

## Temas de consenso

# Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico

Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

### INTRODUCCIÓN

Los avances en la prevención y el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias y por virus del grupo herpes, junto con el empleo de factores de crecimiento hematopoyético y las mejoras alcanzadas en otras medidas de soporte del enfermo neutropénico, han aumentado significativamente la tasa de supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y de los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo cual ha permitido:

- Ampliar el número de personas que se benefician de estos tratamientos (pacientes de mayor edad o con peor estado general y empleo de donantes no totalmente compatibles).
- Utilizar pautas de quimioterapia o regímenes de acondicionamiento más intensivos (mayor mieloablación e inmunodepresión).

El aumento del grado y la duración de la inmunodepresión celular, unido a una menor mortalidad relacionada con el procedimiento, han propiciado el incremento progresivo de la tasa de infecciones fúngicas en estos pacientes. Por otro lado, los regímenes de acondicionamiento no mielo-

ablativos (1-3) desarrollados recientemente reducen la duración de la neutropenia y la gravedad de la mucositis en comparación con las pautas convencionales. La incidencia de infecciones bacterianas (4) y, probablemente, la incidencia de infección sistémica por *Candida* spp. (4, 5), disminuyen durante los primeros 30 días. En cambio, el riesgo de infección por *Aspergillus* spp. se ha mantenido cuanto menos igual al del trasplante con regímenes de acondicionamiento mieloablativos (4).

Las infecciones fúngicas invasoras se observan en el 10% a 50% de los pacientes con neutropenia o receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, y encabezan la lista de causas infecciosas de fallecimiento, con una mortalidad atribuible cercana al 50%. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. ocupan los primeros lugares en orden de frecuencia (6, 7), seguidos por otros hongos hialinos segmentados tales como *Fusarium*, *Scedosporium* y *Paecilomyces*, hongos dematiáceos como *Exophiala*, *Bipolaris* y *Alternaria*, hongos no septados como los mucorales y hongos levaduriformes, entre los que se incluyen especies de *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Malassezia* y *Rhodotorula*. La tasa de mortalidad cruda de la infección fúngica invasora producida por *Aspergillus* spp. (68% a 95%) no ha variado sustancialmente durante la última década; en cambio, la

mortalidad de la infección invasora por *Candida* spp. (20% a 40%) ha disminuido desde la introducción de la profilaxis con fluconazol.

En la patogenia de la infección fúngica, de forma similar a cualquier otro tipo de infección, intervienen esencialmente tres elementos: el tamaño del inóculo fúngico, el grado de inmunodepresión y la patogenicidad o virulencia del hongo. De hecho, todos los factores de riesgo de infección fúngica invasora identificados en diferentes estudios actúan en último término modificando en mayor o menor medida uno o más de estos elementos.

La infección fúngica invasora por *Candida* spp. suele originarse a partir de levaduras que colonizan la piel y las mucosas (infección endógena). La extensión de la superficie colonizada y la densidad de la población de *Candida* por un lado, y la pérdida de la integridad de las mucosas por otro, son factores determinantes del tamaño del inóculo fúngico. El empleo de antibióticos (8, 9) de amplio espectro, el número de antibióticos administrados, la duración del tratamiento, los episodios de bacteriemia (9-11), la nutrición parenteral y el tratamiento con corticosteroides (12) se han identificado como factores de riesgo de infección por *Candida*. Por mecanismos diferentes, todos estos factores favorecen la colonización de las mucosas por *Candida*; además, la bacteriemia puede ser un marcador de mucositis (o de un mayor grado de permeabilidad de las mucosas) y la alimentación parenteral se asocia a cierto grado de atrofia de la mucosa intestinal.

La intensidad de la neutropenia (<100/ $\mu$ l) y su duración (más de 7 días) definen el deterioro de los mecanismos de defensa frente a la infección invasora por *Candida* spp. La enfermedad de base, la pauta de acondicionamiento (9, 13, 14) y el grado de compatibilidad del injerto son factores determinantes de la gravedad de la neutropenia. Así, la leucemia aguda (15), la administración de dosis altas de arabinósido de citosina o de fludarabina y la enfermedad injerto contra huésped condicionan una mayor intensidad y duración de la neutropenia, así como una mayor gravedad de la mucositis.

Los factores de virulencia de los hongos son menos conocidos y no parecen intervenir de forma importante en el desarrollo de la mayoría de los casos de infecciones fúngicas invasoras. Sin embargo, se ha observado que la colonización de las mucosas por *Candida tropicalis* es altamente predictiva de infección invasora por esta especie (16, 17).

En caso de infección por *Aspergillus* u otros hongos filamentosos el contagio suele producirse a través de la inhalación de esporas (infección exógena). El tamaño del inóculo depende de la densidad de esporas presentes en el aire. La infección es menos frecuente si el paciente se halla hos-

pitalizado en una habitación dotada de filtros de aire de alta eficiencia (18). La neutropenia y los defectos de actividad de los macrófagos alveolares debidos al tratamiento con corticosteroides, a la enfermedad injerto contra huésped o al empleo de un injerto con reducción del contenido de linfocitos T, son factores de riesgo de infección invasora por *Aspergillus* (19-21).

El presente artículo es el resultado de varias reuniones efectuadas durante el año 2002 entre miembros de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH), en las que se han revisado y consensuado las pautas de profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento específico de las infecciones producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. en pacientes oncohematológicos, con especial énfasis en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Alguna de las recomendaciones de este documento no figura en la ficha técnica de los nuevos antifúngicos (caspofungina y voriconazol). Sin embargo, en opinión de los autores, el empleo de estos antifúngicos está justificado por la experiencia clínica recientemente publicada, la elevada mortalidad de algunas situaciones a pesar del tratamiento con amfotericina B y la posible toxicidad de las alternativas hasta ahora disponibles.

En el documento se utiliza el término "formulaciones lipídicas" para designar tanto al complejo lipídico como a la formulación liposómica de amfotericina B, cuando su eficacia o indicación se consideran equivalentes. Sólo en situaciones particulares en que puedan existir diferencias entre ellas se especifican la formulación o las dosis. Los preparados lipídicos de amfotericina B administrados en dosis de 3-5 mg/kg/día tienen una eficacia clínica similar a la obtenida con dosis de 0,6-1 mg/kg/día de amfotericina B desoxicolato; sin embargo, son menos nefrotóxicos y los efectos secundarios relacionados con la administración son asimismo menos frecuentes. Los resultados de un estudio publicado recientemente (22) señalan que la tolerabilidad a la amfotericina B desoxicolato mejora y a su vez se reduce la nefrotoxicidad, sin pérdida de eficacia clínica, si ésta se administra en perfusión continua (24 horas) en lugar de en periodos más breves (4 horas). La experiencia clínica publicada indica que la eficacia clínica del voriconazol es probablemente superior a la de la amfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la infección invasora por *Aspergillus* spp. (23), y la de la caspofungina lo es en la infección invasora por *Candida* spp. (24). En la Tabla 1 se indican las circunstancias que justifican la elección de un tratamiento alternativo a la amfotericina B desoxicolato en una infección fúngica invasora. Esencialmente se trata de situaciones en que existe un cierto grado de insuficiencia renal o un

**Tabla 1. Situaciones que justifican la elección de un tratamiento alternativo<sup>1</sup> a la amfotericina B desoxicolato en infecciones invasoras por *Candida* spp. o *Aspergillus* spp.**

- Creatinina sérica  $\geq 1,8$  mg/dl, duplicación del valor inicial durante el tratamiento o depuración de creatinina  $< 50$  ml/min.
- Necesidad de empleo de otros fármacos que pueden resultar nefrotóxicos (ciclosporina<sup>2</sup>, cisplatino, tacrolímús).
- Aparición de efectos adversos relacionados con la infusión que no mejoran con el tratamiento sintomático.
- Paciente en situación de "shock"<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Caspofungina, voriconazol (en caso de insuficiencia renal con filtrado glomerular  $< 50$  ml/min no debe emplearse la formulación i.v.) o una formulación lipídica de amfotericina B.

<sup>2</sup>Los pacientes tratados con ciclosporina pueden desarrollar insuficiencia renal si reciben amfotericina B, incluso en dosis pequeñas. La dosis de ciclosporina debe reducirse al menos en un 50% si se administra voriconazol.

<sup>3</sup>En situación de hipoperfusión asociada a sepsis grave, tanto el desarrollo de fallo renal como sus consecuencias son frecuentes y particularmente graves.

riesgo significativo de desarrollarla durante el tratamiento. Además, es aconsejable considerar la elección de un antifúngico alternativo, menos nefrotóxico o mejor tolerado (caspofungina, voriconazol o una formulación lipídica de amfotericina B) en las situaciones que requieren el empleo de dosis altas de amfotericina B desoxicolato ( $\geq 1$  mg/kg/día) durante un periodo de tiempo prolongado, y cuando se inicia un tratamiento empírico en circunstancias en que se estima una probabilidad de que el paciente sufra una infección fúngica invasora inferior al riesgo de desarrollo de

toxicidad grave asociada al empleo de amfotericina B desoxicolato.

En la Tabla 2 se indican las dosis y vías de administración de los principales antifúngicos para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en el paciente adulto.

## INDICACIONES Y PAUTAS DE PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO (Tablas 3 y 4)

Los estudios de profilaxis antifúngica realizados durante los periodos de neutropenia, especialmente en los asociados a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, han demostrado que:

- La amfotericina B empleada en dosis bajas (0,1-0,2 mg/kg/día i.v.) o en días alternos no disminuye la incidencia de infección fúngica sistémica (25). De hecho, es poco probable que la concentración sérica obtenida pueda prevenir la infección por *Aspergillus* spp. (26). La necesidad de administrarla por vía intravenosa, los efectos secundarios relacionados con la infusión y la posible nefrotoxicidad cuando se administra junto con ciclosporina, limitan su utilización. La administración en forma nebulizada ha resultado eficaz para reducir la incidencia de aspergilosis en receptores de un trasplante pulmonar (27, 28); sin embargo, en pacientes con neutropenia el beneficio ha resultado marginal (29) o no probado (30). Además, su empleo puede verse dificultado por el desarrollo de efectos secundarios (broncoespasmo, náuseas, vómitos).
- Si bien tanto el ketoconazol por vía oral (31, 32) como el miconazol por vía intravenosa (33) parecen ser eficaces

**Tabla 2. Dosis y vías de administración de los principales fármacos empleados en el tratamiento de la infección fúngica invasora en el paciente adulto.**

Amfotericina B desoxicolato	0,3-1,5 mg/kg/24 h i.v. <sup>1</sup>
Amfotericina B complejo lipídico	3-5 mg/kg/24 h i.v.
Amfotericina B liposómica	1-5 mg/kg/24 h i.v. <sup>2</sup>
Caspofungina	Dosis inicial de carga (1 <sup>er</sup> día) 70 mg i.v., seguido de 50 mg/24 h i.v. <sup>3</sup>
Fluconazol	Dosis inicial de carga (1 <sup>er</sup> día) 300-400 mg/12 h oral o i.v., seguido de 200 mg/12 h oral o i.v.
Itraconazol	Dosis inicial de carga (2 días) 200 mg/12 h i.v., seguido de 200 mg/24 h i.v. <sup>4</sup> , o dosis inicial de carga (3 días) 200 mg/8 h en solución oral seguido de 200 mg/12 h en solución oral
Voriconazol	Dosis inicial de carga (1 <sup>er</sup> día) 6 mg/kg/12 h i.v., seguido de 4 mg/kg/12 h i.v., o dosis inicial de carga (1 <sup>er</sup> día) 400 mg/12 h oral seguido de 200 mg/12 h oral

<sup>1</sup>0,3-0,6 mg/kg/24 h en la candidiasis esofágica, 0,7-1 mg/kg/24 h en caso de candidemia, 1-1,5 mg/kg/24 h en la aspergilosis invasora. Dosis superiores a 50 mg/día no aumentan la concentración plasmática, pero pueden ser más eficaces para el tratamiento de la infección invasora por *Aspergillus*.

<sup>2</sup>Dosis de hasta 10 mg/kg se toleran sin aumento de la nefrotoxicidad. A partir de 10 mg/kg la concentración sérica se mantiene estable.

<sup>3</sup>En pacientes de más de 80 kg de peso considerar la administración de 70 mg/día i.v.

<sup>4</sup>Cuando esté disponible.

**Tabla 3. Criterios de riesgo de infección por *Candida* spp. durante un episodio de neutropenia. Indicaciones y pauta de profilaxis.**

Criterios mayores	Criterios menores
– Aislamiento de <i>Candida</i> spp. en dos o más mucosas	– Aislamiento de <i>Candida</i> spp. en una mucosa
– Aislamiento de <i>C. tropicalis</i> en una mucosa	– Tratamiento antibiótico de amplio espectro durante al menos una semana
– Candiduria	– Tratamiento con corticosteroides ( $\geq 20$ mg/día de prednisona)
– Antecedentes de candidiasis hepatoesplénica crónica	– Alimentación parenteral
	– Mucositis importante (grado $\geq 2$ )

*Indicación de profilaxis:* el riesgo de infección sistémica por *Candida* spp. es elevado en el paciente neutropénico que cumple un criterio mayor o dos menores. En esta situación debe considerarse la prescripción de profilaxis, especialmente si se prevé una duración de la neutropenia superior a 10 días.

*Pauta de profilaxis:* fluconazol, 200 mg/12-24 horas por vía oral, hasta la resolución de la neutropenia. En el paciente con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos parece beneficioso mantenerlo durante los 2-3 meses siguientes a la intervención.

en la prevención de la infección fúngica, la variabilidad en la biodisponibilidad oral del primero (especialmente en relación con la mucositis de los pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos), la necesidad de administración intravenosa del segundo y la mayor toxicidad de ambos, en comparación con la del fluconazol, han marginado notablemente su uso.

- El fluconazol administrado por vía oral a dosis de 400 mg/día durante el periodo de neutropenia del trasplante de progenitores hematopoyéticos disminuye significativamente la incidencia de infección fúngica, tanto superficial como invasora, la mortalidad relacionada con ésta y la necesidad de iniciar tratamiento antifúngico empírico (34, 35). Dosis menores (100-200 mg/día) parecen ser asimismo efectivas (36), pero hay un menor grado de evi-

dencia. En una revisión de 355 necropsias de pacientes fallecidos en los meses siguientes a un trasplante de progenitores hematopoyéticos se observó una incidencia de infección hepática por *Candida* spp. significativamente menor en los que habían recibido profilaxis con fluconazol (37). En pacientes con leucemia aguda y neutropenia secundaria a la quimioterapia, la profilaxis con 400 mg/día de fluconazol redujo significativamente el grado de colonización y la tasa de infecciones fúngicas probadas, especialmente de infecciones superficiales (38). Algunos autores han descrito un aumento de las infecciones producidas por *Candida krusei* y *Candida glabrata* (39, 40) asociado al empleo de fluconazol. La primera es intrínsecamente resistente al fluconazol y la segunda adquiere resistencia fácilmente por selección de mutantes durante el tratamiento; sin embargo, los estudios que han compa-

**Tabla 4. Criterios de riesgo de infección por *Aspergillus* e indicaciones de profilaxis en el paciente oncohematológico.**

Presencia de dos de los tres criterios siguientes: – Neutropenia ( $<100/\mu\text{l}$ ) esperable de más de dos semanas de duración – Tratamiento prolongado <sup>1</sup> con corticosteroides ( $\geq 20$ mg/día de prednisona) – Enfermedad injerto contra huésped aguda (grado $\geq 2$ ) o crónica extensa + – Estancia del paciente en habitación sin aire filtrado (HEPA o similar)	Considerar el inicio de profilaxis <sup>2</sup> primaria con solución oral de itraconazol <sup>3</sup>
– Nuevo episodio de neutropenia en un paciente con antecedentes de aspergilosis aparentemente curada	Profilaxis secundaria con solución oral de itraconazol <sup>3</sup>
– Detección de antígeno galactomanano <sup>4</sup> o de DNA de <i>Aspergillus</i> mediante PCR <sup>4</sup> en un paciente asintomático o con fiebre sin causa aparente	Tratamiento “anticipado” con voriconazol

<sup>1</sup>Tratamiento prolongado (más de dos semanas) o previsión de tratamiento prolongado.

<sup>2</sup>Especialmente si se han observado otros casos en la unidad o se realizan obras en el hospital o su entorno.

<sup>3</sup>Alternativamente puede emplearse voriconazol u otra de las pautas indicadas para el tratamiento de la aspergilosis (ver Tabla 8). Es aconsejable utilizar una alternativa al itraconazol si no se puede medir su concentración sérica y la existencia de mucositis plantea dudas respecto a la absorción.

<sup>4</sup>Al menos dos determinaciones consecutivas positivas.

rado la profilaxis con fluconazol frente a placebo (35, 38) no han observado diferencias significativas en la incidencia de candidemia por *C. krusei*, a pesar de que la prevalencia de colonización fecal por esta especie era mayor en los pacientes que recibían fluconazol. En un estudio (41) se observó un aumento selectivo de la colonización fecal por *Candida* spp. en los pacientes que recibían fluconazol en comparación con el grupo tratado con polienos por vía oral. Este hecho probablemente refleja la baja concentración fecal de fluconazol, resultado de su elevada biodisponibilidad, y justifica la recomendación de algunos autores (42) de asociar fluconazol con la administración oral de amfotericina B. En los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos que realizan profilaxis con fluconazol se han comunicado muy pocos casos de desarrollo de resistencia en *Candida albicans* (43), en contraste con lo observado en pacientes con sida tratados durante periodos de tiempo similares (44). Los resultados de un metaanálisis de 16 estudios aleatorizados comparando la eficacia profiláctica del fluconazol frente a la administración oral de polienos o placebo en pacientes neutropénicos, demuestran que la administración de 400 mg/día de fluconazol reduce significativamente la incidencia de infección fúngica invasora en los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (45). En esta situación, la incidencia de infección fúngica sistémica en los pacientes que no reciben profilaxis es superior al 15%. En cambio, en las neutropenias no asociadas a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, en las cuales la tasa de infección invasora esperada sin profilaxis es inferior al 15%, la administración de fluconazol no influyó de forma significativa en la frecuencia de infección profunda y sólo disminuyó significativamente la incidencia de infección fúngica superficial. El efecto sobre la infección superficial se observó incluso cuando se emplearon dosis de 50-200 mg/día. Aunque los pacientes que recibieron profilaxis con fluconazol mostraron una mayor frecuencia de colonización por hongos resistentes a este antifúngico (*C. krusei* y *C. glabrata*), ello no se acompañó de un aumento en el número de infecciones sistémicas. Respecto a la duración de la profilaxis, en un estudio (46) controlado con placebo llevado a cabo en pacientes receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la administración de 400 mg/día de fluconazol durante los 75 días siguientes al trasplante disminuyó la incidencia de candidiasis invasora y la mortalidad asociada, tanto en el periodo precoz como en el tardío. Asimismo, la incidencia de enfermedad injerto contra huésped con afectación intestinal fue más baja en los pacientes que recibieron flu-

conazol. A los ocho años de seguimiento la tasa de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo que había recibido fluconazol.

- Una limitación importante de la profilaxis con fluconazol es su escasa o nula actividad frente a la mayoría de los hongos filamentosos de interés clínico, incluyendo las distintas especies de *Aspergillus*. El itraconazol es activo frente a *Aspergillus* spp., y su nueva formulación oral con ciclodextrina puede lograr una concentración sérica eficaz frente a dicha especie. En un estudio comparativo de profilaxis con itraconazol, administrado a dosis de 100 mg/12 horas, frente a la asociación de amfotericina B con nistatina en pacientes neutropénicos (47), no se observaron diferencias significativas en la incidencia de infecciones fúngicas; sin embargo, en dos estudios comparativos de itraconazol frente a fluconazol, en los cuales se utilizó itraconazol a dosis de 200 mg/12 horas, se obtuvieron resultados superiores a los de fluconazol, con una incidencia de episodios de infección por *Aspergillus* significativamente menor en la rama del itraconazol (48, 49). No obstante, dada la irregularidad de la absorción intestinal del itraconazol, su peor tolerabilidad oral, el mayor riesgo de interferencia con el metabolismo de otros fármacos en comparación con el fluconazol, y la baja incidencia de infección por *Aspergillus* spp. en los pacientes ingresados en habitaciones con aire filtrado, la elección de itraconazol en pautas de profilaxis debe reservarse para las situaciones particulares de riesgo de infección por *Aspergillus* spp. que se comentan más adelante.
- Los factores que se han asociado al desarrollo de infección sistémica por *Candida* spp. en el paciente neutropénico pueden clasificarse, en función de su importancia, en criterios de riesgo mayores y menores (Tabla 3). Entre los primeros se incluyen el aislamiento de *Candida* spp. en dos o más mucosas (50, 51), el aislamiento de *C. tropicalis* en una mucosa (17), la existencia de candiduria y el antecedente de un episodio de candidiasis hepatoesplénica crónica (52, 53). El riesgo asociado a cada uno de estos factores considerado individualmente es suficientemente alto como para justificar la instauración de una pauta de profilaxis. Los criterios menores incluyen el hallazgo de *Candida* spp. en la misma localización en dos cultivos consecutivos y varias situaciones que se asocian a una alta probabilidad de colonización o invasión de las mucosas por *Candida* spp., tales como haber recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro durante más de una semana, el tratamiento con corticosteroides a dosis iguales o superiores a 20 mg/día, la alimentación parenteral y la mucositis de grado  $\geq 2$ .

– Los factores de riesgo de infección por *Aspergillus* son la neutropenia prolongada, la enfermedad injerto contra huésped grave (grado  $\geq 2$ ) o crónica extensa (54), y el tratamiento con dosis de corticosteroides superiores a 20 mg/día de prednisona. En cualquiera de estas situaciones el riesgo es elevado cuando el paciente no está hospitalizado en una habitación con aire filtrado, especialmente si se han observado casos de infección por *Aspergillus* en el área de hospitalización o se están realizando obras en el hospital o su entorno. El antecedente de haber padecido una aspergilosis es un factor de riesgo de reactivación tras nuevas tandas de quimioterapia (55). Se han observado reagudizaciones asociadas a nuevos episodios de inmunodepresión, incluso en pacientes cuya infección parecía controlada. El tratamiento antifúngico puede prevenir la recaída en la mayoría de estos casos (55, 56).

De acuerdo con la experiencia expuesta, se considera que existe indicación de instaurar profilaxis frente a *Candida* spp. en los pacientes con neutropenia asociada al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y en cualquier otra situación de neutropenia cuando el paciente cumpla al menos un criterio mayor de riesgo de infección invasora o dos menores (Tabla 3). La indicación está especialmente justificada si se prevé que la duración del episodio de neutropenia puede ser superior a 10 días. El antifúngico de elección es fluconazol administrado por vía oral a la dosis de 200 mg/12-24 horas, hasta la recuperación de la neutropenia. En el paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es aconsejable mantener la profilaxis hasta el segundo o tercer mes después del trasplante.

Las indicaciones de profilaxis frente a *Aspergillus* no están tan bien definidas. En la Tabla 4 se describen las situaciones en que está indicada o es aconsejable. La profilaxis, tanto primaria como secundaria, puede realizarse con la solución oral de itraconazol. Aunque no hay suficiente experiencia con voriconazol ni otros antifúngicos administrados por vía parenteral, cabe considerar su uso si por cualquier motivo no puede emplearse la vía oral o se desaconseja el itraconazol (57).

#### **PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON FIEBRE PERSISTENTE A PESAR DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO**

Un número no determinado de pacientes con neutropenia y fiebre que no responde al tratamiento antibiótico sufre una infección fúngica (58). En la década de 1980 los resul-

tados de un trabajo de Pizzo (59) y posteriormente otro de la EORTC (60) aportaron datos a favor del posible beneficio de instaurar un tratamiento antifúngico empírico cuando el paciente con neutropenia permanecía febril transcurridos cuatro a seis días de tratamiento antibacteriano. Los pacientes incluidos en estos estudios no habían recibido profilaxis antifúngica con ninguna de las pautas actualmente recomendadas (fluconazol u otro azol sistémico) durante el periodo de neutropenia. Por otro lado, el poder estadístico de ambos trabajos es limitado por el pequeño número de episodios analizados.

Los trabajos que han comparado la eficacia clínica de la amfotericina B desoxicolato con la de diferentes formulaciones lipídicas de amfotericina (61, 62), fluconazol (en pacientes que no lo recibían como pauta de profilaxis) (63, 64) o itraconazol (65), así como los que han comparado la amfotericina B liposomal con el complejo lipídico (66) o con voriconazol (67), no han observado diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que alcanzan la defervescencia en cada una de las ramas terapéuticas. Sin embargo, algunos de estos estudios han hallado una reducción del número de episodios de fungemia de "brecha" (61), y en la mayoría se ha observado un mejor perfil de tolerabilidad del antifúngico alternativo respecto a la amfotericina B desoxicolato (61-65). Un análisis del significado clínico de la nefrotoxicidad asociada al empleo de amfotericina B ha puesto claramente de manifiesto la relación de esta complicación con una mayor tasa de mortalidad y una prolongación significativa de la estancia hospitalaria (68).

A juzgar por el resultado de los diferentes estudios de tratamiento antifúngico empírico, la posibilidad de que la persistencia de la fiebre en el paciente neutropénico obedezca a una infección fúngica es baja (probablemente inferior al 10%) si el enfermo recibe profilaxis con fluconazol y se halla hospitalizado en una habitación con medidas de aislamiento ambiental efectivas. En esta situación de bajo riesgo de infección fúngica resulta particularmente importante que el antifúngico administrado empíricamente sea bien tolerado, escasamente tóxico y no interfiera con el resto de la medicación que reciben estos pacientes.

Las formulaciones lipídicas de amfotericina B son sustancialmente menos nefrotóxicas que la amfotericina B desoxicolato; sin embargo, la toxicidad renal (definida por el aumento al doble del valor de la creatinina sérica) se mantiene, en el mejor de los casos (amfotericina B liposómica) por encima del 10% (61), y es particularmente elevada en los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (69). La toxicidad y los efectos secundarios del voriconazol, y sobre todo de la caspofungina, son inferiores a los de la amfotericina B en cualquiera de sus formulaciones.

La elección del antifúngico apropiado debe decidirse en función del riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente al fluconazol o por *Aspergillus* spp. (Tabla 5):

- Si el paciente está hospitalizado en una habitación con aire filtrado y no recibe profilaxis con un azol, no tiene un riesgo significativo de inhalación de esporas de *Aspergillus* spp. ni de infección por especies de *Candida* resistentes al fluconazol. En esta situación, el tratamiento antifúngico empírico puede iniciarse con fluconazol administrado preferentemente por vía intravenosa. Como alternativa puede utilizarse la amfotericina B desoxicolato en dosis de 0,6 mg/kg/día por vía intravenosa.
- En caso de que el paciente reciba profilaxis con un azol o se halle hospitalizado en una habitación sin filtros de alta eficiencia, existe riesgo, en la primera situación, de infección por especies de *Candida* con sensibilidad disminuida o resistencia al fluconazol (*C. glabrata* y *C. krusei*, respectivamente), y en la segunda existe riesgo de inhalación de *Aspergillus* u otros hongos filamentosos. En ambos casos el tratamiento antifúngico empírico puede iniciarse con dosis altas (0,7-1 mg/kg/día) de amfotericina B desoxicolato, en un intento de alcanzar concentraciones séricas eficaces frente a *Aspergillus* y especies de *Candida* menos sensibles (*C. glabrata* y *C. krusei*) (70). Sin embargo, en estas circunstancias y por los motivos antes comentados, sería preferible optar por el antifúngico menos tóxico y mejor tolerado, como pueden ser caspofungina o amfotericina B liposómica. Si no se confirma la existencia de una infección fúngica, el tratamiento se mantiene hasta la resolución de la neutropenia (cifra de neutrófilos >1000/ $\mu$ l).

Recientemente se ha publicado (71) la experiencia obtenida en niños con cáncer y neutropenia utilizando una

prueba para detección genética de *Aspergillus* mediante PCR. En 31 de 83 episodios de fiebre se detectó DNA fúngico en más de una ocasión, iniciándose tratamiento antifúngico. En 26 de los 31 episodios (84%) se demostró posteriormente la existencia de una infección fúngica. Si se confirma la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico rápido (72), un resultado positivo permitirá no sólo instaurar con mayor precocidad el tratamiento antifúngico, sino además reducir sensiblemente el número de pacientes tratados de forma empírica.

### PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS OROFARÍNGEA Y ESOFÁGICA EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

La candidiasis orofaríngea y la esofágica se deben en la mayoría de los casos a *C. albicans*. La localización faríngea, pero no la esofágica, puede tratarse con un azol tópico (clotrimazol) o con enjuagues bucales con nistatina, durante una a dos semanas; sin embargo, en el paciente neutropénico es preferible utilizar, en ambas formas (orofaríngea y esofágica), fluconazol o itraconazol. El tratamiento se mantiene durante una a dos semanas en la infección orofaríngea y de dos a tres semanas en la esofágica. Si el paciente tiene dificultad para la deglución, el fluconazol puede administrarse a la misma dosis por vía intravenosa. El tratamiento de la infección que aparece mientras el paciente está recibiendo profilaxis con fluconazol, así como el de la infección que no responde o recidiva precozmente tras el empleo de un azol, puede hacerse con amfotericina B desoxicolato a dosis de 0,3-0,6 mg/kg/día o las equivalentes de una formulación lipídica, caspofungina o voriconazol (oral o intravenoso). Se han publicado los resultados de tres es-

**Tabla 5. Indicaciones y pautas de tratamiento antifúngico empírico aconsejadas en el paciente neutropénico con fiebre persistente.**

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente que no recibe profilaxis con un azol y está ingresado en una habitación con aire filtrado (HEPA o similar)<sup>1</sup>:<br/>Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse fluconazol. Como alternativa puede utilizarse amfotericina B desoxicolato a dosis de 0,6 mg/kg/día.</li> <li>- Paciente en profilaxis con un azol<sup>2</sup> u hospitalizado en una habitación sin flujo de aire laminar ni filtros HEPA<sup>3</sup>:<br/>Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse amfotericina B desoxicolato a dosis de 0,7-1 mg/kg/día o preferiblemente un antifúngico menos tóxico y mejor tolerado, como caspofungina o una formulación lipídica de amfotericina B, o itraconazol i.v. cuando esté disponible.</li> </ul> | <p>Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia</p> |
|---|--|

<sup>1</sup>En esta situación el riesgo de inhalación de *Aspergillus* spp. o de infección por especies de *Candida* resistentes al fluconazol es muy bajo.

<sup>2</sup>Estos pacientes tienen riesgo de sufrir infección por especies de *Candida* con sensibilidad disminuida (*C. glabrata*) o resistentes (*C. krusei*) al fluconazol.

<sup>3</sup>En esta situación existe riesgo de inhalación de *Aspergillus* u otros hongos filamentosos.

tudios realizados con un diseño aleatorizado y doble ciego, comparando caspofungina con amfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la candidiasis esofágica (73), o esofágica y orofaríngea (74), y con fluconazol en la candidiasis esofágica (75) en pacientes con sida. Si bien la tasa de curación, tanto clínica como microbiológica, fue superior en el grupo tratado con caspofungina frente al que recibió amfotericina B, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. En cambio, los efectos secundarios fueron notablemente menos frecuentes en los pacientes que recibieron caspofungina. Voriconazol se ha comparado con fluconazol en un estudio (76) realizado a doble ciego que incluyó pacientes con sida y candidiasis esofágica. La eficacia clínica fue similar, pero la incidencia de efectos adversos fue superior en la rama de voriconazol. Tanto caspofungina como voriconazol han resultado eficaces en el tratamiento de casos de esofagitis producida por cepas de *C. albicans* resistentes al fluconazol en pacientes con sida (77, 78).

#### **PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS DISEMINADA CRÓNICA O CANDIDIASIS HEPATOESPLÉNICA**

En la candidiasis diseminada crónica el éxito terapéutico probablemente depende más del uso prolongado de un antifúngico activo contra la especie implicada que del propio fármaco. Varios estudios observacionales han demostrado que el fluconazol tiene una eficacia igual o superior al 80% tanto en el tratamiento primario (79) como en el de rescate tras el fracaso de la amfotericina B convencional (80, 81), mientras que la eficacia de esta última se sitúa en un 50% a 65% (82, 83). Las formulaciones lipídicas de amfotericina alcanzan concentraciones en el hígado y el bazo significativamente más elevadas que el preparado convencional (84), pero la posible ventaja clínica de este hecho no ha sido demostrada; no obstante, la evidencia preliminar sugiere que las formulaciones lipídicas son eficaces, incluso en pacientes en los que ha fracasado el preparado convencional (85, 86). La experiencia con caspofungina y voriconazol es todavía escasa.

En los pacientes que no han recibido profilaxis con fluconazol y no tienen antecedentes de fungemia ni de colonización por *Candida* resistente al fluconazol y en aquellos en que se documenta infección por una especie sensible, el tratamiento de elección es fluconazol a la dosis de 300-400 mg/12 horas, administrado inicialmente por vía intravenosa hasta la estabilización clínica (desaparición de la fiebre y mejoría clínica junto con evidencia de estabilidad en el tamaño y número de las lesiones focales) y después por vía oral. En los enfermos en que se documenta infección por

una especie resistente, tienen antecedentes de fungemia o de colonización por una especie resistente, o reciben profilaxis con fluconazol, puede utilizarse amfotericina B convencional (0,7 mg/kg/día) o dosis equivalentes de una formulación lipídica. Puede considerarse la administración de voriconazol oral tras la estabilización clínica. La evolución de las lesiones debe controlarse mediante tomografía computarizada abdominal periódica y el tratamiento ha de prolongarse hasta su desaparición o calcificación. Habitualmente se requieren dos a tres meses para apreciar una respuesta radiográfica y un promedio de seis meses para obtener la curación. El pronóstico de los pacientes con candidiasis diseminada crónica depende fundamentalmente de la evolución de la enfermedad de base y, por tanto, debe alterarse lo menos posible el plan terapéutico de ésta. En los pacientes en que el tratamiento antifúngico ha logrado la estabilización clínica, el riesgo de que las lesiones focales empeoren o de que se produzca una diseminación de la candidiasis durante cursos sucesivos de quimioterapia mieloablative, incluidos los asociados con el trasplante de progenitores hematopoyéticos, es mínimo y no justifica el retraso en la aplicación de las medidas apropiadas para el tratamiento de la enfermedad de base (52, 53), siempre que se mantenga el tratamiento antifúngico.

#### **PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON AISLAMIENTO DE *CANDIDA* EN LOS HEMOCULTIVOS**

La existencia de neutropenia se asocia a una mayor mortalidad de los episodios de candidemia (87). En el paciente neutropénico, el aislamiento de levaduras o de *Candida* en uno o más hemocultivos debe considerarse siempre una indicación de inicio inmediato de tratamiento antifúngico. El fármaco de elección depende de la especie de *Candida* aislada y de la gravedad clínica de la infección. La identificación de *C. albicans* puede hacerse de forma relativamente fácil y rápida mediante la prueba de germinación en tubo. Si no se dispone de esta información debe valorarse la probabilidad de que la especie aislada sea resistente al fluconazol. Si el paciente ha recibido un azol durante más de siete días en el curso del último mes, o en un cultivo previo de heces, orina o frotis de una mucosa se ha aislado una especie de *Candida* resistente al fluconazol (*C. krusei*) o que puede serlo (*C. glabrata*), debe considerarse que existe un riesgo significativo de que la candidemia esté producida por una especie resistente a este antifúngico.

En estudios de asignación aleatoria realizados en pacientes sin neutropenia, fluconazol ha mostrado una efica-

cia clínica comparable a la de amfotericina B desoxicolato (88, 89) en el tratamiento de la candidemia. En pacientes con neutropenia, varios estudios observacionales (84, 90) han obtenido tasas de éxito clínico similares con fluconazol y amfotericina B convencional. No se han publicado estudios comparativos de amfotericina B convencional con las diferentes formulaciones lipídicas en el tratamiento de la candidemia. La caspofungina se ha mostrado superior a la amfotericina B desoxicolato en un estudio aleatorizado en el cual la mayoría de los pacientes (90%) no tenían neutropenia (24). Dada la aparente equivalencia de la eficacia de los antifúngicos actualmente disponibles, la elección debe basarse en la sensibilidad de la especie de *Candida* aislada, la toxicidad del fármaco y, en último término, el coste del tratamiento.

En función de la situación clínica del paciente y el riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente al fluconazol, los pacientes neutropénicos con candidemia pueden clasificarse en dos grupos terapéuticos (Tabla 6):

1) En el primero se incluyen los pacientes con infección primaria o metastásica de un órgano, los que cumplen criterios de sepsis grave definida por hipotensión, signos de hipoperfusión cutánea o signos biológicos o clínicos de disfunción de un órgano, así como los que tienen factores de riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente al fluconazol. En cualquiera de estas circunstancias el tratamiento puede iniciarse con caspofungina, voriconazol o dosis altas de amfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) o su equivalente de una formulación lipídica, con el objeto de tratar una posible infección por especies de *Candida* poco sensibles o por *C. tropicalis*. La infección por *C. tropicalis* parece responder mejor a dosis altas de amfotericina B (1 mg/kg/día) (91). En caso de insuficiencia renal o "shock" séptico es aconsejable dar prioridad a la caspofungina o a una formulación lipídica de amfotericina B. Ocasionalmente, si la evolución

es desfavorable o lo gravedad del caso lo justifica, puede considerarse la asociación de caspofungina con cualquiera de los otros dos antifúngicos (voriconazol o amfotericina B).

2) En el segundo grupo se incluyen los pacientes que no cumplen ninguno de los criterios anteriores, en cuyo caso el tratamiento puede iniciarse con fluconazol por vía oral o intravenosa, según la gravedad.

La amfotericina B liposómica alcanza concentraciones en el parénquima cerebral superiores a las de la formulación convencional y al resto de los preparados lipídicos (92). Aunque no hay pruebas de una mayor eficacia clínica, en caso de meningitis es aconsejable dar preferencia a esta formulación administrada en dosis altas, sola o asociada con flucitosina (100 mg/kg/día). Otra posibilidad es el empleo de voriconazol.

Una vez se ha identificado la especie de *Candida*, el tratamiento puede adaptarse a su patrón de sensibilidad y a la evolución con el tratamiento inicial. En caso de infección por *C. albicans*, *C. tropicalis* o *C. parapsilosis*, si la evolución es favorable y no hay evidencia clínica de afectación visceral, el tratamiento puede seguirse con fluconazol a las dosis antes recomendadas. *Candida lusitanae* es menos sensible a la amfotericina B y debe tratarse con fluconazol, voriconazol o caspofungina. La infección por *C. krusei* o *C. glabrata*, así como la infección grave o con afectación visceral por *C. albicans* o *C. tropicalis*, deben tratarse con caspofungina, voriconazol o dosis altas de amfotericina B desoxicolato o en formulación lipídica.

El tratamiento antifúngico de un episodio de candidemia debe mantenerse hasta la resolución de la clínica y de la neutropenia, y al menos completar dos semanas después del último hemocultivo positivo. Los estudios necrópicos de pacientes fallecidos después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos han documentado una alta inci-

**Tabla 6. Pautas de tratamiento antifúngico en caso de aislamiento de *Candida*<sup>1</sup> en los hemocultivos.**

<p>– Paciente con infección primaria o metastásica de un órgano, con criterios de sepsis grave o con factores de riesgo de infección por especies de <i>Candida</i> resistentes al fluconazol<sup>2</sup>:</p> <p>Tratamiento con caspofungina, voriconazol, amfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/día o dosis equivalente de una formulación lipídica.</p>	<p>Una vez identificada la especie de <i>Candida</i> seguir de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el texto. El tratamiento antifúngico ha de mantenerse hasta dos semanas después del último hemocultivo positivo y la resolución de la clínica y la neutropenia<sup>3</sup>.</p>
<p>– Paciente sin ninguno de los criterios anteriores:</p> <p>Tratamiento con fluconazol por vía oral o i.v. según la gravedad.</p>	

<sup>1</sup>Especie de *Candida* aún no identificada.

<sup>2</sup>Paciente que ha recibido profilaxis con un azol durante más de siete días en el último mes o tiene el antecedente de colonización de alguna mucosa por *C. glabrata* o *C. krusei*.

<sup>3</sup>Si existe evidencia de infección de un órgano la tasa de recidivas es alta y el tratamiento debe prolongarse entre uno y varios meses.

dencia de infección fúngica diseminada con afectación metastásica de uno o varios órganos (37). Si existe afectación visceral, la tasa de recidivas es alta y el tratamiento debe prolongarse uno o varios meses, según la localización. Durante los tres meses siguientes al episodio inicial es necesario vigilar la evolución y mantener un alto índice de sospecha en caso de que reaparezca la fiebre.

### MANEJO DEL CATÉTER VENOSO CENTRAL EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON CANDIDEMIA

La candidemia en el paciente neutropénico obedece a menudo al paso de las levaduras a través de la mucosa intestinal o esofágica (8), especialmente cuando la neutropenia coexiste con un grado importante de mucositis. El catéter puede colonizarse durante el episodio de candidemia o puede ser la puerta de entrada de ésta, sobre todo en los pacientes que reciben alimentación parenteral. El catéter colonizado o infectado por *Candida* debe retirarse porque el riesgo de diseminación metastásica o de candidemia persistente es elevado a pesar del tratamiento (93). No obstante, dado que habitualmente se desconoce el foco de la candidemia, el catéter a menudo no está colonizado y su cambio puede ser complejo, sólo se recomienda (94) su retirada en las siguientes situaciones (Tabla 7):

- Cuando puede prescindirse del uso de un catéter central o se estima que una vía periférica puede ser apropiada para el caso.
- Si la candidemia está producida por *C. parapsilosis*, ya que la posibilidad de que el catéter sea el origen de una

**Tabla 7. Indicaciones de retirada del catéter venoso central<sup>1</sup> en caso de candidemia.**

- Aislamiento de *C. parapsilosis*.
- Flebitis, celulitis o signos de infección en el lugar de inserción del catéter.
- Criterios de sepsis grave o “shock” séptico.
- Candidemia persistente o recurrente<sup>2</sup> o falta de respuesta clínica a las 72 horas de tratamiento con dosis apropiadas de un antifúngico considerado activo<sup>3</sup>.
- Factores de riesgo para el desarrollo de endocarditis infecciosa.

<sup>1</sup>Siempre que no sea posible prescindir de él ni sustituirlo por otro de inserción periférica.

<sup>2</sup>Positividad de los hemocultivos practicados en días diferentes. Probablemente la positividad de dos o más hemocultivos de muestras obtenidas con un intervalo de tiempo mayor de una hora indica asimismo que el origen de la fungemia es el catéter vascular.

<sup>3</sup>Especialmente si el catéter se ha sellado con amfotericina.

fungemia por esta levadura es significativamente superior a la del resto de las especies de *Candida* (90).

- Cuando se observa flebitis, celulitis o signos de infección en la puerta de entrada del catéter.
- Si el paciente presenta criterios de sepsis grave o “shock” séptico. La recomendación de retirar el catéter en esta situación obedece a la potencial gravedad del cuadro en caso de que el catéter fuese el origen de la fungemia.
- En caso de candidemia persistente o recurrente o falta de respuesta clínica al cabo de 72 horas de tratamiento con dosis apropiadas de un antifúngico considerado activo. En una revisión de 106 episodios de candidemia (94) se observó que todos los pacientes con fungemia sostenida definida por la presencia de hemocultivos positivos durante más de dos días llevaban un catéter venoso central.
- Si existen factores de riesgo de endocarditis infecciosa, tales como válvula protésica, antecedentes de un episodio de endocarditis previo o cardiopatía congénita cianótica compleja.

### PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO PARA LA ASPERGILOSIS INVASORA (Tabla 8)

Aproximadamente un 80% de los pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos que desarrollan una infección por *Aspergillus* fallecen a pesar del tratamiento. La mortalidad es aún mayor cuando la infección afecta a determinados órganos, en particular al sistema nervioso central (95-97). Asimismo, el desarrollo de insuficiencia respiratoria constituye un factor independiente de mal pronóstico en los pacientes con neumonía fúngica (98, 99). De los antifúngicos que pueden considerarse activos (amfotericina B convencional, formulaciones lipídicas de amfotericina B, caspofungina, voriconazol e itraconazol), sólo el voriconazol y una formulación lipídica de amfotericina B en dispersión coloidal (no comercializada en España) han sido comparados directamente con amfotericina B convencional en el tratamiento de la aspergilosis invasora. En un estudio abierto y de asignación aleatoria (23), el voriconazol produjo una mayor tasa de respuestas favorables y determinó una menor mortalidad que la amfotericina B (53% frente a 32% y 71% frente a 58%, respectivamente), mientras que en un ensayo doble ciego (100) la eficacia de la amfotericina B en dispersión coloidal fue similar a la de la formulación convencional. Aunque la comparación directa de las distintas observaciones es inapropiada, puede estimarse de forma aproximada la eficacia relativa del resto de los fármacos a partir de los estudios no comparativos, en los cua-

**Tabla 8. Pautas de tratamiento antifúngico de la aspergilosis invasora.**

- Aspergilosis probada o probable con afectación del SNC, insuficiencia respiratoria, imagen radiográfica con afectación pulmonar extensa o evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave:
  - Tratamiento con caspofungina asociada a voriconazol o a una formulación lipídica de amfotericina B.
- Infección por *A. terreus* o *A. flavus*<sup>1</sup>:
  - Tratamiento con voriconazol o caspofungina.
- Paciente no incluido en los grupos anteriores:
  - Tratamiento con voriconazol, caspofungina, un preparado lipídico de amfotericina B o dosis altas de amfotericina B desoxicolato ( $\geq 1$  mg/ kg/día)

A partir de las 2-3 semanas de tratamiento, si la evolución clínica ha sido favorable y la imagen radiográfica ha mejorado significativamente, puede considerarse continuar el tratamiento por vía oral con voriconazol o itraconazol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*A. terreus* y un porcentaje alto de cepas de *A. flavus* son resistentes a la amfotericina B.

<sup>2</sup>La duración del tratamiento depende de la extensión del proceso en la imagen radiográfica, de la respuesta clínica y de la persistencia de la inmunodepresión. El tratamiento debe mantenerse mientras persista la inmunodepresión (neutropenia o tratamiento con corticosteroides) y hasta que la radiografía sea normal o se observe una imagen residual estable. El tratamiento debe instaurarse de nuevo si reaparece la inmunodepresión.

les se utilizaron para tratar pacientes que en su mayoría habían sufrido toxicidad con la amfotericina B desoxicolato. En estas circunstancias, la eficacia (respuesta completa o parcial) del complejo lipídico de amfotericina B se ha cifrado (101) en el 42%, la de amfotericina liposómica (84, 102) ha oscilado en torno al 60%, y la de itraconazol oral o intravenoso se ha situado (103-105) alrededor del 50% (en pacientes con hemopatías). La eficacia de caspofungina (106) ha sido del 45% en pacientes, en su mayoría (85%), refractarios al tratamiento con otros antifúngicos (diferentes formulaciones de amfotericina B). En un estudio (107) que utilizó amfotericina B liposómica como tratamiento primario de la aspergilosis invasora en pacientes neutropénicos con cáncer, la tasa media de respuesta favorable fue del 55%. Aunque no existen datos que permitan establecer si existen o no diferencias en la eficacia de los distintos preparados de amfotericina B, algunas observaciones apuntan hacia una menor mortalidad con la administración de las formulaciones lipídicas (100). La mayor ventaja de éstas es su menor toxicidad respecto a la amfotericina B desoxicolato. En conjunto, las pruebas disponibles indican que el voriconazol es más eficaz que la amfotericina B convencional, y sugieren que tanto las formulaciones lipídicas de amfotericina B como el itraconazol y la caspofungina son al menos tan efectivas como aquella.

La introducción de la caspofungina y el voriconazol ha abierto además la posibilidad teórica de optimización del tratamiento de la aspergilosis invasora basada en la terapia combinada, dado que la asociación de caspofungina con voriconazol o con amfotericina B es a menudo sinérgica contra *Aspergillus*, tanto *in vitro* (108, 109) como *in vivo* en modelos experimentales (110).

Los enfermos que en el momento del diagnóstico presentan una situación clínica asociada con una elevada tasa de mortalidad, como afectación del sistema nervioso central, insuficiencia respiratoria, imagen radiográfica pulmonar con afectación de más de un lóbulo o evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave, probablemente requieren un tratamiento asociando voriconazol o una formulación lipídica de amfotericina B con caspofungina. En el resto de los pacientes no incluidos en el grupo anterior, el tratamiento primario de la aspergilosis invasora puede realizarse con la administración de voriconazol (por vía intravenosa al menos durante una semana y posteriormente por vía oral si el paciente está estable), siendo otras opciones una formulación lipídica de amfotericina B o caspofungina. A partir de la segunda o tercera semana de tratamiento parenteral, si la evolución clínica es favorable y la imagen radiográfica mejora significativamente, debe considerarse el paso del tratamiento parenteral a oral con voriconazol o itraconazol. Si se elige el itraconazol es necesario emplear la solución oral y confirmar que la absorción es adecuada mediante la determinación periódica de la concentración sérica. El tratamiento se mantiene mientras persista la inmunodepresión y hasta que la radiografía sea normal o se observe una imagen residual estable.

Algunas circunstancias relacionadas con el agente causal o la localización de la infección pueden hacer variar la elección del antifúngico. *Aspergillus terreus* generalmente es resistente a la amfotericina B, y por tanto el voriconazol (111) o la caspofungina serían los fármacos de elección. De igual forma, algunos autores han encontrado una incidencia elevada de resistencia o sensibilidad disminuida a la amfotericina B en *Aspergillus flavus*, asociada con fracaso clínico (112), y por ello parece justificado que se considere la

utilización de voriconazol o caspofungina cuando la infección esté causada por esta especie. En caso de infección del sistema nervioso central, de nuevo el voriconazol resulta particularmente atractivo, dada su buena penetración en éste (113, 114). En tales pacientes, si se opta por una formulación lipídica de amfotericina B, el preparado liposómico podría ser el más apropiado, dada su aparente mayor eficacia en otras infecciones fúngicas del sistema nervioso central (115, 116).

Si en el curso de la semana siguiente al inicio de cualquiera de los regímenes de monoterapia con voriconazol, caspofungina o amfotericina B, aconsejados para casos menos graves, el paciente no responde o continúa empeorando debe considerarse el cambio a una de las asociaciones sinérgicas recomendadas en el párrafo anterior para el tratamiento de las formas graves. La evaluación del curso de la aspergilosis durante la primera semana de tratamiento antifúngico es particularmente difícil porque el volumen de las lesiones radiográficas puede aumentar de forma muy significativa, sin que ello se relacione necesariamente con un curso adverso de la infección (117).

En ocasiones puede estar indicada la resección quirúrgica de una lesión pulmonar. Éste podría ser el caso si hay hemorragia, invasión del pericardio o de un gran vaso hiliar, o progresión de la imagen radiográfica a pesar de la recuperación de la cifra de neutrófilos.

Otras medidas a considerar, válidas para mejorar el pronóstico de cualquier infección fúngica, son la supresión o reducción del tratamiento con corticosteroides en la medida de lo posible. En caso de que el paciente permanezca neutropénico, también podría considerarse la prescripción de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

---

**Para correspondencia:** J.A. García Rodríguez, Dpto. Microbiología, Hospital Universitario, Pº San Vicente 108, 37007 Salamanca.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- McSweeney, P.A., Niederwieser, D., Shizuru, J.A. y cols. *Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects*. Blood 2001; 97: 3390-3400.
- Giralt, S., Estey, E., Albitar, M. y cols. *Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy*. Blood 1997; 89: 4531-4536.
- Khoury, I.F., Saliba, R.M., Giralt, S.A. y cols. *Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: Low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality*. Blood 2001; 98: 3595-3599.
- Junghanss, C., Marr, K.A., Carter, R.A. y cols. *Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A matched control study*. Biology Blood Marrow Transplant 2002; 8: 512-520.
- Martino, R., Caballero, M.D., Canals, C. y cols. *Reduced-intensity conditioning reduces the risk of severe after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 341-347.
- Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. *Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
- Martino, R., Subirá, M., Rovira, M. y cols. *Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Incidence and risk factors in 395 patients*. Br J Haematol 2001; 116: 475-482.
- Cole, G., Halawa, A., Anaissie, E. *The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: From the laboratory to the bedside*. Clin Infect Dis 1996; 22: S73-S88.
- Bow, E., Loewen, R., Cheang, M., Schacter, B. *Invasive fungal disease in adults undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. The pathogenic role of the antileukemic regimen*. Clin Infect Dis 1995; 21: 361-369.
- Sparrelid, E., Hagglund, H., Remberger, M. y cols. *Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection*. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 795-800.
- Marr, K., Seidel, K., White, T., Bowden, R. *Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole*. J Infect Dis 2000; 181: 309-316.
- Sayer, H., Longton, G., Bowden, P., Storb, R. *Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisone for graft-versus-host disease prevention*. Blood 1994; 84: 1328-1332.
- Verfaillie, C., Weisdorf, R., Haake, R., Hostetter, M., Ramsey, N., McGlave, P. *Candida infections in bone marrow transplant recipients*. Bone Marrow Transplant 1991; 8: 177-184.
- Goodrich, J., Reed, E., Mori, M. y cols. *Clinical feature and analysis of risk factors for invasive candida infection after marrow transplantation*. J Infect Dis 1991; 164: 731-740.
- Denning, D., Marinus, A., Cohen, J. y cols. *An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients. Diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group*. J Infect 1998; 37: 173-180.
- Wingard, J., Merz, W., Saral, R. *Candida tropicalis. A major pathogen in immunocompromised patients*. Ann Intern Med 1979; 91: 539-543.
- Sanford, C., Merz, W., Wingard, J., Charache, P., Saral, R. *The value of surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections*. J Infect Dis 1980; 142: 503-509.
- Passweg, J., Rowlings, P., Atkinson, K. y cols. *Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia*. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 1231-1238.
- O'Donnell, M., Schmidt, G., Tegtmeier, B. y cols. *Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: Impact of amphotericin prophylaxis in high risk patients*. J Clin Oncology 1994; 12: 827-834.
- Alangaden, J., Wahiduzzaman, M., Chandrasekar, P. *Aspergillosis: The most common community-acquired pneumonia with gram-negative bacilli as copathogens in stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease*. Clin Infect Dis 2002; 35: 659-664.

21. Wald, A., Leisenring, W., van Burik, J., Bowden, R. *Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation.* J Infect Dis 1997; 175: 1459-1466.
22. Eriksson, U., Seifert, B., Schaffner, A. *Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: Randomised controlled trial.* BMJ 2001; 322: 579-582.
23. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. y cols. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.* N Engl J Med 2002; 347: 408-415.
24. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C. y cols. *Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.* N Engl J Med 2002; 347: 2020-2029.
25. Perfect, J., Klotman, M., Gilbert, C. y cols. *Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients.* J Infect Dis 1992; 165: 891-897.
26. Lortholary, O., Dupont, B. *Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency.* Clin Microbiol Rev 1997; 10: 477-504.
27. Monforte, V., Roman, A., Gavalda, J. y cols. *Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: Study of risk factors.* J Heart Lung Transplant 2001; 20: 1274-1281.
28. Palmer, S.M., Drew, R.H., Whitehouse, J.D. y cols. *Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients.* Transplantation 2001; 72: 545-548.
29. Conneally, E., Cafferkey, M., Daly, P., Keane, C., McCann, C. *Nebulized amphotericin B as prophylaxis against aspergillosis in granulocytic patients.* Bone Marrow Transplantation 1993; 5: 403-406.
30. Schwartz, S., Behre, G., Heinemann, V. y cols. *Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive Aspergillus infections during prolonged neutropenia. Results of a prospective randomized multicenter trial.* Blood 1999; 93: 3654-3661.
31. Shepp, D., Klosterman, A., Siegel, M., Meyers, J. *Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment.* J Infect Dis 1985; 152: 1257-1263.
32. Hann, I., Prentice, H., Corringham, R. y cols. *Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients.* Lancet 1982; 1: 826-829.
33. Wingard, J., Vaughan, W., Braine, H. y cols. *Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenia: A randomized, double-blind, placebo controlled trial of intravenous miconazole.* Am J Med 1987; 83: 1103-1110.
34. Slavin, M., Osborne, B., Adams, R. y cols. *Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – A prospective, randomized, double-blind study.* J Infect Dis 1995; 171: 1545-1552.
35. Goodman, J., Winston, D., Greenfield, R. y cols. *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation.* N Engl J Med 1992; 326: 845-851.
36. McMillan, M., Goodman, J., DeFor, T., Weisdorf, D. *Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: A randomized trial of big versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy.* Am J Med 2002; 112: 369-379.
37. Van Burik, J., Leisenring, W., Myerson, D. y cols. *The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis.* Medicine 1998; 77: 246-254.
38. Winston, D.J., Chandrasekar, P.H., Lazarus, H. y cols. *Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukaemia – Results of a randomised, placebo controlled, double-blind, multicenter trial.* Ann Intern Med 1993; 118: 495-503.
39. Wingard, J., Merz, W., Rinaldi, M. y cols. *Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole.* N Engl J Med 1991; 325: 1274-1277.
40. Wingard, J., Merz, W., Rinaldi, M., Miller, C., Karp, J., Saral, R. *Association of Torulopsis glabrata infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients.* Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1847-1849.
41. Rosenberg-Arska, M., Dekker, A., Branger, J., Verhoef, J. *Randomised study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukaemia.* J Antimicrob Chemother 1991; 27: 369-376.
42. Prentice, G., Kibbler, C., Prentice, A. *Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients.* Br J Haematol 2000; 110: 273-284.
43. Marr, K., White, T., Burik, J., Bowden, R. *Development of fluconazole resistance in Candida albicans causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation.* Clin Infect Dis 1997; 25: 908-910.
44. Newman, S., Flanigan, A., Rinaldi, M., Stein, M., Vigilante, K. *Clinically significant mucosal candidiasis resistant to fluconazole treatment in patients with AIDS.* Clin Infect Dis 1994; 19: 684-686.
45. Kanda, Y., Yamamoto, R., Chizuka, A. y cols. *Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients.* Cancer 2000; 89: 1611-1625.
46. Marr, K., Seidel, K., Slavin, M. y cols. *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial.* Blood 2000; 96: 2055-2061.
47. Boogaerts, M., Maertens, Van Hoof, A. y cols. *Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients.* J Antimicrob Chemother 2001; 48: 97-103.
48. Morgenstern, G., Prentice, A., Prentice, H. y cols. *A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies.* Br J Haematology 1999; 105: 901-911.
49. Winston, D.J., Maziarz, R.T., Chandrasekar, P.H. y cols. *Long-term prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant patients: A multicenter randomized trial of intravenous/oral itraconazole versus intravenous/oral fluconazole.* Blood 2001; 98: 489a.
50. Pfaller, M., Cabezudo, I., Koontz, F., Bale, M., Gingrich, R. *Predictive value of surveillance cultures for systemic infection due to Candida species.* Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 628-633.
51. Martino, P., Girmenia, C., Venditti, M. y cols. *Candida colonization and systemic infection in neutropenic patients.* Cancer 1989; 64: 2030-2034.
52. Walsh, T.J., Whitcomb, P.O., Revankar, S.G., Pizzo, P.A. *Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia.* Cancer 1995; 76: 2357-2362.
53. Bjerke, J.W., Meyers, J.D., Bowden, R.A. *Hepatosplenic candidiasis – A contraindication to marrow transplantation?* Blood 1994; 84: 2811-2814.
54. Herbart, H., Löffler, J., Meisner, C. y cols. *Early detection of Aspergillus infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening.* J Infect Dis 2000; 181: 1713-1719.

55. Offner, F., Cordonnier, C., Ljungman, P. y cols. *Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1098-1103.
56. Karp, E., Burch, P., Merz, W. *An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis*. Am J Med 1988; 85: 203-206.
57. Michallet, M., Persat, F., Kranzhofer, N. y cols. *Pharmacokinetics of itraconazole oral solution in allogeneic bone marrow transplant patients receiving total body irradiation*. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 1239-1243.
58. Walsh, T., Lee, J., Lecciones, J. y cols. *Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients*. Rev Infect Dis 1991; 13: 496-503.
59. Pizzo, P.A., Robichaud, K., Gill, F.A., Witebsky, F.G. *Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia*. Am J Med 1982; 72: 101-111.
60. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients*. Am J Med 1989; 86: 668-672.
61. Walsh, T., Finberg, R., Arndt, C. y cols. *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. N Engl J Med 1999; 340: 764-771.
62. Prentice, H., Hann, I., Hebrecht, R. y cols. *A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients*. Br J Haematol 1997; 98: 711-718.
63. Winston, D., Hathorn, J., Schuster, M., Schiller, G., Territo, M. *A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer*. Am J Med 2000; 108: 282-289.
64. Malik, I., Moid, I., Aziz, Z. y cols. *A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia*. Am J Med 1998; 105: 478-483.
65. Boogaerts, M., Winston, D., Bow, E. y cols. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy*. Ann Intern Med 2001; 135: 412-422.
66. Wingard, J., White, M., Anaissie, E. y cols. *A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia*. Clin Infect Dis 2000; 31: 1155-1163.
67. Walsh, T., Pappas, P., Winston, D. y cols. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever*. N Engl J Med 2002; 346: 225-234.
68. Bates, D., Su, L., Yu, T. y cols. *Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy*. Clin Infect Dis 2001; 32: 686-693.
69. Cagnoni, P. *Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients*. J Antimicrob Chemother 2002; 49 (Suppl. S1): 81-86.
70. Marr, K. *Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Curr Treat Op Infect Dis 2001; 3: 533-541.
71. Lin, M., Lu, H., Chen, W. *Improving efficacy of antifungal therapy by polymerase chain reaction-based strategy among febrile patients with neutropenia and cancer*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1621-1627.
72. Maertens, J., Van eldere, J., Verhaegen, J., Verbeken, E., Verschakelen, J., Boogaerts, M. *Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients*. J Infect Dis 2002; 186: 1296-1306.
73. Villanueva, A., Arathoon, E., Gotuzzo, E., Berman, R., Dinubile, M., Sable, C. *A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1529-1535.
74. Arathoon, E., Gotuzzo, E., Noriega, L., Berman, R., DiNubile, M., Sable, C. *Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 451-457.
75. Villanueva, A., Gotuzzo, E., Arathoon, E. y cols. *A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis*. Am J Med 2002; 113: 294-299.
76. Ally, R., Schurmann, D., Kresel, W. y cols. *A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1447-1454.
77. Kartsonis, N., DiNubile, M., Bartizal, K., Scott, P., Ryan, D., Sable, C. *Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole*. JAIDS 2002; 31: 183-187.
78. Hegener, P., Troke, P., Fakenheuer, G., Diehl, V., Ruhnke, M. *Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS*. AIDS 1998; 12: 2227-2228.
79. De Pauw, B.E., Raemaekers, J.M., Donnelly, J.P., Kullberg, B.J., Meis, J.F. *An open study on the safety and efficacy of fluconazole in the treatment of disseminated Candida infections in patients treated for hematological malignancy*. Ann Hematol 1995; 70: 83-87.
80. Anaissie, E., Bodey, G.P., Kantarjian, H. y cols. *Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy*. Am J Med 1991; 91: 142-150.
81. Kauffman, C.A., Bradkey, S.F., Ross, S., Weber, D.R. *Hepatosplenic candidiasis: Successful treatment with fluconazole*. Am J Med 1991; 91: 137-141.
82. Sallah, S., Semelka, R.C., Wehbie, R., Sallah, W., Nguyen, N.P., Vos, P. *Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia*. Br J Haematol 1999; 106: 697-701.
83. Kontoyannis, D.P., Luna, M.A., Samuels, B.I., Bodey, G.P. *Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis*. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 721-739.
84. Wong-Beringer, A., Jacobs, R.A., Guglielmo, B.J. *Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities*. Clin Infect Dis 1998; 27: 603-618.
85. Sallah, S., Semelka, R.C., Sallah, W., Vainright, J.R., Phillips, D.L. *Amphotericin B lipid complex for the treatment of patients with acute leukemia and hepatosplenic candidiasis*. Leuk Res 1999; 23: 995-999.
86. Walsh, T.J., Whitcomb, P., Piscitelli, S. y cols. *Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1944-1948.
87. Anaissie, E., Rex, J., Uzum, O., Vartivarian, S. *Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia*. Am J Med 1998; 104: 238-245.
88. Rex, J., Bennett, J., Sugar, A. y cols. *A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia*. N Engl J Med 1994; 331: 1325-1310.

89. Anaissie, E., Darouiche, R., Abi-Said, D. y cols. *Management of invasive candidal infections: Results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature.* Clin Infect Dis 1996; 23: 964-972.
90. Nguyen, M.H., Peacock, J., Tanner, D. y cols. *Therapeutic approaches in patients with candidemia.* Arch Intern Med 1995; 155: 2429-2435.
91. Horn, R., Wong, B., Kiehn, T., Armstrong, D. *Fungemia in a cancer hospital: Changin frequency, earlir onset, and results of therapy.* Rev Infect Dis 1985; 7: 646-655.
92. Groll, A., Giri, N., Petraitis, V. y cols. *Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental Candida albicans infection of the central nervous system.* J Infect Dis 2000; 182: 274-282.
93. Fraser, V., Jones, M., Dunkel, J., Storfer, S., Medoff, G., Clairbone, W. *Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality.* Clin Infect Dis 1992; 15: 414-421.
94. Nucci, M., Anaissie, E. *Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review.* Clin Infect Dis 2002; 34: 591-599.
95. Denning, D.W. *Therapeutic outcome in invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 1996; 23: 608-615.
96. Patterson, T.F., Kirkpatrick, W.R., White, M. y cols., Aspergillus Study Group. *Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes.* Medicine 2000; 79: 250-260.
97. Lin, S.J., Schranz, J., Teusch, S.M. *Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature.* Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
98. Chen, K.Y., Ko, S.C., Hsueh, P.R., Luh, K.T., Yang, P.C. *Pulmonary fungal infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors.* Chest 2001; 120: 177-184.
99. Janssen, J., Strack, R., Ossenkoppele, G., Thijs, L., Huijgens, P. *Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis.* Int Care Med 1996; 22: 1315-1322.
100. Bowden, R., Chandrasekar, P., White, M.H. y cols. *A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients.* Clin Infect Dis 2002; 35: 359-366.
101. Walsh, T.J., Hiemenz, J.W., Seibel, N.I. y cols. *Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases.* Clin Infect Dis 1998; 26: 1383-1396.
102. Coukell, A.J., Brogden, R.N. *Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis.* Drugs 1998; 55: 585-612.
103. Denning, D.W., Lee, J.Y., Hostetler, J.S. y cols. *NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis.* Am J Med 1994; 97: 135-144.
104. Stevens, D.A., Lee, J.Y. *Analysis of compassionate use of itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria.* Arch Intern Med 1997; 157: 1857-1862.
105. Caillot, D., Bassaris, H., McGeer, A. y cols. *Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS.* Clin Infect Dis 2001; 33: 83-90.
106. Maetens, J., Raad, I., Petrikos, G. y cols. *Update of the multicenter noncomparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to other antifungal agents: Analysis of 90 patients.* 42<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, USA, 2002; abstract M-868.
107. Ellis, M., Spence, D., de Pauw, B. y cols. *An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 1998; 27: 1406-1412.
108. Arikan, S., Lozano-Chiu, M., Paetznick, V., Rex, J.H. *In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against Aspergillus and Fusarium spp.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 245-247.
109. Perea, S., González, G., Fothergill, A.W., Kirkpatrick, W.R., Rinaldi, M.G., Patterson, T.F. *In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of Aspergillus spp.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3039-3041.
110. Kirkpatrick, W.R., Perea, S., Coco, B.J., Patterson, T.F. *Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2564-2568.
111. Sutton, D.A., Sanche, S.E., Revankar, S.G., Fothergill, A.W., Rinaldi, M.G. *In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of Aspergillus terreus, with a head-to-head comparison to voriconazole.* J Clin Microbiol 1999; 37: 2343-2345.
112. Lass-Flörl, C., Kofler, G., Kropshofer, G. y cols. *In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis.* J Antimicrob Chemother 1998; 42: 497-502.
113. Schwartz, S., Milatovic, D., Thiel, E. *Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukaemia.* Br J Haematol 1997; 97: 663-665.
114. Nesky, M.A., McDougal, E.C., Peacock, Jr., J.E. *Pseudallescheria boydii brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: Case report and literature review of central nervous system pseudallescheriasis.* Clin Infect Dis 2000; 31: 673-677.
115. Sharkey, P.K., Graybill, J.R., Johnson, E.S. y cols. *Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS.* Clin Infect Dis 1996; 22: 315-321.
116. Leenders, A., Reiss, P., Portegies, P. y cols. *Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis.* AIDS 1997; 11: 1463-1471.
117. Caillot, D., Covaillier, J., Bernard, A. y cols. *Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans patients with neutropenia.* J Clin Oncol 2001; 19: 253-259.