

Revisión

Utilidad de la amfotericina B liposomal para la prevención de la infección fúngica en receptores de un trasplante de órgano sólido

F. López-Medrano, C. Díaz-Pedroche, C. Lumbreras y J.M. Aguado

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

RESUMEN

*El trasplante de órgano sólido es la mejor alternativa para el tratamiento de la insuficiencia en fase terminal de riñón, hígado, corazón, páncreas y pulmón. Las infecciones fúngicas (las más frecuentes por *Candida spp.* y por *Aspergillus spp.*) son las que mayor mortalidad producen en los receptores de un trasplante de órgano sólido. El empleo de amfotericina B liposomal por vía sistémica como profilaxis sólo se ha ensayado en receptores de trasplante hepático. Las conclusiones que se pueden extraer de los cinco estudios publicados son: 1) para que la profilaxis sea eficaz frente a *Aspergillus spp.* se debe administrar a una dosis de 5 mg/kg/día; 2) se debe reservar su empleo para las situaciones de alto riesgo de infección fúngica invasora, es decir, retrasplante, necesidad de nueva cirugía tras el trasplante y, principalmente, pacientes que requieren hemodiálisis. Resultan prometedores los estudios preliminares sobre el empleo profiláctico de amfotericina B liposomal administrada por vía nebulizada en receptores de trasplante pulmonar.*

Palabras clave: Trasplante de órgano sólido - Infección fúngica - Profilaxis - Amfotericina B liposomal

Usefulness of liposomal amphotericin B for the prophylaxis of fungal infection in solid organ transplant recipients

SUMMARY

*Solid organ transplantation is the best alternative for the treatment of end-stage kidney, liver, heart, pancreas and lung failure. Fungal infections (the most frequent are *Candida spp.* and *Aspergillus spp.*) are associated with highest mortality in solid organ transplantation. The systemic use of liposomal amphotericin B has only been studied in liver transplant recipients. The main conclusions that can be drawn from the five studies that have been published are: 1) for the prophylaxis to be effective against *Aspergillus spp.*, a dose of 5 mg/kg/day must be used; 2) its use must be reserved for situations with the highest risk for invasive fungal infections: retransplantation, the need for resurgery and, mainly, for those patients needing haemodialysis. Preliminary studies for the prophylactic use of nebulized liposomal amphotericin B in lung transplant recipients are promising.*

Key words: Solid organ transplantation - Fungal infections - Prophylaxis - Liposomal amphotericin B

PAPEL DE LA AMFOTERICINA B Y SUS FORMULACIONES LIPÍDICAS EN LA INFECCIÓN FÚNGICA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Desde la introducción en 1980 de la ciclosporina en la práctica clínica, el trasplante de órgano sólido se ha convertido en la mejor alternativa para el tratamiento de la insuficiencia en fase terminal de riñón, hígado, corazón, páncreas y pulmón (1). Las infecciones son, junto con los problemas derivados del funcionamiento del injerto, la principal complicación y la causa más frecuente de muerte de los pacientes receptores de un órgano sólido. Las infecciones fúngicas, aunque menos frecuentes que las bacterianas y las virales, son las que mayor mortalidad producen en los receptores de un trasplante (2, 3). Las infecciones fúngicas más frecuentes en el trasplante de órgano sólido son las producidas por *Candida* spp. y por *Aspergillus* spp. (4, 5).

La amfotericina B es un antibiótico poliélico macrocíclico con actividad fungicida frente a numerosas especies de hongos. Es un fármaco altamente lipofílico, que se administra asociado a desoxicolato. La principal limitación que presenta el empleo clínico de amfotericina B son sus efectos secundarios, de los cuales el más grave es la nefrotoxicidad.

Para disminuir la toxicidad de la amfotericina B se puede utilizar asociada a diferentes compuestos lipídicos. Esta combinación altera las propiedades farmacocinéticas del fármaco, lo que da lugar a una variación en su distribución tisular, su actividad antifúngica y su tolerabilidad. Las formas lipídicas de la amfotericina B permiten administrar dosis mayores del fármaco y con menos efectos secundarios, principalmente mucha menor nefrotoxicidad.

Existen tres formulaciones lipídicas de amfotericina B: liposomal (*AmBisome*®), complejo lipídico (*Abelcet*®) y en dispersión coloidal (no comercializada en España). Estas tres formulaciones difieren en el tipo de fosfolípido y en la proporción entre fosfolípido y amfotericina B.

La amfotericina B liposomal es la formulación lipídica más extensamente estudiada en clínica (6). Hay varios estudios que han comparado la eficacia terapéutica y los efectos adversos de la amfotericina B en sus formulaciones liposomal y desoxicolato en el tratamiento de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente a pesar de recibir tratamiento antibiótico (7, 8), así como en el tratamiento de la infección fúngica probable o probada (9) en pacientes neutropénicos (10). La conclusión de estos estudios fue que la efectividad clínica de la amfotericina B liposomal fue igual o mayor que la de la formulación clásica, pero con una incidencia de efectos adversos significativamente menor. Dos metaanálisis han demostrado la reducción en la mortalidad

y la menor incidencia de efectos adversos de las formas lipídicas respecto de la amfotericina B convencional (11, 12). Diferentes expertos proponen que las formas lipídicas sean consideradas de primera elección para el tratamiento de las infecciones fúngicas en los pacientes receptores de un trasplante (de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos), en los pacientes con insuficiencia renal o en aquellos en tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos (13, 14). Algunos autores han propuesto recientemente que las formas lipídicas de amfotericina B se consideren definitivamente como el patrón de referencia en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras, tanto en clínica como en los estudios de investigación de nuevos fármacos antifúngicos (15).

Respecto de la comparación entre las diferentes formulaciones lipídicas de amfotericina B, es escasa la información disponible. El único estudio prospectivo y doble ciego publicado (16) comparó amfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día) frente a amfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día) para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con fiebre persistente tras tratamiento antibiótico. Este estudio demostró que los pacientes tratados con amfotericina B liposomal tienen menos efectos adversos agudos (fiebre, escalofríos) que los tratados con el complejo lipídico, y sobre todo una menor nefrotoxicidad (14,8% con la formulación liposomal frente a 42% con el complejo lipídico), lo que condujo a que un número mucho menor de pacientes tratados con amfotericina B liposomal tuvieran que suspender el tratamiento.

La principal limitación para la utilización habitual de las formas lipídicas de amfotericina B es su elevado coste, aunque varios estudios farmacoeconómicos sugieren que el mayor coste de adquisición de las formulaciones lipídicas queda compensado por el incremento del coste de hospitalización y tratamiento de los efectos adversos asociados al empleo de amfotericina B convencional (17).

AMFOTERICINA B LIPOSOMAL EN LA PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN FÚNGICA EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

La profilaxis consiste en la administración de un antimicrobiano a una población de riesgo a fin de evitar una infección concreta. Para que una estrategia de profilaxis sea aceptable tiene que existir un equilibrio entre riesgo y beneficio, que viene determinado por dos parámetros: la infección que se va a prevenir tiene que tener una incidencia alta o ser suficientemente grave, y la toxicidad y el coste económico del fármaco elegido deben ser aceptables (18).

En los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido se han empleado varios antifúngicos para la profilaxis (3, 19): diversas formulaciones de amfotericina B, fluconazol e itraconazol. No hay estudios que hayan valorado el papel que en este terreno podrían tener los nuevos antifúngicos (caspofungina y voriconazol).

La amfotericina B liposomal tiene un perfil de seguridad mejor que el de la formulación desoxicolato. Por otro lado, estudios en animales demuestran que mantiene su actividad en los tejidos tiempo después de que haya finalizado su administración (20). Ambas características hacen de la amfotericina B liposomal una candidata apropiada para la profilaxis de las infecciones fúngicas en los pacientes de alto riesgo (21).

Se han publicado cinco estudios (22-26) que han valorado la utilidad clínica de la amfotericina B liposomal (administrada por vía parenteral) en la profilaxis de las infecciones fúngicas en los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido. Los cinco estudios se realizaron en pacientes con trasplante hepático (Tabla 1).

El primer estudio (22), publicado en 1995, es el único aleatorizado, doble ciego y que utiliza placebo en el grupo control. Un total de 77 receptores de trasplante hepático consecutivos recibieron amfotericina B liposomal (1 mg/kg/día) o placebo durante los primeros cinco días postrasplante. En los 40 que recibieron amfotericina B liposomal no se detectó ningún caso de infección candidiásica durante el primer mes, frente a cinco infecciones invasoras por *Candida albicans* en el grupo placebo ($p < 0.05$). Además, en el grupo placebo un paciente sufrió una neumonía por *Aspergillus niger*. La supervivencia a los 30 días fue del 92% en los tratados con amfotericina B liposomal y del 94% en el grupo placebo (diferencia no significativa). Sólo se produjeron efectos adversos relevantes en tres pacientes tratados con amfotericina B liposomal: dos presentaron trombocitopenia y uno lumbalgia. La profilaxis con amfotericina B liposomal fue más barata que el tratamiento de las infecciones activas por hongos del grupo control. Sus autores concluyen que el empleo de amfotericina B liposomal a dosis bajas y durante poco tiempo es una pauta efectiva y bien tolerada para la prevención de las infecciones invasoras por hongos en los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido.

El segundo estudio (23) fue publicado en 1998. En este caso se administró amfotericina B liposomal a dosis de 1 mg/kg/día, durante siete días después de la intervención, a 58 pacientes con trasplante hepático. En el seguimiento se identificaron cuatro infecciones graves por hongos: tres sepsis por *Aspergillus fumigatus* y una por *C. albicans*. Los pacientes presentaban algún factor de riesgo adicional que

incrementaba notablemente el riesgo de infección fúngica: un paciente que sufrió una aspergilosis pulmonar había sido sometido a trasplante ocho días antes por un fallo hepático fulminante, otro de los que sufrieron aspergilosis había precisado de dos retrasplantes por fallo primario de los injertos, y el tercero, que tuvo una aspergilosis diseminada, también había sido sometido a un retrasplante (los tres precisaron hemofiltración por fallo renal agudo). Por último, el paciente con candidemia superó la infección cuando se incrementó la dosis de amfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día. Los autores del estudio concluyen que la amfotericina B liposomal a dosis bajas es efectiva en la prevención de la infección candidiásica, aunque puede no serlo tanto para la aspergilosis en pacientes con factores de riesgo adicionales, por lo que en estos casos recomiendan emplear dosis más altas de amfotericina B liposomal (3 mg/kg/día).

El tercer estudio (24), publicado en 2001, se realizó limitando la profilaxis a pacientes con trasplante hepático que requieren hemodiálisis en el postrasplante (factor de riesgo que se considera muy importante para el desarrollo de una infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido). Se trata de un estudio de cohortes que emplea un control histórico. A 11 de 38 pacientes que en el postoperatorio precisaron hemodiálisis se les trató profilácticamente con una formulación lipídica de amfotericina B (liposomal o complejo lipídico). Se emplearon a una dosis de 5 mg/kg/día, manteniendo el tratamiento antifúngico hasta que se suspendía la hemodiálisis, el paciente era dado de alta del hospital o fallecía. La cohorte histórica con que se compararon fueron 22 de 148 pacientes que habían precisado hemodiálisis, pero no habían recibido ningún tipo de profilaxis antifúngica. En esta segunda cohorte, sin profilaxis, presentaron infección fúngica invasora ocho de los 22 pacientes (36%), frente a ninguno de los 11 que recibieron profilaxis (0%). A pesar del pequeño número de pacientes en cada grupo, la diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0.03$). No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad al año del trasplante. Por tanto, este grupo emplea una estrategia diferente a los dos estudios anteriores: en vez de realizar profilaxis universal (a bajas dosis) se emplean dosis terapéuticas en pacientes cuyo riesgo es muy superior al de la mayoría de los receptores de un trasplante.

En un estudio (25) realizado en España, 21 pacientes recibieron amfotericina B liposomal (1 mg/kg/día) durante siete a diez días tras el trasplante hepático. El criterio de selección fue presentar alguno de los siguientes factores de riesgo para infección fúngica: fallo hepático fulminante, ventilación mecánica más de siete días, retrasplante, relaparotomía, tratamiento antibiótico más de 14 días, transfusión de

Tabla 1. Estudios que analizan el empleo de amfotericina B liposomal en la profilaxis de las infecciones fúngicas tras un trasplante de órgano sólido.

Autor, año (ref.)	Tipo de trasplante	Número de pacientes en el estudio	Tipo de estudio	Antifúngico empleado	Dosis	Duración	Tipo de profilaxis	Resultados	
								Infecciones por <i>Candida</i> spp.	Infecciones por <i>Aspergillus</i> spp.
Tollemar, 1995 (22)	Hepático	77	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Amfotericina B liposomal	1 mg/kg/día	5 días postrasplante	Universal	Disminución significativa (p < 0.05)	No valorable (1 infección en el grupo control)
Varo, 1998 (25)	Hepático	100 (21 de alto riesgo)	Intervención sin grupo control	Amfotericina B liposomal	1 mg/kg/día	7-10 días postrasplante	Sólo sobre los pacientes de alto riesgo*	0 infecciones	2 infecciones entre los 21 pacientes de alto riesgo
Lorf, 1999 (23)	Hepático	58	Intervención sin grupo control	Amfotericina B liposomal	1 mg/kg/día	7 días postrasplante	Universal	1 infección (se resolvió al aumentar la dosis a 3 mg/kg/día)	3 infecciones fatales (1 con fallo hepático fulminante, 1 con dos trasplantes, 1 con trasplante, los 3 en diálisis)
Singh, 2001 (24)	Hepático	11 en diálisis	Cohorte comparada con control histórico (22 pacientes en diálisis)	Amfotericina B liposomal (2) Amfotericina B complejo lipídico (7)	5 mg/kg/día	Hasta el alta, fallecimiento o fin de la diálisis	Sólo sobre los pacientes en diálisis	4/22 sin profilaxis vs. 0/11 con profilaxis	3/22 sin profilaxis vs. 0/11 con profilaxis
Fortún, 2003 (26)	Hepático	149 (21 de alto riesgo)	Cohorte comparada con control histórico (131 pacientes, de ellos 31 de alto riesgo)	Amfotericina B liposomal (14) Amfotericina B complejo lipídico (7)	<2 mg/kg/día	10-15 días postrasplante	Sólo sobre los pacientes de alto riesgo**	9/131 vs. 3/149 (p = 0.09)	13/131 vs. 6/149 (p = 0.08)
								Disminución global significativa de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes en diálisis (p < 0.03)	
								Disminución global significativa de las infecciones fúngicas invasoras (p = 0.007) y en pacientes en diálisis: 32% vs. 0% (p < 0.03)	

*Se consideró paciente de alto riesgo el que cumplía alguno de los siguientes criterios: fallo hepático fulminante, ventilación mecánica más de siete días, trasplante, relaparotomía, tratamiento antibiótico más de 14 días, transfusión de más de 20 unidades de hemáties, fallo de la anastomosis biliar.

**Se consideró paciente de alto riesgo al que cumplía cuatro o más de los siguientes criterios: transfusión de más de 30 concentrados de hemáties durante el trasplante, aclaramiento de creatinina <25 ml/min o creatinina superior a 2,5 mg/dl, necesidad de diálisis o hemofiltración, trasplante, reintervención quirúrgica, antigenemia pp65 de citomegalovirus superior a 10 células/200.000 leucocitos, episodio de rechazo agudo, colonización fúngica, tratamiento antibiótico más de cinco días y estancia en la unidad de cuidados intensivos antes del trasplante.

más de 20 unidades de hematíes o fallo en la anastomosis de la vía biliar. Durante el seguimiento de tres meses ningún paciente presentó infección por *Candida*, pero se produjeron dos por *Aspergillus*, una de ellas mortal. Los resultados de este estudio se encuadran en las conclusiones de los anteriores: las dosis bajas de amfotericina B liposomal previenen la infección candidiásica, pero pueden ser insuficientes en caso de aspergilosis.

El último estudio publicado (26) también se realizó en España. Se trata de un estudio que compara dos cohortes de pacientes sometidos a trasplante hepático: unos intervenidos antes de 1998, periodo durante el cual se realizaba profilaxis universal postrasplante con fluconazol (100 mg/día durante 20 días), y otros que recibieron el trasplante entre 1998 y 2001 (un total de 280 pacientes). En este segundo periodo, además de la administración universal de fluconazol se administró amfotericina B liposomal o en complejo lipídico (100 mg/día durante 10 a 15 días) a todos los pacientes que cumplían cuatro o más de los siguientes criterios: transfusión de más de 30 concentrados de hematíes durante el trasplante, aclaramiento de creatinina <25 ml/min o creatinina superior a 2,5 mg/dl, necesidad de diálisis o hemofiltración, retrasplante, reintervención quirúrgica, antigenemia pp65 de citomegalovirus superior a 10 células/200.000 leucocitos, episodio de rechazo agudo, colonización fúngica, tratamiento antibiótico durante más de cinco días y estancia en la unidad de cuidados intensivos antes del trasplante. Durante el periodo en que se realizó la profilaxis selectiva se observó una incidencia de infecciones fúngicas invasoras (*Candida* spp. o *Aspergillus* spp.) del 6%, frente al 17% del primer periodo ($p = 0.007$). No obstante, es necesario señalar que en el análisis independiente de los dos subgrupos de infecciones las diferencias no alcanzan la significación estadística (probablemente por el pequeño tamaño de la muestra): reducción del 7% al 2% en las infecciones por *Candida* spp. ($p = 0.09$) y del 10% al 4% de la aspergilosis invasora ($p = 0.08$). El resultado fundamental a destacar del presente estudio es que la profilaxis disminuyó el riesgo de aspergilosis del 32% al 0% en los pacientes sometidos a diálisis ($p < 0.03$). Los factores de riesgo asociados de manera independiente con infección fúngica invasora fueron la diálisis y la reintervención quirúrgica, mientras que el empleo de formas lipídicas de amfotericina B fue un factor protector en el análisis multivariante. No hubo diferencias de supervivencia entre las dos cohortes.

Es importante destacar de este último estudio el hecho de que con las dosis de amfotericina B liposomal empleadas (equivalentes a menos de 2 mg/kg/día) no se consiguió una reducción estadísticamente significativa en el número

de infecciones por *Aspergillus* spp., incluso analizando exclusivamente el subgrupo de pacientes con cuatro o más factores de riesgo. Por otra parte, es muy llamativa la reducción que la profilaxis logra en la incidencia de esta infección en el subgrupo de pacientes en diálisis (como en los otros estudios previamente referidos). Por tanto, se debe considerar este factor de riesgo como la principal situación en que se debe realizar tratamiento profiláctico con amfotericina B liposomal.

A la luz de los estudios disponibles, la mayoría de los autores se inclinan actualmente por realizar una profilaxis dirigida a los pacientes con trasplante de órgano sólido y factores de riesgo que les predisponen a sufrir infecciones fúngicas graves (3, 24, 26). Los estudios publicados (18, 27, 28), además de los ya citados, han identificado los siguientes factores como determinantes de un riesgo especialmente alto de presentar infecciones fúngicas en el grupo de receptores de trasplante hepático: tratamiento con esteroides a altas dosis o tratamiento antibiótico prolongado, insuficiencia renal que precise hemodiálisis, hepatitis fulminante, colonización previa por hongos, intervención quirúrgica prolongada (más de 11 horas), necesidad de anastomosis de la vía biliar al yeyuno (en vez de coledococolecostomía), necesidad de transfundir más de 40 unidades de derivados hemáticos, relaparotomía o retrasplante, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos con o sin ventilación mecánica prolongada, e infección concomitante por citomegalovirus.

Como ya se ha comentado previamente, los cinco estudios (22-26) se limitan a pacientes sometidos a trasplante hepático. No hay estudios publicados sobre el empleo de amfotericina B liposomal en trasplante cardiaco ni renal. Algún estudio (29) apunta la utilidad de las formas lipídicas de amfotericina B por vía nebulizada en la profilaxis de la aspergilosis pulmonar en los receptores de un trasplante de pulmón. Los estudios realizados en un modelo animal en el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona han demostrado que las altas concentraciones conseguidas en el tejido pulmonar cuando se administra amfotericina B liposomal por vía nebulizada permitirían su empleo semanal o bisemanal como profilaxis (30). Esta estrategia, en la experiencia de dicho hospital, ha resultado muy positiva en la prevención de la aspergilosis pulmonar en los pacientes receptores de un trasplante pulmonar (J. Gavaldá, comunicación personal). Si estos resultados iniciales se confirmaran, no cabe duda de que esta estrategia resultaría muy atractiva para su aplicación en otros grupos de alto riesgo de infección fúngica invasora.

En los últimos años ha surgido un nuevo concepto en la terapia de las infecciones oportunistas de los pacientes in-

munodeprimidos: el tratamiento anticipado. Esta estrategia consiste en tratar precozmente al paciente, cuando el agente infeccioso ya es detectable, pero aún no ha producido clínica (es el concepto que se emplea para tratar a los pacientes con trasplante de órgano sólido que presentan antigemia de citomegalovirus positiva antes de que aparezca el cuadro clínico) (31). Este tipo de tratamiento ya se aplica a las infecciones fúngicas en los pacientes neutropénicos para detectar en suero el antígeno galactomanano de *Aspergillus* spp. (32). Los resultados en la población sometida a trasplante de órgano sólido son todavía preliminares (27), pero es previsible la expansión de este tipo de técnicas en el futuro, lo cual facilitará el tratamiento anticipado de los pacientes (33). La amfotericina B liposomal también podría tener un lugar en esta nueva modalidad de tratamiento.

CONCLUSIONES

La utilización de amfotericina B liposomal en la profilaxis de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido sólo se ha estudiado en el trasplante hepático. Su empleo a dosis bajas (<2 mg/kg/día) previene las infecciones por *Candida* spp., pero puede no ser tan eficaz para prevenir las producidas por *Aspergillus* spp. Según los resultados de los estudios disponibles, en nuestra opinión debería reservarse el empleo profiláctico de amfotericina B liposomal para los pacientes con trasplante de órgano sólido que presenten determinados factores de alto riesgo (especialmente diálisis, retrasplante o necesidad de nueva cirugía), y debería usarse a dosis terapéuticas (3-5 mg/kg/día). Resultan prometedores los resultados iniciales sobre el empleo de amfotericina B liposomal nebulizada para la profilaxis en el trasplante de pulmón; vía de administración que quizá podría aplicarse a otro tipo de pacientes inmunosuprimidos. La amfotericina B liposomal podría utilizarse en el futuro como parte de la terapia anticipada que ha demostrado ser útil en otros tipos de pacientes inmunosuprimidos.

Correspondencia: Francisco López Medrano, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Planta 6ª Maternidad, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, Madrid 28041. E-mail: flmedrano@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Gavaldá, J., Pahissa, A. Factores de riesgo y cronología de la infección en el trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 (Suppl. 2): 3-11.
- Lumbreras, C., Otero, J.R., Aguado, J.M. Prevención de la infección en receptores de trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 (Suppl. 2): 77-89.
- Muñoz, P., Bouza, E. Prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas en receptores de trasplante de órgano sólido. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 38-47.
- Paya, C.V. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 677-688.
- Muñoz, P., Bouza, E. Infecciones por hongos en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 (Suppl. 2): 34-50.
- 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.
- Prentice, H.G., Hann, I.M., Herbrecht, 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.
- Walsh, T.J., Finberg, R.W., Arndt, C. y cols. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
- Ascioglu, S., Rex, J.H., de Pauw, B. y cols. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
- Leenders, A.C., Daenen, S., Jansen, R.L. y cols. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103: 205-212.
- Barrett, J., Vardulaki, K.A., Conlon, C. y cols. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003; 25: 1295-1320.
- Johansen, H.K., Gotzsche, P.C. Amphotericin B lipid formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000969.
- Dupont, B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl. 1): 31-36.
- Dismukes, W.E. Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 653-657.
- Ostrosky-Zeichner, L., Marr, K.A., Rex, J.H., Cohen, S.H. Amphotericin B: Time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-425.
- Wingard, J.R., White, M.H., Anaissie, E., Raffalli, J., Goodman, J., Arrieta, A. 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. *L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-1163.
- Cagnoni, P.J., Walsh, T.J., Prendergast, M.M. y cols. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2476-2483.
- Gavaldá, J., Pahissa, A. Visión actual de la infección fúngica en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Monogr.)* 2002; 1: 21-31.
- Tollemar, J. Prophylaxis against fungal infections in transplant recipients: Possible approaches. *BioDrugs* 1999; 11: 309-318.
- Boswell, G.W., Buell, D., Bekersky, I. AmBisome (liposomal amphotericin B): A comparative review. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 583-592.
- Adler-Moore, J., Proffitt, R.T. AmBisome: Liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl. 1): 21-30.

22. Tollema, J., Hockerstedt, K., Ericzon, B.G., Jalanko, H., Ringden, O. *Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study.* Transplantation 1995; 59: 45-50.
23. Lorf, T., Braun, F., Ruchel, R., Muller, A., Sattler, B., Ringe, B. *Systemic mycoses during prophylactical use of liposomal amphotericin B (Ambisome) after liver transplantation.* Mycoses 1999; 42: 47-53.
24. Singh, N., Paterson, D.L., Gayowski, T., Wagener, M.M., Marino, I.R. *Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy.* Transplantation 2001; 71: 910-913.
25. Varo, E., Tomé, S., Bustamante, M. y cols. *Fungal infection prophylaxis in high-risk liver transplant recipients.* En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 1998; Abstr. J138.
26. Fortún, J., Martín-Davila, P., Moreno, S., Barcena, R., de Vicente, E., Honrubia, A. *Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: The role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients.* J Antimicrob Chemother 2003; 52: 813-819.
27. Fortún, J., Martín-Davila, P., Moreno, S. y cols. *Risks factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients.* Liver Transplant 2002; 8: 1065-1070.
28. Briegel, J., Forst, H., Spill, B. y cols. *Risks factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients.* Eur J Clin Microb Infect Dis 1995; 14: 375-382.
29. Drew, R.H., Dodds Ashley, E., Benjamin, D.K., Jr., Duane Davis, R., Palmer, S.M., Perfect, J.R. *Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized anti-fungal prophylaxis in lung-transplant recipients.* Transplantation 2004; 77: 232-237.
30. Gavaldá, J., López, P., Martín, M.T., Gomis, X., Ramírez, J.L., Pahissa, A. *Eficacia de la anfotericina B liposomal nebulizada en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar experimental.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22 (Suppl. 1): 126.
31. López Medrano, F., Lumbreras, C., Otero, J.R. y cols. *Eficacia del tratamiento anticipado con ganciclovir en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de un trasplante de hígado.* Med Clin (Barc) 2004; 122: 41-45.
32. Mennink-Kersten, M.A., Donnelly, J.P., Verweij, P.E. *Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis.* Lancet Infect Dis 2004; 4: 349-357.
33. Paya, C.V. *Prevention of fungal infection in transplantation.* Transpl Infect Dis 2002; 4 (Suppl. 3): 46-51.