



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Inmunoterapia con agentes biológicos e infecciones fúngicas: riesgos y beneficios

Tonny W. Naranjo^{a,b}, Damaris Lopera^{a,c} y Luz Elena Cano^{a,b,c}

^aGrupo de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

^bEscuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^cEscuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

PALABRAS CLAVE
Inmunomodulación;
Agentes biológicos;
Micosis

Resumen

El término inmunoterapia se refiere a cualquier tratamiento que potencie, restablezca o inhiba la respuesta inmune de un paciente. Entre los agentes biológicos utilizados para inducir una inmunomodulación se encuentran anticuerpos monoclonales, citocinas, factores de crecimiento, proteínas de fusión y células previamente activadas. En el contexto de las micosis, la inmunoterapia se puede abordar desde dos puntos de vista, bien sea como un factor de riesgo que predispone al desarrollo de infecciones fúngicas, cuando esta es dirigida a suprimir funciones del sistema inmune, bien como una estrategia terapéutica adyuvante que potencie el tratamiento en las micosis; ó cuando está encaminada a restablecer o mejorar el estado inmunológico del paciente.

En esta revisión, se describen algunos de los agentes biológicos más utilizados en la clínica, así como las infecciones fúngicas más frecuentemente asociadas con su uso. Igualmente, se presentan algunas de las estrategias inmunomoduladoras que a la fecha han sido evaluadas en las micosis, con el fin de mejorar la respuesta inmune del hospedero y las cuales se encuentran en diferentes etapas de desarrollo.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Immunomodulation;
Biological agents;
Mycoses

Immunotherapy with biological agents and fungal infections: risks and benefits

Abstract

The term “immunotherapy” refers to any treatment that potentiates, re-establishes or inhibits the immune response of a patient. The biological agents used to induce immunomodulation include monoclonal antibodies, cytokines, growth factors, fusion proteins, and previously activated cells. In the context of the mycoses, immunotherapy can have two potential roles:

*Autor para correspondencia.

Grupo de Micología Médica y Experimental
Corporación para Investigaciones Biológicas
Carrera 72 A # 78 B 141, Medellín, Colombia
Tel: (057-4) 403 59 50; Fax (057-4) 441 55 14

Correo electrónico: lcano@cib.org.co; lula.cano@hotmail.com (L.E. Cano)

as a risk factor that predisposes an individual to develop fungal infections, when it is directed toward suppressing immune functions, or as a therapeutic adjuvant that potentiates the treatment of mycoses, when it is used to re-establish or improve the immunological condition of the patient.

In this review, we describe some of the biological agents most frequently used in the clinic, and the fungal infections most often associated with their use. We also review some of the immunomodulatory strategies that have been evaluated to date in the context of mycoses, and which are at different stages of development.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El término inmunoterapia se aplica a cualquier tratamiento encaminado a “modular” el sistema inmune de un paciente (potenciar, reconstituir o suprimir una función) para tratar o prevenir una enfermedad¹. En general, las estrategias utilizadas varían desde vacunas profilácticas o terapéuticas (inmunoterapia “activa”), hasta la administración de productos biológicos como anticuerpos monoclonales (AcM), citocinas, factores de crecimiento, proteínas de fusión y células previamente activadas (inmunoterapia “pasiva”)¹. Estas estrategias han tenido un gran avance y aplicación en la terapia de trasplantes, autoinmunidad, cáncer y enfermedades infecciosas. Sin embargo, algunas de las terapias inmunomoduladoras, como aquellas que inhiben o suprimen mecanismos inmunológicos, constituyen un riesgo para el paciente ya que favorecen el desarrollo de infecciones, como es el caso de las micosis oportunistas, las cuales se presentan con mayor incidencia en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos que reciben productos biológicos, pacientes con trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas, cáncer, sida, entre otros².

Aunque aún en etapa de investigación y desarrollo, también existen estrategias inmunomoduladoras dirigidas a la potenciación o restablecimiento de las funciones inmunológicas de los pacientes que, debido a una alteración o defecto en su sistema inmune, han desarrollado una infección fúngica.

Esta revisión contempla tanto los riesgos como los beneficios que el uso de una terapia inmunomoduladora pueda ejercer sobre el desarrollo o control de las infecciones fúngicas.

Agentes biológicos y terapia inmunomoduladora

Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, en inglés *Food and Drug Administration*), un producto biológico puede ser un suero terapéutico, una vacuna, un componente o derivado sanguíneo, un producto alergénico o un análogo de estos, que sea utilizado para la prevención, cura o tratamiento de una enfermedad o condición especial del ser humano. Algunos de los agentes biológicos son producidos mediante tecnologías recombinantes o metodologías de expresión de genes usadas en una fuente viva, bien sea bacterias, levaduras o células animales³.

El marcado progreso en la inmunología en los últimos años ha permitido identificar mecanismos celulares y moleculares, que participan directa o indirectamente en la respuesta inmune normal y en estados de enfermedad. Debido a esto, son diversos los blancos potenciales a los que van dirigidos los agentes biológicos; estos incluyen moléculas específicas de activación presentes sobre diferentes células del sistema inmune, primordialmente en la superficie de linfocitos T (LT) y B; mediadores inflamatorios solubles tales como citocinas, quimioquinas, factores de crecimiento, enzimas e inmunoglobulinas, así como los receptores de superficie para dichos mediadores inmunológicos⁴.

La inmunoterapia encaminada a la supresión del sistema inmune incluye agentes biológicos que, de acuerdo con sus mecanismos de acción, se clasifican en: 1) inhibidores de citocinas proinflamatorias; 2) inhibidores de la activación, adhesión o migración de células T, y 3) inhibidores de la activación de células B⁴. En la tabla 1 se describen los principales agentes biológicos de acuerdo con su especificidad, características e indicación clínica.

En la actualidad, son más de 60 los agentes biológicos aprobados por la FDA como nuevos productos farmacéuticos, de los cuales la mayoría corresponden a AcM dirigidos contra blancos humanos específicos, los cuales son generados en otras especies por medio de ingeniería recombinante. En el momento de nombrar o identificar los AcM, existe una nomenclatura estándar en la cual las últimas 4 o 5 letras identifican la fuente o configuración de los mismos: finalizan en -omab cuando son murinos; en -ximab si son quiméricos (25% murino, 75% humano); -zumab si son humanizados (5% murino, 95% humano); y en -umab sin son 100% humanos⁴.

Riesgo de infecciones fúngicas asociadas al uso de agentes biológicos

No obstante, de tener la particularidad de ser medicamentos poco inmunogénicos y mucho más específicos, la mayoría de los agentes biológicos son fabricados con el fin de inducir en el paciente un estado de inmunosupresión importante, lo cual aumenta, de manera similar a lo observado con los medicamentos inmunosupresores no biológicos, la probabilidad de desarrollar una infección severa por diferentes tipos de microorganismos, bien sea por virus, bacterias u hongos.

Si bien los estudios publicados antes de 2003 reportaban la seguridad del uso de los agentes biológicos y afirmaban que estos no generaban un incremento en el riesgo de desa-

Tabla 1 Agentes biológicos comúnmente utilizados para inhibir la respuesta inmune				
Agente biológico	Especificidad	Características	Indicación	Ref.
Inhibidores de citocinas proinflamatorias				
Remicade (infliximab)	Anti-TNF- α	AcM quimérico (aprobado en 1998*)	AR, Ps, EC, EA	5
Enbrel (etanercept)	Inhibidor del TNF- α	Receptor recombinante soluble para TNF- α (1998)	AR, Ps, EC, EA	5
Humira (adalimumab)	Anti-TNF- α	AcM humano (2002)	AR, Ps, EC, EA	5
Cimzia (certolizumab pegol)	Anti-TNF- α	AcM humano anti-TNF- α PEGilado, posee 2 moléculas de PEG que reemplaza la fracción Fc del Ac (2008)	AR, Ps, EC, EA	6
Simponi (golimumab)	Anti-TNF- α	AcM humano (2009)	AR, Ps, EC, EA	5
Kineret (anankira)	Inhibidor de la IL-1	IL-1 humana recombinante no glucosilada. Se une al IL-1R sin inducir señalización (2003)	AR, Ps, EA	7
Arcalyst (rilonacept)	Inhibidor de la IL-1	Proteína de fusión trimérica (región extracelular del IL-1R1 -proteína accesoria IL-1RAcP - Fc IgG1 humana) (2008)	AR, Ps, EC, EA	8
Actemra (tocilizumab)	Anti- IL-6R	AcM humanizado (2010)	AR	9
Inhibidores de la activación o migración de los linfocitos T				
Zenapax (daclizumab)	Anti-CD25	AcM humanizado (1997)	EM, rechazo de trasplantes	10
Simulect (basiliximab)	Anti-CD25	AcM quimérico (1998)	EM, rechazo de trasplantes	10
Amevive (alefacep)	LFA-3	Proteína de fusión dimérica (LFA-3 - Fc IgG1 humana) (2003)	Ps	11
Orencia (abatacept)	CTLA-4	Proteína de fusión dimérica (CTLA-4 - Fc IgG1 humana) (2005)	AR	12
Stelara (ustekinumab)	Anti -p40 de IL-12 e IL-23	AcM humanizado (2009)	Ps	13
Raptiva (efalizumab)	Anti-CD11a	AcM humanizado (2003, ahora discontinuado)	Ps, LEMP	14
Tysabri (natalizumab)	Anti-VLA4	AcM humanizado (2004)	EM	15
Inhibidores de la acción de los linfocitos B				
Rituxam (rituximab)	Anti-CD20	AcM quimérico (2006)	AR, Ps, EA, SS, PTI	16
Campath (alemtuzumab)	Anti- CD52	AcM humanizado (2001)	AR, Ps, EA	17
*Año de aprobación. AcM: anticuerpos monoclonales; AR: artritis reumatoide; CTLA-4: Cytotoxic L lymphocyte Antigen 4; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn; EM: esclerosis múltiple; IL: interleucina; LEMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; LFA-3: Lymphocyte Function Associate Antigen 3; PEG: polietilenglicol; Ps: psoriasis; PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática.				

rollar infecciones serias, dichas publicaciones provenían de estudios clínicos fase II y III, los cuales no incluían suficiente número de pacientes ni de tiempo de seguimiento suficiente para detectar eventos adversos serios^{18,19}. A finales de 2003, comienzan a ser publicados los primeros estudios en los que se reporta que existe un marcado incremento en el riesgo de desarrollar un proceso infeccioso en aquellos pacientes que reciben terapia inmunomoduladora. Gómez-Reino et al., en 2003, reportan que el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , en inglés *tumor necrosis factor*) predispone a un incremento significativo del riesgo de reactivar una tuberculosis (TB) latente o desarrollar una TB²⁰. Los efectos de bloquear el TNF- α durante un proceso infeccioso habían sido advertidos años atrás por Flynn et al., en 1995, así como, por Allendoerfer et al., en 1998, quienes, según resultados obtenidos en modelos experimentales en ratón, sugerían que el TNF- α era necesario

para el desarrollo de una respuesta inmune protectora en contra de *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*)^{21,22}. En la actualidad, es indudable el papel tan importante que esta molécula juega en la respuesta inmune, particularmente en la activación de los macrófagos y en la formación y mantenimiento de los granulomas²³.

Como resultado de una búsqueda detallada realizada en la base de datos del sistema de reportes de eventos adversos de la FDA, Wallis et al., en 2004, publican las principales infecciones desarrolladas en pacientes de Estados Unidos que hubiesen iniciado terapia biológica entre 1998 y 2002, período en el cual se reportaron 197.000 pacientes tratados con *infliximab* (INF) y 113.000 con *etanercept* (ETN). Si bien en estos pacientes la principal infección desarrollada continuaba siendo la TB, también se reportó un alto número de casos de infecciones fúngicas, las cuales, ordenadas según su frecuencia, obedecían a

histoplasmosis, candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis y pneumocistosis²⁴.

Desde la divulgación del artículo de Wallis et al., en 2004, el número de publicaciones en las que se reporta el desarrollo de infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes bajo tratamiento biológico se ha incrementado. Es así como en septiembre de 2008 la FDA emite una alerta en su página web en la cual solicitan a los fabricantes de los 4 inhibidores del TNF- α disponibles para esa fecha informar en la sección "Peligros y precauciones" de la guía y la prescripción médica, sobre los riesgos que con el uso de los mismos se tiene de desarrollar infecciones fúngicas oportunistas²⁵.

La incidencia real de las IFI asociadas al uso de agentes biológicos permanece aún poco documentada. Los motivos para que esto suceda son varios, entre ellos: 1) los biológicos son relativamente nuevos en el mercado y no existen estudios robustos y contundentes sobre el riesgo de desarrollar infecciones fúngicas asociadas a su uso; 2) los pacientes bajo terapia biológica, por lo regular, presentan alteraciones inmunológicas de base que, de por sí, pueden influir en el desarrollo de un proceso infeccioso; 3) frecuentemente, los biológicos son suministrados en conjunto con inmunosupresores convencionales y en dosis diferentes²⁶, y 4) la ubicación geográfica del paciente, ya que residir o visitar áreas endémicas para cierto tipo de infecciones influye directamente en la posibilidad de desarrollar o no, un proceso infeccioso.

Histoplasmosis

La histoplasmosis es la IFI más comúnmente asociada al uso de los agentes biológicos, llegando a tener una tasa de mortalidad hasta de un 20%^{5,26}; dicha infección es adquirida cuando las personas inhalan fragmentos de micelio o microconidias del hongo *H. capsulatum*. En más del 90% de los individuos inmunocompetentes que adquieren la infección, esta se desarrolla de una forma subclínica permitiendo el establecimiento de una enfermedad asintomática latente. Sin embargo, en individuos inmunosuprimidos tanto infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) como en aquellos bajo terapia inmunomoduladora, entre los que se encuentran los tratados con agentes biológicos, se puede desarrollar una histoplasmosis diseminada con síntomas severos que pueden llevar a la muerte del paciente²⁷. En el año 2004, Wallis et al. reportaban que el desarrollo de histoplasmosis asociada al uso de INF en Estados Unidos era de 19 casos por cada 100.000 pacientes, y de 3 por cada 100.000 relacionados con el uso de ETN²⁴. En el año 2008, cuando la FDA emitió la alerta del riesgo que genera el uso de agentes biológicos de desarrollar una infección micótica severa, el programa MedWatch de esa institución había recibido 240 reportes de pacientes que habían desarrollado histoplasmosis durante el tratamiento con biológicos; 207 de ellos relacionados con el uso de INF, 17 con el uso de ETN y 16 casos con el uso de adalimumab, todos ellos inhibidores del TNF- α . La sintomatología relacionada con la infección en estos pacientes apareció entre el primer mes e incluso un año después de haber recibido la primera dosis del agente biológico^{25,26}. Ese mismo año, Tsiodras et al. (2008) publicaron los resultados de una búsqueda realizada en las bases de datos de MEDLINE y Pub-

Med sobre reportes de IFI en pacientes en tratamiento con bloqueadores del TNF- α ; ellos encontraron que hasta el año 2007 existían al menos 281 casos reportados, 80% de ellos relacionados con el uso de INF, y siendo histoplasmosis la micosis de mayor prevalencia con un 30% de los casos²⁷.

Otro estudio realizado en la Clínica Mayo de Rochester (Minnesota, Estados Unidos), entre 1998 y 2009, reportó 26 casos de pacientes con AR que habían desarrollado histoplasmosis; a 58% de estos pacientes se les correlacionó el desarrollo de dicha infección con alguno de los biológicos inhibidores del TNF- α (7 con adalimumab, 6 con INF y 2 con ETN)²⁸.

A la fecha, son muy pocos los reportes existentes respecto al desarrollo de esta infección como consecuencia del uso de otros agentes biológicos diferentes a los inhibidores del TNF- α . Martin et al., en 2006, publicaron un estudio en el cual evaluaban el efecto del alemtuzumab en 27 pacientes con desórdenes linfoproliferativos, entre los cuales 5 de ellos desarrollaron una infección fúngica, siendo al menos una de ellas histoplasmosis diseminada²⁹. Vigna-Pérez et al., en 2006, realizaron otro estudio en el cual evaluaron tanto el efecto inmunológico como clínico del uso del rituximab en 22 pacientes con lupus eritematoso, de los cuales solo en uno de ellos se diagnosticó una histoplasmosis diseminada, la cual llevó a la muerte del paciente³⁰.

Coccidioidomicosis

Causada por el hongo endémico dimórfico *Coccidioides immitis* o *C. posadasii*, esta infección se adquiere por la inhalación de arthroconidias del hongo. Al igual que con la histoplasmosis, gran parte de los casos (\approx 60%) cursa como una infección subclínica, la cual en pacientes inmunocompetentes se manifiesta como una neumonía aguda autolimitada.

Aunque en una menor proporción que la histoplasmosis, esta infección ha sido también asociada al uso de los agentes biológicos, primordialmente a los bloqueadores del TNF- α , y entre ellos, principalmente al uso de INF. Bergstrom et al., en 2004, publicaron un reporte de 13 casos de Coccidioidomicosis (CMC) sintomática asociados con el uso de biológicos, ocurridos entre 1998 y 2003 en 3 estados de Estados Unidos considerados endémicos para esta micosis; doce de ellos estuvieron relacionados con el uso de INF. En ese mismo artículo, se menciona el resultado de otro estudio retrospectivo realizado en un centro médico universitario en Tucson, Arizona (Estados Unidos), en el cual reportaban que entre el año 2000 y 2003, se atendieron 985 pacientes con AR; entre ellos, 7 de 247 pacientes que recibieron tratamiento con INF desarrollaron coccidioidomicosis sintomática; en el resto de la cohorte, 738 pacientes, solo 4 desarrollaron esta infección. Después de realizar el análisis estadístico, se encontró que en este tipo de pacientes existía un riesgo relativo de 5,23 de desarrollar una coccidioidomicosis sintomática en comparación con los que no recibieron INF³¹.

Según Wallis et al. (2004), el desarrollo de coccidioidomicosis asociada al uso de biológicos presenta una incidencia de 11 casos por cada 100.000 pacientes tratados con INF, y de 1 caso por cada 100.000 en aquellos tratados con ETN²⁴. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, los

valores de incidencia se ven afectados según las dosis de los biológicos utilizadas y el área de residencia de los pacientes; Mertz et al. (2007) reportaron que en el Servicio de Reumatología de la Clínica Mayo en Arizona, la incidencia anual de coccidioidomycosis fue del 2% en pacientes que estuvieron bajo tratamiento con INF, atendidos en esa institución entre enero de 2000 y junio de 2006³².

Si bien la mayoría de los casos de coccidioidomycosis asociados al uso de biológicos son reportes provenientes de zonas endémicas de Estados Unidos, existen algunos casos en los cuales se ha reportado el desarrollo de dicha infección en personas que, residiendo en áreas no endémicas, han desarrollado neumonía por coccidioidomycosis durante la terapia con INF³³.

Aspergilosis

Causada comúnmente por *Aspergillus fumigatus* y *A. flavus*, esta micosis se desarrolla, por lo regular, en individuos inmunocomprometidos, especialmente en aquellos sometidos a trasplantes de órgano sólido, células hematopoyéticas o pacientes neutropénicos. Respecto a la asociación de esta infección con el uso de los biológicos, es poco lo que se conoce; Wallis et al., en 2004, reportaron una incidencia de 7 a 8 casos por cada 100.000 pacientes en tratamiento con inhibidores de TNF- α ²⁴. Tsiodras et al. (2008) reportaron que hasta el año 2007 existían al menos 281 casos de IFI en pacientes en tratamiento con bloqueadores del TNF- α , de los cuales, el 23% correspondían a infección por *Aspergillus spp.*²⁷.

Nedel et al. (2009) publicaron una revisión que, si bien confirma que la mayoría de casos de aspergilosis están relacionados con inhibidores del TNF- α , también resalta que existen reportes del desarrollo de aspergilosis invasora (AI) asociados al uso de otros biológicos, entre ellos inhibidores de la interleucina (IL)-2 que actúan mediante el bloqueo del CD25 (basiliximab y daclizumab), e inhibidores del CD52 (alemtuzumab) y CD20 (rituximab)³⁴.

Más recientemente, Salmon-Ceron et al. (2011) publican los resultados de un estudio prospectivo de 3 años realizado en Francia, en el cual evaluaron el desarrollo de infecciones severas y oportunistas en pacientes bajo terapia con inhibidores del TNF- α reportando que, sin tener en cuenta los casos de TB, se encontraron 45 casos de infecciones oportunistas, 22% (10 casos) causadas por hongos, entre ellas 3 aspergilosis³⁵.

Neumocistosis

Esta neumonía, conocida como PCP (en inglés *Pneumocystis pneumonia*), es causada por el hongo oportunista *Pneumocystis jirovecii*; se desarrolla comúnmente en pacientes inmunocomprometidos, principalmente pacientes VIH+, en quienes causa una mortalidad entre el 10 y el 20%; sin embargo, en la última década, se ha incrementado el número de publicaciones en las que se reporta el desarrollo de esta infección asociada al uso de agentes biológicos; lo más preocupante es que los rangos de mortalidad de pacientes No-VIH que desarrollan esta infección está entre un 30 y un 60%³⁶. Kaur et al. (2007) publican un estudio usando la base de datos de reportes de eventos adversos de la FDA entre 1998 y 2003, en el cual encuentran 84 casos de PCP en pacientes con enfermedad de Crohn o AR después de recibir tratamiento combinado de INF con alguno de los inmunosu-

presores utilizados comúnmente, entre ellos metotrexato, prednisona y ciclosporina³⁷.

Aunque con menos frecuencia, el desarrollo de PCP también ha sido relacionado con el uso de otros biológicos diferentes a inhibidores de TNF- α . En el año 2007, Kolstad et al. evaluaron en pacientes con linfoma el riesgo que estos tenían de desarrollar una PCP cuando al tratamiento convencional quimioterapéutico se le adicionaba el rituximab. En este estudio, encontraron que el 4,4% (10/228) de los pacientes tratados con rituximab desarrollaron PCP, contrastando esto con un 0,8% (3/373) de pacientes que desarrollaron la infección recibiendo solo la quimioterapia convencional sin incluir el rituximab³⁸.

Candidiasis

Los casos de candidiasis asociada al uso de agentes biológicos involucran diferentes especies de *Candida*, y su incidencia ha sido reportada de hasta 7 casos por cada 100.000 pacientes en terapia con inhibidores de TNF- α ²⁴. Tsiodras et al. (2008) reportaron que hasta el año 2007 existían al menos 281 casos de IFI en pacientes en tratamiento con bloqueadores del TNF- α , de los cuales el 23% correspondían a infección por *Candida spp.*²⁷.

Arnold et al. (2009) publican una revisión de 64 casos de infecciones fúngicas asociadas al uso de inhibidores del TNF- α , de los cuales el 84% (54/64) estaban asociados con el uso de INF, el 14% (9/64) con ETN y el 2% (1/64) con adalimumab²⁶.

Terapia inmunomoduladora como tratamiento adyuvante en las micosis

Las IFI son de difícil manejo, e incluso con las mejores condiciones de tratamiento, la mortalidad por candidiasis, aspergilosis y meningitis por *Cryptococcus spp.* permanece por encima del 40%³⁹. Si se considera que las infecciones fúngicas se presentan con mayor frecuencia en el contexto de una inmunosupresión de base, la instauración de un tratamiento adecuado debería considerar, además de una terapia antifúngica efectiva, el control de la inmunosupresión⁴⁰.

En este sentido, se han evaluado algunas estrategias inmunomoduladoras para potenciar la respuesta inmune del hospedero y coadyuvar en el tratamiento de las micosis. La tabla 2 resume los principales agentes inmunoterapéuticos que están en etapas de investigación avanzadas, y están siendo evaluados en estudios clínicos para el tratamiento de las micosis.

Inmunomodulación en candidiasis

La investigación sobre terapias inmunomoduladoras en candidiasis cubre un amplio rango de estrategias como vacunas (fracción ribosomal-D.561, toxoide diftérico conjugado con laminarina, manan); terapias con AcM (anti-HSP-90, anti-manano, anti- β -glucano) citocinas recombinantes (factor estimulante de colonias granulocito/macrófago e interferón [IFN]- γ) y transferencia de células inmunes previamente estimuladas o retadas⁵¹.

Solo el uso del anti-HSP90 (mycograb o efungumab) avanzó a fases clínicas; en un estudio controlado aleatorizado en pacientes con candidiasis invasora, se evaluó el efecto de la combinación de efungumab con anfotericina B

Tabla 2 Estrategias inmunomoduladoras como tratamiento adyuvante en las micosis

Tratamiento inmunomodulador	Agente	Mecanismo	Aplicación/micosis	Estado	Ref.
Citocinas	rIFN- γ	Activación de mecanismos fungicidas en los macrófagos	Se evaluó como terapia adyuvante en la criptococosis meníngea en pacientes VIH+ Micosis invasoras refractarias	Fase II	41,42
	GM-CSF	Acelera la mielopoyesis, aumenta el número de neutrófilos, su acción fagocítica y fungicida. Activa monocitos y macrófagos	Se usó como profilaxis en pacientes neutropénicos oncológicos, y redujo el porcentaje de infecciones fúngicas fatales	Reporte de series de casos Fase III	43 44,45
AcM	18B7	IgG1 de ratón dirigido contra el polisacárido capsular de <i>Cryptococcus neoformans</i> . Aumenta la opsonización, y la eliminación del glucoroxilomanan soluble	Criptococosis meníngea	Fase I y fase preclínica	46,47
	Mycograb	Dirigido contra la HSP90 de <i>Candida</i>	Evaluado en pacientes con candidiasis invasoras	*Retirado en el 2010 de los estudios clínicos	48
Terapia celular	Transferencia adoptiva de LT	Transferencia de clones de LT CD4+ específicos contra Ags de <i>Aspergillus</i> . Producen concentraciones altas de IFN- γ y bajas de IL10	Se evaluó en receptores de trasplante de células madre haploidénticas en riesgo de aspergilosis invasoras	Clínico	49
	Granulocitoféresis	Incrementa el número de PMN maduros en circulación	Pacientes neutropénicos oncológicos o con trasplante de células madre hematopoyéticas	Fase I/II	50

AcM: anticuerpos monoclonales; rIFN- γ Interferón gamma recombinante, GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocito/macrófago; HSP90: proteína de choque térmico de 90KD; IL: interleucina; LT: linfocitos T; PMN: polimorfonuclear neutrófilo; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

liposomal en comparación con el tratamiento antimicótico solo, encontrando que al día 10, el 84% de los pacientes que recibieron la terapia combinada presentaron una respuesta favorable, comparado con el 48% del grupo control. Adicionalmente, la mortalidad al día 33 fue de 4% en comparación con el 18% del grupo control⁴⁸. No obstante, en octubre de 2010, dicho medicamento fue retirado de los estudios clínicos, siguiendo las recomendaciones de la Comisión Europea de Agencias de Medicina para Productos Medicinales de uso Humano, aduciendo que el medicamento se asocia al síndrome de liberación de citocinas, lo que puede producir náuseas, vómito e hipertensión; el Comité opinó que los beneficios del mycograb no eran mayores que sus riesgos, por tanto, denegó autorizar la comercialización.

Inmunomodulación en aspergilosis

El manejo apropiado de la AI en pacientes de alto riesgo sigue siendo un reto. Perruccio et al. (2005) reportaron resultados promisorios con el uso de células T anti-*Aspergillus*, caracterizadas como Th1 activadas, productoras de altos niveles de IFN- γ y bajos de IL-10, las cuales se transfundieron a receptores de trasplante de células madre, que habían desarrollado AI. En este estudio, todos los pacientes

que recibieron la transferencia adoptiva de LT anti-*Aspergillus* (n = 10) disminuyeron los niveles séricos de galactomano a valores normales (menos de 1 ng/ml); mientras que los pacientes que no recibieron la transferencia de células (n = 13) mantuvieron los niveles por encima de este valor. Adicionalmente, el porcentaje de mortalidad fue del 10% en los pacientes que recibieron la transferencia de células, en comparación con el 46,2% en los pacientes control⁴⁹.

Otras estrategias inmunomoduladoras para el tratamiento de AI han sido evaluadas experimentalmente. Armstrong-James y Harrison (2012) publican una revisión en la cual mencionan moléculas como la pentraxina 3, una opsonina que amplifica la respuesta inmune innata y aumenta la actividad fagocítica de los neutrófilos; y la timosina α -1, un péptido tímico que promueve la maduración y producción de citocinas por células dendríticas que podría aumentar el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa⁴⁰.

Inmunomodulación en criptococosis

El tratamiento de la criptococosis es de difícil manejo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, por lo cual sigue siendo de interés clínico y científico evaluar nuevas terapias que potencien la respuesta inmune del

hospedero contra *Cryptococcus spp.* En este sentido, se ha evaluado el uso de IFN- γ -1b recombinante humano como terapia adyuvante en pacientes VIH⁺ con criptococosis meníngea; Pappas et al. (2004) reportaron que la administración de 100 μ g de rIFN- γ -1b 3 veces a la semana por 10 semanas indujo una tendencia a la negativización de los cultivos de líquido cefalorraquídeo a la semana 2, lo cual se observó en el 36% (9/25) de los pacientes que recibieron rIFN- γ -1b, en contraste con un 13% (3/23) de los pacientes que recibieron placebo⁴². Posteriormente, en 2012, Jarvis et al. reportaron que pacientes VIH⁺ con criptococosis meníngea que recibieron anfotericina B y 5-fluocitocina y 2 dosis de rIFN- γ -1b durante las 2 primeras semanas de tratamiento disminuyeron más rápidamente el número de unidades formadoras de colonias de líquido cefalorraquídeo que los pacientes que recibieron solo la terapia antifúngica estándar⁴¹.

Adicionalmente a la terapia adyuvante con rIFN- γ -1b, se ha evaluado el uso de AcM para potenciar el tratamiento de la criptococosis, aunque los resultados clínicos no han sido tan promisorios como el uso de esta citocina. Uno de los AcM más evaluados es el Ac 18B7, que es una Ig de ratón dirigida contra el polisacárido capsular de *C. neoformans*. En un estudio clínico fase I con dosis escaladas, se evaluó la seguridad y la dosis máxima tolerable de este AcM en pacientes VIH⁺ que habían recibido un tratamiento exitoso para criptococosis meníngea, un régimen antirretroviral estable pero que continuaban presentando títulos de antígeno (Ag) superiores a 1:16⁴⁶. En este estudio, se determinó que una infusión única de 1 y 2 mg/kg del AcM era capaz de disminuir modestamente los títulos del Ag sérico a la semana 2 y 3 posinfusión, aunque los valores retornaron a su nivel inicial a la semana 12⁴⁶. Una gran limitación de esta terapia fue que la carga viral aumentó 0,5 Log₁₀ en los pacientes que recibieron el AcM. La infusión del AcM indujo efectos adversos que incluyeron náuseas transitorias, vómito, dolor de espalda, mialgia y urticaria.

Adicionalmente, el Ac 18B7 acoplado a isótopos radioactivos del tipo ¹⁸⁸Re y ²¹³Bi se ha evaluado en modelos experimentales de criptococosis con resultados promisorios. Esta estrategia, denominada radioinmunoterapia, consiste en el uso de anticuerpos radiomarcados que emiten radiación citotóxica a las células fúngicas⁵². El uso de estos anticuerpos prolongó la supervivencia de los ratones y redujo la carga fúngica en el cerebro, en comparación con los ratones control^{52,53}. Incluso el anticuerpo 18B7-²¹³Bi fue más efectivo que la anfotericina B en cuanto a la disminución de las unidades formadoras de colonias en cerebro y pulmón en ratones infectados con *C. neoformans*⁵⁴.

Otras estrategias inmunomoduladoras como el uso de la IL-12 e IL-18 se encuentran en evaluación preclínica y han sido recientemente revisadas por Antachopoulos et al., en 2012⁵⁵.

Inmunomodulación en las micosis endémicas

Es muy poco lo que se ha avanzado en este campo, y los reportes existentes se limitan a procesos *in vitro* o a modelos animales. Tarcha et al. (2006) reportaron una vacuna contra *Coccidioides spp.*, la cual estaba compuesta por 3 proteínas recombinantes con la capacidad de activar LT CD4⁺ e inducir una fuerte respuesta inmune protectora

en ratones⁵⁶. Posteriormente, el mismo grupo obtuvo una proteína recombinante que contenía 5 epítopes de alta afinidad con la que se inmunizaron ratones que con posterioridad fueron retados intranasalmente con *Coccidioides*; los resultados muestran que los animales vacunados presentaron un infiltrado pulmonar temprano de células Th1, Th2, y Th17, una alta expresión de IFN- γ e IL-17, con una significativa reducción de la carga micótica y aumento del tiempo de supervivencia comparado con los animales no vacunados⁵⁷. También se ha reportado que el uso de un péptido agonista de la fracción C5a humana, denominado EP67, conjugado con esporas vivas de una cepa atenuada de *Coccidioides posadasii* aumenta la inmunidad inducida por las esporas en un modelo experimental de CMC⁵⁸.

Con respecto a la histoplasmosis, son escasos los reportes en la literatura sobre el uso de inmunoterapias efectivas en modelos experimentales, y a la fecha, no se tiene conocimiento sobre estudios al respecto en fase clínica. Medeiros et al. (2008) demostraron el papel protector que algunos leucotrienos tienen en la histoplasmosis experimental, sugiriéndolos como un posible inmunomodulador en esta micosis⁵⁹. Recientemente, Dos Santos et al. (2011) reportaron que microesferas biodegradables que contenían LT B4 y antígenos del hongo eran capaces de activar eficientemente macrófagos derivados de médula ósea de ratones, estimulando en dichas células fagocíticas la producción de TNF- α , CXCL1/KC, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES y óxido nítrico⁶⁰. Otros autores han demostrado que la inmunización con cuerpos apoptóticos de fagocitos que contenían levaduras muertas por calor de *H. capsulatum* activaban LT CD8⁺ que protegían contra la histoplasmosis⁶¹. Con respecto al uso de anticuerpos, Guimarães et al. (2009) han demostrado que AcM anti-HSP-60 alteran la patogénesis de *H. capsulatum*; estos autores generaron varios AcM del isotipo IgG contra dicha proteína del hongo y observaron que los de tipo IgG1 e IgG2a prolongaban la supervivencia de los ratones infectados con levaduras del hongo, redujeron la carga micótica, el daño tisular, aumentaron la IL-2, IL-12 y TNF- α y redujeron la IL-4 e IL-10⁶².

En cuanto a trabajos relacionados con inmunoterapia en la paracoccidioidomicosis, Travassos et al. (2008) reportaron que la inmunización de ratones BALB/c con la proteína gp43, Ag inmunodominante de *Paracoccidioides brasiliensis*, o su péptido derivado P10, tiene un efecto protector en los animales infectados vía intratraqueal con una cepa virulenta del hongo. Adicionalmente, el péptido P10 estimuló una respuesta inmune de tipo Th1 con aumento de IFN- γ e IL-12⁶³. El algoritmo TEPITOPE y algunos datos experimentales han confirmado que la mayoría de las moléculas HLA-DR pueden presentar el péptido P10, lo cual sugiere que esta molécula es una buena candidata para la vacuna contra la paracoccidioidomicosis⁶⁴. Recientemente, Rittner et al. (2012) demostraron la eficacia terapéutica que la inmunización con un plásmido que llevaba inserto el P10 inducía en ratones infectados con una cepa virulenta del hongo (Pb18); este procedimiento llevó a una reducción significativa de la carga fúngica en el pulmón. Estos resultados indican que la inmunización con este plásmido es un procedimiento promisorio para prevenir y tratar la paracoccidioidomicosis experimental, y abre una perspectiva para ser probada en pacientes humanos⁶⁵.

Comentarios finales

Es indudable que desde su aparición, en los años 90, el uso de los agentes biológicos ha revolucionado el manejo y abordaje terapéutico de muchas enfermedades. Aunque muchos estudios han demostrado su alta efectividad, los agentes biológicos son también causantes de múltiples eventos adversos, entre los que se destacan la reactivación y el desarrollo de infecciones severas y oportunistas. No siendo ajenos a esta problemática, las IFI son reportadas cada vez con mayor frecuencia en pacientes bajo terapia con este tipo de medicamentos.

El interés por disminuir el número de infecciones fúngicas como consecuencia del uso de agentes biológicos requiere que el personal médico conozca el riesgo de reactivación de infecciones latentes, las detecte a tiempo y disponga de protocolos de tratamiento para aquellos casos en que una búsqueda inicial de infección fúngica arroje un resultado positivo.

Por otro lado, es de anotar que si bien los resultados de estudios experimentales han sido exitosos al evaluar varias estrategias inmunomoduladoras como tratamiento adyuvante en las micosis, dichos resultados deben validarse en estudios clínicos con cohortes de pacientes suficientemente grandes y homogéneas para confirmar la seguridad y eficacia de cada terapia. En el caso de las micosis, este último punto representa una limitación debido a la baja incidencia de algunas de estas infecciones y a la heterogeneidad en las alteraciones inmunológicas que presentan los pacientes. Adicionalmente, en el momento de elegir una determinada terapia inmunomoduladora, es conveniente que el médico conozca el estado inmune del paciente con el propósito de restablecer o al menos mejorar su condición inmunológica, que le permita, en combinación con el antimicótico, controlar la infección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

Bibliografía

- Steinman RM, Mellman I. Immunotherapy: bewitched, bothered, and bewildered no more. *Science*. 2004;305:197-200.
- Low CY, Rotstein C. Emerging fungal infections in immunocompromised patients. *F1000 Med Rep*. 2011;3:14.
- US Food and Drug Administration. FDA basics: what is a biological product? Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194516.htm>
- Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S314-23.
- Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev*. 2009;9:67-81.
- Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs*. 2008;22:315-29.
- Kary S, Burmester GR. Anakinra: the first interleukin-1 inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract*. 2003;57:231-4.
- Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept--CAPS and beyond. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1182:124-34.

- Jones G, Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2010;3:81-9.
- Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Anti-interleukin-2 receptor antibodies: basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1756-60.
- Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2 Suppl):S87-97.
- Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW. Abatacept: a costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:1245-54.
- Weber J, Keam SJ. Ustekinumab. *BioDrugs*. 2009;23:53-61.
- Talamonti M, Spallone G, Di Stefani A, Costanzo A, Chimenti S. Efalizumab. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:239-51.
- Noseworthy JH, Kirkpatrick P. Natalizumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:101-2.
- Borker A, Choudhary N. Rituximab. *Indian Pediatr*. 2011;48:627-32.
- Demko S, Summers J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist*. 2008;13:167-74.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:478-86.
- Van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human antitumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1168-77.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7.
- Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995;2:561-72.
- Allendoerfer R, Deepe GS Jr. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol*. 1998;160:6072-82.
- Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002;168:4620-7.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
- US Food and Drug Administration. Drug alert: Manufacturers of TNF-blocker drugs must highlight risk of fungal infections. Agency invokes new authorities under FDAAA to alert patients and prescribers to risk. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116942.htm>
- Arnold TM, Sears CR, Hage CA. Invasive fungal infections in the era of biologics. *Clin Chest Med*. 2009;30:279-86, vi.
- Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:181-94.
- Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, Roberts GD, Orenstein R, Matteson EL. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:145.
- Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis*. 2006;43:16-24.
- Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus

- nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R83.
31. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1959-66.
 32. Mertz LE, Blair JE. Coccidioidomycosis in rheumatology patients: incidence and potential risk factors. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1111:343-57.
 33. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG. Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with *infliximab*. *South Med J.* 2007;100:517-8.
 34. Nedel WL, Kontoyiannis DP, Pasqualotto AC. Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:175-83.
 35. Salmon-Céron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al; RATIO group. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:616-23.
 36. Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother.* 2012.
 37. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia after *infliximab* therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1481-4.
 38. Kolstad A, Holte H, Fosså A, Lauritzsen GF, Gaustad P, Torfoss D. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with the rituximab-CHOEP-14 regimen. *Haematologica.* 2007;92:139-40.
 39. Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *Clin Epidemiol.* 2011;3:175-91.
 40. Armstrong-James D, Harrison TS. Immunotherapy for fungal infections. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15:434-9.
 41. Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, Williams GN, Bicanic T, Williams A, et al. Adjunctive interferon-gamma immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS.* 2012;26:1105-13.
 42. Pappas PG. Immunotherapy for invasive fungal infections: from bench to bedside. *Drug Resist Updat.* 2004;7:3-10.
 43. Armstrong-James D, Teo IA, Shrivastava S, Petrou MA, Taube D, Dorling A, et al. Exogenous interferon-gamma immunotherapy for invasive fungal infections in kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2010;10:1796-803.
 44. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood.* 1995;86:457-62.
 45. Giles FJ. Monocyte-macrophages, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and prolonged survival among patients with acute myeloid leukemia and stem cell transplants. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1282-9.
 46. Larsen RA, Pappas PG, Perfect J, Aberg JA, Casadevall A, Cloud GA, et al. Phase I evaluation of the safety and pharmacokinetics of murine-derived anticryptococcal antibody 18B7 in subjects with treated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:952-8.
 47. Casadevall A, Cleare W, Feldmesser M, Glatman-Freedman A, Goldman DL, Kozel TR, et al. Characterization of a murine monoclonal antibody to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide that is a candidate for human therapeutic studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1437-46.
 48. Karwa R, Wargo KA. Efungumab: a novel agent in the treatment of invasive candidiasis. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1818-23.
 49. Perruccio K, Tosti A, Burchielli E, Topini F, Ruggeri L, Carotti A, et al. Transferring functional immune responses to pathogens after haploidentical hematopoietic transplantation. *Blood.* 2005;106:4397-406.
 50. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, et al. Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2000;95:3302-9.
 51. Van de Veerndonk FL, Netea MG, Joosten LA, Van der Meer JW, Kullberg BJ. Novel strategies for the prevention and treatment of Candida infections: the potential of immunotherapy. *FEMS Microbiol Rev.* 2010;34:1063-75.
 52. Dadachova E, Nakouzi A, Bryan RA, Casadevall A. Ionizing radiation delivered by specific antibody is therapeutic against a fungal infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:10942-7.
 53. Dadachova E, Bryan RA, Apostolidis C, Morgenstern A, Zhang T, Moadel T, et al. Interaction of radiolabeled antibodies with fungal cells and components of the immune system in vitro and during radioimmunotherapy for experimental fungal infection. *J Infect Dis.* 2006;193:1427-36.
 54. Bryan RA, Jiang Z, Howell RC, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Casadevall A, et al. Radioimmunotherapy is more effective than antifungal treatment in experimental cryptococcal infection. *J Infect Dis.* 2010;202:633-7.
 55. Antachopoulos C, Walsh TJ. Immunotherapy of *Cryptococcus* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:126-33.
 56. Tarcha EJ, Basur V, Hung CY, Gardner MJ, Cole GT. Multivalent recombinant protein vaccine against coccidioidomycosis. *Infect Immun.* 2006;74:5802-13.
 57. Hurtgen BJ, Hung CY, Ostroff GR, Levitz SM, Cole GT. Construction and Evaluation of a Novel Recombinant T Cell Epitope-Based Vaccine against Coccidioidomycosis. *Infect Immun.* 2012;80:3960-74.
 58. Hung CY, Hurtgen BJ, Bellecourt M, Sanderson SD, Morgan EL, Cole GT. An agonist of human complement fragment C5a enhances vaccine immunity against *Coccidioides* infection. *Vaccine.* 2012;30:4681-90.
 59. Medeiros AL, Sá-Nunes A, Turato WM, Secatto A, Frantz FG, Sorgi CA, et al. Leukotrienes are potent adjuvant during fungal infection: effects on memory T cells. *J Immunol.* 2008;181:8544-51.
 60. Dos Santos DF, Bitencourt CS, Gelfuso GM, Pereira PA, De Souza PR, Sorgi CA, et al. Biodegradable microspheres containing leukotriene B(4) and cell-free antigens from *Histoplasma capsulatum* activate murine bone marrow-derived macrophages. *Eur J Pharm Sci.* 2011;44:580-8.
 61. Hsieh SH, Lin JS, Huang JH, Wu SY, Chu CL, Kung JT, et al. Immunization with apoptotic phagocytes containing *Histoplasma capsulatum* activates functional CD8(+) T cells to protect against histoplasmosis. *Infect Immun.* 2011;79:4493-502.
 62. Guimarães AJ, Frases S, Gomez FJ, Zancopé-Oliveira RM, Nosanchuk JD. Monoclonal antibodies to heat shock protein 60 alter the pathogenesis of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun.* 2009;77:1357-67.
 63. Travassos LR, Rodrigues EG, Iwai LK, Taborda CP. Attempts at a peptide vaccine against paracoccidioidomycosis, adjuvant to chemotherapy. *Mycopathologia.* 2008;165:341-52.
 64. Iwai LK, Yoshida M, Sidney J, Shikanai-Yasuda MA, Goldberg AC, Juliano MA, et al. In silico prediction of peptides binding to multiple HLA-DR molecules accurately identifies immunodominant epitopes from gp43 of *Paracoccidioides brasiliensis* frequently recognized in primary peripheral blood mononuclear cell responses from sensitized individuals. *Mol Med.* 2003;9:209-19.
 65. Rittner GM, Muñoz JE, Marques AF, Nosanchuk JD, Taborda CP, Travassos LR. Therapeutic DNA vaccine encoding peptide P10 against experimental paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1519.