



## SUMARIO

Selección de antifúngicos para tratamiento de micosis sistémicas .....

# SELECCIÓN DE ANTIFÚNGICOS PARA TRATAMIENTO DE MICOSIS SISTEMÁTICAS

Hasta el momento, la terapia de primera línea más conocida para administrar a pacientes con infecciones fúngicas sistémicas ha sido la Anfotericina B (AB), pero presenta el inconveniente de su potencial toxicidad, sobre todo renal, y la relacionada con la infusión. Como alternativa, existen unas formulaciones que asocian la AB a lípidos, lo que disminuye significativamente la toxicidad asociada a la infusión y la toxicidad renal de la AB convencional, aunque a un precio mucho más elevado. En nuestro complejo hospitalario sólo disponemos de la **anfotericina incluida en liposomas (ABLP) (Ambisome®)** y **anfotericina en complejo lipídico (ABCL) (Abelcet®)**. Además, en la actualidad existen otras alternativas a la anfotericina que han demostrado, menor toxicidad y al menos similar eficacia en algunas indicaciones concretas como son el **fluconazol** y el **itraconazol** que no comentamos por problemas de espacio y de menor actualidad. Por último, acaban de ser comercializados en nuestro país dos nuevos antifúngicos, el **vori-conazol** y la **casprofungina** que amplían las posibilidades en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas. El propósito de este boletín es revisar los datos publicados sobre eficacia y seguridad de estos medicamentos y expresar nuestra opinión sobre el lugar en terapéutica que podrían tener cada una de estas alternativas.

## 1.- Anfotericinas lipídicas

### 1.1.- Nefrotoxicidad de la anfotericina B convencional

Los efectos adversos de la anfotericina son, en general, frecuentes e importantes y los que más limitan su uso son los relacionados con la infusión (60%) y la aparición de alteración en la función renal (7-80% según definiciones).

Los efectos adversos relacionados con la infusión más frecuentes son fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas y vómitos y pueden disminuir con la administración previa de antihistamínicos, analgésicos, corticoides y heparina, solos o en combinación. Sin embargo, no se ha podido demostrar de manera clara que disminuyan la incidencia de estos efectos y se produce tolerancia a lo largo del tratamiento por lo que hay autores que recomiendan utilizar estos medicamentos sólo de manera sintomática o si la primera administración de anfotericina es muy mal tolerada<sup>1</sup>

La nefrotoxicidad es un problema muy frecuente aunque la mayoría de las veces se produce una normalización de la función renal a lo largo de varias semanas después de retirado el medicamento. Se producen alteraciones en la membrana celular del epitelio renal y vasoconstricción, lo que origina una disminución del flujo renal y del filtrado glomerular y una disfunción tubular<sup>2</sup>. Clínicamente se observa un aumento de creatinina y del

nitrógeno ureico. De todas las medidas valoradas para intentar reducir este problema la única que parece útil es el aporte de sodio en pacientes deshidratados o hiponatremicos y la adecuada hidratación.

Hemos encontrado cuatro estudios que consisten en series de casos retrospectivas donde se analizan un total de 1500 pacientes y se valoran las consecuencias sobre la función renal de la utilización de anfotericina B convencional.<sup>3-6</sup>

Estos estudios tienen objetivos y diseños diferentes y podemos concluir que la nefrotoxicidad de la anfotericina ha sido inadecuadamente estudiada. Parece no existir consenso en que sea dosis y tiempo dependiente pero sí que es más frecuente si existen factores de riesgo y que empeora el pronóstico con una mayor frecuencia de hemodiálisis y mortalidad. Tampoco queda claro el grado de reversibilidad, a partir de qué cifras de creatinina empeora el pronóstico, en qué porcentaje se complica con hemodiálisis ni cuáles serían todos los factores de riesgo. Sin embargo, sabemos que el riesgo de hemodiálisis parece estar entre un 1 y un 15% de los pacientes que reciben la AB, el riesgo de mortalidad es hasta 3 veces mayor en los que desarrollan fallo renal y los factores de riesgo más probables parecen ser la existencia previa de insuficiencia renal y la asociación con fármacos nefrotóxicos. Los niveles de creatinina (Cr) que se asocian con mayor riesgo de hemodiálisis están situados alrededor de 2,5 mg/ml, excepto en pacientes trasplantados donde es menor (alrededor de 1,7 mg/ml). Es importante mantener una buena hidratación (si es posible administrar antes de anfotericina B una carga de suero salino:500-1000 ml)<sup>7</sup>

### 1.2.- Ventajas de las formulaciones lipídicas

Existen cuatro tipos de preparados lipídicos.

La anfotericina en complejo lipídico (ABCL) es una formulación de anfotericina B compuesta por concentraciones casi equimolares de anfotericina y lípidos estando el fármaco en suspensión. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son 1/5 de las de anfotericina pero permite la administración de dosis más altas al ser mejor tolerada mg por mg, tiene mayor volumen de distribución, menor área bajo la curva (AUC) y mayor semivida biológica que la anfotericina B convencional. Sus mayores concentraciones se alcanzan en hígado, bazo y pulmones. No se conoce totalmente su vía de metabolización pero su excreción renal es mínima<sup>8</sup>.

La Anfotericina B liposomal (ABLP) es una formulación de anfotericina B encapsulada en liposomas pequeños de una sola capa. Cuando se administra por vía ev produce unas concentraciones plasmáticas de anfotericina B más elevadas que las observadas con anfotericina B convencional. La incorporación a las células se realiza por un proceso de adsorción del liposoma,

seguido de la liberación extracelular de su contenido. Esto también logra una mayor difusión tisular (incluyendo LCR) siendo hígado y bazo donde se producen las concentraciones más elevadas y en pulmón las menores. Su metabolismo no es del todo conocido<sup>9</sup>.

Hay otras dos, no disponibles en el hospital que son la anfotericina en dispersión coloidal que consiste en un complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol en una relación 1:1 molar y la anfotericina con sulfato de colfoscerilo. Por último, en algunos hospitales se ha utilizado la anfotericina convencional mezclada con preparados lipídicos utilizados para nutrición parenteral. Esta última forma no es recomendable por no estar estandarizada, tener menor estabilidad y porque hay datos que sugieren una mayor nefrotoxicidad.

La valoración de la utilidad clínica de la **ABCL** se limita a unas pocas series de casos<sup>10-12</sup> y un ensayo clínico. En las series de casos se estudian pacientes con intolerancia o refractarios a AB y se observa una similar respuesta clínica pero no valoran adecuadamente la nefrotoxicidad. Esta sólo se valora explícitamente en el ensayo clínico de Sharkey et al<sup>13</sup> que comparó tres pautas de dosificación de ABCL (1.2, 2.5, 5 mg/kg/d) frente a AB 0.7mg/kg/d durante 2 semanas seguido por 1.2 mg/kg/d durante 4 semanas en 55 pacientes VIH (+) diagnósticos de meningitis criptocócica mostrando similar porcentaje de respuestas (65%). Los pacientes que recibieron ABCL presentaron menores incrementos de Cr sérica que los que recibieron AB, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por lo tanto encontramos que la menor nefrotoxicidad de la ABCL frente a AB no está adecuadamente demostrada y por tanto presenta una relación coste/efectividad probablemente desfavorable.

La nefrotoxicidad comparativa de **ABLP** frente a AB convencional ha sido más ampliamente estudiada ya que se disponen de al menos tres ensayos clínicos:

Walsh et al<sup>14</sup> han publicado un ensayo clínico multicéntrico, con distribución aleatoria, doble ciego, en el que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con anfotericina B liposomal (3 mg/kg/d) frente a anfotericina B convencional (0.6 mg/kg/d) como tratamiento empírico del síndrome febril en 687 neutropénicos. Se consideró como variable principal la eficacia del tratamiento, definida por cinco criterios: supervivencia a los 7 días, resolución de la fiebre durante el período de neutropenia, respuesta al tratamiento de la infección fúngica de base, la ausencia de nuevas infecciones fúngicas durante la administración del medicamento y la ausencia de toxicidad que obligase a la interrupción del tratamiento. Un 50% de los pacientes en el grupo de ABLP y un 49% en el grupo de AB presentaron respuesta al tratamiento. Se observó una menor incidencia de nuevas infecciones en el grupo de ABLP (3.2% vs 7.8%) y reacciones asociadas a la infusión (38% vs 74%). La incidencia de nefrotoxicidad fue significativamente menor en el grupo de ABLP (19% vs 34%).

Cagnoni et al<sup>15</sup> han publicado un análisis farmacoeconómico de algunos centros de éste ensayo multicéntrico publicado por Walsh et al<sup>14</sup>, en el que concluye que el coste hospitalario desde la primera dosis al alta fue significativamente mayor en el grupo de ABLP pero que si ésta se reserva para pacientes con mayor riesgo de nefrotoxicidad la elección de ABLP sería coste-efectiva.

Prentice et al<sup>16</sup> han publicado un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria, no ciego, en el que se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento con ABLP (1 mg/kg/d y 3 mg/kg/d) frente a AB convencional (1mg/kg/d) en el tratamiento del síndrome febril en neutropénicos (n=338). Se consideró como variable principal la seguridad, medida por el número y la gravedad de los efectos adversos y las alteraciones analíticas. El porcentaje de efectos adversos (incluyendo nefrotoxicidad e hipopotasemia) fue significativamente menor en el grupo de ABLP

(ABLP1:36%; ABLP3:43%) frente a AB(64%). Se observó respuesta al tratamiento en un 49% de los pacientes en el grupo AB, frente a un 58% en el grupo ABLP1 y un 64% en el ABLP3. ABLP3 fue significativamente más efectiva que AB (aunque esta conclusión es criticable porque no se especifican adecuadamente los criterios usados para medir la eficacia y esto es importante, sobre todo siendo un ensayo no ciego).

Leenders et al<sup>17</sup> han publicado un estudio en el que se compara la eficacia y seguridad de ABLP (5mg/kg/d) frente a AB convencional (1mg/kg/d) en pacientes neutropénicos con diversos tipos de infecciones fúngicas invasivas. Para el análisis de eficacia fueron evaluables 66 pacientes y se obtuvo una respuesta completa al tratamiento en 14 pacientes en el grupo de ABLP frente a 6 en el grupo de AB. La mortalidad global fue menor en el grupo de ABLP. De los 106 pacientes evaluables para toxicidad, se observó que la Cr sérica aumentaba el doble de los valores basales en 22 pacientes en el grupo de AB frente a 6 pacientes en el grupo de ABLP.

Con estos datos podemos concluir que la ABLP es, al menos, igualmente eficaz y tiene menos toxicidad renal y relacionada con la infusión que la AB convencional. Su utilización estaría justificada desde un punto de vista coste-efectividad en pacientes neutropénicos y en aquellos con fallo renal o factores de riesgo para el mismo.

### 1.3.- Diferencias entre las diferentes formulaciones lipídicas

No existen comparaciones directas entre los diferentes preparados lipídicos en cuanto a la eficacia en micosis sistémicas aunque los estudios en animales y los estudios retrospectivos en humanos sugieren una eficacia similar aunque la dosis media de ABLP (1,9 mg/Kg/día) fue menor que la de ABCL (4,8 mg/Kg/día).

Respecto a la toxicidad existen tan sólo dos comparaciones directas mediante ensayos clínicos entre ambas formulaciones lipídicas:

Wingard et al<sup>18</sup>, han publicado un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria, doble ciego en el que se evaluaba la seguridad de ABLP (3mg/kg/d y 5 mg/kg/d) frente a ABCL (5mg/kg/d) como tratamiento empírico del síndrome febril en neutropénicos (n=244). El estudio fue diseñado para evaluar seguridad pero también se evaluó la respuesta a partir de una variable compuesta, aunque no alcanza poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia antifúngica. La variable principal fue la incidencia de escalofríos/espasmos el día 1. La incidencia de escalofríos/espasmos fue significativamente menor en el grupo de ABLP3 (18.8%) y ABLP5 (23.5%) que en el de ABCL (79.5%), aunque en los días posteriores de tratamiento esta diferencia, aunque significativa, es menor. La toxicidad renal (medida en elevación de Cr sérica en mg/dl) revela diferencias significativas entre los grupos más favorables para ABLP, aunque su magnitud es ligera (ABLP3:1.3±1.0 (0.3-3.3); ABLP5: 1.3 ±0.6 (0.3-3.3); ABCL 1.8±1.2 (0.5-6.0). La relevancia clínica de esta diferencia (estadísticamente significativa) es dudosa ya que, como hemos visto antes, existen estudios que sugieren que tan sólo elevaciones por encima de 2-2,5 mg/ml se han asociado con una mayor necesidad de diálisis y otras complicaciones importantes.

Las retiradas por toxicidad son más frecuentes y significativas en el grupo de ABCL (32.1%) frente a ABLP3 (12.9%) y ABLP5 (12.3%). Las causas son en su mayor parte debidas a reacciones relacionadas con la infusión. No se indican las retiradas por toxicidad renal.

Fleming et al<sup>19</sup> han publicado un ensayo clínico con distribución aleatoria, no ciego, en el que se compara la eficacia y seguridad de ABLP frente a ABCL en 75 pacientes. La dosis dependía de la situación del paciente: los pacientes con fiebre de origen desconocido recibían 3 mg/kg/d, sinusitis, celulitis y neu-

monía recibían 4-5mg/kg/d; en el momento en que se documentaba infección fúngica la dosis se aumentaba a 5 mg/kg/d. En el análisis por intención de tratar se observó respuesta en el 63% de los pacientes que recibían ABCL frente a un 39% de los que recibían ABLP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nefrotoxicidad. Se produjo un aumento de bilirrubina (>1.5 veces el valor basal) en el 38% de los pacientes en el grupo ABCL frente a un 59% en el grupo ABLP. La incidencia de reacciones asociadas a la infusión (moderadas a graves) fue de un 70% en el grupo ABCL frente a un 36% en el grupo ABLP. La pobre respuesta en el grupo de ABLP es llamativa pues no concuerda con otros estudios y los autores opinan que podría ser debido al mayor número de infecciones por *Fusarium spp* en el grupo ABLP. Este desequilibrio entre grupos, en nuestra opinión puede ser un fallo importante en el diseño y nos obliga a tomar con cautela estos resultados sobre todo teniendo en cuenta el pequeño tamaño y la falta de enmascaramiento del ensayo.

Clark et al<sup>20</sup> han publicado una serie retrospectiva de casos en los que comparan el uso de ABCL y ABLP, en 68 tratamientos en 59 pacientes hematológicos y oncológicos. Se administró tratamiento para sospecha de infección en 26 casos, fiebre de origen desconocido en 27 casos e infección confirmada en 15 casos. Los porcentajes de nefrotoxicidad fueron similares en ambos grupos, pero el porcentaje de fiebre y escalofríos fue significativamente más elevado con ABCL. EL porcentaje de respuesta (78% y 81%) y la supervivencia fueron similares en ambos grupos. La dosis media de ABCL administrada fue de 5mg/kg/d y de ABLP de 2mg/kg/d.

Por último Cannon et al<sup>21</sup> también han publicado una serie de 67 pacientes que recibieron ABCL (n=46) o ABLP (n=21). ABCL fue prescrita principalmente para el tratamiento de infecciones fúngicas documentadas (50%) mientras que ABLP fue prescrita para neutropénicos con síndrome febril(62%). EL 78% de los pacientes que recibieron ABCL y el 90% de los que recibieron ABLP habían sido refractarios o intolerantes a tratamiento antifúngico previo. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ni en eficacia ni en nefrotoxicidad entre ambos grupos.

#### 1.4.- ¿Son adecuadas las dosis bajas de anfotericinas lipídicas?

No existen suficientes estudios publicados que permitan determinar cuál es la menor dosis eficaz de ABCL; ésta se utiliza a dosis de 5 mg/Kg/día como tratamiento y entre 3-5 mg/Kg/día para tratamiento empírico de la fiebre en neutropénicos.

Algunos estudios comparativos entre diferentes dosis de ABLP, sugieren que la dosis de 1 mg/Kg/día sería tan efectiva como la de 4 mg/Kg/día y, de hecho, la ficha técnica del producto Ambisome® recomienda comenzar con una dosis diaria de 1mg/kg/d, pudiéndose incrementar paulatinamente a 3mg/kg/d, y si la infección es grave se pueden dar dosis de hasta 5 mg/kg/d. Esta recomendación se basa en dos estudios:

Ellis et al<sup>22</sup> han publicado un ensayo clínico multicéntrico internacional, con distribución aleatoria en el que se compara la eficacia clínica de dos dosis de ABLP (1mg/kg/d y 4mg/kg/d) en 87 pacientes con aspergilosis invasiva (AI). La variable principal de eficacia fue la respuesta al tratamiento y la supervivencia a los 6 meses. Se obtuvo un porcentaje de respuesta de 26 (64%) de 41 pacientes en el grupo ABLP1 y 22 (48%) de 46 en el grupo de ABLP4. El porcentaje de supervivencia a los 6 meses fue de 43% para ABLP1 y de 37% para ABLP4, no siendo significativas estas diferencias, aunque se observa que en algún subgrupo de pacientes fue más eficaz la dosis de 4 mg/Kg/día (aspergilosis en pacientes con prolongada neutropenia). Los autores concluyen que ABLP es efectiva en el tratamiento de la AI en un 50-60% de los pacientes, y que la dosis de 1 mg/kg/d es tan efectiva como la dosis de 4 mg/kg/d, no observándose ventajas con la dosis más alta.

Lequaglie et al<sup>23</sup> han publicado una serie prospectiva de 36 casos con enfermedades malignas torácicas y sospecha de infección fúngica sistémica en la que se evalúa la eficacia y seguridad de ABLP a dosis de 1-2.2mg/kg/d. Se identificó *Aspergillus fumigatus* en 29 casos y *Candida tropicalis* en 7 casos. Tras un seguimiento de 5-48 meses, 30 pacientes sobrevivieron. Los autores concluyen que las bajas dosis de ALP en este grupo de pacientes son eficaces y no presentan efectos adversos de relevancia clínica.

#### 1.5.- Conclusión

La anfotericina B convencional se recomienda en pacientes no neutropénicos (casi siempre son pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica) y neutropénicos de bajo riesgo con candidiasis sistémica o aspergilosis invasiva, infección por *Mucor spp* o *Fusarium spp*, con función renal normal y ausencia de factores de riesgo para la misma. Debe mantenerse al paciente bien hidratado y evitar el uso concomitante de fármacos que potencien la nefrotoxicidad. La dosis habitual oscila entre 0.5-1 mg/kg/día, según la indicación, no debiendo exceder nunca de 1.5 mg/kg/día. La duración del tratamiento depende de la respuesta.

Si la función renal está alterada o se deteriora de forma progresiva con la utilización de AB, presenta factores de riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad o intolerancia a la AB convencional, se recomienda utilizar ABLP.

Además consideramos razonable utilizar ABLP en pacientes neutropénicos con infección por *Candida spp* o infección por *Aspergillus spp*, *Mucor spp* o *Fusarium spp*, o con un cuadro febril que persiste tras 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro o 3 días en situación crítica.

Recomendamos comenzar con 1 mg/Kg/día y si no aparece respuesta se aumenta a 3 mg/Kg/día excepto en infecciones diseminadas, con afectación del SNC o en trasplantados en los que se comienza con 3 mg/Kg/día y si no aparece respuesta se pasa a 5 mg/Kg/día. En aspergilosis invasiva con inmunosupresión prolongada se recomienda comenzar directamente con 5 mg/Kg/día<sup>24-32</sup>

#### 2.- Triazoles

Los azoles son antifúngicos con acción fungistática, que actúan alterando la permeabilidad de la membrana fúngica, al inhibir el citocromo P-450, del cual depende la síntesis de ergosterol, siendo activo frente a un amplio espectro de levaduras y hongos patógenos<sup>33</sup>

Su amplio espectro de actividad frente a los patógenos fúngicos habituales, su fácil administración y su toxicidad limitada son factores que favorecen su uso. Una potencial limitación de los antifúngicos azólicos es la elevada frecuencia de interacciones cuando se administran de forma concomitante con otros fármacos, pudiéndose producir disminución en la absorción o aumento del metabolismo del azol, o incremento en los niveles plasmáticos de los otros fármacos por alteraciones del metabolismo hepático vía citocromo P450<sup>24</sup>. Disponemos de fluconazol, itraconazol y voriconazol. Los dos primeros no son objeto de revisión en este boletín por cuestiones de espacio pero resumimos su lugar en terapéutica:

El **fluconazol** es el tratamiento de elección en las infecciones severas por *Candida* en entornos donde no sea muy frecuente la participación de gérmenes resistentes, en el tratamiento de la criptococosis y en la profilaxis de estas infecciones en pacientes con alto riesgo. También ha demostrado que es igualmente eficaz y menos tóxico que anfotericina B como tratamiento antifúngico empírico en aquellas instituciones en que no son frecuentes las infecciones por hongos del tipo *Aspergillus* ni especies de *Candida* resistentes.

El **itraconazol** es una buena alternativa a la anfotericina en el tratamiento de aspergilosis invasiva, en la profilaxis de esta infección y una alternativa al fluconazol como profilaxis de infección por *Candida* en pacientes de alto riesgo

## Voriconazol

El voriconazol es un triazol sintetizado a partir de modificaciones sobre la molécula de fluconazol, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición del citocromo P450 fúngico provocando alteraciones en la formación y mantenimiento de la membrana celular. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que voriconazol presenta actividad frente a patógenos oportunistas como *Aspergillus* spp, *Candida* spp, *Fusarium* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Bipolaris* spp, *Pseudallescheria boydii*, *Histoplasma capsulatum* y *Saccharomyces cerevisiae*. Algunos patógenos como *Candida glabrata*, *Sporothrix schenckii*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Rhizopus arrhizus* y *Sporothrix schenckii* han demostrado de moderada a elevada resistencia. Frente a *Candida* spp resistentes a fluconazol se han publicado estudios *in vitro* en los que el voriconazol muestra actividad frente a ella, pero también hay estudios donde se ha demostrado baja susceptibilidad al voriconazol de cepas resistentes a fluconazol y resistentes a itraconazol<sup>34</sup>.

## Evaluación Clínica

Denning et al<sup>35</sup> han publicado una serie de 114 pacientes con **aspergilosis invasiva (AI)** a los que se les administró voriconazol 6mg/kg/12h el primer día y luego 3 mg/kg/12h seguido por 200 mg/12h vo durante un total de 4-24 semanas. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de AI, sospecha radiográfica de AI, pacientes neutropénicos con imagen de halo en el TAC o como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento con anfotericina B, anfotericina B liposomal o itraconazol. Se evaluó la tasa de respuesta clínica, radiológica y micológica y se observó que cuando se usó como tratamiento de primera elección obtuvieron 10 respuestas completas, 25 parciales, 11 pacientes permanecieron estables y en 14 hubo fracaso de tratamiento. Cuando se usó como tratamiento de rescate hubo 6 respuestas completas, 15 parciales, 13 permanecieron estables y hubo 22 fracasos. Los pacientes con alteraciones hematológicas presentaron mejor respuesta. Los autores concluyen que voriconazol es efectivo en el tratamiento de AI con un porcentaje de respuestas del 48%.

El único ensayo clínico comparativo en esta indicación, AI, ha sido publicado por Herbrecht et al<sup>36</sup>, que realizan un ensayo clínico multinacional, multicéntrico, con distribución aleatoria, no ciego, en el que se compara la eficacia y seguridad de voriconazol (6 mg/kg/12h ev el primer día, seguido de 4 mg/kg/12h ev durante al menos 7 días seguido por 200 mg/12h vo) frente a Anfotericina B convencional (1-1.5 mg/kg/d), en 277 pacientes inmunodeprimidos con diagnóstico definitivo o probable de aspergilosis invasiva. La variable principal de medida fue el número de respuestas completas o parciales en la semana 12. Se definió respuesta completa como la resolución de todos los síntomas y signos clínicos y una mejoría de más del 90% de las lesiones radiológicas provocadas por la AI. Se definió respuesta parcial como mejoría clínica y mejoría radiológica del más del 50%. Este ensayo incluyó un 45% de neutropénicos.

En la semana 12 se observó un 52.8% (n=76) de respuesta en el grupo de voriconazol (20,6% respuestas completas (n=30) y 31,9% de respuestas parciales (n=46)) y un 31.6% de respuestas en el grupo de anfotericina (16,5% de respuestas completas (n=22) y 15% de respuestas parciales (n=20)). Los efectos adversos fueron significativamente menos graves en el grupo tratado con voriconazol, pero estos presentaron más frecuentemente alteraciones visuales transitorias. Los autores concluyen que en pacientes con AI, voriconazol presenta mejor respuesta y aumento de la supervivencia con menores efectos secundarios que la anfotericina B.

En el tratamiento del **síndrome febril en neutropénicos** también disponemos de un solo ensayo comparativo. Walsh et al<sup>37</sup> han publicado un ensayo clínico multicéntrico, multinacional, con un comité de revisión ciego (o sea simple ciego), en el que se compara la eficacia y seguridad de voriconazol (6mg/kg/12h ev el primer día, seguido de 3mg/kg/12h ev durante 3 días y después 200 mg/12h vo) frente a anfotericina B liposomal (3 mg/kg/d ev) en 837 pacientes que habían recibido quimioterapia o un trasplante de médula ósea y que habían recibido al menos 96 horas de tratamiento antibiótico, pero permanecían febriles y estaban neutropénicos. La variable principal de medida fue el éxito del tratamiento entendido como que el paciente 1) no desarrollaba una infección fúngica en los 7 días posteriores al fin del tratamiento, 2) sobrevivía durante 7 días tras el fin del tratamiento, 3) no había que interrumpir el tratamiento, 4) se resolvía la fiebre durante el período de neutropenia y 5) era tratado con éxito de cualquier infección fúngica basal.

Este ensayo fue diseñado y calculado su tamaño muestral en función de la demostración de "no inferioridad" del tratamiento de prueba (voriconazol) frente al de control (anfotericina B liposomal) y para ello se exigía que no hubiera un 10% menos de respuestas en el grupo de prueba frente al grupo control. A pesar de que se obtuvo un 26% de respuesta al tratamiento en el grupo tratado con voriconazol y un 30,6% en el grupo tratado con la anfotericina, los intervalos de confianza rebasaban el tope establecido (10%) por lo que la FDA consideró no demostrada la "no inferioridad" del voriconazol frente a anfotericina B liposomal y denegó su aprobación en esta indicación. En España tampoco está aprobada esta indicación.

El grupo de voriconazol presentó menores casos de reacciones graves relacionadas con la infusión y menor nefrotoxicidad, de forma estadísticamente significativa, pero presentó un mayor porcentaje de alteraciones visuales y alucinaciones, también estadísticamente significativas.

Ally et al<sup>38</sup> han publicado un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria, doble ciego y doble enmascaramiento (dummy) en el que se compara voriconazol (200mg/12h vo) frente a fluconazol (400mg/d vo el primer día y luego 200 mg/d vo) en 391 pacientes inmunodeprimidos (90% VIH) con **candidiasis esofágica** demostrada por esofagoscopia y confirmado microscópicamente y por cultivo. Se administró tratamiento durante 7 días tras la resolución de los síntomas pero no más de 42 días. La variable principal de medida fue la respuesta al tratamiento comprobada por esofagoscopia en el día 43 o al final del tratamiento. Se observó similar eficacia en ambos grupos, 98,3% para voriconazol vs 95,1% para fluconazol. Hubo más retiradas por alteraciones analíticas o reacciones adversas en el grupo de voriconazol 12 (6%) frente a 3 (1,5%) para fluconazol. El efecto adverso más frecuente en el grupo de voriconazol fueron alteraciones visuales transitorias de gravedad moderada.

En una serie de casos en pacientes con infección por ***Scedosporium apiospermum***, se observó respuesta al tratamiento en 15 de 24 pacientes (63%) tratados con voriconazol aunque tres de ellos recayeron en las 4 semanas siguientes<sup>39</sup>.

En una serie de casos de pacientes infectados por ***Fusarium* spp.**, se observó respuesta al tratamiento en 9 de 21 pacientes (43%). De estos 9 pacientes, 3 tenían infecciones oculares, una infección ocular y en sangre, una infección cutánea, una infección sanguínea, dos sinusitis y una infección diseminada. En 3 de estos pacientes (infección diseminada, infección ocular e infección sanguínea) se aisló ***Fusarium solani*** y respondieron al tratamiento<sup>39</sup>.

Se han publicado dos series de casos en pacientes con en que se usó voriconazol como uso compasivo, en niños y en pacientes con VIH con candidiasis invasiva refractaria<sup>40,41</sup>.

## Efectos indeseados y precauciones

El efecto indeseado más frecuente son las alteraciones visuales transitorias, dependiente de la dosis (visión borrosa, alteración de la percepción de los colores, alteración de la percepción visual, deslumbramiento y fotofobia). En los ensayos clínicos se ha observado en un 30% de los pacientes tratados con voriconazol. El mecanismo de acción es desconocido. Como los otros miembros de la familia de los azoles, voriconazol puede presentar elevación de las transaminasas hepáticas, lo que obliga a abandonar el tratamiento. También se ha observado un caso de fotosensibilidad. La administración de voriconazol se ha asociado con reacciones asociadas a la infusión como rubor facial (flushing), sudoración, fiebre, dolor torácico, taquicardia y disnea<sup>42</sup>.

Algunas limitaciones de relevancia clínica son su gran cantidad de interacciones con otros medicamentos, debido a que el metabolismo de voriconazol es vía citocromo P450 (mayor afinidad con CYP2C19 y menor con CYP3A4). El voriconazol aumenta las concentraciones de amprenavir, atorvastatina, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio, cerivastatina, ciclosporina, tacrolimus, derivados ergotamínicos, lovastatina, nelfinavir, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, omeprazol, anticoagulantes orales, fenitoína, rifabutina, ritonavir, saquinavir, sirolimus, sulfonilureas, tacrolimus y alcaloides de la vinca. Los inductores enzimáticos: barbitúricos, carbamacepina, fenitoína, rifampicina, rifabutina, simvastatina disminuyen los niveles de voriconazol lo que podría originar fracasos en el tratamiento y amprenavir, nelfinavir, saquinavir aumentan los niveles de voriconazol lo que podría aumentar su toxicidad<sup>34</sup>.

Está **contraindicado** su uso con astemizol, pimozide, quinidina, terfenadina y cisaprida ya que produce prolongación del QT y riesgo de arritmias tipo "torsade des pointes", y en insuficiencia hepática grave<sup>42</sup>.

Puede exacerbar una insuficiencia hepática leve a moderada, por lo que en estos casos es necesario un ajuste de dosis. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni con hepatitis B ni C. En insuficiencia renal la formulación oral no precisa ajuste de dosis. La presentación endovenosa va formulada con ciclodextrina y ésta puede acumularse y producir toxicidad en caso de insuficiencia renal moderada y grave (ClCr<50 ml/min), por lo que debe emplearse voriconazol oral o no emplearse.

En niños <12 años no se ha establecido su seguridad ni su efectividad. En niños >12 años se recomienda: 6mg/kg/12 h el primer día y después 4 mg/d/12h como tratamiento de mantenimiento de la aspergilosis invasiva o infecciones provocadas por *Fusarium* spp y *Scedosporium Apiospermium*<sup>40</sup>

## Conclusión

En definitiva, hay pocos estudios para valorar el uso del voriconazol como tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Los estudios disponibles hasta el momento sugieren que 1) el voriconazol puede ser un tratamiento más eficaz y menos tóxico que la anfotericina B convencional en el tratamiento de las aspergilosis invasiva pero hay un solo ensayo, aunque grande y bien diseñado y sería deseable otro que lo confirmara, 2) En el tratamiento del síndrome febril en neutropénicos no ha podido demostrar similar eficacia que anfotericina B liposomal aunque sí menor nefrotoxicidad, 3) En la candidiasis esofágica en pacientes inmunodeprimidos presenta una similar eficacia y ligeramente mayor toxicidad que el fluconazol

Son necesarios estudios comparativos con itraconazol, fluconazol, caspofungina y anfotericina B en las diferentes situaciones clínica asociadas a infecciones micóticas sistémicas que nos permitan conocer exactamente su lugar en la terapéutica de las infecciones sistémicas.

## 3.- Caspofungina

La caspofungina, es un nuevo agente antifúngico sistémico que tiene actividad in vitro frente a especies de *Aspergillus* (*A fumigatus*, *A flavus*, *A niger*, *A nidulans* y *A terreus*) y especies de *Candida* (*C albicans*, *C dubliniensis*, *glabrata*, *guilliermondii*, *C kefyi*, *C krusei*, *C lipolytica*, *C lusitanae* y *C parapsilosis*). Sin embargo, no se han establecido técnicas estandarizadas para la prueba de sensibilidad para agentes antifúngicos, por lo que los resultados de estudios de sensibilidad no se correlacionan necesariamente con la respuesta clínica.<sup>43</sup>

La indicación aprobada en nuestro país para caspofungina, es el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes adultos que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B y/o itraconazol (la resistencia se define como la progresión de la enfermedad o falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas de terapia fúngica). No está indicada como tratamiento inicial debido a la falta de estudios comparativos con anfotericina B u otros tratamientos antifúngicos.

### Evaluación clínica

La indicación de caspofungina en **aspergilosis invasiva** en pacientes refractarios o intolerantes a otros tratamientos se basa principalmente en un estudio multicéntrico, de una serie de casos (n=63) con aspergilosis invasiva segura o probable que fueron refractarios (no mejoraron tras 7 días de tratamiento con anfotericina B convencional o en formulación lipídica, itraconazol u otro antifúngico azólico experimental con actividad frente a *Aspergillus* spp) o intolerantes (Cr sérica >2.5 o el doble de su nivel basal, reacciones adversas) a otros tratamientos. Se observó una respuesta favorable (definida como una resolución completa o parcial: mejora clínicamente significativa de todas sus manifestaciones incluyendo los hallazgos radiológicos) en un 41% de los pacientes que recibieron al menos una dosis y en el 50% de los pacientes que recibieron un tratamiento con caspofungina de más de 7 días (duración media del tratamiento: 33.7 días; rango: 1-162 días). La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad pulmonar y el porcentaje de respuestas fue mayor en este grupo (47%) que en los pacientes con enfermedad extrapulmonar (28%), algunos de los cuales presentaban afectación del SNC. El tratamiento con caspofungina se asoció con un 36% de respuestas favorables en los pacientes refractarios a otros tratamientos y con un 70% en los pacientes intolerantes a otros tratamientos (aunque el número de pacientes con intolerancia es demasiado pequeño para ser significativo). El estudio incluyó un número muy pequeño de pacientes neutropénicos, por lo que no se pudo extraer ninguna conclusión en este subgrupo de pacientes.<sup>44</sup>

Este estudio presenta algunas limitaciones: no especifica el número de pacientes con diagnóstico definitivo o probable, la variable principal de eficacia incluye la respuesta parcial y no especifican el número de pacientes con respuesta parcial y completa. Además la duración de tratamiento previo requerido para considerar fracaso de tratamiento, 7 días, es criticable, pues existen estudios publicados sobre la evolución clínica de la aspergilosis que indican que puede haber un desarrollo y ampliación de las lesiones radiológicas durante al menos 14 días a pesar de tratamientos exitosos<sup>45</sup>. A pesar de estas limitaciones la no existencia de alternativas para estos pacientes se ha considerado suficiente para la aprobación de caspofungina en esta indicación.

Existen al menos cuatro estudios donde se compara la eficacia de la caspofungina en pacientes con **esofagitis por Candida** en comparación con anfotericina (3 ensayos) o con fluconazol (1 ensayo).

Villanueva et al<sup>46</sup> han publicado un ensayo clínico con distribución aleatoria, doble ciego en 128 pacientes con esofagitis por *Candida* confirmado endoscópicamente que se trataron con an-

fotericina B convencional (0.5 mg/kg/día iv) (n=54) o con caspofungina 50 mg/día iv (n=46) o 70 mg/día iv (n=28) durante 14 días. El estudio fue completado por 122 pacientes en los que se logró una respuesta clínica favorable (resolución de los síntomas) en el 73.9% (34/46) del grupo caspofungina 50 mg, 89.3% (25/28) en el grupo caspofungina 70 y 63% (34/54) en el grupo anfotericina B. En general, el tratamiento con caspofungina fue bien tolerado: 2 de 74 pacientes (2.7%) discontinuaron el tratamiento por efectos adversos, sólo uno de los cuales se relacionó con el fármaco (rash generalizado). La mayoría de los pacientes del estudio (78% en los grupos de caspofungina y 82% en el de AB) presentaban infección por VIH (46% en los grupos de caspofungina y 41% en AB tenían CD<sub>4</sub> >50 cel/mcl). Los autores concluyen que caspofungina parece ser tan efectiva y bien tolerada como anfotericina B en este estudio.

Arathoon et al<sup>47</sup> han publicado un ensayo clínico con distribución aleatoria, doble ciego, multicéntrico, en el que se comparó caspofungina frente a anfotericina B en la candidiasis esofágica y orofaríngea. Se incluyeron 105 pacientes con candidiasis esofágica u orofaríngea comprobadas endoscópicamente, que se distribuyeron aleatoriamente a recibir caspofungina 35 mg (n=25), 50 mg (n=26) o 70 mg (n=29) o anfotericina B 0.5 mg/kg (n=25) una vez al día. La mayoría de los pacientes eran HIV (+), con recuentos de CD<sub>4</sub> <50 cel/μL. Fueron evaluables 95 pacientes (60 con esofagitis candidiásica y 35 con orofaríngea). En los pacientes con esofagitis candidiásica se observó respuesta clínica (resolución de los síntomas y reducción del grado de enfermedad) en un 78.6% del grupo caspofungina 35, en un 93.3% del grupo caspofungina 50, en un 77.8% del grupo caspofungina 70 y en un 69.2% del grupo anfotericina B. En los pacientes con candidiasis orofaríngea, se observó respuesta clínica en un 77.8% del grupo caspofungina 30, en un 90.9% en el grupo caspofungina 50, en un 100% en el grupo caspofungina 70 y en un 83.3% en el grupo anfotericina B.

Villanueva et al<sup>48</sup> han publicado un ensayo clínico de no inferioridad con distribución aleatoria, triple ciego en pacientes diagnosticados de esofagitis por Candida confirmado por cultivo y endoscopia o con evidencia histopatológica de Candida en las lesiones esofágicas, en el que se comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con fluconazol frente a caspofungina. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir fluconazol 200 mg/día ev 7-21 días (n=81) o caspofungina 50 mg/día ev 7-21 días (n=94). La variable principal de medida fue la combinación de resolución de los síntomas y una mejora endoscópica significativa a los 5-7 días de cesar el tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron hombres (73%), no neutropénicos (98%) y se presentaba coinfección con el virus del VIH en un 87% de los pacientes, con una media de CD<sub>4</sub> de 30 cel/μL. Se observó una mejora significativa (resolución de los síntomas y mejoría de la exploración endoscópica tras 5-7 días de la terapia) en un 81.5% de los pacientes (66/81) en el grupo de caspofungina y 85.1% (80/94) en el grupo fluconazol. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos: 54% en el grupo de caspofungina, frente a 51% en el grupo fluconazol.

Recientemente, Mora-Duarte et al<sup>49</sup> han publicado un ensayo clínico doble ciego que compara la eficacia de caspofungina frente a anfotericina B como tratamiento inicial en 239 pacientes con **candidiasis diseminada**. El análisis por intención de tratar muestra similar eficacia y una mejor tolerabilidad para caspofungina.

En estudios comparativos no publicados entre caspofungina y anfotericina B se aprecia una mejor tolerabilidad de caspofungina en cuanto a toxicidad renal, hipopotasemia, anemia y fiebre o escalofríos.

### Efectos indeseados y precauciones

En el 14.4% de los pacientes que recibieron caspofungina se presentaron reacciones adversas que fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento con caspofungina. De los

69 pacientes con aspergilosis invasiva refractaria o intolerante a otros tratamientos, las reacciones adversas con una incidencia superior al 2% fueron: fiebre (2,9%), complicaciones en la vena por la que se realiza la infusión (2,9%), náuseas (2,9%), vómitos (2,9%) y rubefacción (2,9%).

De los pacientes evaluados en los diferentes estudios, la frecuencia de fiebre osciló entre un 2.6% a un 26%. Las complicaciones en la vena de infusión (3 - 12%) y la tromboflebitis (>16%) fueron las reacciones adversas locales más frecuentes. Otras reacciones locales incluyeron eritema, dolor/sensibilidad a la presión, prurito, supuración y sensación de ardor. A nivel general se ha descrito eosinofilia (3%) y disminución de la hemoglobina/hematocrito (12%), neutrófilos (3%) y plaquetas (3%); dolor de cabeza (11%), parestesias (2%), hipopotasemia (10%, sin indicar su repercusión clínica), incrementos de la Cr sérica (1,5%), proteinuria, aumento de transaminasas (11%), elevación de la fosfatasa alcalina (3-10%, aunque no está claro si es de origen hepático). Con menor frecuencia se han recogido casos de edema pulmonar, síntomas mediados por histamina (rubefacción, eritema generalizado), anafilaxia (<2%). Debido a la gravedad de estos enfermos la relación de causalidad de estos síntomas con el tratamiento es difícil de evaluar. No se han descrito casos de nefrotoxicidad.

Algunas limitaciones de relevancia clínica son la posibilidad de interacciones con medicamentos que aumentan el aclaramiento de caspofungina disminuyendo por tanto sus niveles plasmáticos (carbameceptina, dexametasona, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, y tacrolimus) y con ciclosporina y su falta de penetración en sistema nervioso central. Se debe usar con precaución en presencia de mielosupresión (por potencial exacerbación), enfermedad hepática (potencial exacerbación), insuficiencia renal (potencial exacerbación), embarazo (embriotoxicidad), lactancia (obtenido de datos en animales), administración concomitante con ciclosporina, especialmente en pacientes con alteración hepática (elevación transitoria de transaminasas) y administración concomitante de tacrolimus (reducción eficacia tacrolimus)<sup>43</sup>.

### Conclusión

En definitiva, los resultados experimentales en modelos animales y los ensayos clínicos publicados sugieren que la caspofungina puede resultar en el futuro un antifúngico eficaz y relativamente bien tolerado en infecciones por hongos sensibles. Sin embargo por el momento, la evaluación clínica de la caspofungina es escasa.

Actualmente está indicada para el tratamiento de pacientes con sospecha clínica de infección por aspergillus, detección microbiológica del hongo y en los que previamente haya fracasado un tratamiento de un mínimo de 7 días con anfotericina B y/o itraconazol o en los pacientes en los que no se toleren ni el itraconazol ni la anfotericina B. Sería necesario definir estos criterios de utilización.

Aunque un reciente ensayo clínico ha demostrado similar eficacia que anfotericina B en candidiasis diseminada, y hay adecuada evidencia de eficacia en otras infecciones por cándidas, estas indicaciones por el momento no están aprobadas en nuestro país.

### Tratamiento de las micosis sistémicas

A continuación se expone nuestra opinión sobre el tratamiento de las micosis sistémicas en base a estos datos y a los consensos referenciados en el apartado de bibliografía (25-32). Entre paréntesis se indica la fuerza y la calidad de la recomendación.

#### 1. Candidiasis diseminada

- **Fluconazol** ≥6mg/kg/día ev 7 días y pasar 400mg/día vo (AI). Si se sospecha de C. Glabrata, Norvegis y Ciferri, fluconazol 12mg/kg/día. Si se considera inaceptable por posibilidad de

resistencias, es muy grave o no hay respuesta **Anfotericina** 0.7-1 mg/kg/día ev, hasta 5-7mg/kg ó 7 días **(AI)**, valorar entonces si es factible pasar a fluconazol 400 mg/día vo o según factores de riesgo **Anfotericina liposomal** 1-5 mg/kg/d ev (ver utilización anfotericinas lipídicas) **(CIII)**.

Si no hay respuesta a ambos tratamientos **Caspofungina** 70 mg/día ev el primer día, y luego continuar con 50mg/día ev **(AII)**. Indicación no aprobada en España.

**Voriconazol** 6 mg/kg/12h ev el primer día, luego 4 mg/kg/12h ev durante 7 días, y luego 200 mg /12h vo **(CIII)**

#### 2. *Aspergilosis invasiva*

- Según características del paciente **Anfotericina** 1mg/kg/día e.v **(AI)** o **Anfotericina liposomal** 1-5 mg/kg/d **(BII)** (ver utilización anfotericinas lipídicas) o **Voriconazol** 6 mg/kg/12h ev el primer día, luego 4 mg/kg/12 h ev durante 7 días, y luego 200 mg/12h vo **(BI)**. Si fracaso **casofungina** 70 mg/día ev el primer día, y luego continuar con 50mg/día ev **(AII)**

#### 3. *Síndrome febril en pacientes críticos no neutropénicos y neutropénicos de bajo riesgo:*

- **Fluconazol** 400 mg/día ev 7 días y pasar 400mg/día vo **(AI)**. Alternativa o fracaso **Anfotericina** 0.7-1 mg/kg/día ev, hasta 5-7mg/kg ó 7 días **(AII)**, y valorar entonces si es factible pasar a fluconazol 400 mg/día vo o según factores de riesgo **Anfotericina liposomal** 1-5 mg/kg/d ev **(AI)** (ver utilización de anfotericinas lipídicas).

#### 4. *Síndrome febril en neutropénicos y transplantados de alto riesgo (que ya habrían recibido profilaxis con fluconazol)*

- **Anfotericina liposomal** 1-5 mg/kg/día ev, **(AI)** (ver utilización anfotericinas lipídicas)

#### 5. *Síndrome febril en neutropénicos con factores de riesgo para aspergilosis*

- **Anfotericina liposomal** 1-5 mg/kg/día ev **(AIII)**, (ver utilización de anfotericinas lipídicas) o **itraconazol** 200mg/día solución oral **(BII)**

#### 6. *Profilaxis primaria*

**Neutropénicos:** Fluconazol 400mg/día durante el periodo de neutropenia en pacientes de riesgo **(AI)**:

La utilización profiláctica de itraconazol es atractiva por su actividad frente a *Aspergillus*, pero no hay datos concluyentes.

Podría ser útil en pacientes con trasplante de médula ósea durante el periodo de enfermedad injerto contra huésped, infección por CMV y mientras dure el tratamiento con corticoides.

**Transplantado:** Fluconazol 400 mg/día 7 días después del trasplante en transplantados hepáticos y pancreáticos de alto riesgo (AI) (2 o mas criterios: retransplante, Cr>2mg/ml, coledocoyunostomía, >40 concentrados de sangre intraoperatorios, colonización fúngica en los primeros tres días posttrasplante o disfunción del injerto). Algunos autores recomiendan también la profilaxis con fluconazol en transplantados de pulmón y corazón-pulmón aunque no hay datos concluyentes en este sentido (CIII). Alternativa: Itraconazol 200mg/d solución oral (si factores riesgo aspergilosis)

**VIH:** No recomendada **(CI)**.

#### 7. *Profilaxis secundaria:*

**Neutropénico y transplantado:** Anfotericina B liposomal 1mg/kg/d ev frente a aspergilosis mientras dure el tratamiento anticanceroso y durante todos los episodios de neutropenia **(BIII)**

**VIH:** Fluconazol 400 mg/d vo de por vida para candidiasis repetitivas y para criptococosis **(AI)**. Aspergilosis itraconazol 400mg/d vo de por vida **(CIII)**

#### 8. *Niveles de evidencia*

##### Indicación de la fuerza de cada recomendación:

- A:** Evidencia amplia para hacer una recomendación de uso
- B:** Evidencia moderada para hacer una recomendación de uso
- C:** Evidencia escasa para hacer una recomendación de uso

##### Indicación de la calidad de la evidencia cada recomendación:

- I:** Al menos un ensayo clínico comparativo con distribución aleatoria
- II:** Al menos un ensayo clínico bien diseñado sin distribución aleatoria, Estudios de cohortes o de casos-controles, de múltiples series de casos, o de los resultados espectaculares de estudios no comparativos
- III:** Datos basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos o de Comités de expertos

## Referencias bibliográficas

1. Goodwin SD, Cleary JD, Walawonder CA, Taylor JW, Grasele TH Jr. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. Clin Infect Dis 1995;20:755-761.
2. Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. Drug induced nephrotoxicity: aetiology, clinical features and management. Drug Safety 1991;6:131-147
3. Harbarth, Pestonik SL, Lloyd J, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. Am J Med 2001;111:528-534
4. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. Clin Infect Dis 2001;32:686-692
5. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. Clin Infect Dis 1999;29:1402-1407
6. Gubbins PO, Penzak SR, Polston S, McConnell SA, Anaissie E. Characterizing and predicting amphotericin B associated nephrotoxicity in bone marrow or peripheral blood stem cell transplant recipients. Pharmacotherapy 2002;22:961-971
7. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment: a review on the use of sodium supplementation. Arch Intern Med 1988;148:2389-2394
8. Drugex Drug Evaluations: Amphotericin B lipid complex. 1974-2002 Thomson MICROMEDEX © Healthcare Series vol 114.
9. Drugex Drug Evaluations: Amphotericin B liposome. 1974-2002 Thomson MICROMEDEX © Healthcare Series vol 114.
10. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998;26:1383-1396
11. Wingard JR. Efficacy of amphotericin B lipid complex injection (ABCL) in bone marrow transplant recipients with life-threatening systemic mycoses. Bone Marrow Transpl, 1997;19:343-347
12. Myint H, Kyi AA, Winn RM. An open, non comparative evaluation of the efficacy and safety of amphotericin B lipid complex as treatment of neutropenic patients with presumed or confirmed pulmonary fungal infections. J Antimicrob Chemother 1998;41:417-418.

13. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A et al. 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
14. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt CA, Hiemenz J, Scharz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-771
15. Cagnoni PJ, Walsh TJ, Prendegast MM, Bodensteiner D, Hiemenz S, Greenberg RN. Pharmacoeconomic versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2476-2483
16. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;711-718
17. Leenders ACAP, Daene S, Jansen RLH, Hop WC, Lowenberg B, Wijern PW et al. 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
18. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, et al. 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
19. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001;40:511-520
20. Clark AD, McKendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol* 1998;103:198-204
21. Cannon JP, Garey KW, Danzinger LH. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy* 2001;21:1107-1114
22. Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, et al. An EORTC International Multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1406-1412
23. Lequaglie C. Liposomal amphotericin B (Ambisome): efficacy and safety of low dose therapy in pulmonary fungal infections *JAC* 2002;49 (S1): S49-S50
24. Dismukes W. Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000;30:653-657
25. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de Terapéutica antimicrobiana 2002. Ed Masson 2002 12ª ed.
26. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2002.
27. Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. Ed Butterworth Heinemann 1997 5ª ed pg:1245-1508
28. Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for use of antifungal agents in treatment of invasive fungal infection. 2002. [www.racp.edu.au/asid/](http://www.racp.edu.au/asid/)
29. Sobel JD. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:652
30. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-678
31. Stevens DA, Kan VI, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709
32. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG et al. Practice guidelines for the management of Cryptococcal Disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-718
33. Como JA, Dismukes WE. Oral Azole drugs as systemic antifungal therapy. *New Engl J Med* 1994;330:263-272
34. Drugex Drug Evaluations: Voriconazole. 1974-2002 Thomson MICROMEDEX® Healthcare Series vol 114
35. Denning D, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-571
36. Herbrecht RH, Denning DW, Patterson TF, Bennett J, Greene RE, Oestmann J-W et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415
37. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J et al. Voriconazole compared with antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;246:225-234
38. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. 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
39. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Briefing Document for Voriconazol (oral and intravenous formulations). October 4, 2001. New York, NY: Pfizer, Inc. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b2\\_01\\_Pfizer.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b2_01_Pfizer.pdf)
40. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Gharamani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis* 2002;21: 240-248
41. Hegener, P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Rtuhnke M. Treatment of fluconazole resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS* 1998;12:2227-2241
42. Tortorice K. National PBM Drug Monograph Voriconazole (Vfend®) 2002://www.vapbm.org.
43. Caspofungin. Drugex drug evaluations. 1974-2002 Thomson MICROMEDEX® Healthcare Series vol 114.
44. Maertens J, Raad I, Sable C. et al. Multicenter noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory or intolerant to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations (Lipid AMB) or azoles. In: Microbiology Asf, editor. (Abstract 1103). Toronto, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000;371.
45. Caillot D, Casanovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisinier B et al. Improved management of invasive aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scans and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-147
46. Villanueva A, Arathoon, EG, Gotuzzo E et al. A randomized double-blind multicenter trial of caspofungin vs amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35
47. Arathoon E, Gotuzzo A, Noriega L et al. A randomized double-blind multicenter trial of MK-0991, an echinocandin antifungal agent vs amphotericin B for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis in adults. 36th Annual Meetings of the Infectious Diseases Society of America, Denver, 1988
48. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega M, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized Double-blind Study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002;113:294-299
49. Mora-Duarte J, Betts R, Rotsein C, Lopes A, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J, and the Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *NEJM* 2002;347:2020-29