes del trasplante, cerca de la ventana como después del trasplante debido a su alta morbilidad y mortalidad; de hecho, en algunos centros se consideran una contraindicación absoluta para el trasplante.

En un estudio multicéntrico coordinado por Sedlacek en 2014, once laboratorios utilizaron un medio selectivo para aislar *Sac-Lp*, examinando más de 11600 muestras respiratorias de 2346 pacientes con FQ. Los aislamientos se identificaron mediante métodos moleculares y se probó su susceptibilidad a los medicamentos antimicóticos. La prevalencia de *Sac-Lp* en pacientes con FQ en Alemania varió de 0.0 a 10.5% (media: 3.1%) entre los centros clínicos. El beneficio del medio selectivo "SceSel +" en comparación con los medios estándar para hongos se documentó para más de 5000 muestras. Se detectó una alta resistencia antifúngica en el complejo de *Scedosporium apiospermum* y se confirmó la multirresistencia de *Lomentospora prolificans*.³⁶

Se desarrollará extensamente la problemática de la infección fúngica en el apartado 4 "mohos".

Virus

Existen pocos estudios que aclaren el potencial patogénico de los virus respiratorios. Algunos indican que alrededor de un 40% de las exacerbaciones en la FQ estarían asociadas a algún virus respiratorio (*virus respiratorio sincitial* e *influenza*, principalmente). Estos virus conllevarían el deterioro de la función pulmonar y la progresión de la enfermedad.

Algunos autores sugieren que las infecciones por estos microorganismos predisponen secundariamente a la infección y colonización bacteriana, sobre la base de que las infecciones respiratorias virales originarían una denudación del epitelio respiratorio con lo que aumentaría su predisposición para la adherencia de bacterias como *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.³⁷

3.4. DE LA PRIMOCOLONIZACIÓN A LA COLONIZACIÓN PATOGENICA

El proceso de colonización-infección broncopulmonar mejor estudiado en la FQ es el de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que de forma más directa se asocia con mayor deterioro de la función pulmonar. En la edad adulta, más de un 80% de los pacientes están colonizados por este patógeno y persiste durante años de manera crónica.

Las fases que se suceden habitualmente en la colonización por este patógeno se detallan a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Fases de la colonización de la *Pseudomonas aeruginosa*.

ESTADIO	CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS	CRITERIOS CLÍNICOS	COMENTARIOS
Colonización inicial (primocolonización)	Detección del primer cultivo positivo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el árbol bronquial	No aparecen manifestaciones clínicas ni respuesta inmunológica específica	Colonias no mucosas con escasa diversidad de morfotipos y sensibles a antimicrobianos
Colonización esporádica o intermitente	Cultivos intermitentemente positivos y negativos tras colonización inicial	No existen signos de infección o respuesta inmunológica patente	Pueden aparecer colonias mucosas y también otros morfotipos coloniales
Colonización crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia de signos clínicos de infección, pero con respuesta inmunológica consistente con la presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pueden aparecer colonias mucosas y otros morfotipos coloniales. Es el patrón habitual en períodos avanzados de la enfermedad
Exacerbación (infección broncopulmonar crónica)	Cultivos positivos persistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Signos clínicos de exacerbación o con respuesta inmunológica incrementada durante la colonización crónica	En pacientes sin estudio microbiológico puede utilizarse como criterio diagnóstico el aumento de anticuerpos en dos muestras de sangre sucesivas

En algunos pacientes, la colonización inicial o “primocolonización” por *Pseudomonas aeruginosa* se produce a una edad muy temprana (los tres primeros años de vida), aunque lo

habitual es que ocurra en edades más tardías. Los aislados obtenidos a esas edades suelen ser morfotipos no mucosos, generalmente sensibles a los antimicrobianos. En esta fase, la erradicación con tratamientos agresivos es posible, generalmente combinando la administración oral y en aerosoles. Después de un primer cultivo positivo, se produce un período temporal denominado “colonización esporádica”, en la que los cultivos suelen ser positivos y negativos de manera intermitente, con aumento progresivo de los recuentos bacterianos y posible aparición de morfotipos mucosos, que coexisten con otros con diferentes morfotipos coloniales, aunque suelen conservar los flagelos y la movilidad. La afectación de la superficie mucosa suele ser baja, por lo que no siempre los cultivos son positivos, aunque pueden detectarse los microorganismos aplicando técnicas de microbiología molecular. Las cepas aisladas suelen sensibles a los antimicrobianos.

La aplicación de técnicas de microbiología molecular ha demostrado una gran variabilidad entre las cepas aisladas, aunque también se ha observado la persistencia de los mismos genotipos en el ambiente familiar, muchos de ellos en zonas húmedas.

En la colonización crónica, los cultivos son siempre positivos y su erradicación es casi imposible. En estas condiciones, es fácil que se produzca una selección de clones específicos con mejor adaptación, muchos de ellos sin flagelos e inmóviles, con auxotrofías y perfiles variables de sensibilidad, que pueden persistir a lo largo de la vida del paciente con FQ, aún en los casos en los que se produce una falsa erradicación bajo tratamiento con antimicrobianos. Es en esta fase, debido al estrés medioambiental y al crecimiento en biopelículas, en la que se facilita la aparición de variantes hipermutadores que acumulan mayor resistencia a los antimicrobianos y, por tanto, son más difíciles de erradicar.

Con la aplicación de técnicas moleculares se ha demostrado que, a pesar de la persistencia clonal de *Pseudomonas aeruginosa* durante la colonización crónica, se producen modificaciones importantes en su genoma debido a procesos de microevolución con acúmulo de mutaciones y alteración de genes necesarios para la colonización inicial, como los flagelares. Esta situación se ve favorecida por el carácter hipermutador asociado a los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* en estos pacientes.

Las exacerbaciones agudas durante la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se distinguen por la aparición de signos clínicos de infección e incremento de los títulos de anticuerpos frente a este patógeno. Estas exacerbaciones suelen coincidir con aumentos de la carga bacteriana, objetivable en los cultivos microbiológicos, y con la emergencia de variantes antigénicas que normalmente disminuyen su carácter virulento para favorecer la persistencia.

4. MOHOS

La colonización/infección fúngica de las vías respiratorias de los pacientes con FQ es tan frecuente como desconocido su papel en la evolución de la enfermedad y qué tratamiento es el más adecuado.

Una serie española de 2008 estudió el significado clínico de *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans* en las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ y las inmunorrespuestas séricas frente a estos hongos. En el artículo de M. Cuevas, publicado en archivos de Bronconeumología en 2008,³⁸ se analizaron a un total 66 pacientes con FQ, 34 de ellos varones con una edad media de 16,2 años y como grupo control se utilizaron los sueros de 15 individuos sanos. Los resultados que se obtuvieron fueron que las concentraciones de inmunoglobulina (Ig) G, IgA e IgM frente a *A. fumigatus* y *C. albicans* estuvieron más elevadas en los pacientes con FQ que en el grupo control. No hubo correlación entre el hallazgo de *A. fumigatus* en las secreciones respiratorias y las inmunorrespuestas séricas frente al hongo; en cambio, sí hubo correlación entre la presencia de *C. albicans* en las secreciones respiratorias y las inmunorrespuestas frente a *C. albicans*. A medida que aumentaba la edad de los pacientes, aumentaba la probabilidad de cultivar *A. fumigatus* en las secreciones respiratorias y la presencia de estos hongos en muestras respiratorias no fue un factor de riesgo para un mayor deterioro respiratorio.

Dada la variabilidad en el manejo de las infecciones fúngicas, en el apartado siguiente se expondrá el tratamiento antifúngico más empleado en fibrosis quística, tanto sistémico como nebulizado.

4.1. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN FIBROSIS QUÍSTICA

Se abordará en primer lugar el tratamiento sistémico y posteriormente la terapia nebulizada.

4.1.1. FORMULACIONES DE ANFOTERICINA B

Las formulaciones de anfotericina B ejercen su actividad al unirse al ergosterol en la membrana celular fúngica, lo que resulta en una mayor permeabilidad celular y posteriormente a la muerte celular.

La anfotericina B ha sido la piedra angular de la terapia sistémica durante décadas, con el espectro más amplio de actividad antifúngica entre todos los agentes antifúngicos.

La anfotericina B desoxicolato (AmBD) fue la primera formulación de anfotericina que se utilizaba a partir de la década de 1950.³⁹ En la década de los 90, se desarrollaron formulaciones lipídicas de anfotericina B para reducir la toxicidad observada con AmBD: complejo lipídico de anfotericina B (ABL), anfotericina B liposomal (LAmB) y anfotericina B dispersión coloidal (ABCD). En general, el riesgo estimado de pacientes a desarrollar eventos adversos que requieran la interrupción de la terapia con todas las formulaciones de anfotericina B es del 13%.⁴⁰

La anfotericina B se administra por vía intravenosa (iv), así como localmente en algunas circunstancias. La nefrotoxicidad es el efecto adverso más notorio tras la infusión de las preparaciones de anfotericina B. Al disminuir el flujo sanguíneo renal, causa isquemia tubular distal, una disminución transitoria en la tasa de filtración glomerular (TFG) y una elevación en suero de la creatinina (hasta el 80% de los pacientes que reciben terapia iv).

AmBD puede provocar insuficiencia renal grave cuando se administra con fármacos concomitantes nefrotóxicos o que disminuyan el volumen, o en pacientes con enfermedades renales subyacentes. Es importante destacar que los pacientes que desarrollan insuficiencia renal tienen peores resultados de supervivencia, estancias hospitalarias más largas y suponen mayor coste sanitario.⁴¹

Con el desarrollo de las formulaciones lipídicas, la nefrotoxicidad ha disminuido. Varios ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis mostraron que las formulaciones lipídicas de anfotericina B tenían una incidencia significativamente menor de nefrotoxicidad en comparación con AmBD.⁴²

Sin embargo, la incidencia de nefrotoxicidad sigue siendo alta con el uso de todas las formulaciones de anfotericina B. Por lo tanto, se recomienda hidratar adecuadamente al paciente antes y/o después de una dosis de cualquier formulación de anfotericina B así como monitorizar la función renal diariamente durante las 2 primeras semanas de terapia y luego semanalmente.⁴³

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes tras la perfusión de AmBD iv son: náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos, mialgias, broncoespasmo e hipotensión en casos graves. Esta reacción se cree que se debe a la liberación de TNF- α e interleuquina-1, y por lo tanto, se recomienda la premedicación con acetaminofeno, antiinflamatorio no esteroideo, dosis bajas de esteroides y meperidina o difenhidramina que pueden prevenir o reducir estos síntomas.⁴⁴

Se ha informado que ABCD produce reacciones adversas severas tras su infusión y es por ello que esta formulación rara vez se usa hoy en día debido a su toxicidad.⁴⁵

Alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia e hipomagnesemia, son comunes en terapias prolongadas. Se recomienda su monitorización quincenal durante toda la terapia.

Anemia normocítica reversible, que se cree que se debe a la supresión de eritropoyetina y que requiere monitorización semanal con hematimetría.⁴⁶

La monitorización de la función hepática solo se recomienda si el paciente experimenta evidencia clínica de toxicidad hepática, ya que la hepatotoxicidad debido a la terapia con formulaciones de anfotericina B es relativamente rara.⁴⁷

4.1.2. AZOLES

Los azoles inhiben la síntesis de ergosterol fúngico, aumentando la permeabilidad de la membrana que conlleva la lisis de las células fúngicas y su muerte. En la actualidad, los imidazoles como por ejemplo ketoconazol, no se usan para el tratamiento de micosis sistémicas debido a su toxicidad hepática y hormonal. Los triazoles son la nueva generación de azoles y están representados por fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol. Estos agentes representan la columna vertebral de la terapia antimicótica sistémica hoy en día, siendo el fluconazol la terapia frente a levaduradura más extendida.⁴⁸

Los triazoles han demostrado actividad fungistática contra especies de *Candida* in vivo, y contra ciertos mohos tienen actividad fungicida como especies de *Aspergillus*.⁴⁹

Efectos adversos

Los eventos adversos más frecuentes son los síntomas genéricos de dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas son más severos con itraconazol oral debido a la hidroxil propil-b-ciclodextrina, vehículo utilizado para aumentar su solubilidad.⁵⁰

La hepatotoxicidad, que varía desde la elevación de las aminotransferasas séricas hasta la insuficiencia hepática letal.⁵¹ Aproximadamente el 25% de los pacientes que recibieron un triazol experimentó algún grado de hepatotoxicidad.⁵² Sin embargo, a diferencia de la flucitosina, existe un efecto menos claro en relación con la dosis, la duración de la terapia o la administración frecuente de fármacos hepatotóxicos concomitantes. Hasta la fecha, solo voriconazol ha demostrado que tiene una relación entre su concentración sanguínea y el posible desarrollo de hepatitis, de modo que unos niveles mayores de 5,5–6 mg/l se asocian con la elevación de aminotransferasas séricas.⁵³ Por lo tanto, es importante controlar las aminotransferasas séricas en todos los pacientes después del inicio de un triazol.

Fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol e isavuconazol son inhibidores del citocromo P450 (CYP450) y/o sustratos, haciendo que las interacciones entre medicamentos sean comunes.⁵⁴ Puede ser necesario modificar la dosis de los azoles y/o medicamentos concomitantes y reajustar la dosis cuando se interrumpen los medicamentos que interactúan.

La creación de nuevos azoles (VT1161, VT1129 y VT1598; Viamet Pharmaceuticals, Inc.) que utiliza la química de metaloenzimas patentada ha reducido drásticamente las interacciones con CYP450 y, por lo tanto, sus interacciones farmacológicas, pero han conservado una potente actividad antifúngica.

Todos los triazoles pueden prolongar el intervalo QT, por lo que debe evaluarse en cada paciente individualmente. La *torsade de pointes* también se ha vinculado a los azoles.

Se han descrito la aparición de neuropatías periféricas por el uso crónico de azoles,⁵⁵ efecto secundario probablemente subestimado.

Además de estas consideraciones generales, cada uno de los triazoles tiene toxicidades características.

4.1.2.1. Fluconazol

En un estudio multicéntrico retrospectivo, hasta el 20% de los pacientes que recibían fluconazol por un periodo prolongado para el tratamiento de micosis endémicas, experimentaban alopecia.⁵⁶ Los labios agrietados fueron otro efecto secundario común. Estos efectos fueron reversibles después de la reducción de la dosis o la interrupción del fluconazol.

En un metaanálisis sobre la seguridad y tolerabilidad de los antifúngicos,⁵⁷ la tasa de eventos adversos que requirieron la interrupción de fluconazol fue la más baja entre los triazoles, al 2%, en comparación con el 10% para voriconazol y el 19% para itraconazol.

Fluconazol es un medicamento de Categoría D para su uso durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre ya que en dosis altas durante periodos prolongados pueden provocar defectos congénitos.⁵⁸

4.1.2.2. Itraconazol

Hipertensión, hipokalemia, edema periférico e insuficiencia cardíaca congestiva debido a un efecto inotrópico negativo y posiblemente por un efecto similar a la aldosterona.

Algunos de estos signos y síntomas se ven con una dosis alta, como 600 mg/día; es por ello por lo que no se recomienda más de 400 mg/día.

Tampoco se recomienda el uso de itraconazol en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular.⁵⁹

En el metaanálisis antes mencionado de Wang et al.,⁵⁷ la tasa de eventos adversos que requirieron la interrupción de la terapia con itraconazol fue del 19%, la más alta entre los triazoles.

4.1.2.3. Voriconazol

Un efecto secundario único del voriconazol son las alteraciones visuales transitorias (fotopsia), que ocurre unos minutos después de recibir voriconazol por vía oral o intravenosa. La incidencia de trastornos visuales varía mucho entre diferentes estudios (del 6 al 45%).⁶⁰ Estos efectos secundarios oculares son generalmente reversibles incluso sin interrupción de la medicación.

La neurotoxicidad se ha asociado con concentraciones sanguíneas de voriconazol elevadas y puede manifestarse como alucinaciones visuales y/o auditivas, estado mental alterado, agitación y movimientos miotónicos involuntarios. Hasta el 7% de los pacientes experimentan alucinaciones en ensayos clínicos.⁶¹ Es importante distinguir entre las alucinaciones y las alteraciones visuales, ya que la primera es una indicación de neurotoxicidad y sugiere concentraciones de voriconazol en sangre superiores a la media.

El voriconazol también tiene una serie de otros efectos secundarios únicos. Las erupciones son comunes con la terapia con voriconazol e incluyen una erupción similar a la de fototoxicidad que se cree que se debe a su metabolito, voriconazol-N-óxido.

Es importante destacar que se ha informado del desarrollo de carcinomas de células escamosas y melanomas con la terapia con voriconazol, principalmente en pacientes inmunocomprometidos que reciben voriconazol a largo plazo.⁶² Debe realizarse un examen físico completo regularmente en pacientes que toman voriconazol a largo plazo para detectar lesiones cutáneas sospechosas.

Se ha descrito hasta en el 80% de los pacientes con terapia de voriconazol a largo plazo, alopecia en cuero cabelludo, brazos/ piernas y cejas/ pestañas. Estos cambios son en su mayoría reversibles y desaparecen tras unos meses de suspender o cambiar la terapia.⁶³

Periostitis, inflamación de la capa perióstica del hueso que causa dolor óseo y elevación de la fosfatasa alcalina. La interrupción de la terapia revierte la periostitis.⁶⁴

Se han reportado prolongaciones de QT y arritmias fatales. Sin embargo, estos pacientes se encontraban gravemente enfermos y/o recibían medicación concomitante que prolonga el intervalo QT.^{65, 66}

Debido a la relación dosis-respuesta y sus efectos secundarios asociados, se recomienda la monitorización de sus niveles en sangre.⁶⁷

4.1.2.4. Posaconazol

El posaconazol intravenoso contiene un disolvente de ciclodextrina, con efecto nefrotóxico, no recomendado en pacientes con insuficiencia renal.⁶⁸

Parece no tener otros efectos secundarios específicos, pero mantiene los problemas generales de toxicidad que rodean a todos los azoles.

Presenta problemas para lograr niveles terapéuticos estables en pacientes que reciben la formulación de suspensión oral, por lo que el desarrollo de la nueva tableta de liberación prolongada ha hecho que el posaconazol oral sea una opción de tratamiento más atractiva.

En un ensayo clínico fase III, los únicos eventos adversos encontrados con la tableta de liberación prolongada fueron náuseas (11%) y diarrea (8%).⁶⁹ Además, el uso de la tableta oral reduce la necesidad de monitorización terapéutica de fármacos.

Sin embargo, podría ser necesario monitorizar las concentraciones sanguíneas en aquellos pacientes que no respondan a la terapia o que requieran niveles terapéuticos más altos.

4.1.2.5. Isavuconazol

El isavuconazol se administra como un profármaco soluble, el sulfato de isavuconazonio. La formulación intravenosa no contiene ciclodextrina y por lo tanto no conlleva riesgo de acumulación o toxicidad en pacientes con insuficiencia renal.

Además de los síntomas típicos gastrointestinales y la hepatotoxicidad observados con los otros triazoles, el isavuconazol también causa hipopotasemia con acortamiento del intervalo QT (a diferencia de la prolongación QT observada con voriconazol y otros azoles) y edema periférico.⁷⁰ Está contraindicado en pacientes con el síndrome del QT corto.

En un gran ensayo aleatorizado para el tratamiento de la aspergilosis, en comparación con voriconazol, el isavuconazol tenía una menor incidencia de eventos y en general fue bien tolerado.⁷¹

4.1.3. EQUINOCANDINAS

La última incorporación al arsenal antifúngico son las equinocandinas. Introducidas a principios de la década de los 2000, las equinocandinas funcionan inhibiendo la síntesis del componente de la pared celular fúngica 1,3-b-D-glucano. La inestabilidad resultante de la pared celular conduce a la lisis celular y la muerte. Esta es la única clase de agentes antifúngicos en la actualidad que ejerce actividad en la pared celular fúngica y no en la membrana celular, lo que no produce reactividad cruzada con las funciones celulares de los mamíferos y, por lo tanto, su toxicidad es reducida.⁷²

A diferencia de los azoles, las equinocandinas tienen actividad fungicida contra especies de *Candida* y actualmente están recomendadas como terapia de primera línea para el tratamiento de candidemia.

Las equinocandinas son generalmente muy bien toleradas con pocos eventos adversos que requieran la interrupción del medicamento.

Todos los medicamentos de esta clase, caspofungina, micafungina y anidulafungina, tienen un perfil de tolerabilidad similar. El evento adverso más común es dolor en el lugar de la inyección o flebitis, que ocurre en hasta el 25% de pacientes que reciben caspofungina pero en 1% con anidulafungina.⁷³

La elevación leve de las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina puede requerir monitorización, pero las alteraciones sintomáticas son raras.

La incidencia de hepatotoxicidad grave en pacientes sin enfermedad hepática subyacente fue de 0% y 6,5% para aquellos que recibieron caspofungina y micafungina, respectivamente.⁷⁴

Las reacciones a la perfusión (5%) con equinocandinas resultan de la liberación de histamina, que causa erupción cutánea, hipotensión, broncoespasmo y angioedema, y se manejan disminuyendo la velocidad de infusión o mediante la premedicación con difenhidramina u otros antihistamínicos.⁷⁵

La anemia y las citopenias, así como las toxicidades cardíacas son extremadamente raras y no justifican la monitorización durante la terapia.⁷⁶

Se recomienda la caspofungina y la micafungina como terapia empírica y de rescate para la aspergilosis invasiva.⁷⁷ Las equinocandinas se recomiendan como primera línea para el tratamiento de la candidemia tanto en pacientes neutropénicos como no.

4.1.4. FLUCITOSINA (5FC)

La flucitosina (5FC) es un análogo de la pirimidina que inhibe el ADN y la síntesis de proteínas en células fúngicas. Ya no se usa como monoterapia debido al rápido desarrollo de la resistencia a los medicamentos fúngicos. En cambio, generalmente se usa en terapia combinada con anfotericina B para el tratamiento de la meningitis criptocócica.

La flucitosina está disponible por vía intravenosa y vía oral.

La conversión in vivo de flucitosina a fluorouracilo da como resultado la toxicidad más importante de flucitosina: leucopenia y trombocitopenia, al interferir con la síntesis de timidina.⁷⁸

Se requiere su monitorización regular con hemograma durante la terapia y cualquier disminución en el recuento de neutrófilos o plaquetas que no se pueda atribuir a otra causa, justifica la reducción de la dosis o la interrupción de flucitosina.

La hepatotoxicidad se encuentra con frecuencia durante la terapia con flucitosina. Los pacientes presentan elevaciones de aminotransferasas séricas y/o fosfatasa alcalina, y en algunos casos insuficiencia hepática por necrosis.

Tanto la toxicidad hematológica como la hepática han sido asociadas con concentraciones sanguíneas de flucitosina altas. Por lo tanto, se recomienda su monitorización cada 3-5 días después de iniciar la terapia y después de cualquier cambio en la función renal.

Ya que la flucitosina es excretada sin cambios en la orina, se requiere un reajuste en su dosis en pacientes con insuficiencia renal.

4.1.5. TERAPIA NEBULIZADA ANTIFÚNGICA

4.1.5.1. Anfotericina B nebulizada

Indicada para la profilaxis universal de la infección fúngica invasiva por vía nebulizada, en pacientes con trasplante pulmonar⁷⁹ y oncohematológicos.

Existen 2 tipos de anfotericina disponibles para su uso nebulizado: anfotericina B desoxicolato y anfotericina B liposomal.

La anfotericina B desoxicolato (n-ABD) se administra 6 mg cada 8 horas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Sus efectos secundarios están relacionados con la vía de administración: tos y broncoconstricción reactiva.⁸⁰

Las formulaciones de anfotericina B liposomal (n-LAB) - anfotericina B complejo lipídico y anfotericina liposómica - son las más utilizadas.

En un estudio observacional realizado en 2 centros coordinado por Monforte⁸¹, para evaluar la viabilidad, tolerabilidad y los resultados de la profilaxis con n-LAB formulación anfotericina liposómica, se compararon 104 pacientes consecutivos sometidos a profilaxis con n-LAB con 49 controles históricos que recibieron n-ABD. El seguimiento del paciente duró 12 meses. El régimen de profilaxis n-LAB fue de 25 mg tres veces por semana, comenzando el primer día postoperatorio y continuando hasta 60 días, 25 mg una vez por semana de 60 a 180 días, y la misma dosis una vez cada 2 semanas a partir de entonces. La infección por *Aspergillus* se desarrolló en 8 de 104 pacientes (7,7%) con profilaxis con n-LAB (5 colonizaciones, 1 traqueobronquitis simple, 1 traqueobronquitis ulcerosa y 1 infección pulmonar invasiva). La traqueobronquitis ulcerosa y la aspergilosis pulmonar invasiva se consideraron enfermedad invasiva; por lo tanto, la tasa de enfermedad invasiva fue de 1,9% (2 pacientes). El grupo control tuvo tasas similares de infección por *Aspergillus* (10,2%; $p = 0,6$) y enfermedad invasiva (4,1%; $p = 0,43$). En 3 pacientes (2,9%), se retiró n-LAB debido a broncoespasmo en 2 y náuseas

en 1. En el grupo control, la profilaxis se detuvo en 2 pacientes (4,1%) debido a broncoespasmo ($p = 0,7$).

Si bien es frecuente el empleo de anfotericina nebulizada en FQ, existe muy escasa evidencia publicada. Proesmans et al. publicaron en 2010 su experiencia con este tratamiento en 7 niños con FQ y ABPA. En 6 de los 7 enfermos tratados pudo suspenderse el tratamiento con corticoides sistémicos. No obstante, indican que son necesarios más estudios de eficacia y seguridad a largo plazo.⁸²

4.1.5.2. Pentamidina

Indicada en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con trasplante pulmonar cuando presentan alergia al cotrimoxazol.

La posología recomendada para adultos, por vía inhalatoria, en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, es de 300 mg una vez al mes.

La nebulización de pentamidina puede producir tos o broncoespasmo, particularmente en pacientes fumadores o asmáticos. Cuando esta reacción suceda, debe administrarse un broncodilatador en aerosol conjuntamente con la administración de pentamidina.

Se han descrito casos de neumotórax en pacientes con historia previa de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Aunque, en la mayoría de los casos, la etiología del neumotórax no se vinculó en principio a la administración de pentamidina en aerosol, no puede descartarse una relación causal con la pentamidina. Es por ello por lo que, en pacientes con alto riesgo de neumotórax deberá valorarse el beneficio del tratamiento frente a las posibles consecuencias clínicas de una manifestación de este tipo.

Debido a situaciones graves de hipotensión, hipoglucemia, pancreatitis aguda, y arritmias cardiacas, se han comunicado casos de muerte en pacientes tratados con isetionato de pentamidina, tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa. Por tanto, los pacientes que reciban pentamidina por inhalación deben ser estrechamente monitorizados por si desarrollan reacciones adversas graves.

Se han comunicado otras reacciones adversas con el uso de la pentamidina en aerosol: rash, fiebre, disminución del apetito, mal sabor de boca, fatiga, mareo y náuseas.

Cuando se administra utilizando un nebulizador, la cinética de la pentamidina muestra diferencias significativas si se compara con la administración parenteral. Después de la administración por aerosol, las concentraciones que se encuentran en el líquido broncoalveolar son muy superiores a las observadas tras administración intravenosa, a dosis equivalentes (en torno a 10 veces superior en el líquido sobrenadante y 80 veces superior en el

sedimento). Hay datos que sugieren que la vida media de la pentamidina en el líquido broncoalveolar se sitúa por encima de los 10 a 14 días. Se ha sugerido la hipótesis de que la vida media de pentamidina, tras la administración en aerosol, está regulada por su captación y liberación a partir de los macrófagos, lo que estaría en relación con otros datos reportados sobre una vida media de eliminación de 30 días o más. Por otro lado, se ha demostrado que el valor del pico de concentración plasmática, después de la terapia por nebulización, es del orden del 10% y 5% del valor de este parámetro observado tras la administración intramuscular e intravenosa, respectivamente. Los efectos a largo plazo del aerosol de pentamidina sobre el parénquima pulmonar no son conocidos. Sin embargo, el volumen pulmonar y la difusión capilar alveolar no se han visto alterados con altas dosis de pentamidina administrada por nebulización a pacientes con SIDA.⁸³

4.1.5.3. Nanosuspensión de itraconazol

Consiste en polvo seco de itraconazol con el tamaño de nanopartículas incrustadas en micropartículas transportadoras para su inhalación.

Para obtener las nanopartículas, se utiliza la homogeneización a alta presión con tocoferol polietilén 1000 succinato como estabilizador. La nanosuspensión optimizada y la microsuspensión inicial se secan por pulverización con diferentes concentraciones de manitol y/o taurocolato de sodio.

Este proceso aumenta considerablemente la solubilidad del itraconazol en comparación con el de itraconazol en bruto o polvo seco de itraconazol basado en micropartículas.⁸⁴

En 2009, Rundfeldt et al.⁸⁵ describieron una nanosuspensión de itraconazol como tratamiento potencial para la aspergilosis broncopulmonar. La exposición pulmonar fue duradera. Debido a los resultados prometedores en estudios preclínicos en animales, la farmacocinética de nanosuspensiones se exploró en voluntarios humanos.

A continuación, se exponen las tablas de sensibilidades a antifúngicos (tablas 2 y 3) según la familia de mohos a la que se pertenece, realizadas en el Servicio de Micología del HU La Fe. Se utilizaron paneles Sensititre YeastOne (Trek Diagnostic Systems Ltd, East Grinstead, Reino Unido) que contenían diluciones dobles en serie de los fármacos (16-0,016 mg/L) para las pruebas de susceptibilidad antifúngica siguiendo las instrucciones del fabricante y mediante los criterios CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). El verde indica “sensibilidad alta”, el naranja “sensibilidad intermedia” y el rojo “resistencia”.

Tabla 2. Sensibilidades a antifúngicos modificada del Servicio de Microbiología HU La Fe. Dr.

Pemán

	FLC	ISAV	POSAC	VORIC	ANIDUL	CASP	MICAF	5FC	AMPH.B
<i>C. albicans</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. auris</i>	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. glabrata</i> ♦♦	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. guilliermondii</i>	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. inconspicua</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
<i>C. kefir</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
<i>C. krusei</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
<i>C. lusitanae</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
<i>C. norvegensis</i>	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green
<i>C. parapsilosis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. tropicalis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. neoformans</i>	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Green
<i>Geotrichum spp</i>	Red	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Green
<i>Rhodotorula spp</i>	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Green	Green
<i>Trichosporon spp</i>	Red	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red

FLC: fluconazol; ISAV: isavuconazol; PSC: posaconazol; VORIC; voriconazol; ANIDUL: anidulafungina; CASP: caspofungina; MICAFA: micafungina; 5FC: flucitosina; AMPH. B: anfotericina B

Tabla 3. Sensibilidades a antifúngicos modificada del Servicio de Microbiología HU La Fe. Dr. Pemán.

	<i>A calidoustus</i>	<i>A fumigatus</i>	<i>A fumigati affinis</i>	<i>A lentulus</i>	<i>A niger</i>	<i>A tubigenis</i>	<i>A terreus</i>	<i>F Solani</i>	<i>Fusarium spp</i>	<i>L prolificans</i>	<i>S apiospermum</i>	Mucorales
Anfotericina B	- R							- R	- R		- R	- R
Micafungina	- R										- R	
Isavuconazol			- R	- R				- R	- R	- R	- R	- R
Itraconazol				- R		- R			- R			- R
Posaconazol			- R	- R		- R			- R			- R
Voriconazol						- R			- R	- R	- R	- R

Aspergillus spp.

Aspergillus spp. es el patógeno fúngico colonizador más frecuente en pacientes con FQ. En un estudio reciente, se detectaron en un total de 25975 muestras respiratorias de pacientes con FQ, un 35% de *Aspergillus spp.* y un 29% de *Aspergillus fumigatus*.⁸⁶

Existen tres factores que se relacionan con el desarrollo de enfermedad por este hongo:

1) Fallo del aclaramiento mucociliar, de forma que sus proteasas, por la vía Muc5AC, producirían la progresión de las bronquiectasias (BQ). También se ha postulado que la anatomía propia de las BQ favorece las infecciones o la enfermedad por *Aspergillus*.⁸⁷

2) La inflamación crónica típica de las BQ, en la que predominan los neutrófilos y las metaloproteinasas, se describe en diferentes patologías fúngicas, por lo que tendrían una fisiopatología común, favoreciendo las BQ.⁸⁸

3) Se ha demostrado que en ambientes hipóxicos las células dendríticas son menos efectivas en la destrucción de este hongo.⁸⁹

La inhalación de conidias de *Aspergillus* puede dar lugar a diferentes formas de afectación por mohos en la FQ:

1. Formas saprofitas de aspergilosis traqueobronquial (TBA).
2. Granulomatosis broncocéntrica o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).
3. Formas invasivas de aspergilosis traqueobronquial (TBA).
4. Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica o por moho, por ejemplo, *Scedosporium spp.*
5. Aspergiloma.
6. Aspergilosis pulmonar invasiva (API).

1) Formas saprofitas de aspergilosis traqueobronquial (TBA)

El espectro clínico de la aspergilosis traqueobronquial (TBA) se puede dividir en cinco clases: colonización, bronquitis, traqueobronquitis obstructiva, traqueobronquitis pseudomembranosa y traqueobronquitis ulcerativa.⁹⁰ Es más común en pacientes inmunodeprimidos, tales como aquellos con sida y trasplantados de pulmón.

Los síntomas más habituales son tos, disnea, fiebre, hemoptisis y dolor torácico.

Las formas saprofitas de la TBA no requieren tratamiento antimicótico, salvo en alguna ocasión la eliminación broncoscópica si existe impactación mucoide.

En cambio, en el caso de un trasplantado, la infección en la vía aérea siempre debe tratarse como una forma invasiva, además de recomendarse el tratamiento con antifúngicos nebulizados.⁹¹

En los casos de bronquitis, suele asociarse cultivos positivos para alguna especie de *Aspergillus*, con niveles elevados de IgG más que presencia de precipitinas, y buena respuesta a antifúngicos (50%), aunque más del 40% tienen alguna recidiva. En este caso se necesita tratamiento continuo con azoles.⁹²

2) Granulomatosis broncocéntrica o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

Se caracteriza por una reacción de hipersensibilidad a los antígenos de las especies de *Aspergillus*. Es la enfermedad más descrita, probablemente por ser la más prevalente, aunque puede asociarse a otro tipo de hongos, por lo que muchos autores le han dado el nombre de micosis broncopulmonar alérgica (MBPA).

La prevalencia cambia entre países (el Reino Unido llega al 60%, mientras que países del sur de Europa no llegan al 20%) y entre los tipos de centro que lleven a cabo el estudio, según la etiología fúngica que prevalezca.^{93,94}

Desde hace tiempo se han utilizado diferentes criterios diagnósticos de ABPA en enfermos con FQ. En el año 2003, la Conferencia de Consenso de la Fundación Americana de FQ (USA)⁹⁵ estableció los criterios diagnósticos actuales como quedan referidos en la tabla 4. No siempre se presentan simultáneamente todos estos criterios y por ello es importante un alto índice de sospecha para que el diagnóstico sea precoz.

El diagnóstico de ABPA en FQ es difícil porque muchos de los criterios diagnósticos se superponen a las manifestaciones específicas de la FQ. Muchos pacientes con FQ sin ABPA pueden presentar criterios de ABPA, lo que complica aún más el diagnóstico.⁹⁶ También hay que sospechar ABPA en enfermos con FQ, cuando se acentúa la obstrucción bronquial y ésta se hace rebelde a los tratamientos habituales, y en aquellas exacerbaciones infecciosas con mala respuesta a la terapia antibiótica establecida adecuadamente.

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica⁹⁷

Caso clásico
<p>Deterioro clínico agudo o subagudo*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Sibilancias • Intolerancia al ejercicio • Asma inducida por ejercicio • Aumento de la expectoración • Empeoramiento de la función pulmonar
IgE > 1000 UI/mL (2400 ng/mL), a no ser que reciba tratamiento con corticoides sistémicos**

Reacción cutánea inmediata frente a <i>Aspergillus</i> *** (prick-test con pápula >3 mm de diámetro) o presencia in vitro de anticuerpos IgE específicos frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>
Precipitinas o IgG sérica específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>
Anomalías nuevas o recientes en la radiografía de tórax: infiltrados o tapones mucosos, o en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax: bronquiectasias que no desaparecen con tratamiento antibiótico y fisioterapia respiratoria
Criterios diagnósticos mínimos
Deterioro clínico agudo o subagudo*: <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Sibilancias • Intolerancia al ejercicio • Asma inducida por ejercicio • Aumento de la expectoración • Empeoramiento de la función pulmonar
IgE sérica > 500 UI/mL (1200 ng/mL). Si se sospecha de ABPA y la IgE sérica total está entre 200 y 500 UI/mL, se recomienda repetirla en 1-3 meses****
Reacción cutánea inmediata frente a <i>Aspergillus</i> *** (prick-test con pápula >3 mm de diámetro) o presencia in vitro de IgE específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>
Uno de los siguientes: Precipitinas o IgG sérica específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> Radiografía de tórax con anomalías nuevas o recientes: infiltrados o impactaciones mucosas o TCAR de tórax con bronquiectasias que no desaparecen con antibióticos y fisioterapia
Sugerencias de la Conferencia de Consenso para realizar screening de ABPA en FQ
Pacientes mayores de 6 años: mantener alto nivel de sospecha
Determinar anualmente la IgE sérica. Si la IgE sérica total es >500 UI/mL deberá realizarse prick-test o IgE específica frente a <i>Aspergillus fumigatus</i> . Si resultan positivos, considerar el diagnóstico basado en los criterios mínimos
Imágenes radiológicas compatibles (empeoramiento rápido o nuevas BQ, consolidaciones, nódulos, fibrosis, imagen “en dedo de guante” o “en raíl de tren”)

* No atribuible a otra etiología.

** Si es así: deberá repetirse una vez suspendido el tratamiento.

*** Sin recibir antihistamínicos sistémicos.

**** Si está en tratamiento con corticoides, repetir la determinación una vez finalizado el tratamiento.

3) Formas invasivas de aspergilosis traqueobronquial (TBA)

Son casi exclusivos de los receptores de trasplante de pulmón, las formas invasivas de TBA se tratan con un triazol o con formulaciones lipídicas intravenosas de AmB (similar a la aspergilosis pulmonar invasiva).

También se recomienda AmB inhalado como coadyuvante en el contexto de TBA asociado con isquemia endobronquial anastomótica.

La duración de la terapia antimicótica será de al menos 3 meses o hasta que la TBA se resuelva por completo, lo que se prolongue más.

4) Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC) o por moho, por ejemplo, *Scedosporium spp.*

La aspergilosis pulmonar cavitada crónica (APCC) se define como:

a) 3 meses de clínica respiratoria inespecífica, síntomas generales o progresión de alteraciones radiológicas.

b) Elevación de anticuerpos IgG *Aspergillus* u otros datos microbiológicos.

c) Inmunidad mínima o nula.

La APCC se ha relacionado con coinfección por micobacterias no tuberculosas (MNT) en enfermos con terapias de esteroides sistémicos.⁹⁸ En estos casos, se debe asociar al tratamiento, frente a las MNT, la terapia antifúngica con itraconazol o voriconazol durante al menos seis meses.⁹⁹

No es infrecuente que una aspergilosis crónica progrese a una forma semiinvasiva, complicando el diagnóstico en los pacientes con bronquiectasias.¹⁰⁰

El tratamiento de la aspergilosis crónica pulmonar debe ser individualizado. Aquellos sin clínica respiratoria o mínima, pueden ser observados sin terapia antimicótica y realizarles un seguimiento cada 3 a 6 meses.

El pronóstico de la APCC en ausencia de tratamiento conlleva una mortalidad a 3 y 7 años del 25 y 70%, respectivamente. Por tanto, es recomendable su tratamiento con voriconazol (200 mg/12h) o itraconazol (200 mg/12h) y monitorización de niveles séricos. También se ha utilizado posaconazol con buenos resultados. La duración requerida suele ser de por vida. En los pacientes con mayor gravedad se puede iniciar tratamiento intravenoso con voriconazol o anfotericina. También se ha utilizado en algunos de estos casos micafungina con resultados similares. En los pacientes con formas necrotizantes también se recomienda una actitud terapéutica similar, dado que estas formas clínicas son más agresivas.¹⁰¹

5) Aspergiloma

La mayoría de los aspergilomas permanecen asintomáticos, con una supervivencia del 40% a 5 años.¹⁰² La supervivencia tras cirugía alcanza el 75% a 15 años.¹⁰³ La resolución espontánea del aspergiloma ocurre en menos del 10% de los casos.¹⁰⁴ La mortalidad asociada a aspergilomas complejos deriva más de la situación general del paciente que de la infección fúngica. La cirugía está indicada por cambios radiológicos que objetiven el crecimiento de la lesión, la presencia de síntomas locales o generales, la cercanía a grandes vasos, la afectación asociada de la pared torácica, la capacidad inmunológica del paciente, la coexistencia con sobreinfecciones bacterianas repetidas o por asociarse a lesiones endobronquiales que dificulten su resolución. La resección de la lesión completa sin diseminación intraoperatoria pleural ni bronquial y sin complicaciones postoperatorias conduce a la curación definitiva de la aspergilosis.¹⁰⁵

Los síntomas locales que precisan tratamiento quirúrgico son hemoptisis franca, empiema y fistula broncopleural, neumotórax y absceso pulmonar.

El manejo terapéutico inicial incluirá antibioterapia con antifúngicos de forma semejante a una aspergilosis invasiva (preferentemente por vía oral) y drenaje postural, para evaluar una cirugía programada donde se valorará la reserva pulmonar y la capacidad inmunológica del paciente. El tratamiento antifúngico sistémico está indicado para evitar la aspergilosis invasiva y la diseminación postquirúrgica postural y la siembra en las líneas de sutura.¹⁰⁶ El manejo inicial de la hemoptisis incluye la embolización arterial,¹⁰⁷ que suele ser una solución temporal hasta preparar al paciente para una cirugía programada.

La mortalidad asociada a hemoptisis oscila entre 2 y 14%.^{108,109} La presencia de hemoptisis masiva puede desencadenar un cuadro catastrófico donde, si no es posible la embolización por técnicas radiológicas o ya se ha procedido a esta técnica, es preciso cirugía urgente.¹¹⁰ La rotura del aspergiloma a cavidad pleural es rara y se asocia a empiema con fístula broncopleural que se manejará inicialmente con antibioterapia y drenaje endotorácico. Si el drenaje percutáneo no fuese suficiente, el paciente puede precisar una toracostomía permanente si no es posible la cirugía radical. La técnica quirúrgica es compleja y las principales circunstancias a considerar tienen que ver con la cantidad de parénquima afecto que rodea a la lesión, que implica a veces resecciones mayores^{111,112} y con la presencia de afectación pleural con intensas adherencias.¹¹³ La complicación postoperatoria más frecuente es el hemotórax que ocurre hasta en el 50% de los pacientes.

La mortalidad global asociada a cirugía por *Aspergillus* es del 5,6%, es nula en pacientes con aspergiloma simple (pared fina y rodeada por parénquima pulmonar sano) y se eleva (6,2%) en aspergilomas complejos (cavidades con gran engrosamiento pleural y

destrucción pulmonar severa o aspergilosis pulmonar cavitada).^{114,115} Un 27% de los pacientes presentan complicaciones postoperatorias, que ordenadas por frecuencia son: hemotórax, infección de la herida quirúrgica, empiema, fistula broncopleurales, diseminación pleural micótica, insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico, fuga aérea persistente y falta de reexpansión pulmonar con persistencia de cavidades pleurales residuales.

En pacientes en los que por sus condiciones generales está contraindicada la cirugía se ha propuesto como tratamiento quirúrgico la cavernostomía, colocando un drenaje en el seno de la caverna e instilando tratamiento antifúngico.¹¹⁶

6) Aspergilosis pulmonar invasiva (API)

Las formas clínicas locales más frecuentes de aspergilosis invasiva (AI) tienen lugar a nivel pulmonar y en los senos paranasales.

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) puede cursar con una sintomatología inespecífica. La clásica triada descrita en pacientes neutropénicos que asocia fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis, es infrecuente en los pacientes con FQ. No obstante, en cualquier paciente con factores de riesgo (por ejemplo, corticosteroides o alta presión antibiótica), síntomas respiratorios junto a la presencia de nódulos o infiltrados pulmonares deben hacer pensar en una aspergilosis pulmonar. La radiografía de tórax no es específica y la TC puede mostrar lesiones muy variables en los pacientes con FQ. La TC suele presentar uno o múltiples nódulos, con o sin cavitación, consolidación segmentaria o infiltrado peribronquial siendo infrecuente el derrame pleural. Al igual que las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos dependen de las características del huésped. La progresión radiológica en la aspergilosis pulmonar ha sido más estudiada en pacientes neutropénicos, siendo menos clara en los pacientes con FQ.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Grupo de Estudio de Micosis Americano (MSG) elaboraron unas recomendaciones diagnósticas para la infección fúngica invasiva,¹¹⁷ que fueron posteriormente revisadas.¹¹⁸ Estas recomendaciones establecen tres criterios de diagnóstico: infección probada, infección probable o infección posible. Estas tres categorías se establecen tras analizar tres características en los pacientes: la afección de base, la presentación clínica, incluyendo la imagen radiológica, y la documentación microbiológica o histológica. La detección de galactomanano (GM) es, junto con la TC las pruebas no basadas en cultivo que más contribuyen al diagnóstico de API. Su aplicación ha mostrado su máxima utilidad en la monitorización de pacientes oncohematológicos.¹¹⁹ La especificidad de GM se ve reducida por la posibilidad de falsos positivos, habitualmente asociados al uso de β -lactámicos.¹²⁰

En cuanto al tratamiento de inicio en la aspergilosis invasiva, existe un amplio consenso para considerar voriconazol el tratamiento de elección de API, en consecuencia, con un estudio que mostró superioridad sobre anfotericina B convencional, donde consiguió una respuesta del 53 vs. 32% y un aumento de supervivencia a las 12 semanas (71 vs. 58%).¹²¹

Interesa destacar que la mayoría de estos estudios no incluyen pacientes con FQ, la mayoría se realizaron en pacientes oncohematológicos y otros inmunocometidos celulares.

A continuación, se detalla en la siguiente tabla el tratamiento más actual recomendado para el manejo de la aspergilosis pulmonar invasiva.¹²²

Tabla 5. Tratamiento para la aspergilosis pulmonar invasiva.

Tratamiento de primera línea	Tratamiento alternativo	Comentarios
<p>Voriconazol (6 mg/ kg iv cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/ kg iv cada 12 h; la terapia oral se puede usar en 200–300 mg cada 12 h o dosis basadas en el peso en una base de mg/kg).</p> <p>Isavuconazol 200 mg cada 8 h durante 6 dosis, luego 200 mg diarios.</p>	<p>De elección: AmB liposomal (3-5 mg/kg/día iv), 200 mg de isavuconazol cada 8 h durante 6 dosis, luego 200 mg diarios.</p> <p>De rescate:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ABLC (5 mg/ kg/día iv), -Caspofungina (70 mg/día iv × 1, luego 50 mg /día iv), -Micafungina (100-150 mg/día iv), -Posaconazol (suspensión oral: 200 mg TID; tableta: 300 mg BID el día 1, luego 300 mg diarios, iv: 300 mg BID el día 1, luego 300 mg diarios, -Itraconazol en suspensión (200 mg cada 12 h). 	<p>La terapia combinada no se recomienda de entrada.</p> <p>Se debe valorar de manera individualizada la adición de otro fármaco o cambio a otra clase de medicación como terapia de rescate.</p> <p>La dosis en pacientes pediátricos para voriconazol y caspofungina es diferente de la de los adultos; experiencia clínica limitada con anidulafungina; no se ha definido la dosis de posaconazol en pacientes pediátricos.</p>

TID: 3 veces al día; BID: 2 veces al día.

Tratamiento antifúngico en el *Aspergillus*:

Las infecciones por *Aspergillus* se tratan con medicamentos antimicóticos, mientras que el tratamiento de las exacerbaciones agudas de ABPA generalmente se basa en la terapia con corticosteroides, aunque se ha informado del uso de omalizumab anti-IgE en pequeñas series de casos,¹²³ a menudo con la adición de terapia antifúngica para reducir la carga fúngica y prevenir las exacerbaciones. Pero el número relativamente pequeño de agentes antifúngicos y principalmente sus efectos adversos/ interacciones y falta de evidencia científica de estas infecciones pretrasplante, limita las opciones de tratamiento disponibles actualmente. Además, faltan estudios de intervención prospectiva. En una revisión Cochrane publicada recientemente, no se han encontrado ensayos controlados aleatorizados que evalúen el uso de terapias antifúngicas para el tratamiento de ABPA en pacientes con FQ.¹²⁴

Para las infecciones por *Aspergillus*, especialmente en infecciones invasivas, el voriconazol es el agente antifúngico de elección objetivándose un beneficio significativo de la mortalidad, que se mantiene en múltiples estudios retrospectivos de la vida real.^{125,126} Hasta ahora, no se han alcanzado recomendaciones consensuadas para el tratamiento de infecciones por *Aspergillus* específicas para la FQ pretrasplante pulmonar. Por lo tanto, las infecciones por *Aspergillus* en la FQ se adjuntan a las pautas mencionadas anteriormente con voriconazol como terapia de primera línea. Además del voriconazol, la terapia de las infecciones por *Aspergillus* con posaconazol también se encuentra recomendada, ya que es segura y efectiva, incluso en pacientes gravemente enfermos. En 67 pacientes sin FQ que recibieron terapia con posaconazol durante al menos 6 meses, se observó una respuesta en 41 pacientes; 6 pacientes fallecieron, 9 tuvieron un evento adverso y 11 mostraron deterioro clínico y/o radiológico. Por lo tanto, a los 6 meses, el tratamiento con posaconazol fue exitoso para 41 (61%) de 67 pacientes y fracasó para 26 (39%) de 67. Se observó una mejoría general a los 6 meses en 9 pacientes (13%). Hubo 41 pacientes evaluables a los 12 meses, de los cuales 2 habían recibido terapia primaria con posaconazol. Diecinueve de estos pacientes respondieron a la terapia, 7 murieron, 9 tuvieron un evento adverso y 6 mostraron deterioro clínico y / o radiológico. Por lo tanto, a los 12 meses, el tratamiento con posaconazol fue exitoso para 19 (46%) de 41 y fracasó para 22 (54%) de 41, respectivamente. Se observó una mejoría general a los 12 meses en 6 pacientes (15%). Los 7 pacientes que murieron en los primeros 12 meses de terapia con posaconazol finalmente sucumbieron a insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía. No hubo casos de hemoptisis masiva o causas no respiratorias de muerte.¹²⁷

Recientemente se ha debatido mucho sobre la resistencia a los azoles por diferentes especies de *Aspergillus fumigatus*.¹²⁸ El fenotipo de resistencia está asociado con mutaciones clave en el gen *cyp51A*, incluidos los mecanismos de resistencia TR34/ L98H, TR53 y TR46/

Y121F/T289A. La detección temprana de la resistencia es de suma importancia. Por lo tanto, en el caso de resistencia a azol, se debe evitar su uso en monoterapia. La anfotericina B liposómica o una combinación de voriconazol y una equinocandina se recomienda para la aspergilosis resistente a los azoles también en pacientes con FQ. La resistencia a los azoles podría surgir como un nuevo desafío terapéutico que en parte se atribuye al uso generalizado de fungicidas a base de azoles, lo que aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento antifúngico en pacientes con FQ.

En un estudio de Burgel et al.,¹²⁹ se aisló *A. fumigatus* del esputo de 131 pacientes adultos con FQ de 249 (52,6%). En esta cohorte, 47 de los 131 (35,9%) habían recibido tratamiento previo con itraconazol. Curiosamente, la susceptibilidad reducida de *A. fumigatus* al itraconazol (CMI > 2 mg / litro) se confirmó en 6 sujetos (4,6%). Otro problema importante con respecto al riesgo de aspergilosis surge después del trasplante de pulmón. Como la FQ es una de las indicaciones más comunes para el trasplante de pulmón, los factores de riesgo para un peor resultado después del trasplante son cruciales.¹³⁰ En este contexto, *Aspergillus spp.* juega un papel importante. La colonización previa al trasplante de *Aspergillus* es un factor de riesgo para el desarrollo de infección posterior al trasplante. En un estudio que evaluó el riesgo de colonización previa al trasplante con *Aspergillus spp.*, 93 pacientes con FQ se sometieron a un trasplante de pulmón. El 70% (65/93) de los pacientes tenían colonización previa al trasplante de *Aspergillus*. 36 pacientes tuvieron un cultivo intraoperatorio positivo de *Aspergillus* en el LBA del pulmón nativo. En general, el 22,5% (20/93) de los pacientes trasplantados con FQ desarrollaron aspergilosis invasiva. La mediana del tiempo hasta la aspergilosis fue de 42 días después del trasplante. El cultivo positivo intraoperatorio de *Aspergillus* (OR 4,36, IC 95% 1,35-14,05, P = 0,01) y el tratamiento para el rechazo celular agudo dentro de los 90 días posteriores al trasplante (OR 3,53, IC 95% 1,03-12,15, P = 0,05) fueron independientes de los factores de riesgo de aspergilosis. La profilaxis antifúngica se administró al 61% (57/93). La tasa de mortalidad a un año fue del 16% (15/93). Pero curiosamente, la aspergilosis invasiva no se asoció con un mayor riesgo de muerte (OR 2,10, IC 95% 0,62-7,06, P = 0,23).¹³¹

En el estudio de Guarro en 2016,¹³² se evaluaron las interacciones in vitro de anfotericina B (AmB), voriconazol (VRC) y anidulafungina (AFG) en combinaciones dobles y triples contra cuatro especies de hongos multirresistentes (*Fusarium solani*, *Lomentospora prolificans*, *Scopulariopsis brevicaulis* y *Scopulariopsis brumptii*). En general, AmB combinado con AFG fue el más sinérgico, especialmente contra *F. solani* (7/8; 87,5%) cuando se usaron bajas concentraciones de AmB, es decir, 0,125–0,5 µg / mL. La combinación menos activa fue AmB + VRC, con el menor porcentaje de sinergia contra *S. brevicaulis* (2/11; 18,2%) y, en

general, se necesitaban altas concentraciones de ambos antifúngicos para lograr la sinergia. La combinación triple también fue altamente sinérgica contra *F. solani* y *S. brevicaulis*, especialmente cuando se usaron las concentraciones más bajas de AmB, lo que sugiere que el uso de terapias combinadas reduciría la toxicidad de la terapia. La combinación triple fue más efectiva que las combinaciones dobles en algunos casos, pero no contra todas las cepas, lo que sugiere que la administración de tres fármacos no siempre es útil en el tratamiento de infecciones causadas por hongos multirresistentes.

Candida spp.

En un estudio alemán reciente, alrededor del 75% de los pacientes con FQ fueron colonizados por levaduras, principalmente *Candida albicans* (38%), *Candida dubliniensis* (12%), *Candida glabrata* (9%), *Candida parapsilosis* (3%), *Candida lusitanae* (2%) y *Candida krusei* (1%).¹³³ Estos resultados son similares a otros estudios publicados sobre colonización fúngica en el tracto respiratorio en la FQ.^{134,135} Ya a finales de los 90, los datos de registro de 7010 pacientes con FQ mostraron la asociación de *Candida spp.* y FEV₁ bajo.¹³⁶ En cuanto a la patogenicidad de *Candida spp.* en la FQ, *Candida spp.* puede causar infecciones localizadas y sistémicas e inducir aftas orales y genitales, infecciones relacionadas con dispositivos de acceso vascular y complicaciones posteriores al trasplante.¹³⁷ El potencial de *Candida spp.* para producir disminución de la función pulmonar se demostró en tres estudios diferentes en pacientes con FQ.^{129,131,138} Por lo tanto, la terapia de *Candida spp.* tiene que ser considerada de manera individualizada. En el caso de infección pulmonar altamente probable debida a *Candida spp.* la identificación adecuada de *Candida spp.* como agente infectante es crucial para la elección de la terapia antimicótica, porque existen tipos de *Candida spp.* resistentes a fluconazol.¹³⁹ En las infecciones por *Candida albicans*, se recomienda comenzar la terapia con un azol, preferiblemente con fluconazol y modificar el tratamiento de acuerdo con ello. A diferencia de *C. albicans*, en el tratamiento de *C. glabrata* y *C. tropicalis* el fluconazol no es la terapia de elección, pero las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina, anidulafungina, micafungina) son los fármacos más prometedores para las infecciones por *C. glabrata* y *C. tropicalis*. La anfotericina B también es útil para las infecciones por *Candida*, pero tiene la desventaja de la nefrotoxicidad, la hipokalemia y los efectos secundarios agudos relacionados con su perfusión.¹¹⁹

Scedosporium apiospermum y Lomentospora prolificans

Los hongos del complejo *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* (*Sac-Lp*), recientemente renombrados este último como *Lomentospora prolificans*¹⁴⁰ son los

segundos patógenos de hongos colonizadores, alergénicos o invasivos más frecuentes en pacientes con FQ.¹⁴¹ Las tasas de prevalencia de pacientes con FQ varían de 3,4% a 17,4%.^{142,143,144}

Recientemente un estudio prospectivo y multicéntrico sobre la prevalencia de *Sac-Lp* en FQ reveló una prevalencia media de 3,1% con un rango de 0,0 a 10,5%. En este estudio, todos los centros participantes utilizaron un medio selectivo para el aislamiento de *Sac-Lp* en 11600 muestras respiratorias de 2346 pacientes con FQ. La terapia de *Sac-Lp* puede ser muy desafiante ya que se sabe que estos hongos son altamente resistentes a los medicamentos antimicóticos.¹⁴⁸ Con respecto a la terapia antifúngica de *Sac-Lp*, las guías europeas recomiendan voriconazol/triazoles como tratamiento de primera línea junto con el desbridamiento quirúrgico cuando sea posible.¹⁴⁵ Aunque se han observado resultados favorables siguiendo estas recomendaciones, el resultado se mantuvo pobre con tasas de mortalidad > 65% y alrededor del 100% cuando se produce afectación o diseminación al SNC.¹⁴⁶ En pacientes no trasplantados con FQ, la situación generalmente no es comparable a la de los pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes con FQ generalmente presentan un inicio subagudo con un deterioro más lento de la de función pulmonar. Además, el cuadro clínico se caracteriza por un aumento de los síntomas respiratorios, así como por la ausencia de mejoría con tratamiento antibiótico de acuerdo con sus colonizaciones crónicas.

Se recomienda la terapia antifúngica sistémica, generalmente biterapia.

Recientemente, en un estudio multicéntrico alemán, se pudo demostrar que la combinación de medicamentos antifúngicos es superior a la monoterapia en 31 pacientes.¹⁴⁷ Por lo tanto, se recomienda como tratamiento antifúngico para infecciones debidas a hongos pertenecientes al complejo de especies de *S. apiospermum* un azol oral (voriconazol/posaconazol/ isavuconazol), una equinocandina intravenosa (caspofungina o micafungina) más un antifúngico inhalado (anfotericina B/azol).¹⁴⁸

4.2. FIBROSIS QUÍSTICA Y HONGOS FILAMENTOSOS

La existencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (y ocasionalmente otras micosis broncopulmonares alérgicas) han sido reconocidas en la FQ durante más de medio siglo; sin embargo, se desconoce si la presencia de hongos en el tracto respiratorio sin evidencia de alergia o lesiones invasivas en pared bronquial o pulmones, representan un papel perjudicial para el paciente.

El aislamiento de mohos en un esputo de un paciente con FQ plantea siempre el dilema si hay o no que tratar. Habitualmente se trata siempre la infección bacteriana, se

descarta fenómeno alérgico por el hongo y finalmente se trata si el paciente no evoluciona favorablemente o tiene baja la función pulmonar.

Un moho en una muestra respiratoria siempre supone una disyuntiva.

4.3. FACTORES DE RIESGO

La literatura existente destaca una serie de factores de riesgo asociados con la identificación de especies fúngicas en muestras de FQ.

En un estudio de cohorte retrospectivo de 10 años en un centro de Pediatría y pacientes adultos con FQ en Estados Unidos, se evaluó los factores de riesgo para el aislamiento de hongos en cultivos respiratorios.¹⁴⁹ Se objetivó una prevalencia de un 41,3% para *A. fumigatus*. Una función pulmonar disminuida fue un factor de riesgo relevante para la identificación de hongos filamentosos. Por cada caída del 10% del FEV₁ por debajo del 100% previsto, las probabilidades de identificar hongos filamentosos fueron aumentando en un 5%. Este hallazgo es respaldado por otros estudios que muestran la asociación entre *A. fumigatus* y FEV₁% más bajo del predicho.¹⁵⁰

El uso de antibióticos orales de manera crónica y antibióticos inhalados se asocia con el aislamiento de hongos en muestras de esputo.¹⁵¹ La terapia crónica con azitromicina puede estar asociada con mayor riesgo de aislamiento de *Aspergillus*.

Varios estudios clínicos han investigado la relación entre *Pseudomonas* y *Aspergillus* con diferentes hallazgos. En un estudio de cohorte retrospectivo de niños con FQ se examinó la relación entre *A. fumigatus* y *P. aeruginosa* con el deterioro de la función pulmonar, y se objetivó una asociación cuando la función pulmonar era baja.¹⁵² En contraste, en un estudio de cohorte retrospectivo de niños y adultos con FQ con colonización por *A. fumigatus* no se encontraron diferencias significativas en la función pulmonar en pacientes con *P. aeruginosa* crónica concurrente.¹⁵³

La asociación de corticosteroides inhalados y edad avanzada con el aislamiento fúngico no está tan claramente definida, existen estudios que muestran que ambos disminuyeron y aumentaron las tasas de aislamiento fúngico reciente. Este estudio también sugiere que la raza blanca y la insuficiencia pancreática están asociadas con el riesgo de aislamiento persistente de *Aspergillus*.¹⁵⁴

4.4. INTERACCIONES HUÉSPED-PATÓGENO

Las interacciones huésped-patógeno entre la inmunidad innata y adaptativa del pulmón con FQ y las especies fúngicas son complejas.

La patogenicidad y los factores de virulencia de *A. fumigatus* son los mejores descritos.

En la revisión de Kwon-Chung y Sugi¹⁵⁵ explican por qué esta especie es una de las más comúnmente aisladas. *A. fumigatus* prospera a la temperatura corporal, pero también puede tolerar grandes variaciones de temperatura y está equipado con metabolitos secundarios y bombas de eflujo que actúan como mecanismo de defensa adaptativa. Debido a su hidrofobicidad, las conidias son particularmente fáciles de dispersar. Una vez dispersado, el pequeño tamaño de las esporas (2 a 3 μm) les permite llegar fácilmente a la parte inferior del tracto respiratorio. *A. fumigatus* tiene varios mecanismos que permiten la adaptación ambiental y su evasión en el sistema inmunológico comprometido del huésped. Por ejemplo, tanto *Aspergillus* como *Scedosporium spp.* tienen mecanismos antioxidantes para defenderse de las especies de oxígeno y nitrógeno reactivos producidas por células fagocíticas.¹⁵⁶

Las vías respiratorias con FQ pueden ser particularmente susceptibles a la supervivencia de esporas de hongos inhaladas. La disfunción del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) conduce a una reducción de la secreción de cloruro y bicarbonato que altera las propiedades de la mucosidad de las vías respiratorias y conduce a una disminución del pH del líquido de la superficie de las vías respiratorias, lo que a su vez dificulta la actividad antimicrobiana endógena. Estas propiedades conducen a la ineficacia transporte del mucociliar, y proporciona un entorno favorable para la inflamación e infección.¹⁵⁷ Además, la investigación sugiere que CFTR es un componente clave en dirigir la respuesta celular epitelial a *A. fumigatus*.¹⁵⁸ En presencia de una mutación CFTR, *A. fumigatus* puede conducir a una mayor respuesta inflamatoria.

La investigación de las interacciones entre bacterias patógenas y los hongos en las vías respiratorias de la FQ es un tema de interés, particularmente con respecto a la relación entre *Pseudomonas* y *Aspergillus*. Un trabajo in vitro sugiere la inhibición competitiva de la formación de biofilm del *A. fumigatus* por pequeñas moléculas generadas por *P. aeruginosa*.¹⁵⁹

Sin embargo, el grado de inhibición visto in vitro parece ser dependiendo de la fuente, el fenotipo y las condiciones de crecimiento de la *P. aeruginosa*¹⁶⁰. Las interacciones de *P. aeruginosa* con hongos no se limitan a *Aspergillus*, existen estudios que también muestran inhibición de *Scedosporium* y *Lomentospora spp.* e inhibición del desarrollo del biofilm de la *Candida spp.*¹⁶¹ Este trabajo suscita consideración para una mayor investigación para

comprender cómo las terapias antibacterianas alteran el medio microbiológico y pueden favorecer la colonización e infección por hongos.¹⁶²

Estudios que examinan la respuesta inmune de los pacientes con FQ a los hongos ofrecen una visión más profunda para comprender la amplia gama de fenotipos clínicos observados. La IL-10 parece jugar un papel en la infección y la inflamación en el pulmón FQ.

Los polimorfismos genéticos que alteran la producción de IL-10 pueden estar relacionados con la colonización de *A. fumigatus*.¹⁶³ Recientemente se han utilizado anticuerpos séricos específicos de hongos para diferenciar la sensibilización fúngica de la infección.¹⁶⁴

A pesar de los avances, todavía queda pendiente el desarrollo y la validación de biomarcadores que puedan guiar y controlar las intervenciones terapéuticas basándose en esta comprensión cada vez mayor de la virulencia fúngica y de las interacciones huésped-patógeno.

4.5. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Una vez que el hongo es aislado en una muestra respiratoria, la siguiente pregunta es si estos microbios son contaminantes, aislamientos transitorios, colonizadores o patógenos. La presencia de bacterias presenta un papel protector o perjudicial, según diferentes resultados clínicos, y esto ha influido en el conocimiento sobre el aislamiento de hongos.¹⁶⁵

Se han propuesto diversas definiciones de colonización e infección por *Aspergillus*, aunque no existen definiciones estandarizadas.

Influenciado por los criterios de Leeds para caracterizar la infección crónica por *P. aeruginosa*, los autores han sugerido su aislamiento en un 50% o más de muestras de esputo durante 6–12 meses, o, dos o más aislamientos en 1 año, debe ser lo mínimo aceptable para hacer cualquier diagnóstico.¹⁶⁶

La situación más complicada es diferenciar colonización versus infección.

Varios estudios han descrito pacientes con FQ con colonización por *Aspergillus*, intentando responder a la pregunta de si un patrón de colonización conlleva morbilidad y conduce a un empeoramiento de la función, o si en cambio, es la infección la que conlleva estos problemas, pero son inconsistentes, ya que revelan que no hay diferencia en la función pulmonar, mientras que en otros se objetiva una disminución en la función pulmonar.¹⁶⁷

La literatura sobre *Candida spp.* es paralela a estos resultados variables. *C. albicans*, la especie aislada más común, generalmente se considera como no patogénica. Dicho esto, cuando se identifica como un colonizador de la vía aérea FQ, *C. albicans* se asocia con mayores

tasas de disminución en FEV₁ en algunos estudios;¹⁶⁸ mientras que en otro estudio la función pulmonar permanece preservada.¹⁶⁹

Un estudio de casos y controles de pacientes con FQ en Grecia comparó 20 pacientes con colonización crónica por *A. fumigatus* frente al grupo control de 60 pacientes, y se analizó la diferencia en FEV₁ entre los dos grupos en dos periodos de tiempo diferentes. Se comparó la función pulmonar entre ambos grupos en los 4 años anteriores al inicio de la colonización. El grupo con colonización por *A. fumigatus*, objetivaron un FEV₁ basal inferior estadísticamente significativo. Después, siguieron a los grupos durante un período de 7 años tras la colonización y se observó que el grupo colonizado tenía una función pulmonar significativamente más baja, lo que sugiere que la colonización con *A. fumigatus* también se asocia con una mayor rapidez en la disminución de la función pulmonar.

En el estudio prospectivo de McMahon publicado en 2012,¹⁷⁰ se comparó 16 pacientes con FQ colonizados por *Aspergillus spp.* con 16 pacientes con FQ no relacionados con *Aspergillus*, en relación a la función pulmonar y a la TCAR. Los autores no observaron diferencias en la función pulmonar, sin embargo, encontraron un patrón en mosaico de mayor severidad en TCAR de pacientes colonizados, sugestivo de atrapamiento aéreo, lo que los lleva a plantear que la infección por *Aspergillus* puede conducir a lesión del parénquima pulmonar subclínico, y por lo tanto puede llevarnos a considerar la terapia de erradicación.

En conclusión, parece que puede existir la colonización sin evidencia de la disminución de la función pulmonar, sin embargo, en otros contextos la colonización puede progresar a una disminución funcional estadísticamente significativa.

También se ha estudiado la distinción patológica entre colonización e infección de enfermedad micótica pulmonar en la FQ. Se realizó una revisión de las autopsias de 63 pacientes con FQ desde 1982 a 1987 en los Estados Unidos (Ohio) y se identificaron hongos en 14 de ellos.¹⁷¹ Las especies de hongos aisladas incluyeron: *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* e *Histoplasma capsulatum*. Estos 14 pacientes fueron divididos en tres grupos: cinco con colonización fúngica, cinco con infección localizada y cuatro con enfermedad fúngica diseminada. La descripción histológica del grupo de colonización incluía hifas dentro de los macrófagos alveolares y hongos en la vía aérea o exudados en región alveolar. La infección micótica se describió como hongos asociados con inflamación de la mucosa, ya sea en una distribución focal, consistente con bronquitis o bronquiolitis, o más ampliamente distribuida, consistente con enfermedad invasiva. Los autores notaron la dificultad de traducir estos hallazgos histológicos a la atención clínica, por lo que recomendaron que fueran los hallazgos clínicos los criterios diagnósticos para la infección.

En Reino Unido, se realizó un estudio de cohorte prospectivo de 2 años de duración en adultos con FQ para caracterizar y clasificar aún más el espectro de la aspergilosis en FQ utilizando varios biomarcadores.¹⁷² Los autores combinaron en tiempo real PCR cuantitativa (RT-PCR) para ADN de *Aspergillus* y galactomanano (GM) de esputo con pruebas serológicas, que incluyeron IgE total (tIGE), IgE específica de *A. fumigatus* (sIGE) e IgG específica de *A. fumigatus* (SIG). Sobre la base de estas pruebas de diagnóstico, dividieron a los pacientes en cuatro grupos: no enfermos, ABPA, *Aspergillus* sensibilizados y bronquitis por *Aspergillus*. De los 130 pacientes que no habían recibido triazol, el 30% eran descritos como bronquitis por *Aspergillus*. Pacientes con bronquitis por *Aspergillus* tenían niveles elevados de ADN de *Aspergillus*, GM y sIgG; y valores ausentes o bajos para tIgE y sIgE. Por lo tanto, la adición de RT-PCR, GM y sIgG según los criterios diagnósticos iniciales para la bronquitis por *Aspergillus* puede permitir una mejor discriminación entre la colonización de *Aspergillus* e infección. Dicho esto, en la práctica clínica actual el procesamiento del esputo limita la aplicación de pruebas de GM y RT-PCR, dejando a sIgG como el candidato más prometedor para una evaluación multicéntrica.

Un estudio reciente prospectivo de un solo centro en Alemania¹⁷³ combinó criterios clínicos, microbiológicos e inmunológicos para la bronquitis por *Aspergillus*, descritos en el estudio anterior, y aplicó esto a una cohorte de 22 pacientes con FQ. Dos pacientes (9%) cumplieron los criterios para bronquitis por *Aspergillus* basada en estas definiciones. Ningún paciente tenía nuevos infiltrados pulmonares en imágenes radiológicas torácicas.

Además de la bronquitis, la enfermedad fúngica invasiva sigue siendo un desafío diagnóstico y terapéutico en la FQ. Una reseña reciente¹⁷⁴ señaló que, en ausencia de criterios de consenso, los criterios empíricos para definir una infección micótica pulmonar invasiva "altamente probable" incluye:

1. Aumento de la producción de esputo.
2. Aislamiento múltiple de la misma especie fúngica del esputo o LBA (en al menos dos muestras positivas para cultivo en 6 meses).
3. Infiltrado (s) pulmonar (es) en tomografía computarizada de tórax o radiografía.
4. Fracaso del tratamiento con terapia antibiótica (dos o más antibióticos, de 2 o más semanas de duración).
5. Disminución inexplicable de la función pulmonar.
6. Exclusión de nuevas / otras bacterias.
7. Exclusión de ABPA.

En general, el riesgo de enfermedad fúngica invasiva en la FQ es bajo, sin embargo, la población de trasplante de pulmón con FQ es particularmente vulnerable. La identificación de

factores de riesgo para aspergilosis pulmonar invasiva (API) en los receptores de trasplante pulmonar con FQ es esencial.

En un solo centro en Canadá se realizó un estudio retrospectivo de 93 pacientes con trasplante pulmonar por FQ. La colonización previa al trasplante de *Aspergillus* fue común, con un 70% de pacientes afectados.¹⁷⁵ El cultivo intraoperatorio de *Aspergillus* fue positivo en el 39% de los pacientes y el 22% de los pacientes desarrollaron API después del trasplante. El aislamiento intraoperatorio de *Aspergillus* se asoció a un riesgo cuádruple de API, señalando la importancia de las pruebas microbiológicas y el alto nivel de sospecha en este grupo de alto riesgo.

Es necesaria la unión de criterios microbiológicos, inmunológicos y clínicos para todo el espectro de la enfermedad pulmonar por hongos en FQ.

En la tabla siguiente (tabla 6), se proponen una serie de criterios para el diagnóstico diferencial entre colonización e infección.¹⁷⁶

Tabla 6. Criterios para diferenciar colonización de infección.

CRITERIO	COLONIZACIÓN	INFECCIÓN
CRITERIOS MAYORES		
Microbiología	Mínimo de 2 cultivos en 12 meses y $\geq 50\%$ en 1 año.	
Sintomatología	Ninguna.	Nuevos signos y síntomas y/o empeoramiento de la función pulmonar.
Excluir alergia fúngica	No hay evidencia de sensibilización fúngica o ABPA.	
Nuevos patógenos bacterianos	Pueden estar presentes.	Pueden estar presentes como comorbilidad.
Imagen radiológica de tórax	Sin cambios.	Nuevo infiltrado o engrosamiento de las vías respiratorias.
Respuesta a antibióticos	Mejoría.	Ninguna.
Respuesta a antifúngicos	Ninguna.	Mejoría.
CRITERIOS MENORES		
Serología (IgG específica fúngica)	Ac negativo o en nivel normal.	Ac elevado.
Galactomanano (en esputo o LBA)	Negativo.	Puede ser positivo.
Broncoscopia LBA Biopsia endobronquial Cepillado endobronquial Biopsia de mucosa Biopsia transbronquial	Hongos dentro de macrófagos alveolares o exudados en la vía aérea/alveolos.	Hongos dentro de macrófagos alveolares o exudados en la vía aérea/alveolos. Eritema mucoso y / o Ulceración. Invasión de la mucosa por hifas con inflamación aguda.

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico

En los últimos años se han hecho avances importantes en el manejo de la infección bacteriana en estos pacientes y se han conseguido muchas mejoras en el arsenal terapéutico frente a ellas; en cambio, se ha avanzado muy poco en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por mohos en los pacientes FQ. Aunque se ha demostrado que, en huéspedes inmunocompetentes, como es el caso de la FQ, los hongos pueden producir cambios inflamatorios y/o alérgicos, la realidad es que no se les presta mucha atención, y habitualmente no se aplica ninguna medida terapéutica si el paciente está estable o presenta pocas exacerbaciones pulmonares. De hecho, en algunos centros no se solicita de forma sistemática el análisis de hongos filamentosos en el esputo directo, e institucionalmente la sociedad europea de FQ (ECFS) solo recomienda una vez por año la búsqueda en esputo de los hongos.¹⁷⁷

En este estudio, con un seguimiento de hasta tres años, se analizará el impacto epidemiológico real, y cómo afecta su presencia en la evolución clínica de la enfermedad en las personas con FQ.

Se tratará de establecer perfiles de riesgo de pacientes colonizados por mohos. Se investigará si existe algún perfil de paciente que se beneficie de tratamiento antifúngico y de qué modalidad (antifúngicos por vía sistémica o inhalada). Se analizará también el impacto de las especies “a priori” más agresivas por el perfil de sensibilidades. De hecho, una de las justificaciones de este estudio es poder administrar un tratamiento antifúngico personalizado en función del perfil de riesgo. De esta forma se conseguiría un beneficio doble: para el paciente más efectivo y con menos iatrogenia, y de forma indirecta para el sistema sanitario con un uso más racionalizado de los antifúngicos.

Permitirá instaurar protocolos de identificación de los hongos y de los estudios de sensibilidad en las unidades de FQ. Sistemáticamente no se hacen en todos los centros cultivos específicos que identifiquen los mohos, ni PCR en caso de dificultad en la identificación del moho aislado. Esto último elevará la calidad de los servicios de Microbiología que colaboran con las unidades de FQ, permitiendo trabajar homogéneamente a todas las unidades.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1. HIPÓTESIS GENERAL

En los pacientes con FQ, el moco bronquial patológico es susceptible de infección no solo por bacterias, sino también por mohos. No todos estos mohos presentes en la vía aérea están bien identificados, y no todos pueden considerarse como simples colonizadores de la vía aérea, como se ha hecho hasta ahora.

Nuestra hipótesis es que la presencia de mohos en la vía aérea de pacientes con FQ conlleva un deterioro funcional respiratorio, comparado con aquellos pacientes no colonizados por mohos.

Para ello hay que identificar correctamente los mohos en el laboratorio, ver el grado de patogenicidad mediante su monitorización clínica y funcional y desarrollar protocolos terapéuticos sencillos.

6.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Investigar la asociación de los mohos presentes en las secreciones respiratorias de pacientes con FQ con parámetros clínicos y funcionales. Asimismo, la respuesta al tratamiento con antifúngicos en el manejo de la infección bronquial crónica por mohos.

6.2.1. Objetivos secundarios:

1. Identificar por cultivo convencional los mohos presentes en las secreciones respiratorias de pacientes FQ no trasplantados.
2. Relacionar el moho aislado y la alteración funcional respiratoria.
3. Analizar el impacto de los aislamientos concomitantes bacterias-mohos en el mismo paciente.
4. Evaluar la calidad de vida de los pacientes infectados por mohos.
5. Elaborar un perfil de riesgo que identifique a los pacientes con mayor probabilidad de deterioro funcional respiratorio (infecciones concomitantes, diabetes, hepatopatía, ABPA, etc.).

7. METODOLOGÍA

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio bicéntrico y descriptivo (se han analizado pacientes pertenecientes a las unidades de fibrosis quística del Hospital Universitario La Fe de Valencia y el Hospital La Princesa de Madrid), incluido en el proyecto aprobado por el CEIC del Hospital Universitario La Fe con número de registro 2011/0159.

Se analiza la evolución de los pacientes colonizados por mohos de forma crónica durante un periodo de 3 años, y no supone más exploraciones que las que se determinan habitualmente para el seguimiento de estos pacientes.

7.2. SUJETOS DE ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente a partir del 1 de abril de 2012.

De los 200 pacientes con FQ reclutados, se incorporaron al estudio 98 de ellos, 40 fueron pacientes estudio con infección crónica por mohos (con 3 o más aislamientos de moho por año), y 58 pacientes control (sin aislamientos de mohos durante el seguimiento).

De los 40 pacientes con presencia fúngica, 26 fueron tratados con terapia antifúngica crónica frente a 14 que no lo fueron.

7.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes estudio. Pacientes afectados de FQ (población mayor de 14 años), no trasplantados que presenten de forma crónica un hongo filamentosos (*Aspergillus*, *Scedosporium...*) en el cultivo de esputo u otras secreciones respiratorias. Este grupo a la vez se subdividió en:

- Pacientes estudio con tratamiento antifúngico crónico: el protocolo terapéutico consistió en anfotericina B lipídica inhalada crónica o azoles. La dosis de anfotericina B lipídica inhalada fue de 25 mg 3 veces por semana durante dos meses, seguido de la administración semanal durante 6 meses y posteriormente dos veces por mes durante todo el tiempo de seguimiento. La dosis del voriconazol fue de 200 mg cada 12 horas durante 3 meses cada año a lo largo de los 3 años de seguimiento; la dosis del posaconazol fue de 300 mg diarios tras una dosis de carga las primeras 24 horas de 300 mg cada 12 horas, durante 3 meses cada año a lo largo de los 3 años de seguimiento (Tabla 7).

La elección del tipo de terapia antifúngica fue a cargo del médico responsable del paciente y el criterio para su inicio fue la persistencia de deterioro clínico y/o funcional tras la administración del ciclo de antibioterapia intravenosa.

- Pacientes estudio sin tratamiento antifúngico

Pacientes control. Pacientes afectos de FQ (población mayor de 14 años), no trasplantados que no presenten aislamientos de mohos en el cultivo de esputo u otras secreciones respiratorias a lo largo de su seguimiento.

7.2.2. Criterios de exclusión

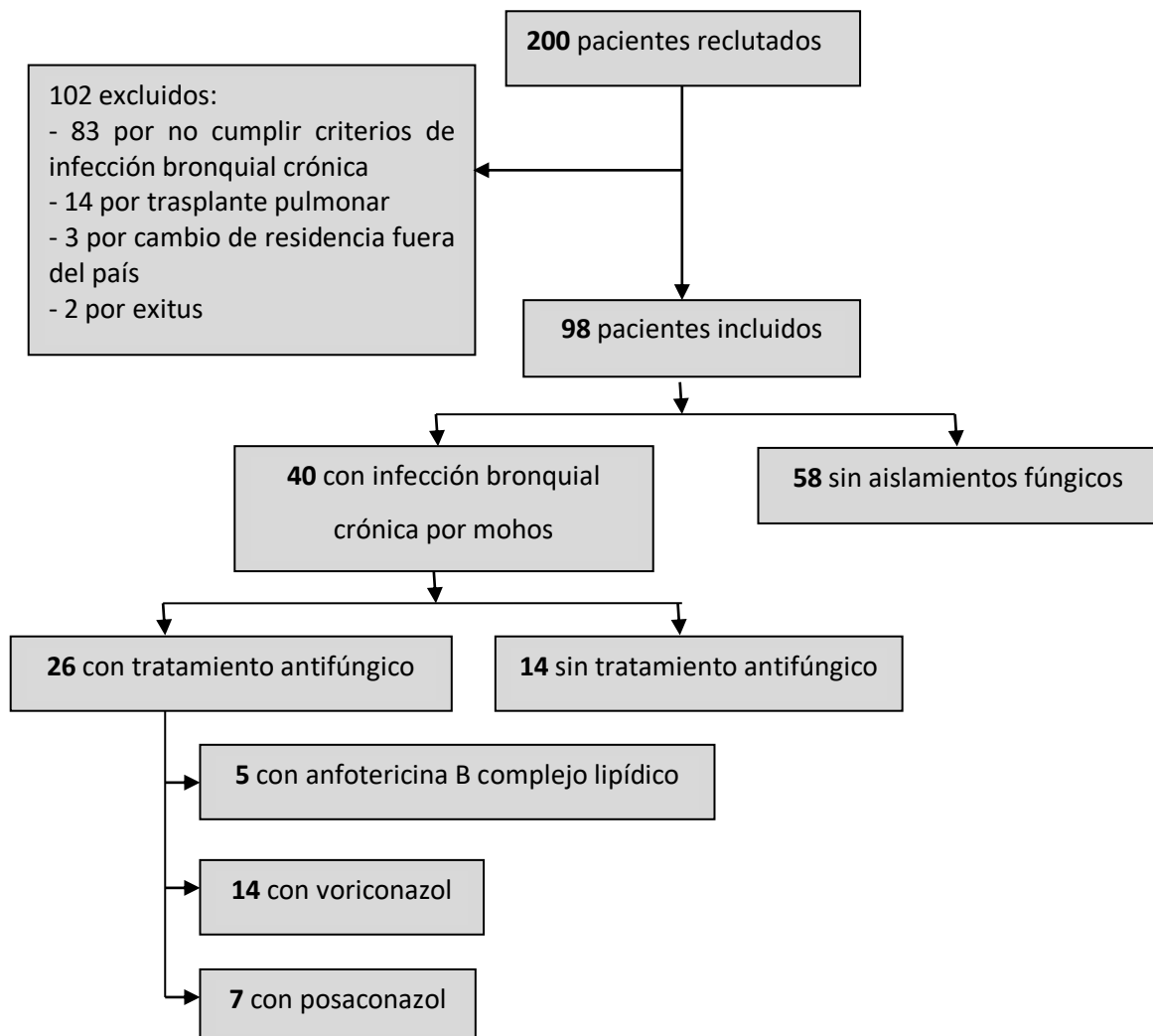
Pacientes en tratamiento con moduladores de CFTR.

Pacientes trasplantados de órganos sólidos.

Pacientes colonizados por mohos en los que no se obtuvieron las variables del estudio al menos dos veces por año durante los tres años de seguimiento.

A continuación, se detalla en el flujograma (imagen 2) el reclutamiento realizado.

Imagen 2. Flujograma del reclutamiento de pacientes



7.3. METODOLOGÍA. VARIABLES DE ESTUDIO

En pacientes incluidos en el estudio, se realizó un seguimiento de tres años, con la toma de cuatro muestras respiratorias por año que incluían la detección simultánea de mohos, *Candida spp.*, bacterias, Nocardia y micobacterias, análisis con hemograma, bioquímica y serología ABPA y pruebas de función pulmonar (espirometría).

En la primera consulta se les realizó el estudio genético para la detección de la mutación F508del en homocigosis.

7.4. VARIABLES A RECOGER EN CONSULTA DE INICIO (21 variables):

- Fecha nacimiento.
- Edad.
- Sexo.
- Talla.
- IMC.
- Fecha identificación moho por cultivo (género y especie).
- Aislamiento concomitante/colonización bronquial en el momento de la detección del moho (bacterias, micobacterias, levaduras, nocardia).
- Número de ciclos de antibiótico oral.
- Número de ingresos.
- Número de días de tratamiento intravenoso durante los ingresos.
- Nombre genérico de antibiótico suministrado.
- Tratamiento con Azitromicina.
- Tratamiento con Ibuprofeno.
- Hemoptisis (si/no).
- Neumotórax (si/no).
- Volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV₁).
- Capacidad vital forzada (FVC).
- Índice FEV₁/FVC.
- Criterios ABPA al inicio o desarrollados durante el seguimiento del paciente.
- Presencia de mutación F508del en homocigosis
- Cuestionario de calidad de vida CFQ-R (un subgrupo)

7.5. VARIABLES A RECOGER CADA 4 MESES (18 variables):

- Edad.
- Talla.
- IMC.
- Fecha identificación moho por cultivo (género y especie).
- Infección concomitante/colonización bronquial en el momento de la detección del moho (bacterias, micobacterias, levaduras, nocardia).
- Número de ciclos de antibiótico oral.
- Número de ingresos.
- Número de días de tratamiento intravenoso durante los ingresos.
- Nombre genérico de antibiótico suministrado.
- Tratamiento con Azitromicina.
- Tratamiento con Ibuprofeno.
- Hemoptisis (si/no).
- Neumotórax (si/no).
- Volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV₁).
- Capacidad vital forzada (FVC).
- Índice FEV₁/FVC.
- Criterios ABPA al inicio o desarrollados durante el seguimiento del paciente.
- Cuestionario de calidad de vida CFQ-R (un subgrupo)

7.6. CALIDAD DE VIDA

Además de las variables clínicas y microbiológicas, en un subgrupo del HU La Fe se analizó la calidad de vida de forma prospectiva mediante el cuestionario específico para FQ CFQ-R (cuestionario revisado para fibrosis quística)¹⁷⁸ que analiza diferentes dominios que evalúan aspectos de la actividad diaria y síntomas específicos de una persona con FQ.

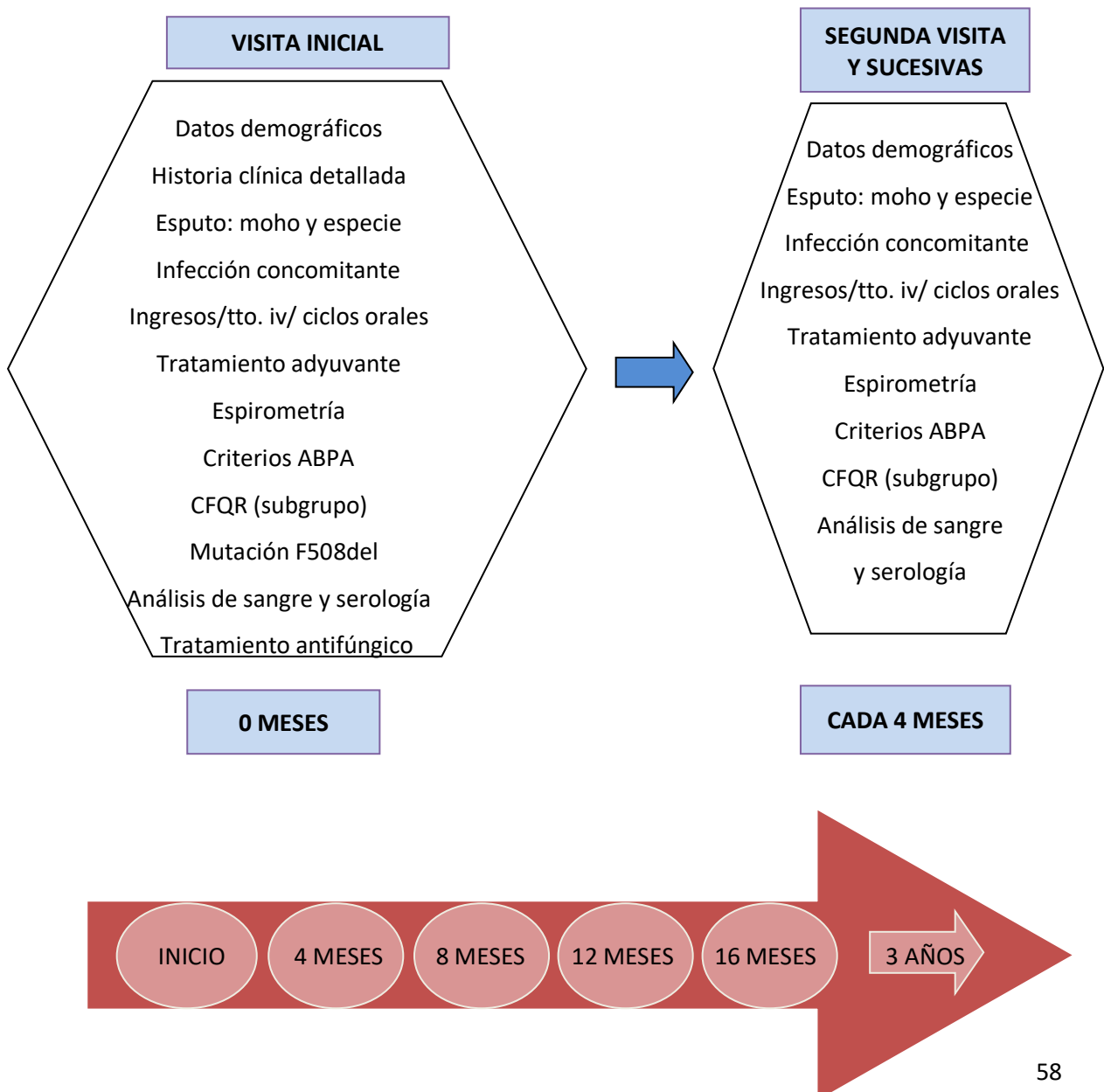
El CFQ-R se compone de 12 escalas que miden el funcionamiento durante las dos últimas semanas. De estas 12 escalas, 6 de ellas evalúan aspectos generales: capacidad física (8 ítems), limitaciones de rol (4 ítems), vitalidad (4 ítems), percepción de salud (3 ítems), estado emocional (5 ítems) y aislamiento social (6 ítems). Las otras 6 escalas evalúan aspectos específicos de la fibrosis quística: imagen corporal (3 ítems), problemas con la alimentación (3 ítems), carga del tratamiento (3 ítems), problemas de peso (1 ítem), síntomas respiratorios (7 ítems) y síntomas digestivos (3 ítems). Estas 12 escalas comprenden 50 puntos que valoran

aspectos generales de la calidad de vida relacionada con la salud. Se tarda escaso tiempo en rellenar el cuestionario. Las puntuaciones de cada dominio van de 0 a 100. Una mayor puntuación supone una mejor calidad de vida relacionada con la salud. El CFQ-R predice las exacerbaciones, se ha demostrado que hay una relación con la función pulmonar, con la evolución ponderal y con la mortalidad a corto plazo. Un estudio realizado en un único centro en Reino Unido demostró que un parámetro del CFQ-R, la capacidad física, era el mejor predictor de mortalidad en adultos.¹⁷⁹

Nuestro subgrupo estaba formado por 20 pacientes del grupo de estudio sin tratamiento antifúngico y 7 del grupo control.

Se expresa de forma esquemática la recogida de datos de los pacientes a estudio y su seguimiento en la imagen 3.

Imagen 3. Recogida de datos en visita inicial y sucesivas y línea de tiempo del seguimiento.



7.7. METODOLOGÍA. RECOGIDA DE MUESTRAS RESPIRATORIAS

Las muestras respiratorias (muestras de esputo directo) se tomaron de los pacientes afectados de FQ en fresco, en condiciones de esterilidad, y el procesado de éstas se efectuó de forma inmediata a la toma de muestra.

En el Servicio de Micología del HU La Fe se emplea el medio de cultivo Agar Sabouraud con cloramfenicol al 2% sólido y líquido para la siembra original y para su identificación. Los medios se incuban a 37°C.

La identificación de los hongos filamentosos se realiza mediante sus características macro y microscópicas.

Las levaduras se detectan en el medio CHROMagar® Candida y mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF de bioMérieux).

7.7.1. Protocolo terapéutico antifúngico

El protocolo que se muestra a continuación fue el utilizado como tratamiento en los pacientes colonizados de forma crónica por un moho.

Los pacientes colonizados que presentaron una evolución más tórpida o tras fracaso de otras profilaxis previas, fueron tratados con posaconazol como tratamiento de rescate.

El esquema terapéutico se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 7. Protocolo terapéutico antifúngico de la unidad de FQ del HU La Fe de Valencia

FÁRMACO ANTIFÚNGICO	DURACIÓN
Anfotericina complejo lipídico/ Abelcet inhalado® (ABCL) 50 mg	Una vez cada dos días durante dos semanas y después una vez por semana durante al menos 13 semanas
Anfotericina B liposomal inhalada® 25 mg	3 veces por semana durante dos meses, seguido de la administración semanal durante 6 meses y posteriormente dos veces por mes
Voriconazol 200-300 mg cada 12 horas	Durante 2-3 meses o más
Itraconazol 200-400 mg cada 12 horas	Durante 2-3 meses o más
Posaconazol 300 mg cada 12 horas el primer día, después 300 mg/día	Durante 2-3 meses o más

7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos de trabajo con las variables clínicas derivadas del diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, calidad de vida, así como las variables microbiológicas de las muestras derivadas de estos pacientes.

Los datos se resumieron por su media (DE) y mediana (IQR) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables categóricas. Con el fin de evaluar la evolución del FEV₁ y la FVC a lo largo del tiempo en pacientes con diferentes características (diabetes, hepatopatía, toma de azitromicina, administración de voriconazol, etc.) en comparación con controles, se realizaron modelos mixtos lineales bajo interacciones. Además, se exploró la evolución del cuestionario de calidad de vida FQ para cada grupo mediante el uso de modelos de regresión lineal mixta para cada dominio (vitalidad, limitación de rol, etc.).

Observaremos que en varias tablas aparece la variable “intercept”; se trata de un parámetro que se añade a los modelos estadísticos para poder realizarlos. Normalmente se interpreta como el valor estimado cuando todas las demás variables del modelo son 0 (variables cuantitativas) o categoría de referencia (variables cualitativas). Por lo que en muchos casos no tiene sentido y no es interpretable.

Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron utilizando el software R (versión 3.6.0) y el paquete R lmer (versión 1.1-23).

La consideración de significación estadística fue de $p < 0,001$

8. RESULTADOS

8.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Sobre un total de 200 pacientes, finalmente analizamos los datos de 98 pacientes con FQ. El periodo de inclusión se inició el 1 de abril de 2012 y todo sujeto incluido en el estudio se siguió prospectivamente a lo largo de 3 años. 40 de ellos fueron pacientes estudio/pacientes caso (con 3 o más aislamientos de moho en un año), 26 de ellos recibieron tratamiento antifúngico y 14 no; y 58 pacientes control (sin aislamientos de moho anuales). 8 de los pacientes estudio pertenecen al Hospital la Princesa de Madrid, el resto al Hospital Universitario La Fe de Valencia.

A continuación, se expone la tabla del estudio descriptivo (Tabla 8).

Tabla 8. Descripción de las variables descriptivas

Mediana \pm DE Mediana (%)		AISLAMIENTO REPETIDO DE HONGOS FILAMENTOSOS		
		SÍ (n=40)		NO (n=58)
		TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO		
		SÍ (n=26)	NO (n=14)	
Edad (años)		20,5 \pm 6,08	19 \pm 4,09	21,6 \pm 7,64
FEV ₁ (l)		1,79 \pm 0,48	2,99 \pm 1,06	3,01 \pm 1,18
FEV ₁ (%)		58,9 \pm 15,23	63,34 \pm 16,78	95,7 \pm 18,36
FVC (l)		2,87 \pm 0,78	3,95 \pm 1,39	4 \pm 1,56
FVC (%)		78,15 \pm 17,82	82,5 \pm 17,56	104,2 \pm 16,46
FEV ₁ /FVC		68,38 \pm 12,62	72,42 \pm 9,95	72,55 \pm 9,15
IMC (kg/m ²)		18,5 \pm 3,13	19 \pm 4,5	22 \pm 4,98
Sexo	Mujer	12 (46,15%)	10 (71,43%)	31 (53,45%)
MUTACIÓN F508del en homocigosis		7 (26,92%)	8 (57,14%)	20 (34,48%)
Complicaciones				
Aspergilosis broncopulmonar alérgica		3 (11,54%)	2 (14,29%)	0 (0%)
Hemoptisis		6 (23,08%)	5 (35,71%)	0 (0%)
Neumotórax		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Comorbilidades			
Hepatopatía	4 (15,38%)	6 (6,12%)	1 (1,72%)
Diabetes	5 (19,23%)	7 (7,14%)	0 (0%)
Fármacos antiinflamatorios			
Ibuprofeno	13 (50%)	9 (64,29%)	22 (38,6%)
Azitromicina	19 (73,08%)	14 (100%)	25 (43,1%)
Corticosteroides	En exacerbaciones	En exacerbaciones	En exacerbaciones
Tratamiento antimicrobiano			
Amikacina	4 (15,38%)	4 (28,57%)	1 (1,72%)
Piperazilina/Tazobactam	3 (11,54%)	1 (7,14%)	1 (1,72%)
Linezolid	7 (26,92%)	7 (50%)	6 (10,34%)
Aislamientos crónicos bacterianos			
<i>P. aeruginosa</i>	8 (30,77%)	14 (100%)	8 (14,04%)
<i>S. aureus</i>	10 (38,46%)	10 (71,43%)	31 (53,45%)
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (3,85%)	3 (11,54%)	0 (0%)

La terapia antimicrobiana se aplicó en caso de exacerbaciones respiratorias. Este tratamiento fue oral en caso de eventos leves/ moderados o intravenoso en caso de exacerbaciones graves.

Los fármacos empleados en los ciclos orales fueron: ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas o sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg cada 12 horas durante 14 días.

En los ciclos intravenosos, se utilizaron combinaciones de fármacos: betalactámico y aminoglucósido, como por ejemplo Piperacilina/tazobactam 4/0.5 g/8 horas, Ceftazidima 2 g/8h o Meropenem 2 g/8h en combinación con Amikacina 1 g/24 horas o Tobramicina 300 mg/24 horas (en función de los niveles plasmáticos) durante al menos 14 días. En algunos casos, se añadió Linezolid 600 mg/12 horas.

Referente al aislamiento de mohos en el grupo de estudio, el moho más frecuentemente aislado fue *Aspergillus*, en un total de 22 pacientes (55%). En la tabla 9 se representan las especies aisladas y la combinación con bacterias.

Tabla 9. Especies aisladas.

Género	Especie	n (%)
<i>Aspergillus</i> 22 (55%)	<i>A. fumigatus</i>	15 (37,5%)
	<i>A. flavus</i>	2 (5%)
	<i>A. niger</i>	2 (5%)
	<i>A. terreus</i>	3 (7,5%)
<i>Scedosporium-Lomentospora</i> 5 (12,5%)	<i>L. prolificans</i>	1 (2,5%)
	<i>S. apiospermum</i>	4 (10%)
Aislamiento de dos especies	<i>A. fumigatus</i> + <i>C. albicans</i>	7 (17,5%)
	<i>A. fumigatus</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1 (2,5%)
	<i>L. prolificans</i> + <i>C. albicans</i>	1 (2,5%)
	<i>A. fumigatus</i> + <i>S. apiospermum</i>	4 (10%)
Combinaciones hongo(s) + bacteria(s)	<i>A. fumigatus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	11 (27,5%)
	<i>A. fumigatus</i> + <i>S. aureus</i>	3 (7,5%)
	<i>A. fumigatus</i> + <i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	7 (17,5%)
	<i>A. fumigatus</i> + <i>C. parapsilosis</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	1 (2,5%)
	<i>A. fumigatus</i> + <i>S. apiospermum</i> + <i>S. aureus</i>	2 (5%)
	<i>A. flavus</i> + <i>S. aureus</i>	1 (2,5%)
	<i>A. niger</i> + <i>S. aureus</i>	2 (5%)
	<i>A. terreus</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3 (7,5%)
	<i>L. prolificans</i> + <i>C. albicans</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1 (2,5%)

En cuanto a la administración de antifúngicos, 26 pacientes del grupo con infección crónica por hongos filamentosos (65%) recibieron tratamiento antifúngico protocolizado de forma crónica durante los tres años de seguimiento. 5 de ellos (12,5%) recibieron anfotericina B complejo lipídico inhalada a lo largo de todo el tiempo de seguimiento, 14 (35%) voriconazol durante 3 meses al año los 3 años de seguimiento y 7 (17,5%) posaconazol 3 meses al año los 3

años de seguimiento; en el grupo control, ninguno de ellos recibió tratamiento antifúngico dado que no existía indicación para el mismo.

La elección del tipo de terapia antifúngica fue a cargo del médico responsable del paciente y el criterio para su inicio fue la persistencia de deterioro clínico y/o funcional tras la administración del ciclo de antibioterapia intravenosa en el grupo de estudio.

Se determinó la sensibilidad de las cepas al tratamiento antifúngico en el laboratorio de Microbiología del HU La Fe frente a: anidulafungina, micafungina, caspofungina, flucitosina, voriconazol, itraconazol, posaconazol, fluconazol y anfotericina B. La sensibilidad fue la siguiente para cada especie:

- *Aspergillus*:

Aspergillus fumigatus: todas las cepas fueron sensibles a anfotericina B y a azoles salvo a fluconazol (CMI >256 µg/ml). Una de ellas también fue sensible a equinocandinas (anidulafungina (CMI <0,015 µg/ml), micafungina (CMI <0,008 µg/ml) y caspofungina (CMI 0,015 µg/ml).

Aspergillus terreus: sensible a azoles salvo fluconazol y a anfotericina B. Una de ellas fue resistente a anfotericina B (CMI >8 µg/ml).

Aspergillus flavus: sensible a azoles salvo fluconazol y a anfotericina B.

Aspergillus niger: sensible a azoles salvo fluconazol y a anfotericina B.

- *Sac – Lp*: en este grupo hay mayor variedad. La mayoría de las cepas fueron sensibles a todos los azoles y a anfotericina B. 3 fueron sensibles a voriconazol y a anfotericina B, uno a voriconazol y posaconazol y uno a voriconazol e itraconazol.

- *Candida*: todas las cepas fueron sensibles a fluconazol.

Se realizó sistemáticamente la monitorización de las concentraciones plasmáticas de voriconazol. La media de las concentraciones plasmáticas de voriconazol fue de 3,1 mg/ml.

Para la valoración de la función hepática, se realizó análisis sanguíneo semestral a todos los pacientes, excepto a aquellos con tratamiento antifúngico que fue mensual, e incluía alanina aminotransferasa, aspartato de aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa y bilirrubina directa e indirecta. No se produjeron efectos adversos relevantes durante la administración del tratamiento, ni alteraciones importantes en la función hepática.

8.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Para el análisis estadístico, se utilizaron modelos de regresión, para determinar la relación entre variables dependientes respecto a las variables independientes.

Se evaluó el posible deterioro funcional respiratorio, mediante la medición del FEV₁ y FVC respecto al resto de variables estudiadas.

8.2.1. Tiempo de seguimiento

Se analizó la evolución del FEV₁ y FVC a lo largo del tiempo de seguimiento en el grupo con infección crónica con terapia antifúngica crónica (anfotericina B liposomal, voriconazol o posaconazol), el grupo con infección crónica fúngica sin tratamiento y en el grupo sin tratamiento; estos datos se detallan en la tabla 10.

Tabla 10. Variación del FEV₁ y FVC a lo largo del tiempo de seguimiento

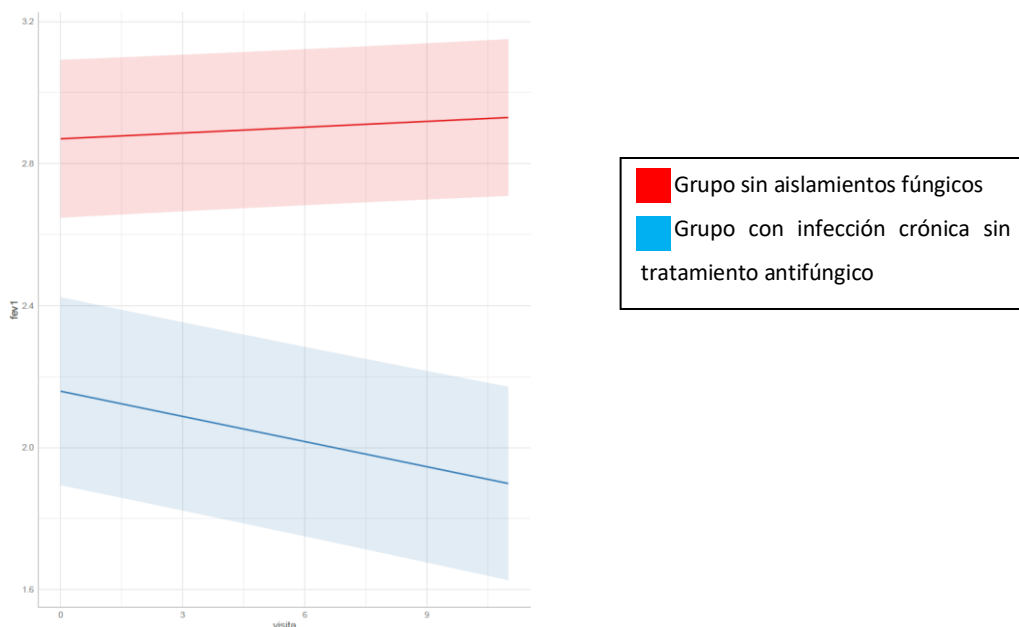
	Variación anual respecto a la media \pm DE	Límite de confianza al 95%		Valor de p
		Límite inferior	Límite superior	
Infección crónica fúngica con tratamiento antifúngico				
Anfotericina B liposomal				
FEV ₁	0,023 \pm 0,006	0,01	0,036	<0,001
FVC	0,014 \pm 0,008	-0,002	0,03	0,093
Voriconazol				
FEV ₁	0,024 \pm 0,005	0,015	0,033	<0,001
FVC	0,011 \pm 0,006	0	0,022	0,049
Posaconazol				
FEV ₁	0,009 \pm 0,006	-0,004	0,021	0,161
FVC	0,002 \pm 0,008	-0,014	0,017	0,816
Infección crónica fúngica sin tratamiento antifúngico				
FEV ₁	-0,029 \pm 0,003	-0,035	-0,023	<0,001
FVC	-0,017 \pm 0,004	-0,025	-0,009	<0,001
Sin aislamientos fúngicos				
FEV ₁	0,005 \pm 0,003	0	0,011	0,04
FVC	-0,001 \pm 0,003	-0,008	0,006	0,788

En cuanto a la evolución del FEV₁ a lo largo de las visitas en el grupo estudio con tratamiento antifúngico, observamos una mejoría en las 3 ramas de tratamiento, siendo estadísticamente significativa en el caso de la anfotericina B y voriconazol. En cambio, en el grupo estudio sin tratamiento antifúngico, se observa una caída de 0,029 litros a lo largo de su seguimiento, estadísticamente significativa. En el grupo control se produce una mejoría del FEV₁ de 0,005 litros no estadísticamente significativa.

Respecto a la FVC, los datos no son estadísticamente significativos salvo en el caso del grupo estudio sin tratamiento antifúngico, en el que se produce una caída de 0,0017 litros en cada visita.

Estos datos son representados en la figura 6.

Figura 6. Evolución del FEV₁ en el grupo sin aislamientos fúngicos respecto al grupo con presencia fúngica sin tratamiento antifúngico



8.2.2. Infecciones bacterianas concomitantes: tanto la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* como por *S. aureus* apenas afectaron en la evolución del FEV₁ y FVC, siendo no estadísticamente significativo, como podemos ver en la tabla 11.

Tabla 11. Evolución del FEV₁ respecto a las infecciones por *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

	Variación anual respecto a la media ±DE	Límite de confianza al 95%		Valor de p
		Límite inferior	Límite superior	
Presencia de <i>P. aeruginosa</i>				
FEV ₁	-0,03±0,022	-0,073	0,012	0,159
FVC	-0,022±0,028	-0,076	0,033	0,432
Presencia de <i>S. aureus</i>				
FEV ₁	-0,01±0,017	-0,043	0,024	0,573
FVC	-0,016±0,022	-0,058	0,027	0,469

8.2.3. Toma de azitromicina: observamos que la toma de azitromicina en el grupo control conlleva una mejoría de los parámetros funcionales no estadísticamente significativos; sin embargo, en el grupo con infección crónica fúngica que no recibió tratamiento antifúngico, se produce una caída no estadísticamente significativa (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de la evolución de los parámetros funcionales respecto a la toma de azitromicina.

	Variación anual respecto a la media ±DE	Límite de confianza al 95%		Valor de p
		Límite inferior	Límite superior	
Toma de azitromicina				
Infección crónica fúngica sin tratamiento antifúngico				
FEV ₁	-0,436±0,425	-1,258	0,385	0,307
FVC	-0,615±0,543	-1,664	0,437	0,261
Sin aislamiento antifúngicos				
FEV ₁	0,517±0,242	0,049	0,984	0,035
FVC	0,739±0,309	0,139	1,336	0,019
No toma de azitromicina				
Infección crónica fúngica sin tratamiento antifúngico				
FEV ₁	1,268±0,404	0,48	2,049	0,002
FVC	0,572±0,517	-0,43	1,571	0,27
Sin aislamiento antifúngicos				
FEV ₁	0,717±0,331	0,149	1,584	0,036
FVC	0,528±0,129	0,139	1,336	0,011

8.2.4. Comorbilidades y complicaciones:

- Diabetes: el diagnóstico de diabetes relacionado con la FQ fue más frecuente en el grupo con aislamiento fúngico. El FEV₁ en pacientes diabéticos es un poco más elevado siendo no estadísticamente significativo (Tabla 13)

Tabla 13. Análisis de la evolución del FEV₁ respecto a la diabetes.

Variables	Estimación	Error estándar	Limite de confianza al 95%		Valor de p
			Límite inferior	Límite superior	
Intercept	2,856	0,231	2,368	3,33	<0,001
FEV ₁ y diabetes	0,291	0,223	-0,142	0,727	0,202

- Hepatopatía: el diagnóstico de hepatopatía relacionada con la FQ fue más frecuente en el grupo con aislamiento fúngico.

Observamos diferencias significativas del FEV₁ en la visita inicial entre los que no presentan hepatopatía frente a los que sí en el grupo de estudio que no recibió tratamiento antifúngico (1,066 litros).

En el grupo control, aquellos con hepatopatía presentan una caída del FEV₁ no estadísticamente significativa; mientras que en el grupo de estudio, aquellos con hepatopatía presentan un aumento del FEV₁ no estadísticamente significativo

Tabla 14. Análisis de la evolución del FEV₁ respecto a la hepatopatía

Variables	Estimación	Error estándar	Limite de confianza al 95%		Valor de p
			Límite inferior	Límite superior	
Intercept	2,017	0,168	1,689	2,341	<0,001
FEV ₁ inicial en no hepatópatas en grupo de estudio sin tto.	1,066	0,29	0,496	1,626	<0,001
FEV ₁ en hepatópatas en el grupo control	-1,781	0,841	-3,404	-0,157	0,037
FEV ₁ en hepatópatas en el grupo de estudio sin tto.	2,165	0,891	0,444	3,885	0,017

- Hemoptisis: fue más frecuente en pacientes con presencia de aislamiento fúngico frente al grupo sin aislamiento fúngico.

8.2.5. Exacerbaciones

- Número de ciclos orales: el grupo con presencia fúngica tanto los que recibieron terapia antifúngica como no, recibió mayor número de ciclos orales, sin ser estadísticamente significativo.

- Número de ingresos: fue mayor y estadísticamente significativo en el grupo con infección crónica por mohos.

- Número de días de tratamiento intravenoso: el grupo con presencia fúngica recibió tratamiento intravenoso durante más días que el grupo sin aislamientos fúngicos estadísticamente significativo.

Los datos anteriores se representan en la tabla 13.

Tabla 13. Análisis de regresión entre el grupo con aislamiento repetido de hongos filamentosos con o sin tratamiento antifúngico frente al grupo sin aislamientos fúngicos

	Presencia hongos filamentosos con tratamiento antifúngico	Sin aislamientos fúngicos	p	Presencia hongos filamentosos sin tratamiento antifúngico	Sin aislamientos fúngicos	p
Nº ciclos orales	7 ± 5,84	4 ± 3,27	0,031	7 ± 3,35	4 ± 3,27	0,027
Nº ingresos	1 ± 2,3	0 ± 1,27	<0,001	3 ± 2,18	0 ± 1,27	<0,001
Nº días tto. iv	30 ± 49,53	0 ± 18,65		32 ± 29,16	0 ± 18,65	
Hepatopatía	4 (15,38%)	1 (1,72%)		6 (6,12%)	1 (1,72%)	
Diabetes	5 (19,23%)	0 (0%)		7 (7,14%)	0 (0%)	
Hemoptisis	6 (23,08%)	0 (0%)		7 (50%)	0 (0%)	

A modo resumen, hay que indicar que:

El porcentaje de caída del FEV₁ en los pacientes colonizados por moho que no recibieron tratamiento en nuestro estudio fue de 1,34% al año y de 0,52% de la FVC. En el grupo control, se produjo un aumento del FEV₁ de 0,18% al año y una caída del 0,027% de la FVC.

8.2.6. Calidad de vida: se comparó un subgrupo de 20 pacientes del grupo estudio sin tratamiento antifúngico frente a 7 del grupo control. A continuación, se exponen la tabla y figuras de los resultados para cada una de las variables estudiadas.

Tabla 14. Puntuaciones en el CFQ-R y su relación estadística entre el grupo con aislamiento repetido de hongos filamentosos que no recibió tratamiento y el grupo sin aislamientos de hongos.

	AISLAMIENTO REPETIDO DE HONGOS FILAMENTOSOS		p
	SÍ (n=20) SIN TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO	NO (n=7)	
Dominio "capacidad física"	68,937 ± 10,254	88,332 ± 8,825	<0,0001
Dominio "limitaciones de rol"	81,560 ± 7,889	98,001 ± 6,79	0,047
Dominio "vitalidad"	65,614 ± 8,929	71,291 ± 7,685	0,53
Dominio "percepción de salud"	63,106 ± 8,032	79,345 ± 6,913	0,053
Dominio "estado emocional"	81,910 ± 6,49	85,543 ± 5,586	<0,001
Dominio "aislamiento social"	68,697 ± 8,047	86,986 ± 6,926	0,031
Dominio "imagen corporal"	79,865 ± 6,552	95,686 ± 5,639	0,022
Dominio "problemas con la alimentación"	87,293 ± 9,258	86,345 ± 7,968	0,919
Dominio "carga del tratamiento"	51,338 ± 6,959	57,55 ± 5,99	0,38
Dominio "problemas de peso"	75,598 ± 12,083	86,813 ± 10,4	0,361
Dominio "síntomas respiratorios"	67,948 ± 5,448	68,387 ± 4,689	0,936
Dominio "síntomas digestivos"	80,862 ± 6,105	81,095 ± 5,255	0,97

Figura 7. Evolución del dominio “capacidad física” a lo largo de las visitas

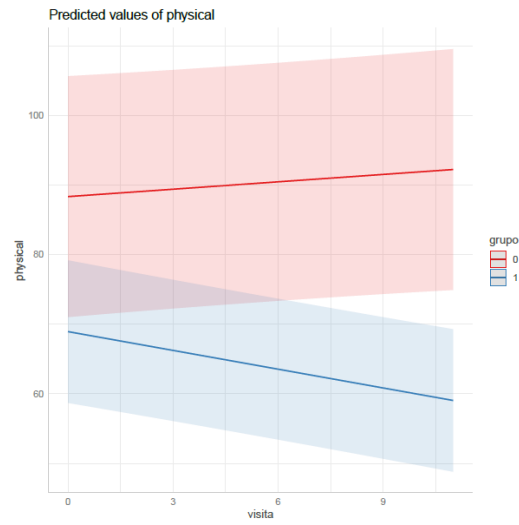


Figura 8. Evolución del dominio “limitaciones de rol” a lo largo de las visitas

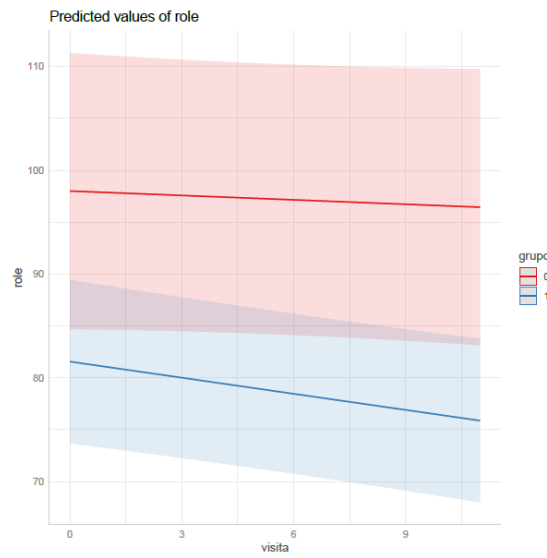


Figura 9. Evolución del dominio “vitalidad” a lo largo de las visitas

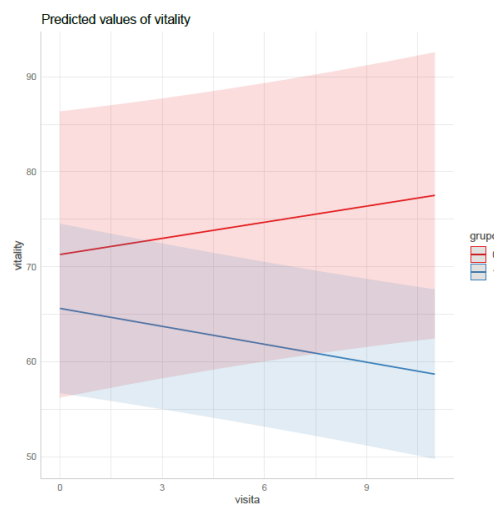


Figura 10. Evolución del dominio “percepción de salud” a lo largo de las visitas

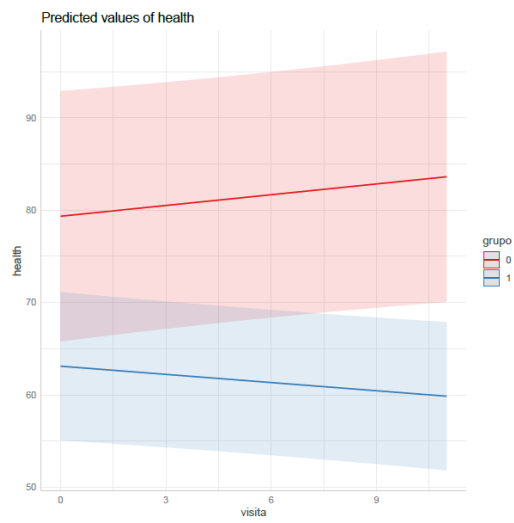


Figura 11. Evolución del dominio “estado emocional” a lo largo de las visitas

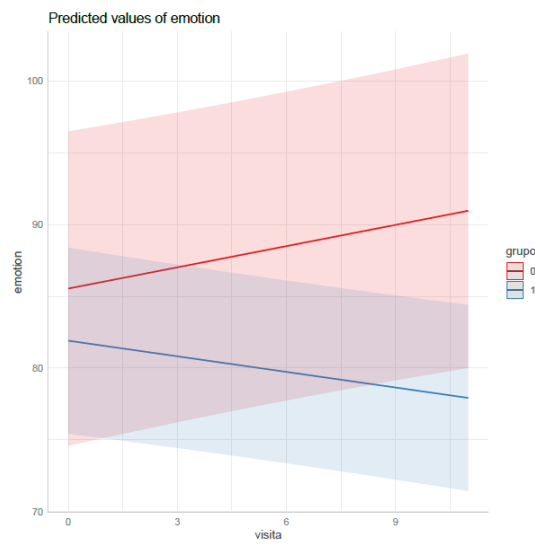


Figura 12. Evolución del dominio “aislamiento social” a lo largo de las visitas

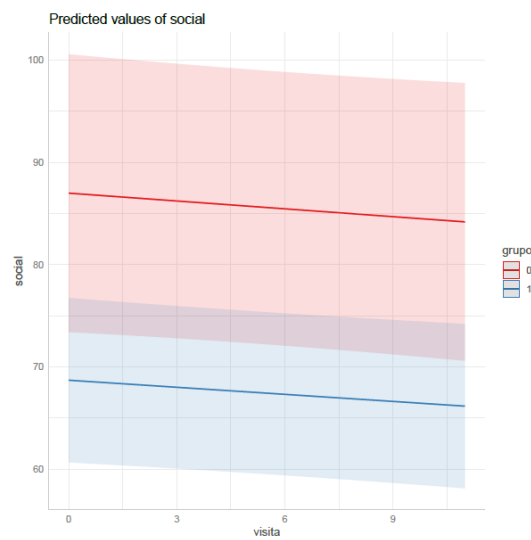


Figura 13. Evolución del dominio “imagen corporal” a lo largo de las visitas

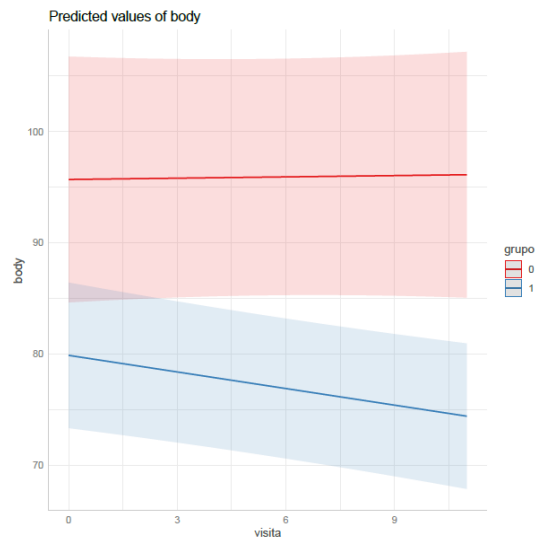


Figura 14. Evolución del dominio “problemas con la alimentación” a lo largo de las visitas

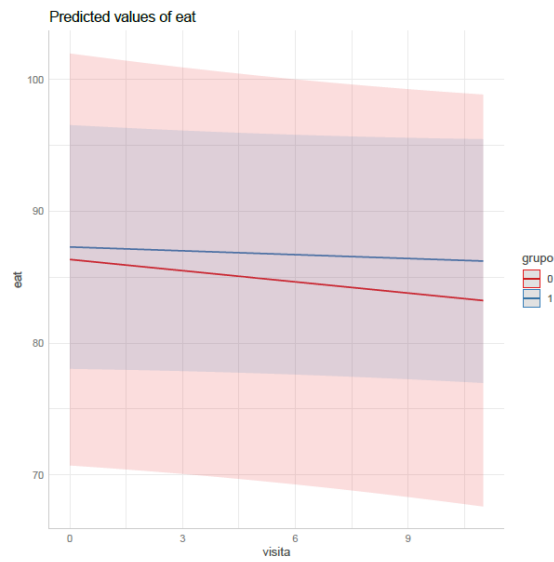


Figura 15. Evolución del dominio “carga del tratamiento” a lo largo de las visitas

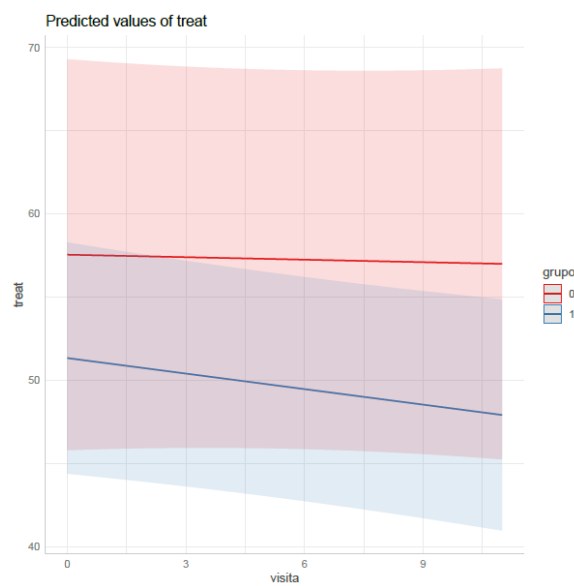


Figura 16. Evolución del dominio “problemas de peso” a lo largo de las visitas

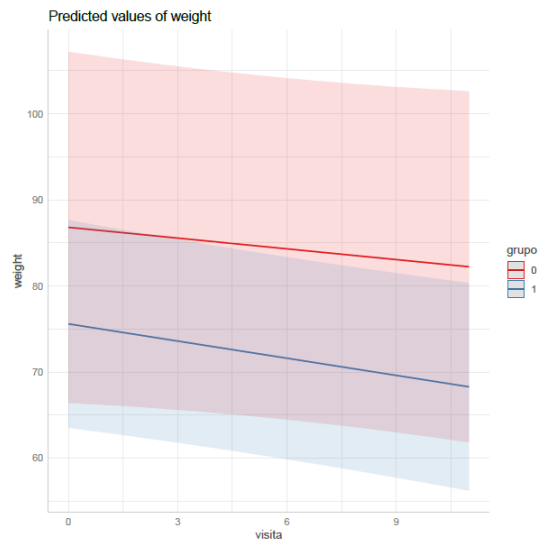


Figura 17. Evolución del dominio “síntomas respiratorios” a lo largo de las visitas

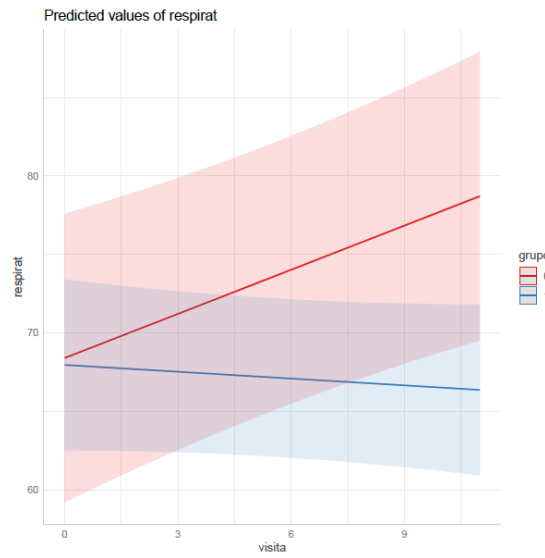
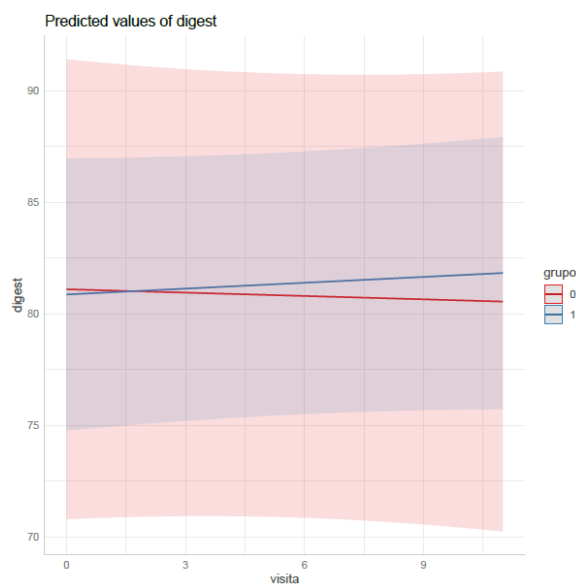


Figura 18. Evolución del dominio “síntomas digestivos” a lo largo de las visitas



9. DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados, se puede confirmar la hipótesis general que establece que la presencia de mohos en la vía aérea de pacientes con FQ conlleva un deterioro funcional respiratorio reflejado en la caída del FEV₁ y de la FVC, comparado con aquellos pacientes no colonizados. Durante décadas, al hablar de "infección" en pacientes con FQ, el punto de mira estaba centrado en las infecciones bacterianas, fundamentalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, y en cómo alteraban la historia natural de la enfermedad; en cambio, los hongos han permanecido en un segundo plano, considerándose unos meros espectadores de la infección bronquial crónica presente en la vía aérea de los pacientes con FQ. Nuestro estudio pretende poner en valor el papel real de los mohos en la vía aérea de estos pacientes para pasar a considerarse "una infección bronquial crónica a tener en cuenta".

Añadido a lo anterior, la calidad de vida de estos pacientes se ve mermada, tanto a nivel general (en los dominios "vitalidad", "capacidad física", etc.) como a nivel específico de la enfermedad (en los dominios "imagen corporal", "síntomas respiratorios", etc.), conceptos relacionados directamente con la supervivencia de estos pacientes.^{185, 180}

Estudios previos ya demostraron la asociación entre la presencia de un hongo levaduriforme en la vía aérea de pacientes FQ con el deterioro funcional respiratorio, tales como el de Navarro en 2001,¹⁴² en el que se manifestó la asociación de *Candida spp.* y FEV₁ bajo en pacientes con FQ; y que posteriormente se confirmó en tres estudios más,^{143, 144, 145} todo ello concordante con la conclusión principal de nuestro estudio.

En 2010, Amin¹⁵⁶ demostró la relación entre *Aspergillus fumigatus* y FEV₁ bajo. Sin embargo, en este estudio se objetivó que la relación entre *A. fumigatus* y *P. aeruginosa* se asociaba con una función pulmonar baja, cosa que no concuerda con nuestro estudio. En nuestra serie, las infecciones concomitantes bacterianas por sí solas no justificaban la pérdida de función pulmonar; sin embargo, los pacientes coinfectados por *Pseudomonas aeruginosa* presentaba de base un FEV₁ más bajo.

Otro estudio prospectivo alemán centrado en *Scedosporium*, no demostró diferencias significativas en el FEV₁ ni en el número de exacerbaciones anuales entre pacientes con *Sac-Lp* y pacientes sin *Sac-Lp*.¹⁸¹

Hay que señalar que los estudios mencionados anteriormente se basan en una sola especie fúngica, en cambio nuestro estudio recoge a una mayor variedad y además analiza el impacto de la infección crónica por mohos durante tres años de seguimiento. Posiblemente nuestro perfil de paciente sea diferente al estudiado en las otras series publicadas.^{142, 143, 144, 145}

Además de objetivarse este deterioro funcional respiratorio a lo largo del estudio en pacientes con presencia de moho en la vía aérea, observamos que, al inicio del estudio, el FEV₁ fue inferior respecto a los controles; una posible explicación sería que la mayoría de ellos ya se encontraban colonizados por moho los años previos, sin haber recibido terapia antifúngica y que además se encontraban infectados de manera concomitante por *Pseudomonas aeruginosa*. Esto es afín con lo que se reflejó en un estudio de casos y controles de pacientes con FQ en Grecia,¹⁸² que comparó 20 pacientes con colonización crónica por *A. fumigatus* frente a un grupo control de 60 pacientes, y se objetivó que el grupo con colonización por *A. fumigatus*, presentaba un FEV₁ basal inferior estadísticamente significativo.

Es interesante destacar que, en nuestra serie, la presencia de hepatopatía asociada a la FQ se relacionó con peor función pulmonar medido por el FEV₁ en la visita inicial del estudio. Ello podría conllevar cierta reticencia a la hora de pautar tratamiento antifúngico, principalmente de la familia de los azoles, cuyo efecto adverso más temido es la hepatotoxicidad. Sin embargo, en nuestro estudio no observamos alteraciones de las enzimas hepáticas ni clínica compatible con este efecto adverso en los pacientes a los que se les administró, siempre poniendo en valor la necesidad de monitorizar a estos pacientes mediante análisis de sangre con perfil hepático e incluso niveles del fármaco en pacientes que requieran un seguimiento más estrecho (aclaramiento renal disminuido, enzimas hepáticas elevadas previamente) y anamnesis dirigida en cada consulta para valorar/descartar síntomas y signos de hepatotoxicidad.

Esta relación entre hepatopatía y FEV₁ bajo contrasta con diferentes estudios publicados tales como el de Lindblad y cols¹⁸³ en 1999 donde se objetivaron valores del FEV₁ y de la FVC mejores en los pacientes FQ con presencia de hepatopatía crónica avanzada; esta hipótesis se confirma en un estudio de 2004 de Taberner de Veiga¹⁸⁴ donde los pacientes hepatopatas tenían mejor evolución de la función pulmonar. Basado en datos de nuestra serie un perfil de riesgo de mala evolución funcional respiratoria podría ser infección por mohos y hepatopatía.

Siguiendo con la línea de las comorbilidades en pacientes con FQ, un mal control glucémico en pacientes con diabetes predispone a sufrir infecciones fúngicas, principalmente candidiasis y mucormicosis;¹⁸⁵ interesante destacar que el diagnóstico de diabetes asociada a FQ fue mayor en el grupo colonizado.

Respecto al impacto de los antiinflamatorios como la azitromicina o ibuprofeno en la evolución de la enfermedad respiratoria, cabe destacar que los controles que tomaban azitromicina de manera crónica presentaron menor declinar de la función pulmonar con el tiempo; sin embargo, no observamos este hecho en los pacientes colonizados. Diferentes

estudios avalan un mayor riesgo de aislamiento de *Aspergillus* en aquellos pacientes con terapia crónica con azitromicina; ^{186,187} lo que nos lleva a pensar que, el efecto de la azitromicina frente a la *Pseudomonas* que en los pacientes no colonizados por mohos es protector, sería eclipsado por la presencia del moho en la vía aérea de los pacientes colonizados.

Un hecho relevante en este estudio es que por primera vez se demuestra que el tratamiento antifúngico ralentiza la caída anual de la función pulmonar. De hecho, la terapia antifúngica, conlleva una ligera mejoría del FEV₁ en aquellos pacientes colonizados de forma crónica. Es importante señalar que tanto anfotericina nebulizada como los azoles tuvieron ese impacto positivo en la función pulmonar. Este efecto beneficioso fue menos intenso en los pacientes tratados con posaconazol; posiblemente porque se administró en pacientes con evolución muy tórpida: 6 de los 7 pacientes que lo recibieron eran exacerbadores frecuentes y requirieron mayor número de ciclos antibióticos tanto orales como intravenosos lo que podría haber influido en la evolución del FEV₁. Además, la mayoría había sido tratada con otros antifúngicos y en ningún momento del seguimiento se monitorizaron los niveles de posaconazol.

En nuestro estudio, no se produjeron efectos adversos relevantes durante la administración de tratamiento antifúngico y todas las cepas registradas fueron sensibles al tratamiento antifúngico administrado.

Cabe remarcar que los pacientes infectados por mohos presentaron mayor número de ingresos y el tiempo de tratamiento intravenoso fue más prolongado, posiblemente por dos motivos: porque estaban colonizados por *Pseudomonas* y porque los mohos pueden contribuir a las exacerbaciones que se atribuyen al Gram negativo.

Además, los pacientes infectados recibieron mayor número de ciclos de antibioterapia oral. En la práctica clínica habitual, ante un deterioro funcional respiratorio o empeoramiento clínico en el contexto de un aislamiento bacteriológico positivo en el esputo, el tratamiento suele ir encaminado a tratar a las bacterias y no al hongo, aunque también esté presente en esa muestra respiratoria. Es por ello, que estos pacientes puedan recibir mayor número de ciclos de antibiótico sin que se observe la mejoría esperada tanto clínica como funcional, dado que no se ha cubierto al moho que participa en este proceso de exacerbación pulmonar

Respecto al papel de las infecciones concomitantes bacterianas, el microorganismo más estudiado asociado a hongos ha sido la *Pseudomonas aeruginosa*. Diferentes publicaciones han estudiado la asociación entre *Pseudomonas* y *Aspergillus fumigatus*. En un estudio de 2010, se sugiere que la competencia de las bacterias dentro del pulmón con FQ puede ser inhibitoria. El propósito de este estudio fue investigar cómo *Pseudomonas*

aeruginosa influía en la germinación conidial de *A. fumigatus* y la formación de biopelículas. La formación de biopelículas de *Aspergillus fumigatus* fue inhibida por el contacto directo con *P. aeruginosa*, pero no tuvo efecto sobre la biopelícula preformada. También se demostró que un factor soluble termoestable secretado producía inhibición del biofilm. Los ensayos de inhibición planctónica y sétil con una serie de moléculas cortas de cadena de carbono (decanol, ácido decanoico y dodecanol) demostraron que estas moléculas podían inhibir y alterar las biopelículas de manera dependiente de la concentración. En general, esto sugiere que las pequeñas moléculas difusibles y estables al calor pueden ser responsables de la inhibición competitiva del crecimiento de hongos filamentosos en entornos polimicrobianos como el pulmón con FQ.¹⁸⁸ Otro estudio de 2015, estudió las moléculas secretadas por *P. aeruginosa* durante su crecimiento, principalmente las fenazinas. Estas fenazinas mostraron efectos inhibidores del crecimiento de *A. fumigatus* al inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y especies reactivas de nitrógeno (RNS).¹⁸⁹

Este efecto inhibitorio de la *Pseudomonas* frente al *Aspergillus* podría explicar el menor deterioro funcional en pacientes coinfectados, pero en nuestra serie no se observó.

Nuestro estudio por primera vez muestra una peor calidad de vida en pacientes infectados por mohos, independientemente de otras infecciones concomitantes. De hecho, no existen estudios que relacionen estos dos aspectos. Es interesante reflejar que afecta a muchos dominios de la calidad de vida, pero es significativa en dos aspectos extrapulmonares: la capacidad física y el estado emocional.

Disponemos de mucha información sobre otros microorganismos como la patogénesis de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y su impacto en la calidad de vida de pacientes FQ medida por el cuestionario específico CFQ-R.^{190,191}

Ya en 2002, se realizó un estudio doble ciego para examinar los efectos de la tobramicina inhalada frente a placebo en las calificaciones globales de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) realizadas por pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y los médicos que los atendían.¹⁹² El resultado fue que los pacientes con tobramicina inhalada y sus médicos informaron calificaciones más altas de CVRS que los pacientes con placebo al comienzo del estudio.

Ashish¹⁹³ demostró que pacientes infectados por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* de manera crónica tuvieron peor puntuación en “capacidad física”, “síntomas respiratorios”, “carga de tratamiento”, “vitalidad”, “percepción de salud” y “estado emocional” que aquellos con aislamientos transitorios de *Pseudomonas*.

Otro estudio, de casos y controles no aleatorio y prospectivo en pacientes con bronquiectasias no FQ dirigido por Hernández en 2002,¹⁹⁴ comparó 3 grupos de pacientes:

pacientes colonizados por *Pseudomonas*, colonizados por gérmenes no *Pseudomonas* y no colonizados, y se estudiaron variables como la función pulmonar y calidad de vida. Concluyeron que los pacientes con bronquiectasias colonizados por *Pseudomonas* tenían peor función pulmonar y calidad de vida que los no colonizados y los colonizados por gérmenes distintos de *Pseudomonas* tenían peor calidad de vida que los no colonizados.

Estudios han comparado calidad de vida con otras variables como número de exacerbaciones respiratorias tales como el de Britto en 2002,¹⁹⁵ un análisis multivariable en el que las exacerbaciones respiratorias a lo largo de 6 meses se asociaron fuertemente con la puntuación en el dominio de “capacidad física” y “psicosocial”. A tener en cuenta que los autores indican que aquellos que se negaron a participar tenían valores de FEV₁ significativamente más bajos, por lo que los hallazgos podrían no ser extrapolables a toda la población con FQ.

Interesante destacar la aportación efectuada en el terreno de la infección fúngica de nuestro estudio, pues abre una ventana al hasta ahora infrecuente campo de la infección por mohos en la FQ, establece perfiles de pacientes con riesgo de mayor deterioro de función pulmonar (diabetes, hepatopatía, desnutrición) y aporta evidencias sobre el tratamiento antifúngico y su impacto en la evolución de la enfermedad.

Tras nuestro estudio, podemos afirmar que los mohos, presentes de manera crónica en la vía aérea de un paciente FQ, no son ni cuanto menos inofensivos, sino que, mediante mecanismos patogénicos todavía no estudiados, aceleran el deterioro pulmonar en estos pacientes y que probablemente sean uno más de los factores de riesgo que contribuyan a precipitar la necesidad de someterse a un trasplante pulmonar.

10. CONCLUSIONES

1. La infección crónica por mohos en pacientes con FQ se asocia a una caída de la función pulmonar significativa anual y persistente en el tiempo.

2. La administración de antifúngicos mejora la función pulmonar de los pacientes colonizados a lo largo del tiempo de seguimiento. Este estudio apoya la escasa evidencia existente para añadir tratamiento antifúngico como método válido para ralentizar esta caída anual de la función pulmonar principalmente en este perfil de paciente con una FQ más evolucionada.

3. La administración de azitromicina de manera crónica enlentece el deterioro funcional respiratorio en los pacientes sin aislamientos crónicos; sin embargo, no ocurre así en el grupo de infectados que no recibió tratamiento antifúngico.

4. El diagnóstico de hepatopatía asociada a la FQ en pacientes colonizados implica presentar en la visita inicial un FEV₁ inferior a aquellos que no la poseen.

5. El diagnóstico de diabetes asociada a la FQ es más frecuente en el grupo de hongos.

6. Los pacientes infectados por mohos presentan mayor número de ingresos y mayor tiempo de tratamiento antibiótico intravenoso.

7. La infección concomitante por otras bacterias como *Pseudomonas* no muestra cambios estadísticamente significativos en la función pulmonar, es decir, el deterioro funcional es independiente de la infección por *Pseudomonas* o *Staphylococcus aureus*.

8. Los pacientes con infección fúngica crónica de la vía aérea presentaron peor calidad de vida en dominios que se han relacionado con la supervivencia.

9. En nuestro estudio, no se aislaron cepas resistentes y todas ellas fueron sensibles al tratamiento antifúngico pautado.

10. La presencia de un moho de manera crónica en la vía aérea del paciente con FQ encamina la historia natural de su enfermedad hacia una evolución más tórpida; y de hecho, se asocia a diferentes factores como la necesidad de mayor número de ciclos intravenosos, aumento del número de ingresos hospitalarios, mayor deterioro de la función pulmonar y peor calidad de vida, todos ellos relacionados “per se” con peor pronóstico y mayor mortalidad en la FQ.

Bibliografía

- ¹ Salcedo, A. Tratado de Fibrosis Quística. 2010. Editorial Justim S.L.
- ² Andersen, DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938; 56, pp. 344-399
- ³ Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(Suppl 3):S64-S68.
- ⁴ Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983; 301: 421-2.
- ⁵ D.P. Rich, M.P. Anderson, R.J. Gregory, S.H. Cheng, S. Paul, D.M. Jefferson, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Nature*. 1990; 347, pp. 358-363.
- ⁶ Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-56.
- ⁷ Rommens JM, Dho S, Bear CE, Kartner N, Kennedy D, Riordan JR, Tsui L-C, Foscett JK. C-AMP-inducible chloride conductance in mouse fibroblast line stably expressing the human cystic fibrosis conductance regulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7500-4.
- ⁸ Casals, T. Fibrosis quística. Epidemiología y genética. Tratado de páncreas exocrino. 2003; pp. 456-461
- ⁹ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (EMA/ CHMP/ EWP/ 9147/2008-corr*). 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-clinical-development-medicinal-product-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf
- ¹⁰ Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013; 1 (2): 158-63.
- ¹¹ Kym PR, Wang X, Pizzonero M, Van der Plas SE. Recent Progress in the Discovery and Development of Small-Molecule Modulators of CFTR. *Prog Med Chem*. 2018; 57(1):235-276.
- ¹² Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS, Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del, *N Engl J Med*, 2017;377(21):2013-2023
- ¹³ Cystic fibrosis: a 30-year journey from gene to therapy. Moderator: Stuart Elborn, Belfast, UK. June 2019
- ¹⁴ Costache V, Chavanon O, St Raymond C, Sessa C, Durand M, Duret J, et al. Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience. *Transplant Proc*. 2009;41(2):687-91
- ¹⁵ Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic fibrosis. End-stage care in Canada. *Chest*. 2000; 118(1): 80-4.
- ¹⁶ Yankaskas JB, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest*. 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
- ¹⁷ Lyczak JB, Cannon C L, Pier GB. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2):194-222.
- ¹⁸ Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
- ¹⁹ Lyczak JB, Cannon CL, PierGB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):194-222.
- ²⁰ Bourke SJ, Dow SJ, Gascoigne AD, Heslop K, Fields M, Reynolds D, et al. An integrated model of provision of palliative care to patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2):194-222.
- ²¹ Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry Annual Report. Bethesda, Maryland; 2005.
- ²² Jarry M, Cheung AL. *Staphylococcus aureus* escapes more efficiently from the phagosome of a cystic fibrosis bronchial epithelial cell line than from its normal counterpart. *Infect Immun*. 2006; 74, pp. 2568-2577. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.74.5.2568-2577.2006>.
- ²³ Prunier AL, Malbrun B, Laurans M, Brouard J, Duhamel JF, Leclerc R. High rate of macrolide resistance in *Staphylococcus aureus* strains from patients with cystic fibrosis reveals high proportions of hypermutable strains. *J Infect Dis*. 2003; 187, pp. 1709-1716
- ²⁴ Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168, pp. 918-951. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200304-505SO>

-
- ²⁵ Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):1915-22.
- ²⁶ Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000; 288, pp. 1251-1253
- ²⁷ Maciá MD, Blanquer D, Togores B, Sauleda J, Pérez JL, Oliver A. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49, pp. 3382-3386. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.8.3382-3386.2005>
- ²⁸ Möller LVM, Regelink AG, Grasselie H, Dankert-Roelse E, Dankert J, Van Alphen L. Multiple *Haemophilus influenzae* strains and strain variants coexist in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 1995; 172, pp. 1388-1392
- ²⁹ Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*, 17 (2004), pp. 57-71
- ³⁰ Valdezate S, Vindel A, Maiz L, Baquero F, Escobar F, Cantón R. Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991–1998. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7, pp. 113-122. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0701.700113>
- ³¹ De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros*. 2007; 6(1):75-8.
- ³² Rønne Hansen C, Pressler T, Høiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients: a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006; 5(4):245-51.
- ³³ Olivier KN, Weber D J, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(6):828-34.
- ³⁴ Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(5):323-34.
- ³⁵ Schwarz C et al. *Mycopathologia*. 2018; 183(1):21-32.
- ³⁶ Sedlacek, L., Graf, B., Schwarz, et al 2015 *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 14(2), 237–241.
- ³⁷ R et al. *Fibrosis quística. Monografías Neumomadrid Cantón*, 2005. Ed. ERGON
- ³⁸ Cuevas M. *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans* en la fibrosis quística: significado clínico e inmunorrespuestas séricas específicas de inmunoglobulinas G, A y M, *Archivos de Bronconeumología*, 2008; 44(3): 146-151.
- ³⁹ Ashley E.S.D, Lewis R, Lewis J.S et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S28–39.
- ⁴⁰ Wang J.L, Chang C.H, Young-Xu Y et al. Systematic review and metaanalysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409–19
- ⁴¹ Bates D.W, SuL Yu D.T et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686–93.
- ⁴² Mistro S, Maciel Ide M, de Menezes R.G et al. Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1774–7.
- ⁴³ Branch R.A. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2389–94.
- ⁴⁴ Rogers P.D, Stiles J.K, Chapman S.W et al. Amphotericin B induces expression of genes encoding chemokines and cell adhesion molecules in the human monocytic cell line THP-1. *J Infect Dis* 2000; 182: 1280–3.
- ⁴⁵ Timmers G.J, Zweegman S, Simoons-Smit A.M et al. Amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil) vs fluconazole for the prevention of fungal infections in neutropenic patients: data of a prematurely stopped clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 879–84.
- ⁴⁶ Lin A.C, Goldwasser E, Bernard E.M et al. Amphotericin B blunts erythropoietin response to anemia. *J Infect Dis* 1990; 161: 348–51
- ⁴⁷ Inselmann G, Inselmann U, Heidemann H.T. Amphotericin B and liver function. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 288–92.
- ⁴⁸ Pappas P.G, Kauffman C.A, Andes D.R et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1–50.

-
- ⁴⁹ Sheehan D.J, Hitchcock C.A, Sibley C.M. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 40–79.
- ⁵⁰ Tucker R.M, Haq Y, Denning D.W et al. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 561–6.
- ⁵¹ Song J.C, Deresinski S. Hepatotoxicity of antifungal agents. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 170–7
- ⁵² Cronin S, Chandrasekar P.H. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 410–6.
- ⁵³ Ueda K, Nannya Y, Kumano K et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009; 89: 592–9
- ⁵⁴ Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1805–8
- ⁵⁵ Baxter C.G, Marshall A, Roberts M et al. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2136–9.
- ⁵⁶ Pappas P.G, Kauffman C.A, Perfect J et al. Alopecia associated with fluconazole therapy. *Ann Intern Med* 1995; 123: 354–7.
- ⁵⁷ Wang J.L, Chang C.H, Young-Xu Y et al. Systematic review and metaanalysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409–19.
- ⁵⁸ Pursley T.J, Blomquist I.K, Abraham J et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336–40.
- ⁵⁹ Ahmad S.R, Singer S.J, Leissa B.G. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet* 2001; 357: 1766–7.
- ⁶⁰ Vehreschild J.J, Bohme A, Reichert D et al. Treatment of invasive fungal infections in clinical practice: a multi-centre survey on customary dosing, treatment indications, efficacy and safety of voriconazole. *Int J Hematol* 2008; 87: 126–31.
- ⁶¹ Zonios D.I, Gea-Banacloche J, Childs R et al. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e7–e10.
- ⁶² Cowen E.W, Nguyen J.C, Miller D.D 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.
- ⁶³ Malani A.N, Kerr L, Obear J et al. Alopecia and nail changes associated with voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e61–5.
- ⁶⁴ Sircar M, Kotton C, Wojciechowski D et al. Voriconazole-induced periostitis & enthesopathy in solid organ transplant patients: case reports. *J Biosci Med* 2016; 4: 8–17.
- ⁶⁵ Philips J.A, Marty F.M, Stone R.M et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 33–6.
- ⁶⁶ Qu Y, Fang M, Gao B et al. Itraconazole decreases left ventricular contractility in isolated rabbit heart: mechanism of action. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 268: 113–22.
- ⁶⁷ Pascual A, Nieth V, Calandra T et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137–43.
- ⁶⁸ Courtney R, Sansone A, Smith W et al. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 185–92.
- ⁶⁹ Wiederhold N.P. Pharmacokinetics and safety of posaconazole delayed-release tablets for invasive fungal infections. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 1–8.
- ⁷⁰ Miceli M.H, Kauffman C.A. Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1558–65.
- ⁷¹ Maertens J.A, Raad I.I, Marr K.A et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, noninferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760–9.
- ⁷² Ashley E.S.D, Lewis R, Lewis J.S et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S28–39.
- ⁷³ Eschenauer G, Depestel D.D, Carver P.L. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin RiskManag* 2007; 3: 71–97

-
- ⁷⁴ Shibata Y, Hagihara M, Kato H et al. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure. *J Infect Chemother* 2017; 23: 349–53.
- ⁷⁵ Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res* 2011; 16: 159–66.
- ⁷⁶ Cleary J.D, Stover K.R. Antifungal-associated drug-induced cardiac disease. *Clin Infect Dis* 2015; 61 Suppl 6: S662–8.
- ⁷⁷ Patterson T.F, Thompson G.R 3rd, Denning D.W et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1–60.
- ⁷⁸ Vermes A, Guchelaar H.J, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 171–9.
- ⁷⁹ Solé A, Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22, pp. 89-114.
- ⁸⁰ Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/anfotericina>.
- ⁸¹ Monforte V, Ussetti P, Gavaldà 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(5):523-530. doi: 10.1016/j.healun.2009;11.603
- ⁸² Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr*. 2010; 2010:376287
- ⁸³ Ficha técnica de pentamidina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/64292/FT_64292.pdf
- ⁸⁴ Duret C, Wauthoz N, Sebti T, Vanderbist F, Amighi K. New inhalation-optimized itraconazole nanoparticle-based dry powders for the treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *Int J Nanomedicine*. 2012;7: 5475-5489. doi:10.2147/IJN.S34091
- ⁸⁵ Chiang P.C, Alsup J.W, Lai Y, Hu Y, Heyde B.R, Tung D. Evaluation of Aerosol Delivery of Nanosuspension for Pre-clinical Pulmonary Drug Delivery. *Nanoscale Res Lett*. 2009;4(3):254-261. Published 2009 Jan 6. doi:10.1007/s11671-008-9234-1
- ⁸⁶ Ziesing S, Suerbaum S, Sedlacek L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. *Med Mycol*. 2016;54(8):781-786.
- ⁸⁷ Regan K.H, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD009876.
- ⁸⁸ Marcos M.C, Alonso Pérez T, López Riobos C, García Castillo E, Domingo García D, Diab Cáceres L, et al. Experiencia con imipenem en nebulización en pacientes con fibrosis quística y *Achromobacter*. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 239.
- ⁸⁹ Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986; 147:6–15.
- ⁹⁰ Barnes P.D, Marr K.A. Aspergillosis: spectrum of diseases, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 545-561.
- ⁹¹ Ullmann A.J, Aguado J.M, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
- ⁹² Gallin J.I, Alling D.W, Malech H.L, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003; 348:2416–22.
- ⁹³ Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43: 850–73.
- ⁹⁴ Gibson P.G, Wark P.A.B, Simpson J.L, Meldrum C, Meldrum S, Saltos N, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2003; 21:582–8.
- ⁹⁵ Stevens D.A, Moss R.B, Kurup V.P, Knutsen A.P, Greenberger P, Judson M.A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37 Suppl 3: S225-64.

-
- ⁹⁶ Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2009; 10(1):37-42.
- ⁹⁷ Stevens D.A, Moss R.B, Kurup V.P, Knutsen A.P, Greenberger P, Judson M.A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 3: S225-64.
- ⁹⁸ Abers M.S, Ghebremichael M.S, Timmons A.K, Warren H.S, Poznansky M.C, Vyas J.M. A critical reappraisal of prolonged neutropenia as a risk factor for invasive pulmonary aspergillosis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3: doi:10.1093/ofid/ofw036.
- ⁹⁹ Denning D.W, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al.; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016; 47: 45–68.
- ¹⁰⁰ Camuset J, Nunes H, Dombret M.C et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by Voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2007; 131: 1435-41
- ¹⁰¹ Denning D.W, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis*. 2003;37, pp. S265-S280
- ¹⁰² Denning D.W, Riniotis K, Dobrashian R et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series proposed nomenclature change and review. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 265-80.
- ¹⁰³ Kim Y.T, Kang M.C, Sung S.W et al. Good longterm outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 294-8
- ¹⁰⁴ Geftter W.B. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging*. 1992; 7: 56-74.
- ¹⁰⁵ Kauffman C.A. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet*. 1996; 347: 1640.
- ¹⁰⁶ Judson M.A, Stevens D.A. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001; 2: 1375-7
- ¹⁰⁷ Kato A, Kudo S, Matsumoto K et al. Bronchial artery embolization for hemoptysis due to benign diseases: immediate and long-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000; 23: 351-7.
- ¹⁰⁸ Soubani A.O, Chandrasekar P.H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002; 121: 1988-99.
- ¹⁰⁹ Garrós J, Ruiz E, Vara F. Aspergillomas pulmonares. Análisis de 31 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 1994; 30: 424-32.
- ¹¹⁰ Stevens D.A, Kan V.L, Judson M.A et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 696-709.
- ¹¹¹ Shiraishi Y, Katsuragi N, Nakajima Y, Hashizume M, Takahashi N, Miyasaka Y. Pneumonectomy for complex aspergilloma: is it still dangerous? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29: 9-13.
- ¹¹² Massard G, Lyons G, Wihlm J.M, Fernoux P, Dumont P, Kessler R, Roeslin N, Morand G. Early and long-term results after completion pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 196-200
- ¹¹³ Ramos R, Rodríguez L, Saumench J, Iborra E, Cairois M.A, Dorca J. Endovascular management of a left subclavian artery lesion following thoracoplasty for bronchopleural fistula and empyema secondary to *aspergillus fumigatus*. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 338-40.
- ¹¹⁴ Babatasi G, Massetti M, Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Khayat A, Dartevelle P. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 119: 906-12.
- ¹¹⁵ Brik A, Salem A.M, Kamal A.R, Abdel-Sadek M, Essa M, El Sharawy M, Deebes A, Bary K.A. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 882-5.
- ¹¹⁶ Itoh T, Yamada H, Yamaguchi A et al. Percutaneous intracavitary antifungals for a patient with pulmonary aspergilloma: with a special reference to in vivo efficacies and in vitro susceptibility results. *Intern Med*. 1995; 34: 85-8.
- ¹¹⁷ Ascioğlu S, Rex J.H, de Pauw B, Bennett J.E, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002; 34, pp. 7-14
- ¹¹⁸ Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentin T, Koidl C, Wölfler A, Seeber K, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 67, Issue 8, August 2012, Pages 2029–2033, <https://doi.org/10.1093/jac/dks155>

- ¹¹⁹ Pfeiffer C.D, Fine J.P, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactoman assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42, pp. 1417-1427
- ¹²⁰ Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2006;44, pp. 389-394
- ¹²¹ Herbrecht R, Denning D.W, Patterson T.F, Bennett J.E, Greene R.E, Oestmann J.W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347, pp. 408-415
- ¹²² Patterson, T.F, et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(4), e1–e60. doi:10.1093/cid/ciw326
- ¹²³ Wong R, Wong M, Robinson P.D, Fitzgerald D.A. Omalizumab in the management of steroid dependent allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) complicating cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):22-24.
- ¹²⁴ Elphick H.E, Southern K.W. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; Issue 11. Art. No.: CD002204. DOI: 10.1002/14651858.CD002204.pub4.
- ¹²⁵ Mousset S, Buchheidt D, Heinz W et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014; 93, 13–32. doi.org/10.1007/s00277-013-1867-1
- ¹²⁶ Singh N.M, Husain S, and the AST Infectious Diseases Community of Practice, Aspergillosis in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013; 13: 228– 241. doi: 10.1111/ajt.12115
- ¹²⁷ Felton T.W, Baxter C, Moore C.B, Roberts S.A, Hope W.W, Denning D.W, Efficacy and Safety of Posaconazole for Chronic Pulmonary Aspergillosis, *Clinical Infectious Diseases*. 2010; Volume 51, Issue 12, Pages 1383–1391, <https://doi.org/10.1086/657306>
- ¹²⁸ Meis J.F, Chowdhary A, Rhodes J.L, Fisher M.C, Verweij P.E. Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1709):20150460. doi:10.1098/rstb.2015.0460
- ¹²⁹ Burgel P.R, Baixench M.T, Amsellem M, et al. High prevalence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in adults with cystic fibrosis exposed to itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):869-874. doi:10.1128/AAC.05077-11
- ¹³⁰ Hirche T.O, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Solé A. Practical Guidelines: Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis. 2014; 621342; 1 – 22. doi.org/10.1155/2014/621342
- ¹³¹ Luong M, Chaparro C, Stephenson A. Pretransplant *Aspergillus* Colonization of Cystic Fibrosis Patients and the Incidence of Post–Lung Transplant Invasive Aspergillosis, *Transplantation Journal*: 2014; Volume 97 - Issue 3 - p 351-357 doi: 10.1097/01.TP.0000437434.42851.d4
- ¹³² Guarro J, et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49(4), 422–42.
- ¹³³ Ziesing S, Suerbaum S, Sedlacek L. Fungal epidemiology and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center, *Medical Mycology*. 2016; Volume 54, Issue 8, Pages 781–786, <https://doi.org/10.1093/mmy/myw035>
- ¹³⁴ Muthig M, Hebestreit A, Ziegler U, Seidler M, Müller F.M. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients, *Medical Mycology*, Volume 48, Issue 1, February 2010, Pages 56–63, <https://doi.org/10.3109/13693780802716532>
- ¹³⁵ Gileles-Hillel A, Shoseyov D, Polacheck I, Korem M, Kerem E, Cohen-Cyberknoh M. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.*, 2015;50: 1082-1089. doi:10.1002/ppul.23302
- ¹³⁶ Koch, C, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, Mastella G, McKenzie S, Navarro J, Strandvik B. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2010; 32: 343-350. doi:10.1002/ppul.1142
- ¹³⁷ Sanjay H, Chotirmall C, Greene C.M, McElvaney N.G. *Candida* species in cystic fibrosis: A road less travelled, *Medical Mycology*. 2010; Volume 48, Issue Supplement_1, 1. Pages S114–S124, <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.503320>
- ¹³⁸ Hector A, Kirn T, Ralhan A, Graepler-Mainka U, Berenbrinker S, Riethmueller J, Hogardt M, Wagner M, Pflieger A, Autenrieth I, Kappler M, Griese M, Eber E, Martus P, Hartl D. Microbial

colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 15, Issue 3, 2016, Pages 340-349, ISSN 1569-1993, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.01.004>.

¹³⁹ Ullmann A.J, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 7):53-67

¹⁴⁰ Chen M, Zeng J, Sybren De Hoog G, Stielow B, Gerrits Van Den Ende A.H.G, Liao W, Lackner M. The 'species complex' issue in clinically relevant fungi: A case study in *Scedosporium apiospermum*, *Fungal Biology.* 2016; Volume 120, Issue 2, 137-146, ISSN 1878-6146, <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2015.09.003>.

¹⁴¹ Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation, *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2006; vol. 25, no. 5, pp. 603–607.

¹⁴² Blyth C.C, Harun A, Middleton P.G, Sleiman S, Lee O, Sorrell T.C, et al. Detection of occult *Scedosporium* species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(1): 314-6.

¹⁴³ Paugam A, Baixench M.T, Demazes-Dufeu N, Burgel P.R, Sauter E, Kanaan R, et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med. Mycol.*, 48 (Suppl 1) (2010), pp. S32-S36

¹⁴⁴ Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara J.P. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis--a review. *Med Mycol.* 2009 juin ;47(4):387- 97.

¹⁴⁵ Tortorano A.M, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, Johnson E, Meletiadiis J, Pana Z.D, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect Suppl.*2014; 327–46

¹⁴⁶ Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath C.H, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients *Antimicrob. Agents Chemother.*,2008; 52 (5), pp. 1743-1750

¹⁴⁷ Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, et al. Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cyst Fibros.* 2015; 14:237–41

¹⁴⁸ Solé A, García-Robles A.A, Jordá C, et al. Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant.* 2018; 18(2):504-509. doi:10.1111/ajt.14580.

¹⁴⁹ Sudfeld C.R, Dasenbrook E.C, Merz W.G, Carroll K.C, Boyle M.P. Prevalence and risk factors for recovery of filamentous fungi in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010; 9:110–116

¹⁵⁰ Amin R, Dupuis A, Aaron S.D, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2010; 137:171–176.

¹⁵¹ Hong G, Miller H.B, Allgood S, Lee R, Lechtzin N, Zhang S.X. Use of selective fungal culture media increases rates of detection of fungi in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:1122–1130

¹⁵² Amin R, Dupuis A, Aaron S.D, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2010; 137:171–1

¹⁵³ De Vrankrijker A.M, van der Ent C.K, van Berkhout F.T, et al. *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1381–1386

¹⁵⁴ Hong G, Psoter K.J, Jennings M.T, et al. Risk factors for persistent *Aspergillus* respiratory isolation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.01.008>

¹⁵⁵ Kwon-Chung K.J, Sugui J.A. *Aspergillus fumigatus*—what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLoS Pathog.* 2013;9: e1003743

¹⁵⁶ Staerck C, Vandeputte P, Gastebois A, et al. Enzymatic mechanisms involved in evasion of fungi to the oxidative stress: focus on *Scedosporium apiospermum*. *Mycopathologia.* 2018; 183:227–239

¹⁵⁷ Stoltz D.A, Meyerholz D.K, Welsh M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med.* 2015; 372:351–362.

-
- ¹⁵⁸ Chaudhary N, Datta K, Askin F.B, Staab J.F, Marr K.A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates epithelial cell response to *Aspergillus* and resultant pulmonary inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:301–310
- ¹⁵⁹ Mowat E, Rajendran R, Williams C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and their small diffusible extracellular molecules inhibit *Aspergillus fumigatus* biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett*. 2010; 313:96–102.
- ¹⁶⁰ Ferreira J.A, Penner J.C, Moss R.B, et al. Inhibition of *Aspergillus fumigatus* and its biofilm by *Pseudomonas aeruginosa* is dependent on the source, phenotype and growth conditions of the bacterium. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0134692.
- ¹⁶¹ Bandara H, Yau J, Watt R, Jin L, Samaranyake L. *Pseudomonas aeruginosa* inhibits in vitro candida biofilm development. *BMC Microbiol*. 2010; 10:125.
- ¹⁶² Liu J.C, Modha D.E, Gaillard E.A. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2013; 12:187–193.
- ¹⁶³ Brouard J, Knauer N, Boelle P.Y, et al. Influence of interleukin-10 on *Aspergillus fumigatus* infection in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2005; 191:1988–1991.
- ¹⁶⁴ Baxter C.G, Dunn G, Jones A.M, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:560–566; e510
- ¹⁶⁵ Hector A, Kirn T, Ralhan A, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016; 15:340–349.
- ¹⁶⁶ Lee T.W.R, Brownlee K.G, Conway S.P, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros*. 2003; 2: 29–34.
- ¹⁶⁷ Noni M, Katelari A, Dimopoulos G, Doudounakis S.E, TzoumakaBakoula C, Spoulou V. *Aspergillus fumigatus* chronic colonization and lung function decline in cystic fibrosis may have a two-way relationship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:2235–2241.
- ¹⁶⁸ Chotirmall S.H, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill S.J, McElvaney N.G. Sputum *Candida albicans* presages FEV (1) decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis. *Chest*. 2010; 138: 1186–1195.
- ¹⁶⁹ Gileles-Hillel A, Shoseyov D, Polacheck I, Korem M, Kerem E, CohenCymberknoh M. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50:1082–108
- ¹⁷⁰ McMahon M.A, Chotirmall S.H, McCullagh B, Branagan P, McElvaney N.G, Logan P.M. Radiological abnormalities associated with *Aspergillus* colonization in a cystic fibrosis population. *Eur J Radiol*. 2012; 81: e197–e202.
- ¹⁷¹ Bhargava V, Tomaszefski J.F, Stern R.C, Abramowsky C.R. The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. *Hum Pathol*. 1989; 20:977–986.
- ¹⁷² Baxter C.G, Dunn G, Jones A.M, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132:560–566; e510.
- ¹⁷³ Brandt C, Roehmel J, Rickerts V, Melichar V, Niemann N, Schwarz C. *Aspergillus* bronchitis in patients with cystic fibrosis. *Mycopathologia*. 2018; 183:61–69.
- ¹⁷⁴ Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, et al. Progress in definition, prevention and treatment of fungal infections in cystic fibrosis. *Mycopathologia*. 2018; 183:21–32.
- ¹⁷⁵ Luong M.L, Chaparro C, Stephenson A, et al. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of postlung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2014; 97: 351–357.
- ¹⁷⁶ Cramer R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *Eur Respir J*. 2002;19(1):151-7.
- ¹⁷⁷ Smyth AR., Bell S.C, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014. 13 Suppl 1, S23-42.
- ¹⁷⁸ Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata A.J, Gaspar I, et al. Utilidad del Cuestionario Respiratorio de St. George en población adulta con Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43, pp. 205-211
- ¹⁷⁹ Abbott J, Hart A, Morton A.M, Dey P, Conway S.P, Webb Y. Can Health-related Quality of Life Predict Survival in Adults with Cystic Fibrosis? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(1), pp.54-58.

- ¹⁸⁰ Solé A, Oliveira A, Pérez I, et al. Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult). *J Cyst Fibros* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.10.015>.
- ¹⁸¹ Schwarz C, Brandt C, Antweiler E, Krannich A, Staab D, et al. Prospective multicenter German study on pulmonary colonization with *Scedosporium /Lomentospora* species in cystic fibrosis: Epidemiology and new association factors. *PLOS ONE*. 2017; 12(2): e0171485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171485>.
- ¹⁸² Noni M, Katelari A, Dimopoulos G, Doudounakis S.E, Tzoumaka-Bakoula C, Spoulou V. *Aspergillus fumigatus* chronic colonization and lung function decline in cystic fibrosis may have a two-way relationship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(11):2235-2241. doi: 10.1007/s10096-015-2474-y.
- ¹⁸³ Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*, 1999, 30:1151-1158.
- ¹⁸⁴ Taberner da Veiga S, González Lama Y, Lama More R, Martínez Carrasco M.C, Antelo Landeira M.C, Jara Vega P. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2004 feb [citado 2020 Jul 18];19(1):19-27. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000100005&lng=es
- ¹⁸⁵ Poradzka A, Jasik M, Karnafel W, Fiedor P. Clinical aspects of fungal infections in diabetes. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*, Vol. 70 No. 4 pp. 587 – 596, 2013.
- ¹⁸⁶ Hong G, Psoter KJ, Jennings MT, et al. Risk factors for persistent *Aspergillus* respiratory isolation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.01.008>
- ¹⁸⁷ Jubin V, Ranque S, Stremmler Le Bel N, Sarles J, Dubus J.C. Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 764–771.
- ¹⁸⁸ Mowat E, Rajendran R, Williams C, McCulloch E, Jones B, Lang S, Ramage G. *Pseudomonas aeruginosa* and their small diffusible extracellular molecules inhibit *Aspergillus fumigatus* biofilm formation, *FEMS Microbiology Letters*, Volume 313, Issue 2, December 2010, Pages 96–102, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2010.02130.x>
- ¹⁸⁹ Briard B, Bomme P, Lechner B. *et al. Pseudomonas aeruginosa* manipulates redox and iron homeostasis of its microbiota partner *Aspergillus fumigatus* via phenazines. *Sci Rep* 5, 8220 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep08220>
- ¹⁹⁰ Bortoluzzi C.F, Volpi S, D'Orazio C, Amenta G, Loeve M, Tiddens H, Assael B. WS13.4 Chest HRCT (cCT) score predicts later *Pseudomonas* infection in young children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12. S26. 10.1016/S1569-1993(13)60080-6.
- ¹⁹¹ Quittner A.L, Modi A.C, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery A.B. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009;135(6):1610-1618. doi:10.1378/chest.08-1190.
- ¹⁹² Quittner A. L, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection*†. *Pediatr. Pulmonol.*, 2002; 33: 269-276. doi:10.1002/ppul.10074.
- ¹⁹³ Ashish A, Shaw M, Mcshane J, Ledson M. J, Walshaw M.J. Health-related quality of life in Cystic Fibrosis patients infected with transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains: cohort study. *JRSM Short Reports*, 2012;3(2), 1–7. <https://doi.org/10.1258/shorts.2011.011119>.
- ¹⁹⁴ Hernández C, Abreu J, Jiménez A, Fernández R, Martín C. Pulmonary function and quality of life in relation to bronchial colonization in adults with bronchiectasis not caused by cystic fibrosis. *Medicina Clinica*. 2002 Feb;118(4):130-134. DOI: 10.1016/s0025-7753(02)72308-7.
- ¹⁹⁵ Britto M, Kotagal U, Hornung R, Atherton H, Tsevat J, Wilmott R. Impact of Recent Pulmonary Exacerbations on Quality of Life in Patients with Cystic Fibrosis, *Chest*, Volume 121, Issue 1, 2002, Pages 64-72, SSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1378/chest.121.1.64>.