



Conferencia de Consenso

Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas

Treatment of fungal infections in patients with hematologic neoplasia

José Mensa^{a,*}, Rafael De La Cámara^b, Enric Carreras^b, Manuel Cuenca Estrella^a, José Ángel García Rodríguez^a, Miguel Gobernado^a, Juan Picazo^a, José María Aguado^a y Miguel Ángel Sanz^b

^a Sociedad Española de Quimioterapia, Madrid, España

^b Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2008

Aceptado el 21 de enero de 2009

Introducción

La Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SER) publicaron en el año 2002 el primer Documento de Consenso sobre Profilaxis y Tratamiento de las Infecciones Fúngicas en el Paciente Oncohematológico¹. Desde entonces se ha producido una serie de avances importantes en aspectos determinantes de la elección del tratamiento antifúngico. Estos progresos incluyen: *a*) la introducción de pautas de profilaxis con triazoles (posaconazol, voriconazol) activos frente a *Aspergillus* spp.; *b*) el desarrollo de técnicas más sensibles para el diagnóstico de la infección fúngica invasiva como detección del antígeno galactomanano (AGA), la detección del glucano o el empleo de la tomografía computarizada (TC) torácica de alta resolución; *c*) la introducción en terapéutica de nuevos antifúngicos activos frente *Aspergillus* spp. (posaconazol, anidulafungina, micafungina), y *d*) la creciente experiencia clínica en el manejo de la infección fúngica invasiva, procedente de los ensayos de fase III y de estudios poscomercialización. En su conjunto, estos adelantos justifican que, 5 años después de la primera publicación, los miembros de ambas sociedades que participaron en la elaboración del primer consenso hayan revisado y actualizado las recomendaciones a la luz de los nuevos conocimientos.

En el presente documento se describen sólo las indicaciones y pautas de tratamiento antifúngico empírico o definitivo. Las indicaciones y pautas de profilaxis, por su extensión, se exponen en otro documento. Las recomendaciones se han definido de

acuerdo con los grados de fuerza y calidad de la evidencia científica establecidos por la Infectious Diseases Society of America-United States (IDSA) para guías clínicas².

Pautas de tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica en el paciente neutropénico

Las mucosas orofaríngea y esofágica son las localizaciones más frecuentes de la candidiasis en los pacientes hematológicos que no reciben profilaxis antifúngica tópica o sistémica. Todos los antifúngicos de reciente introducción en terapéutica se han ensayado en el tratamiento de la esofagitis por *Candida* en estudios doble ciego, usando generalmente fluconazol como comparador. La mayoría de los estudios se ha realizado en pacientes con sida, sin neutropenia y con infección probada, por lo común debida a *C. albicans*. Caspofungina se ha comparado con anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la candidiasis esofágica³, o esofágica y orofaríngea⁴ y con fluconazol en la candidiasis esofágica⁵. La tasa de curación, tanto clínica como microbiológica, fue superior en los pacientes que recibieron caspofungina frente a los tratados con anfotericina B. Sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa. En cambio, los efectos secundarios fueron notablemente menos frecuentes en los pacientes que recibieron caspofungina. Micafungina⁶ y anidulafungina⁷ se han comparado también con fluconazol en el tratamiento de la candidiasis esofágica. La eficacia clínica y los efectos secundarios del tratamiento con ambas equinocandinas no difirieron significativamente de los observados con fluconazol. No obstante, la frecuencia de recidivas resultó significativamente superior en los pacientes que recibieron anidulafungina con respecto a los tratados con fluconazol⁷. En este estudio,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmensa@clinic.ub.es (J. Mensa).

anidulafungina se utilizó a dosis de 50 mg/día. Posteriormente, se ha observado una tasa de erradicación significativamente superior con el empleo de dosis de 75 y 100 mg/día en relación con la dosis de 50 mg/día⁸. Voriconazol y posaconazol se han comparado con fluconazol en 2 estudios realizados a doble⁹ y simple ciego¹⁰ en pacientes con sida y candidiasis esofágica. No se observaron diferencias significativas de la eficacia clínica entre fluconazol y los nuevos triazoles. Sin embargo, posaconazol alcanzó una tasa de erradicación fúngica superior a la de fluconazol¹⁰. Tanto caspofungina como voriconazol han resultado eficaces en el tratamiento de casos de esofagitis producida por cepas de *C. albicans* resistentes a fluconazol en pacientes con sida^{11,12} y caspofungina ha resuelto casos de esofagitis refractaria al tratamiento con anfotericina B¹³. Si bien la experiencia en el tratamiento de la esofagitis por *Candida* en pacientes con neutropenia es limitada, no hay razón aparente para pensar que en esta situación la eficacia de los nuevos antifúngicos ha de ser distinta de la observada en los pacientes con sida.

En resumen, el antifúngico de elección para el tratamiento de la candidiasis esofágica sigue siendo fluconazol a dosis de 100–200 mg/12 h durante al menos 2 semanas (recomendación con nivel de evidencia A-I). Si el paciente tiene dificultad para la deglución, fluconazol puede administrarse a la misma dosis por vía intravenosa. En caso de falta de respuesta, recaída o desarrollo de la infección durante la profilaxis con fluconazol puede emplearse una candina (recomendación con nivel de evidencia A-I). Si se descarta la infección por *C. glabrata*, tanto voriconazol como posaconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I) son alternativas igualmente válidas. Cabe también considerar el empleo de una formulación lipídica de anfotericina B a dosis de 3 mg/kg/día (recomendación con nivel de evidencia A-II).

Pautas de tratamiento de la candidiasis diseminada crónica o candidiasis hepatoesplénica

La generalización del uso de fluconazol como pauta de profilaxis antifúngica en pacientes hematológicos con alto riesgo de presentar infección por *Candida* ha disminuido sensiblemente la incidencia de candidiasis diseminada crónica. Desde la publicación del anterior consenso sólo se ha comunicado la experiencia obtenida con los nuevos antifúngicos en el tratamiento de casos aislados de esta entidad^{14–18}. En la candidiasis diseminada crónica, el éxito terapéutico depende probablemente más del uso prolongado de un antifúngico activo contra la especie implicada que del propio fármaco. Varios estudios observacionales han demostrado que fluconazol tiene una eficacia igual o superior al 80%, tanto en el tratamiento primario¹⁹ como en el de rescate tras el fracaso de anfotericina B convencional^{20,21}, mientras que la eficacia de esta última se sitúa en torno al 50–65%^{22,23}. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B alcanzan concentraciones significativamente más elevadas que el preparado convencional en el hígado y el bazo²⁴, pero la posible ventaja clínica de este hecho no se ha demostrado; no obstante, algunos datos sugieren que las formulaciones lipídicas son eficaces incluso en pacientes en los que ha fracasado el preparado convencional^{25,26}. La experiencia con caspofungina^{14,16,27}, voriconazol¹⁷ y posaconazol¹⁸, aunque menor, es asimismo favorable.

En los pacientes que no han recibido profilaxis con fluconazol y no tienen antecedentes de fungemia ni de colonización por *Candida* resistente a fluconazol, y en aquellos en los que se demuestra que la infección está producida por una cepa sensible, el tratamiento de elección es fluconazol a la dosis de 300–400 mg/12 h (recomendación con nivel de evidencia A-III), administrado inicialmente por vía intravenosa hasta la estabilización clínica y después por vía oral. Los enfermos en los que se

demuestra que la infección está producida por una especie resistente, los que tienen antecedentes de fungemia o de colonización por una especie resistente y los que reciben profilaxis con fluconazol pueden tratarse con una candina (recomendación con nivel de evidencia B-III) o con una formulación lipídica de anfotericina B (recomendación con nivel de evidencia A-III). Una vez obtenida la estabilidad clínica, puede considerarse seguir el tratamiento por vía oral con voriconazol (recomendación con nivel de evidencia A-III). La evolución de las lesiones debe controlarse periódicamente mediante la práctica de una TC abdominal y el tratamiento ha de prolongarse hasta su desaparición o calcificación. Habitualmente se requieren 2 o 3 meses para apreciar una respuesta radiográfica y un promedio de 6 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 aquella. En los pacientes en los que el tratamiento antifúngico ha logrado la estabilización clínica, el riesgo de que las lesiones focales empeoren o de que se produzca diseminación de la candidiasis durante cursos sucesivos de quimioterapia mieloablativa, 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^{28,29}, siempre que se mantenga el tratamiento antifúngico.

Pautas de tratamiento de la candidemia en el paciente hematológico

Los pacientes con neutropenia pueden presentar infección diseminada por levaduras del género *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastoschizomyces*, *Trichosporon* y *Rhodotorula*, entre otras. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos, el hallazgo de una levadura en los hemocultivos corresponde a una *Candida*, por lo que el tratamiento antifúngico empírico inicial debe ser activo frente a las especies más comúnmente aisladas. La mortalidad atribuible a candidemia aumenta significativamente con el retraso en el inicio del tratamiento^{30–32} y es particularmente elevada en los pacientes con neutropenia³³.

El antifúngico de elección para el tratamiento de la candidiasis invasiva depende de la especie de *Candida* aislada y de la gravedad clínica de la infección. En nuestro país, alrededor del 90% de las cepas de *Candida* aisladas en hemocultivos son sensibles a fluconazol^{34,35}. La mayoría de las cepas *C. krusei* y cerca de un 25% de aislados clínicos de *C. glabrata* son resistentes a fluconazol³⁶. Las cepas de *C. glabrata* que tienen una concentración inhibitoria mínima (CIM) de fluconazol elevada (sensibilidad dependiente de la dosis) requieren el empleo de dosis altas de fluconazol y pueden desarrollar resistencia durante el tratamiento por sobreexpresión de bombas que eliminan el antifúngico del citoplasma del hongo. Voriconazol es activo frente a *C. krusei* y es 16 a 32 veces más activo que fluconazol frente al resto de las especies de *Candida*³⁷. El 70% de *C. glabrata* resistentes a fluconazol son sensibles a voriconazol, pero pueden desarrollar resistencia con cierta facilidad durante el tratamiento con este azol^{38,39}. La actividad de los azoles frente a *Candida* es fungistática y dependiente del tiempo. El parámetro farmacodinámico que se relaciona con la posibilidad de obtener una respuesta clínica favorable es la exposición global al azol, medida por el valor del área bajo la curva (ABC) de concentración de antifúngico libre (no unido a proteínas) en el suero a lo largo del tiempo, dividida por la CIM. El valor óptimo de este parámetro durante un intervalo de 24 h (ABC₂₄/CIM) es de 25–100 para todos los azoles^{40,41}. Esto significa que, idealmente, la concentración sérica del azol debería permanecer durante 24 h entre 1 y 4 veces por encima del valor de

la CIM. En el caso de fluconazol, si la función renal es normal, el ABC₂₄ coincide con la dosis. Es decir, una dosis de 400 mg de fluconazol genera una ABC₂₄ de 400 mg/h/l y una dosis de 800 mg una ABC₂₄ de 800 mg/h/l, valores que garantizan el tratamiento satisfactorio de la infección invasiva producida por cepas de *Candida* con CIM de 8 y 16 mg/l, respectivamente.

Las candidinas tienen efecto fungicida dependiente de la concentración frente a la mayoría de las especies de *Candida*, excepto *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*⁴². La actividad fungicida máxima se alcanza a partir de una concentración sérica de fármaco libre 4 veces superior a la CIM^{43,44}. A pesar de la menor actividad intrínseca frente a *C. parapsilosis*, la experiencia clínica en el tratamiento de la infección producida por estas cepas ha sido favorable⁴⁵⁻⁴⁸.

Anfotericina B es también fungicida con actividad dependiente de la concentración. La eficacia máxima se obtiene cuando la concentración sérica de fármaco libre se halla entre 4 y 10 veces por encima de la CIM⁴⁴. Sin embargo, en el plasma la concentración de anfotericina B libre alcanza un umbral que no es posible sobrepasar debido a su escasa solubilidad y alto grado de fijación proteica⁴⁹. Este fenómeno explica el hecho, aparentemente paradójico, de que la eficacia clínica de anfotericina B administrada en perfusión continua sea equiparable a la obtenida con la misma dosis administrada en períodos de 4-6 h⁵⁰⁻⁵². Por otro lado, se ha observado que la nefrotoxicidad de anfotericina desoxicolato es menor cuando se perfunde a velocidades de 0,08 mg/kg/h⁵³. Una dosis de 60 mg puede administrarse en perfusión durante 12-15 h. En 24 h es posible administrar hasta 2 mg/kg/día, en general con buena tolerancia y poco aumento de los efectos adversos⁵⁴. Si embargo, la toxicidad renal de la anfotericina hace desaconsejable su empleo en el momento actual, existiendo alternativas al menos igual de eficaces y significativamente más seguras.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son entre 4 y 6 veces menos activas que el desoxicolato, motivo por el que la eficacia máxima de estas formulaciones se observa cuando la relación concentración sérica dividida por la CIM es mayor de 40⁵⁵. *C. glabrata* y *C. krusei* son menos sensibles a anfotericina B que el resto de las especies. El tratamiento de la infección originada por una de estas especies debe hacerse con dosis de anfotericina desoxicolato relativamente altas (0,7-1 mg/kg/día). Asimismo, la infección por *C. tropicalis* parece responder mejor a dosis altas de anfotericina B (1 mg/kg/día)⁵⁶ o al equivalente de una formulación lipídica. Algunos estudios sugieren que *Candida lusitanae* puede desarrollar resistencia con cierta facilidad durante el tratamiento con anfotericina B⁴³.

Flucitosina tiene actividad fungistática dependiente del tiempo frente a todas las especies de *Candida*. Sin embargo, hasta un 30% de *C. krusei* son resistentes y el resto puede desarrollar resistencia si la flucitosina se emplea en régimen de monoterapia.

En estudios de asignación aleatoria en pacientes sin neutropenia⁵⁷⁻⁵⁹ y en estudios observacionales en pacientes con y sin neutropenia^{24,60}, fluconazol ha mostrado una eficacia clínica comparable a la de anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la candidemia, pero con una incidencia significativamente menor de efectos secundarios. No se han publicado estudios comparativos de anfotericina B desoxicolato con las diferentes formulaciones lipídicas en el tratamiento de la candidemia. En un estudio doble ciego realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia se comparó la asociación de fluconazol con anfotericina B desoxicolato frente a monoterapia con fluconazol. En ambas ramas del estudio el fluconazol se utilizó a dosis de 800 mg/día. La tasa de éxito clínico y de desaparición de la candidemia fue discreta pero significativamente mejor en el grupo de pacientes que recibió la asociación⁶¹. Sin embargo, la toxicidad renal fue también más frecuente en los pacientes tratados con la asociación. Voriconazol se ha comparado con anfotericina B desoxicolato

seguida de fluconazol en el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos⁶². No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuestas favorables en función de la especie de *Candida* aislada, salvo en los casos de candidemia por *C. tropicalis* que respondieron significativamente mejor en la rama de voriconazol. Los efectos adversos graves y la insuficiencia renal fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió anfotericina B.

Se han publicado cuatro estudios de tratamiento de la candidiasis invasiva con las diferentes candidinas. Caspofungina demostró ser al menos tan eficaz y menos tóxica que anfotericina B desoxicolato en pacientes con candidemia sin neutropenia⁴⁵. Anidulafungina fue asimismo más eficaz que fluconazol en pacientes no neutropénicos con candidemia⁴⁶. Micafungina se ha comparado con anfotericina liposómica⁴⁷ y con caspofungina⁴⁸ en el tratamiento de pacientes con candidiasis invasiva y candidemia y demostró una eficacia similar pero con una menor tasa de efectos adversos que anfotericina B liposómica. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre las dos candidinas respecto a las tasas de éxito terapéutico, negativización de la candidemia, mortalidad, recidiva de la infección o efectos adversos del tratamiento.

La experiencia clínica en pacientes sin neutropenia muestra que actualmente se dispone de varias opciones potencialmente efectivas para el tratamiento de la candidiasis invasiva con o sin candidemia. En ellas se incluyen: fluconazol administrado a dosis de 400-800 mg/día (6-12 mg/kg/día) solo (recomendación con nivel de evidencia A-I) o asociado con anfotericina B (recomendación con nivel de evidencia B-I), las candidinas (recomendación con nivel de evidencia A-I), voriconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I) y anfotericina B liposómica (recomendación con nivel de evidencia A-I) administrada a dosis de 3 mg/kg/día en caso de infección por *C. krusei*, *C. glabrata* o *C. tropicalis*. Entre estas alternativas, las candidinas son probablemente la opción más eficaz, tienen menos efectos secundarios e interacciones medicamentosas que los azoles y la anfotericina B en sus distintas formulaciones y se toleran mejor que la anfotericina B.

Mycograb[®], un anticuerpo monoclonal recombinante humano dirigido contra la proteína del shock térmico 90 presente en la pared del hongo, ha demostrado que puede aumentar la eficacia de las formulaciones lipídicas de anfotericina B en el tratamiento de pacientes con candidiasis invasiva⁶³. La tasa de respuesta clínica, la erradicación de *Candida* y la mortalidad fueron significativamente más favorables en el grupo de pacientes que recibió Mycograb[®]. Los efectos secundarios del tratamiento fueron poco frecuentes y de escasa importancia y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

La elección del tratamiento antifúngico empírico inicial en caso de hallazgo de una levadura en los hemocultivos debe basarse en la valoración de la situación clínica del paciente y la posibilidad de que el aislado corresponda a una especie de *Candida* resistente a fluconazol. Si el paciente ha recibido un azol durante más de 7 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 a fluconazol (*C. krusei*) o potencialmente resistente (*C. glabrata*), debe considerarse que existe riesgo de que la candidemia esté producida por una de estas especies. No obstante, se ha observado que la exposición previa a fluconazol tiene un bajo valor predictivo de infección por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* o por especies de *Candida* resistentes a fluconazol^{64,65}. La elección del tratamiento definitivo debe basarse en la identificación de la especie de *Candida*. El reconocimiento de *C. albicans* a menudo puede hacerse de forma relativamente fácil y rápida mediante la prueba del tubo germinativo. Los métodos habituales de identificación mediante cultivo en CHROMagar requieren, por término medio, entre 24 y 48 h.

En función de la gravedad de la situación clínica y el riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente al fluconazol, los pacientes hematológicos con candidiasis invasiva aguda pueden clasificarse en 2 grupos que justifican una terapia empírica inicial distinta (tabla 1). En el primer grupo se incluye a los pacientes con: a) infección primaria o metastásica de un órgano; b) criterios de sepsis grave definida por la existencia de hipotensión, signos de hipoperfusión cutánea o signos biológicos o clínicos de disfunción de un órgano; c) neutropenia, y d) factores de riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente al fluconazol. En cualquiera de estas circunstancias, el tratamiento empírico inicial puede hacerse con una candina (recomendación con nivel de evidencia A-I). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son alternativas al tratamiento con una candina (recomendación con nivel de evidencia A-I) (en pacientes neutropénicos el grado de evidencia de ambas recomendaciones debe considerarse A-II). En casos excepcionales, si la evolución clínica es desfavorable y la candidemia persiste después de haber cambiado el catéter venoso, puede considerarse la asociación de la candina con voriconazol o anfotericina B (recomendación con nivel de evidencia C-III), o la asociación del antifúngico con Mycograb® (cuando esté disponible) (recomendación con nivel de evidencia C-III). En el segundo grupo se incluye a los pacientes sin criterios de sepsis grave, neutropenia o infección primaria o metastásica de un órgano, que no han estado expuestos a un azol. En estos casos, el tratamiento empírico inicial puede hacerse con fluconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I) o con una candina (recomendación con nivel de evidencia A-I). Fluconazol puede administrarse por vía oral o intravenosa, según la tolerancia oral, preferiblemente en dosis de 600–800 mg/día hasta conocer la especie de *Candida*. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B y voriconazol se consideran alternativas a las pautas recomendadas (recomendación con nivel de evidencia A-I).

Una vez identificada la especie de *Candida*, el tratamiento debe ajustarse 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 dosis de 400 mg/día. La infección por

Tabla 1
Pautas de tratamiento antifúngico en caso de aislamiento de levaduras o *Candida* spp.^a en los hemocultivos

Situación clínica	Tratamiento	Sistema de graduación de las recomendaciones de la IDSA para guías clínicas
Infección primaria o metastásica de un órgano	Candina o Anfotericina B liposómica o	A-I
Criterios de sepsis grave ^b		A-I
Neutropenia ^c		
Factores de riesgo de infección por especies de <i>Candida</i> resistentes al fluconazol ^d	Voriconazol	A-I
Ninguno de los criterios anteriores	Fluconazol ^e Candina	A-I A-I

IDSA: Infectious Diseases Society of America-United States.

^a Especie de *Candida* aún no identificada.

^b Hipotensión, signos de hipoperfusión cutánea o signos biológicos o clínicos de disfunción de un órgano.

^c En el paciente neutropénico el nivel de evidencia de la recomendación se considera A-II.

^d Paciente que ha recibido profilaxis con un azol durante más de 7 días en el último mes o tiene el antecedente de colonización de alguna mucosa por *C. glabrata* o *C. krusei*.

^e Utilizar dosis de 600–800 mg/24 h hasta conocer la especie de *Candida*.

C. krusei o *C. glabrata* y la infección grave o con afectación visceral producida por *C. albicans* o *C. tropicalis* deben tratarse con una candina, voriconazol o una formulación lipídica de anfotericina B. Anfotericina B liposómica alcanza concentraciones en el parénquima cerebral superiores a las del resto de formulaciones de anfotericina B⁶⁶. Aunque no hay evidencia de una mayor eficacia clínica, en caso de meningitis es aconsejable dar preferencia a esta formulación administrada a dosis altas, sola o asociada con flucitosina (100 mg/kg/día). Otra posibilidad es el empleo de voriconazol, que alcanza una concentración en el líquido cefalorraquídeo del 50% de la plasmática⁶⁷. Las formulaciones lipídicas se eliminan escasamente por la orina⁶⁸ y no se aconseja su empleo en el tratamiento de la candiduria⁶⁹.

El tratamiento antifúngico de la candidemia debe mantenerse hasta la resolución clínica y la recuperación de la neutropenia, completando al menos 2 semanas después del último hemocultivo positivo. Durante el tratamiento deben practicarse nuevos hemocultivos, a intervalos de 2–3 días, hasta su negativización. Los estudios necrópsicos en pacientes que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos han demostrado una alta incidencia de infección fúngica diseminada con afectación metastásica de uno o varios órganos⁷⁰. Si existe afectación visceral, la tasa de recaídas es alta y el tratamiento debe prolongarse uno o varios meses según la localización. Durante los 3 meses siguientes al episodio inicial es necesario vigilar la evolución y mantener un alto índice de sospecha de posible recidiva 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 levaduras a través de la mucosa intestinal o esofágica⁷¹, hecho especialmente frecuente cuando la neutropenia coexiste con mucositis. El catéter puede colonizarse durante el episodio de candidemia o puede ser la puerta de entrada de ésta, sobre todo en pacientes que reciben alimentación parenteral. El catéter colonizado/infectado por *Candida* debe retirarse porque el riesgo de diseminación o de candidemia persistente es elevado a pesar del tratamiento⁷². No obstante, dado que habitualmente se desconoce el foco de origen de la candidemia, el catéter a menudo no está colonizado y el cambio de éste puede ser complejo en el paciente hematológico, sólo se recomienda su retirada en las siguientes situaciones⁷³ (tabla 2): a) cuando pueda prescindirse del uso de un catéter central o se estime que una vía periférica puede ser apropiada para el caso; b) si la candidemia está producida por *C. parapsilosis*, ya que la probabilidad de que el catéter sea el origen de la infección es significativamente superior a la observada con el resto de especies de *Candida*^{60,74}; c) cuando

Tabla 2
Indicaciones de retirada del catéter venoso central en caso de candidemia

Candidemia por <i>C. parapsilosis</i>
Presencia de flebitis, celulitis o signos de infección en la puerta de entrada del catéter
Criterios de sepsis grave o shock séptico
Diferencia en el tiempo de crecimiento entre 2 hemocultivos sucesivos, extraídos uno a través del catéter y otro de una vena periférica, superior a 2 h a favor del hemocultivo procedente de catéter
Candidemia por una especie sensible al azol que el paciente está recibiendo como pauta de profilaxis
Candidemia persistente o recurrente o falta de respuesta clínica a las 72 h de tratamiento con dosis apropiadas de un antifúngico considerado activo
Factores de alto riesgo para el desarrollo de endocarditis infecciosa (válvula protésica antecedente de un episodio de endocarditis, cardiopatía congénita cianótica compleja)

se observa flebitis, celulitis o signos de infección en la puerta de entrada del catéter; d) 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); e) cuando la diferencia de tiempo de crecimiento entre dos hemocultivos sucesivos, extraídos uno del catéter y otro de una vena periférica, sea superior a 2 h a favor del hemocultivo procedente del catéter⁷⁵; f) cuando la candidemia está producida por una especie de *Candida* sensible al azol que el paciente está recibiendo como pauta de profilaxis; g) en caso de candidemia persistente o recurrente o falta de respuesta clínica al cabo de 72 h de tratamiento con dosis apropiadas de un antifúngico considerado activo (en una revisión de 106 episodios de candidemia⁷² se observó que todos los pacientes con fungemia sostenida, definida por la presencia de hemocultivos positivos durante más de 2 días, llevaban un catéter venoso central y sufrieron infección diseminada con mayor frecuencia que los pacientes con fungemia transitoria), y h) cuando existan factores de riesgo alto para el desarrollo de endocarditis infecciosa, tales como válvula protésica, antecedentes de un episodio de endocarditis o cardiopatía congénita cianótica compleja.

Pautas de tratamiento de la aspergilosis invasiva

Los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico que desarrollan infección por *Aspergillus* fallecen en cerca del 80% de casos a pesar del tratamiento antifúngico. La mortalidad es aún mayor cuando la infección se disemina, se localiza en el sistema nervioso central⁷⁶⁻⁷⁸, cursa con insuficiencia respiratoria^{79,80}, se produce durante un episodio de neutropenia prolongada⁸¹ o el tratamiento se instaura en fase avanzada, definida por la desaparición del signo radiológico del halo⁸².

Itraconazol, voriconazol y posaconazol son activos frente a *Aspergillus* spp. En un estudio en el que se incluyeron 372 cepas de *Aspergillus* aisladas de muestras clínicas, itraconazol fue activo frente al 87% de *A. fumigatus* con una CIM90 de 2 mg/l, en tanto que voriconazol y posaconazol fueron activos frente al 99% de las cepas con CIM90 de 0,5 mg/l^{34,83}. Los 3 azoles muestran actividad fungicida, relacionada en mayor medida con el tiempo de exposición que con la concentración de antifúngico. Los datos obtenidos de estudios de profilaxis de la infección por *Aspergillus* indican que la eficacia de itraconazol se relaciona con la obtención de una concentración sérica en el valle $\geq 0,5$ mg/l y la de posaconazol con valles de 0,7-1,5 mg/ml^{44,84}, mientras que una respuesta favorable a voriconazol es más probable cuando el valle es superior a 1 mg/l⁸⁵.

La actividad de las candinas frente a *Aspergillus* es dependiente de la concentración. La concentración efectiva mínima (CEM) frente al 90% de aislados de *A. fumigatus* es $\leq 0,06$ mg/l. El 99% de aislados de muestras clínicas son sensibles a caspofungina⁸³. El parámetro farmacodinámico que se relaciona con la eficacia es el valor de la concentración sérica de fármaco libre dividida por la CEM. Un cociente de 10 predice una respuesta clínica favorable^{44,55}.

Anfotericina B tiene actividad fungicida dependiente de la concentración frente a *Aspergillus*. El 96% de aislados de *A. fumigatus* procedentes de muestras clínicas son sensibles a anfotericina, con una CIM₉₀ de 1 mg/l⁸³. La actividad frente a *A. terreus* y *A. flavus* es menor y hasta un 60 y 30% de aislados, respectivamente, son resistentes a anfotericina B. La eficacia de anfotericina B depende del valor del cociente entre la concentración sérica de fármaco libre y la CIM. Un valor entre 4 y 10 predice una respuesta clínica favorable⁴⁴.

Estudios realizados in vitro y en modelos experimentales indican que las asociaciones de equinocandinas con triazoles⁸⁶⁻⁹³ o con anfotericina B⁹⁴⁻⁹⁸ y la asociación de terbinafina con triazoles^{99,100} son sinérgicas o indiferentes, pero no antagonicas. En cambio, la asociación de terbinafina con anfotericina B puede ser antagonica¹⁰¹. El resultado de la asociación de un triazol con anfotericina B depende del triazol empleado y de la secuencia de administración¹⁰²⁻¹⁰⁹. Si la administración del triazol precede a la de anfotericina B, puede producirse antagonismo. En cambio, cuando el tratamiento se inicia simultáneamente con ambos antifúngicos o la administración de anfotericina precede a la del triazol, el resultado suele ser un efecto indiferente o aditivo.

De los antifúngicos mencionados sólo voriconazol y una formulación lipídica en dispersión coloidal de anfotericina B (no comercializada en España) se han comparado directamente con anfotericina B convencional en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Mientras que voriconazol produjo una mayor tasa de respuestas favorables que la anfotericina B desoxicolato⁹⁸, anfotericina B en dispersión coloidal no mostró ventajas sobre la formulación convencional¹¹⁰.

En estudios no comparativos, realizados en su mayoría en pacientes que habían desarrollado toxicidad con anfotericina B desoxicolato, la eficacia (respuesta completa o parcial) del complejo lipídico de anfotericina B¹¹¹ se ha estimado en un 42%, mientras que la de anfotericina liposómica^{112,113} y la de itraconazol por vía oral o intravenosa¹¹⁴⁻¹¹⁶ se estima alrededor del 50%. En un estudio que utilizó anfotericina liposómica como tratamiento primario de la aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos con cáncer, la tasa de respuesta favorable fue del 55%¹¹⁷. La eficacia de caspofungina fue del 45%^{118,119} en pacientes en su mayoría refractarios al tratamiento con diferentes formulaciones de anfotericina B y del 56% cuando se ha empleado como primera línea de tratamiento¹²⁰. Micafungina también ha obtenido tasas de respuesta del 50% en tratamiento de primera línea y del 40,9% en tratamiento de rescate¹²¹. Posaconazol ha mostrado una eficacia del 38 y del 43% cuando se ha empleado en casos de intolerancia o fracaso, respectivamente, del tratamiento con formulaciones lipídicas de anfotericina B o con itraconazol¹²². La eficacia de voriconazol empleado como tratamiento primario fue del 59% y en terapia de rescate del 38%¹²³.

Recientemente, se ha ensayado la tolerancia y eficacia de la administración de dosis elevadas de caspofungina y de anfotericina B liposómica basándose en la circunstancia de que ambos antifúngicos exhiben actividad fungicida proporcional a su concentración en el medio y en el hecho de que en estudios previos realizados con dosis superiores a las habituales no se habían observado efectos secundarios importantes^{124,125}. En un análisis retrospectivo se comparó caspofungina a dosis de 50 y 100 mg/día, en ambos casos asociada a otro antifúngico (anfotericina B liposómica o voriconazol). A las 12 semanas de tratamiento la probabilidad de respuesta parcial o completa fue mayor en los pacientes que habían recibido la dosis de 100 mg/día¹²⁶, sin diferencias significativas en la tolerancia ni en los efectos secundarios. La eficacia y la toxicidad de diferentes dosis de anfotericina B liposómica se estudiaron en un ensayo doble ciego realizado en pacientes con aspergilosis probada o probable, en el que se comparó una dosis de 3 mg/kg/día frente a otra de 10 mg/kg/día¹¹³. La evolución fue favorable en el 50 y el 46% de casos, y la tasa de supervivencia a las 12 semanas fue del 72 y el 59% con la pauta de dosis baja y alta, respectivamente. Los efectos secundarios y el abandono del tratamiento fueron más frecuentes con la pauta de dosis alta. El estudio establece que en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, la dosis de 10 mg/kg/día de anfotericina B liposómica no ofrece ninguna ventaja sobre la dosis de 3 mg/kg/día. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que una mayor eficacia antifúngica de la dosis alta

haya quedado encubierta por su mayor toxicidad y, por tanto, no es posible excluir una eventual mayor eficacia de la dosis habitual de 5 mg/kg/día frente a la de 3 mg/kg/día.

Aunque no existen datos que permitan establecer si hay o no diferencias en la eficacia de los distintos preparados de anfotericina B, algunas observaciones apuntan hacia una menor mortalidad con la administración de las formulaciones lipídicas¹¹⁰. La mayor ventaja de éstas es su menor toxicidad respecto a la anfotericina B desoxicolato.

En conjunto, las pruebas disponibles indican que voriconazol es más eficaz que la anfotericina B desoxicolato y sugieren que tanto las formulaciones lipídicas de anfotericina B como itraconazol, posaconazol, caspofungina y micafungina son probablemente tan efectivas como la anfotericina B desoxicolato.

La introducción de las equinocandinas ha abierto la posibilidad teórica de optimización del tratamiento de la aspergilosis invasiva basada en el potencial efecto sinérgico de la terapia combinada. No se han publicado estudios prospectivos y aleatorizados que hayan comparado la eficacia de la monoterapia frente a las asociaciones. La experiencia con el empleo de asociaciones se limita de momento a publicaciones de series pequeñas de pacientes refractarios al tratamiento con anfotericina B desoxicolato^{127,128} o anfotericina B liposómica^{129,130}, en las que se añadió caspofungina o micafungina¹²¹ como tratamiento de rescate. El porcentaje de respuestas favorables osciló entre el 35 y el 60%. Más concluyentes son los resultados de un estudio retrospectivo en el que durante un primer periodo se usó voriconazol en monoterapia en caso de fracaso de la anfotericina convencional y en el segundo periodo se usó la asociación de voriconazol con caspofungina¹³¹. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibió la asociación. Otro estudio¹³² mostró que la asociación de caspofungina con voriconazol obtuvo una mejor tasa de supervivencia y menos efectos secundarios que la asociación de caspofungina con una formulación lipídica de anfotericina B.

Aunque razonable, la evidencia clínica de una mayor actividad de las asociaciones frente a la monoterapia es por el momento escasa, por lo que éstas deberían reservarse para el tratamiento de enfermos que presentan alguna de las siguientes situaciones clínicas asociadas con una elevada tasa de mortalidad (tabla 3): a) infección del sistema nervioso central; b) infección pulmonar con insuficiencia respiratoria o imagen radiológica bilateral, extensa y cavitada; c) evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave, y d) inmunodepresión grave no corregible (neutropenia prolongada o tratamiento sostenido con dosis elevada de corticoides). En cada una de estas circunstancias, y especialmente en el paciente receptor de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, puede considerarse la asociación de voriconazol, o en su defecto de una formulación lipídica de anfotericina B, con caspofungina (recomendación con nivel de evidencia C-III). Si la evolución es favorable, después del 5.º-7.º día, el tratamiento puede seguirse en régimen de monoterapia con voriconazol. En el resto de los pacientes no incluidos en el grupo anterior, el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva puede realizarse con la administración de voriconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I) (por vía intravenosa durante al menos 1 semana y posteriormente por vía oral, si el paciente permanece estable). Como alternativa puede usarse anfotericina B liposómica 3 mg/kg/día (recomendación con nivel de evidencia A-I), caspofungina, itraconazol o posaconazol (recomendación con nivel de evidencia B-II). Tras 1 o 2 semanas de tratamiento parenteral, si la evolución clínica es favorable y la imagen radiológica ha mejorado significativamente, puede considerarse el paso del tratamiento a vía oral con voriconazol o, en su defecto, con itraconazol o posaconazol. Si se elige itraconazol en solución oral es conveniente determinar periódicamente la concentración sérica con

Tabla 3
Pautas de tratamiento antifúngico de la aspergilosis invasiva

Situación clínica	Tratamiento	Sistema de graduación de las recomendaciones de la IDSA para guías clínicas
Infección del sistema nervioso central	Caspofungina asociada a voriconazol o a una	C-III
Infección pulmonar con insuficiencia respiratoria o imagen radiológica bilateral, extensa y cavitada	formulación lipídica de anfotericina B	
Evidencia de diseminación con criterios de sepsis grave ^a		
Inmunosupresión grave no corregible ^b		
Ninguno de los criterios anteriores	Voriconazol	A-I
	Formulación lipídica de anfotericina B	A-I
	Caspofungina	B-II

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

^a Hipotensión, signos de hipoperfusión cutánea o signos biológicos o clínicos de disfunción de un órgano.

^b Neutropenia prolongada o tratamiento sostenido con dosis altas de corticoides.

objeto de confirmar que la absorción es adecuada. Es necesario obtener un valle superior a 500 nanogramos/ml. El tratamiento debe mantenerse mientras persista la inmunodepresión y hasta que la radiografía de tórax sea normal o se observe una imagen residual estable.

Algunas circunstancias relacionadas con el agente causal o la localización de la infección pueden influir en la elección del antifúngico. En caso de infección por *A. terreus*, generalmente resistente a anfotericina^{133,134}, el fármaco de elección es voriconazol. Esta opción también debe considerarse en infecciones por *A. flavus*, puesto que se ha descrito una incidencia elevada de resistencia o sensibilidad disminuida a la anfotericina B, asociada con fracaso clínico¹³⁵. Voriconazol resulta particularmente interesante, dada su buena penetración en el sistema nervioso central, cuando la infección aspergilar asienta en esta localización¹³⁶⁻¹³⁸. En estos casos, si se opta por una formulación lipídica de anfotericina B, el preparado liposómico podría ser el más apropiado dada su aparente mayor eficacia en otras infecciones fúngicas del sistema nervioso central^{139,140}.

Si en el curso de la semana siguiente al inicio de cualquiera de los regímenes de monoterapia con voriconazol, anfotericina B liposomal o caspofungina, aconsejados para casos menos graves, el paciente no responde o continúa empeorando, debe considerarse el cambio a una de las asociaciones potencialmente sinérgicas recomendadas en el párrafo anterior para el tratamiento de las formas graves. Una posible causa de fracaso del tratamiento con voriconazol es el no haber alcanzado una concentración sérica en el valle mayor de 1 mg/l. Esta situación es más frecuente cuando voriconazol se administra por vía oral⁸⁵. La aparición de alteraciones neurológicas durante el tratamiento con voriconazol se asocia a la presencia de concentraciones séricas superiores a 5,5 mg/l y descarta que el fracaso se deba a infradosificación. En caso de fracaso del tratamiento con voriconazol, es aconsejable medir su concentración sérica, antes de retirarlo, y ajustar las siguientes dosis si el valle es < 1 mg/l. La evaluación del curso de la aspergilosis durante la primera semana de tratamiento antifúngico es particularmente difícil porque el

volumen de las lesiones radiológicas puede aumentar de forma significativa, sin que ello se relacione necesariamente con un curso adverso de la infección^{141,142}. Un índice de AGA estable o en descenso durante los primeros días de tratamiento predice una evolución favorable, en tanto que el aumento del índice de AGA durante la primera semana de tratamiento se asocia a una mayor probabilidad de fracaso^{143,144}. El AGA no dializa y, por tanto, en pacientes que están en programa de hemodiálisis puede permanecer elevado a pesar de la mejoría clínica¹⁴⁵. Se ha sugerido que el tratamiento con una candina puede originar un aumento paradójico del índice de AGA al producir la fragmentación de las hifas. Así, en modelos de infección por *Aspergillus* en conejos¹⁴⁶ y en casos aislados de pacientes con infección invasiva¹⁴⁷ se ha observado un aumento del índice de AGA al inicio del tratamiento con caspofungina, a pesar de una evolución favorable. Sin embargo, en estudios más amplios este hecho no se ha confirmado¹⁴⁸.

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

Otras medidas que se deben considerar, válidas para mejorar el pronóstico de cualquier infección fúngica, son la supresión o reducción del tratamiento con corticoides, siempre que sea posible y, en caso de que el paciente permanezca neutropénico, la prescripción de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Pautas de tratamiento antifúngico anticipado y tratamiento antifúngico empírico

La necesidad de iniciar tratamiento basado en la sospecha de infección fúngica se plantea en dos situaciones bien definidas: a) cuando el paciente tiene un índice de AGA elevado o una prueba para detección de (1-3)-beta-D-glucano positiva, y b) cuando las manifestaciones clínicas o la evolución de un proceso febril sugieren la posibilidad de una infección fúngica. En el primer caso, muchos autores definen el inicio de tratamiento antifúngico como «tratamiento anticipado». En sentido estricto, el término sólo es aplicable al paciente que tiene un índice de AGA elevado y está asintomático. En el segundo grupo de tratamiento empírico propiamente dicho se incluyen las siguientes situaciones clínicas: a) paciente con neutropenia prolongada y fiebre o empeoramiento clínico al cabo de 5 días de tratamiento antibiótico en el que todos los estudios microbiológicos han resultado negativos; b) paciente con neutropenia prolongada en el que reaparece la fiebre, después de al menos 48 h de la defervescencia, y c) aparición de fiebre, sin un diagnóstico claro de infección bacteriana, en el paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que tiene enfermedad del injerto contra el huésped y está recibiendo tratamiento con corticoides o en el paciente con trasplante no mieloablativo que ha recibido análogos de las purinas o alemtuzumab. En estas circunstancias, la probabilidad de que la causa de la fiebre sea una infección fúngica se acerca al 10% y es sensiblemente mayor si coexisten manifestaciones clínicas de sinusitis, afección de vías respiratorias bajas, lesiones cutáneas, focalidad neurológica, aparición de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax o lesiones en la TC torácica o cerebral.

En el curso de una infección invasiva por *Aspergillus* el crecimiento de las hifas y, especialmente, la angioinvasión originan un aumento progresivo del AGA circulante. En modelos de infección en animales neutropénicos se ha observado que la concentración de AGA es proporcional a la carga fúngica¹⁴⁹. Sin embargo, cuando la causa principal de la inmunodepresión es el tratamiento con corticoides o una enfermedad granulomatosa

crónica, la presencia de neutrófilos es capaz de contener el crecimiento de las hifas, el grado de angioinvasión es menor¹⁵⁰ y la lesión permanece localizada, con escaso aumento del índice de AGA y mayor probabilidad de obtener un resultado falso negativo^{149,151,152}. Otros factores que influyen en la concentración sérica de AGA son: la especie de *Aspergillus* causante de la infección, la profilaxis antifúngica, la presencia de anticuerpos frente a *Aspergillus* y el tratamiento concomitante con penicilinas. La concentración más alta de AGA se observa en casos de infección por *A. terreus*, *A. niger* y *A. nidulans*, especies que, en general, son poco sensibles a anfotericina B, y la más baja corresponde a *A. fumigatus*¹⁵³. Si la aspergilosis se desarrolla mientras el paciente está recibiendo profilaxis con itraconazol, la producción de AGA es menor y la sensibilidad de la prueba para detectarlo puede reducirse en cerca del 40%¹⁵⁴. Asimismo, la presencia de anticuerpos circulantes frente a *Aspergillus* puede neutralizar el AGA y limitar la sensibilidad de su detección¹⁵⁵. Los viales de algunas penicilinas (ampicilina, amoxicilina, piperacilina) y de sus asociaciones con inhibidores de betalactamasas pueden contener galactomanano procedente del hongo del género *Penicillium* del que derivan. La cantidad de galactomanano presente varía según el lote¹⁵⁶, pero a menudo puede ser suficiente para originar falsos positivos en la prueba de detección del AGA¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Se ha sugerido que la determinación del AGA en el valle, inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis de antibiótico, puede disminuir los falsos positivos¹⁶⁰. Sin embargo, la vida media del AGA en sangre es de aproximadamente 2,4 días¹⁶¹. Tras 2 o 3 días de tratamiento, una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario, las fluctuaciones entre dosis son pequeñas y los valores elevados de AGA pueden persistir durante varios días después de retirar el tratamiento¹⁶².

La relación temporal entre aumento del AGA, aparición de imágenes en la TC de tórax y presencia de manifestaciones clínicas varía en función de varios factores. En un estudio, la positividad del índice de AGA precedió en varios días a la aparición de la fiebre y las imágenes patológicas de la TC¹⁶³, en otro las imágenes radiológicas antecedieron al incremento patológico del índice de AGA¹⁶⁴ y en la experiencia de otros autores ambas posibilidades se presentaron con la misma frecuencia¹⁶⁵. La aparente discordancia entre la evolución del índice de AGA y la aparición de lesiones pulmonares en la TC probablemente obedece a diferencias en el patrón histológico de crecimiento de las hifas en relación con la presencia y actividad de los neutrófilos. Por otro lado, la precocidad del diagnóstico establecido en función de la positividad del índice de AGA depende, en gran medida, del punto de corte empleado. Este hecho condujo a la Food and Drug Administration a aconsejar el empleo de un punto de corte de 0,5 con objeto de adelantar el diagnóstico de aspergilosis invasiva. En algunos casos el retraso en la aparición de la fiebre puede deberse al tratamiento con corticoides¹⁶³.

El (1-3)-beta-D-glucano (BG) es un componente de la pared celular de la mayoría de hongos de interés clínico, excepto *Cryptococcus* y cigomicetos. La experiencia clínica con la prueba empleada en la detección de BG en suero es todavía limitada. La sensibilidad de esta detección parece ser muy elevada pero no su especificidad, y se han observado valores de BG elevados en la mayoría de pacientes con bacteriemia por microorganismos grampositivos¹⁶⁶. La prueba parece ser muy útil para excluir una infección fúngica invasiva cuando es negativa, pero un valor positivo tiene menor significado diagnóstico.

Tratamiento antifúngico anticipado. En pacientes neutropénicos con alto riesgo de presentar aspergilosis invasiva y sin haber recibido tratamiento con una penicilina, un índice de AGA de 0,5 tiene un valor predictivo positivo (VPP) de infección por *Aspergillus* del 72%. Si se confirma en una segunda determinación, el VPP aumenta al 98%. Con un índice de 0,8 en una sola determinación,

Tabla 4
Tratamiento antifúngico anticipado/empírico

Índice de antígeno galactomanana	Profilaxis con itraconazol o posaconazol	Antifúngico	Sistema de graduación de las recomendaciones de la IDSA para guías clínicas
Positivo ^a (tratamiento anticipado)	No	Voriconazol	A-II
	Sí	Caspofungina Anfotericina B formulación lipídica ^b	C-III C-III
Negativo o no practicado (tratamiento empírico)	No	Caspofungina	A-I
		Anfotericina B liposómica ^c	A-I
	Sí	Voriconazol	B-I
		Caspofungina Anfotericina B liposómica ^c	B-II B-II

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

^a Índice $\geq 0,8$ en una determinación o de 0,5–0,7 en 2 determinaciones consecutivas.

^b Anfotericina B liposómica o complejo lipídico.

^c De elección en caso de clínica o semiología de afección rinosinusal.

el VPP es del 93%¹⁶⁷. El índice a partir del cual es recomendable comenzar tratamiento antifúngico depende del estado clínico del paciente y de la posibilidad de que se trate de un falso positivo. Si el paciente está asintomático, una sola determinación de 0,5–0,7 debería confirmarse con una nueva prueba antes de indicar el tratamiento, sobre todo si en el curso de la semana previa el enfermo ha recibido piperacilina o amoxicilina. El tratamiento de elección es voriconazol (recomendación con nivel de evidencia A-II). Si la detección de la positividad del AGA se produce en un paciente que esta recibiendo profilaxis con itraconazol o posaconazol, es probable que el fracaso de ésta se deba a una concentración sérica insuficiente del triazol más que a resistencia primaria de la cepa. No hay experiencia sobre cuál es la mejor alternativa terapéutica en esta situación. Sin embargo, aunque la resistencia a un triazol es poco probable, no puede descartarse que exista y sea cruzada con voriconazol, por lo que no parece prudente iniciar el tratamiento con éste. Algunos datos sugieren que anfotericina B puede ser menos eficaz frente a cepas que han estado bajo el efecto de un triazol. En un estudio en el que se comparó la eficacia de itraconazol con la de anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la fiebre persistente en pacientes neutropénicos¹⁶⁸ se observó que la tasa de respuesta al tratamiento con anfotericina era significativamente menor en los pacientes que previamente habían recibido profilaxis con un azol o un polieno, hecho que no se produjo en la rama de tratamiento empírico con itraconazol. El tratamiento antifúngico anticipado en pacientes que están recibiendo profilaxis con itraconazol o posaconazol puede hacerse con caspofungina (recomendación con nivel de evidencia C-III) o con una formulación lipídica de anfotericina B (recomendación con nivel de evidencia C-III) (tabla 4).

Una prueba de detección de BG positiva no justifica por sí misma el comienzo de tratamiento antifúngico debido a su baja especificidad.

Tratamiento antifúngico empírico. En la década de 1980 los resultados de un trabajo de Pizzo et al¹⁶⁹ y, posteriormente, otro de la EORTC¹⁷⁰ aportaron datos a favor del posible beneficio de instaurar tratamiento antifúngico empírico en el paciente con neutropenia y fiebre persistente transcurridos de 4 a 6 días de tratamiento antibacteriano. Los pacientes incluidos en ambos estudios no habían recibido profilaxis antifúngica con las pautas que se emplean actualmente (fluconazol o un azol activo frente a hongos filamentosos) durante el período de neutropenia y, por otro lado, el poder estadístico de estos trabajos era limitado debido al pequeño número de episodios que se analizaron. Desde entonces, se han publicado cerca de una decena de estudios comparativos de la eficacia de las diferentes formulaciones de

anfotericina B entre sí^{171–173} y de éstas frente a triazoles^{168,174–176}, o frente a caspofungina¹⁷⁷. En ninguno de estos estudios se observaron diferencias significativas en el número de pacientes que alcanzó la defervescencia en cada una de las ramas terapéuticas. Sin embargo, debemos destacar que la incidencia de episodios de fungemia de «brecha» fue significativamente inferior en los pacientes tratados con anfotericina liposómica respecto a los que recibieron anfotericina desoxicolato¹⁷¹, así como en los tratados con voriconazol respecto a los que recibieron anfotericina liposómica¹⁷⁸. Asimismo, caspofungina fue significativamente superior a anfotericina liposómica en el tratamiento de la infección fúngica basal y en la reducción de la tasa de mortalidad¹⁷⁷. En todos los estudios el perfil de tolerancia de las diferentes formulaciones de anfotericina resultó inferior al del antifúngico con el que se compararon, bien sea un azol o caspofungina. Un análisis del significado clínico de la nefrotoxicidad asociada con el empleo de anfotericina B desoxicolato ha puesto claramente de manifiesto la relación de esta complicación con una mayor tasa de mortalidad y una prolongación significativa de la estancia hospitalaria¹⁷⁹.

La probabilidad de que los pacientes incluidos en los ensayos de terapia empírica sufran infección fúngica puede estimarse a partir de la incidencia observada en estudios que han seguido la misma metodología^{171,174,176,177}. En estos trabajos, la suma de los casos de infección fúngica basal con los casos de infección fúngica de «brecha» revela que al menos en un 10% de los pacientes se confirma la existencia de infección fúngica. Sin embargo, la inmensa mayoría de los enfermos incluidos en estos trabajos no habían recibido profilaxis antifúngica activa frente a hongos filamentosos y la decisión de iniciar el tratamiento antifúngico empírico se tomó sin tener en cuenta el índice de AGA. ¿En qué medida la consideración de estos hechos influye en la probabilidad de que el paciente neutropénico con fiebre que no responde al tratamiento antibiótico tenga infección por *Aspergillus*?

Los estudios de profilaxis con itraconazol o con posaconazol en pacientes neutropénicos demuestran que *Aspergillus*, seguido de *Candida*, son los hongos que con mayor frecuencia causan infección fúngica de «brecha». El análisis del conjunto de pacientes que recibieron itraconazol en 5 estudios de profilaxis^{180–184} señala que *Aspergillus* fue el hongo causal de la infección en 22 casos de fracaso de la profilaxis, *Candida* en 4, cigomicetos en 2 y otros hongos filamentosos en 3 casos. Respecto a la profilaxis con posaconazol^{184,185}, *Aspergillus* se identificó en 9 casos de fracaso, *Candida* en 7 y otros hongos filamentosos en 6 (2 *Scedosporium*, 1 *Fusarium* y 3 hongos no especificados). Es evidente que en caso de fracaso de la profilaxis con itraconazol o posaconazol el tratamiento antifúngico empírico debe ser activo,

ante todo, frente a *Aspergillus* y *Candida*. Por las razones expuestas en el apartado anterior sobre tratamiento anticipado, no se aconseja utilizar otro triazol o anfotericina B, al menos como primera opción por el riesgo, en este último caso, de una menor respuesta debido a la depleción de ergosterol de la pared fúngica.

En los estudios clínicos realizados en pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos o con neoplasia hematológica, la prueba para la detección de AGA en suero ha obtenido valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 33 y el 94, y el 75 y el 100%, respectivamente¹⁸⁶. Un metaanálisis en el que se incluyó a pacientes inmunodeprimidos, en su mayoría por patología hematológica y algunos con trasplante de órgano sólido, obtuvo una sensibilidad del 71% con una especificidad del 89%¹⁸⁷. La amplia variabilidad observada en el rendimiento de la prueba depende, entre otros factores, de: a) el punto de corte empleado para considerar el resultado positivo. En un estudio¹⁶⁷, la sensibilidad y la especificidad obtenidas tomando como positivo un valor de 1,5 fueron del 82,7 y el 100%. Con un punto de corte de 0,5 la sensibilidad aumentó al 96,5% y la especificidad se redujo al 85,1%; b) los criterios utilizados para el diagnóstico de aspergilosis invasora (inclusión de casos probados o probables); c) el número de determinaciones realizadas; d) el tipo de inmunodepresión (neutropenia o inmunodepresión celular), y e) el hecho de recibir profilaxis con un azol activo frente a hongos filamentosos. Se ha observado que la profilaxis con itraconazol puede reducir la sensibilidad en cerca del 40%, probablemente en relación con la disminución de la biomasa fúngica¹⁵⁴.

Si el riesgo de infección fúngica invasiva es bajo, en la elección del tratamiento antifúngico empírico debe tenerse muy en cuenta la tolerancia, toxicidad y posibles interferencias del antifúngico con el resto de medicación que reciben estos pacientes. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son sustancialmente menos nefrotóxicas que la anfotericina B desoxicolato; sin embargo, la toxicidad renal (definida por el aumento del doble en el valor de la creatinina sérica) se mantiene, en el mejor de los casos (anfotericina liposómica), por encima del 10%¹⁷¹ y es particularmente elevada en los receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos¹⁸⁸. En este sentido, la toxicidad y los efectos secundarios de voriconazol y particularmente de caspofungina, son inferiores a los de anfotericina B en cualquiera de sus formulaciones.

El tratamiento antifúngico empírico de elección en el paciente con neutropenia prolongada y fiebre que no responde a los 5 días de tratamiento antibiótico es caspofungina (recomendación con nivel de evidencia A-I) y como alternativas puede emplearse voriconazol (recomendación con nivel de evidencia B-I), itraconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I) o anfotericina B liposómica (recomendación con nivel de evidencia A-I). Sin embargo, si el paciente ha estado recibiendo profilaxis con itraconazol o con posaconazol es recomendable evitar el empleo de un nuevo triazol. En caso de que exista clínica o semiología de afección rinosinusal, debe considerarse la elección en primer lugar de una formulación lipídica de anfotericina B (recomendación con nivel de evidencia B-II) o posaconazol (recomendación con nivel de evidencia B-II), este último si el paciente no lo ha recibido como profilaxis. Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la resolución de la neutropenia (cifra de neutrófilos > 1.000/ μ l).

Pautas de tratamiento antifúngico frente a otros hongos de interés clínico

En la tabla 5 se resume el tratamiento de infecciones producidas por otros hongos, incluidos otros hongos filamentosos

Tabla 5

Pautas de tratamiento antifúngico de la infección por *Fusarium* spp., *Scedosporium prolificans*, cigomicetos y *Cryptococcus*

Hongo	Pauta de tratamiento empírico	Sistema de graduación de las recomendaciones de la IDSA para guías clínicas
<i>Fusarium</i> spp.	Voriconazol ^a : en caso de infección diseminada o grave considerar la asociación con una formulación lipídica de anfotericina B y, eventualmente, la exéresis quirúrgica ^b	B-III
<i>Scedosporium prolificans</i>	Voriconazol ^a con terbinafina: considerar la adición de caspofungina y la exéresis quirúrgica ^b	B-III
Cigomicetos	Formulación lipídica de anfotericina B (5 mg/kg/día). En caso de fracaso (o intolerancia) a la anfotericina B, añadir o sustituirla por posaconazol. Considerar la exéresis quirúrgica ^b	A-III
<i>Cryptococcus</i>	Anfotericina B liposomal 4 mg/kg/día \pm flucitosina oral. Control de la presión intracerebral. A partir de la segunda semana, si el cultivo del LCR es negativo puede pasarse a fluconazol ^c administrado por vía oral	A-I

IDSA: Infectious Diseases Society of America; LCR: Líquido cefalorraquídeo.

^a Posaconazol es una alternativa al voriconazol.

^b Excepto durante el episodio de neutropenia.

^c Voriconazol si el aislado es resistente a fluconazol.

y *Cryptococcus* que, en su conjunto, suponen entre el 5 y el 10% de los casos de infección fúngica invasiva en pacientes hematológicos. La identificación de estos hongos suele requerir su aislamiento a partir del cultivo de muestras habitualmente estériles. Las recomendaciones terapéuticas, salvo en el caso de *Cryptococcus*, se basan en la experiencia obtenida en pequeñas series de casos y en el conocimiento del posible efecto sinérgico de algunas asociaciones observado in vitro y en modelos de infección en el animal.

Dosificación de los antifúngicos mencionados en la guía

En la tabla 6 se recoge la dosificación habitual y las modificaciones necesarias en caso de insuficiencia renal o hepática de los antifúngicos recomendados en la presente guía.

Resumen

Las pautas de tratamiento antifúngico recomendadas en la presente guía para el paciente hematológico contemplan las siguientes entidades o situaciones clínicas:

Tratamiento de la candidiasis esofágica. Fluconazol sigue siendo el antifúngico de elección para el tratamiento de la candidiasis esofágica (recomendación con nivel de evidencia A-I). Se recomienda el empleo de dosis de 100–200 mg/12 h por vía oral (o intravenosa si el paciente tiene dificultad para la deglución) durante un mínimo de 2 semanas. En caso de falta de respuesta, recaída o desarrollo de la infección durante la profilaxis con fluconazol puede emplearse una candina (recomendación con nivel de evidencia A-I) como caspofungina (neumocandina), o

Tabla 6
Dosis y vías de administración de los principales antifúngicos empleados en el tratamiento de la infección fúngica invasiva

Antifúngico	Dosis y vía de administración	Dosis en la IR/IH
Anfotericina B complejo lipídico (Abelcet)	3–5 mg/kg/24 h iv en suero glucosado al 5%	Sin cambios
Anfotericina B liposomal (Ambisome)	3–5 mg/kg/24 h iv en suero glucosado al 5%	Sin cambios
Anidulafungina	Dosis inicial de carga (1.º día) de 200 mg iv seguido de 100 mg/24 h iv, diluidos en suero fisiológico o glucosado y perfundidos en 1,5 h	Sin cambios
Caspofungina	Dosis inicial de carga (1.º día) de 70 mg iv seguido de 50 mg/24 h iv ^a , diluidos en suero fisiológico y perfundidos en 1 h	Sin cambios en caso de IR. Sin cambios en la IH leve (Child <7), dosis de 35 mg/24 h en la IH moderada (Child 7–9). No hay datos sobre uso en caso de IH grave (Child >9)
Micafungina	100 mg/24 h iv ^b , diluidos en suero fisiológico o glucosado y perfundidos en 1 h	Sin cambios en caso de IR. Sin cambios en la IH leve (Child <7) o moderada (Child 7–9). No hay datos sobre uso en caso de IH grave (Child >9)
Fluconazol	Dosis inicial de carga (1.º día) de 300–400 mg/12 h oral o iv seguida de 200 mg/12 h oral o iv ^c	Filtrado glomerular <20, 200 mg/24 h. Sin cambios en la IH
Itraconazol	Dosis inicial de carga (2 días) de 200 mg/24 h iv, seguido de 200 mg/24 h iv, o dosis inicial de carga (2 días) 200 mg/8 h de solución oral seguida de 200 mg/12 h de solución oral ^d	Por vía oral sin cambios en la IR. La formulación iv no debe emplearse si el filtrado glomerular <30 ml/min. Sin cambios en la IH
Posaconazol	Dosis de 800 mg/24 h de solución oral repartidos en 2 (o preferiblemente) 4 tomas ^d . En pautas de profilaxis se emplean dosis de 200 mg/8 h	Sin cambios
Voriconazol	Dosis inicial de carga (primer día) de 6 mg/kg/12 h iv seguida de 4 mg/kg/12 h iv, o dosis inicial de carga (primer día) 400 mg/12 h oral, seguido de 200 mg/12 h oral	Por vía oral, sin cambios en la IR. La formulación iv no debe emplearse si el filtrado glomerular < 30 ml/min. Sin cambios en la IH leve (Child < 7). Reducir la dosis de mantenimiento a la mitad en la IH moderada (Child 7–9). No hay datos sobre uso en caso de IH grave (Child > 9)

IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; iv: vía intravenosa.

^a En pacientes de más de 80 kg de peso, considerar la administración de 70 mg/días iv.

^b Para profilaxis en pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos se emplean dosis de 50 mg/24 h.

^c Dosis indicada en el tratamiento de la candidiasis invasora y la candidemia. Puede aumentarse a 400 mg/12 h en caso de infección por *Candida glabrata*, meningitis, endoftalmítis u otra infección grave. Para tratamiento de la esofagitis se emplean 100–120 mg/12 h.

^d La biodisponibilidad de la solución oral aumenta significativamente si se toma con comida rica en grasas.

anidulafungina o micafungina (equinocandinas). Otras alternativas incluyen voriconazol, posaconazol (A-I) y una formulación lipídica de anfotericina B a dosis de 3 mg/kg/día (recomendación con nivel de evidencia A-I).

Tratamiento de la candidiasis diseminada crónica. Si el paciente no ha recibido profilaxis con fluconazol y no tiene antecedentes de fungemia o de colonización por especies de *Candida* resistentes a fluconazol, el tratamiento de elección es fluconazol (recomendación con nivel de evidencia C-II) a la dosis de 300–400 mg/12 h, administrado inicialmente por vía intravenosa hasta la estabilización clínica y después por vía oral. Cualquier otra situación no incluida en el apartado anterior puede tratarse con una candina o con una formulación lipídica de anfotericina B. En estos casos, una vez alcanzada la estabilidad clínica, el tratamiento puede seguirse con voriconazol por vía oral.

Tratamiento de la candidemia. En ausencia de criterios de sepsis grave, neutropenia o infección primaria o metastásica de un órgano, si el paciente no ha estado expuesto a un azol, el tratamiento empírico inicial puede hacerse con fluconazol o con una candina (anidulafungina, caspofungina o micafungina) (recomendación con nivel de evidencia A-I). Fluconazol puede administrarse por vía oral o intravenosa según la tolerancia oral, preferiblemente en dosis de 400 mg/día hasta conocer la especie de *Candida*. En cualquier otra circunstancia no incluida entre las mencionadas, el tratamiento de elección es una candina (recomendación con nivel de evidencia A-I). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B y voriconazol se consideran alternativas a las pautas recomendadas (recomendación con nivel de evidencia A-I).

En caso de infección por *C. albicans*, *C. parapsilosis* o *C. tropicalis*, si la evolución es favorable y no hay evidencia clínica de afectación visceral, el tratamiento puede seguirse con fluconazol por vía oral. La infección por *C. krusei* o *C. glabrata* y la infección grave o con afectación visceral producida por *C. albicans* o

C. tropicalis debe tratarse con una candina (anidulafungina, caspofungina o micafungina), voriconazol o una formulación lipídica de anfotericina B.

Manejo del catéter venoso en el paciente neutropénico con candidemia. El catéter debe retirarse en las siguientes situaciones: a) candidemia producida por *C. parapsilosis*; b) aparición de flebitis, celulitis o signos de infección en la puerta de entrada del catéter; c) presencia de criterios de sepsis grave o shock séptico; d) diferencia de tiempo de crecimiento entre 2 hemocultivos sucesivos extraídos, uno a través del catéter y otro de una vena periférica, superior a 2 horas a favor del hemocultivo procedente del catéter; e) candidemia producida por una especie de *Candida* sensible a fluconazol en un paciente que lo esté recibiendo como pauta de profilaxis; f) candidemia persistente o recurrente o falta de respuesta clínica al cabo de 72 h de tratamiento con dosis apropiadas de un antifúngico considerado activo, y h) existencia de factores de riesgo de endocarditis infecciosa, tales como válvula protésica, antecedentes de un episodio de endocarditis o cardiopatía congénita cianótica compleja.

Tratamiento de la aspergilosis invasiva. El tratamiento de elección es voriconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I) administrado por vía intravenosa durante al menos una semana y posteriormente por vía oral si el paciente permanece estable. Como alternativa puede utilizarse anfotericina B liposómica 3 mg/kg/día (recomendación con nivel de evidencia A-I), o caspofungina, itraconazol o posaconazol (recomendación con nivel de evidencia B-II). A partir de 1 o 2 semanas de tratamiento parenteral, si la evolución clínica es favorable y la imagen radiográfica ha disminuido significativamente, debe considerarse el paso del tratamiento parenteral a oral con voriconazol. De lo contrario, si la evolución es desfavorable o el paciente sufre una forma clínica asociada a una elevada tasa de mortalidad, puede considerarse el tratamiento con la asociación de voriconazol y

casopfungina (recomendación con nivel de evidencia C-III) o de una formulación lipídica de anfotericina B con casopfungina (recomendación con nivel de evidencia C-III). Las siguientes situaciones se asocian a una tasa de mortalidad elevada, especialmente en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos: a) infección del sistema nervioso central; b) aspergilosis pulmonar con insuficiencia respiratoria o imagen radiológica bilateral, extensa y cavitada; c) evidencia de diseminación sistémica con criterios de sepsis grave, o d) paciente con inmunodepresión grave no corregible (neutropenia prolongada o tratamiento mantenido con dosis elevada de corticoides).

Tratamiento antifúngico anticipado de la aspergilosis invasiva. El paciente neutropénico con riesgo elevado de sufrir infección fúngica y un índice de antígeno galactomanano (AGA) > 0,8 en una sola determinación o de 0,5–0,7 en 2 determinaciones consecutivas, se recomienda tratarlo con voriconazol (recomendación con nivel de evidencia AII). Si el paciente está recibiendo profilaxis con itraconazol o con posaconazol, el tratamiento de elección es casopfungina o una formulación lipídica de anfotericina B (recomendación con nivel de evidencia BII).

Tratamiento antifúngico empírico. La prescripción de tratamiento antifúngico empírico debe considerarse en las siguientes circunstancias: a) paciente con neutropenia prolongada y fiebre que persiste a los 5 días de tratamiento antibiótico o reaparece después de al menos 48 h de la defervescencia, siendo todos los estudios microbiológicos negativos, y b) en caso de aparición de fiebre, sin un diagnóstico claro de infección bacteriana, en el paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que tiene enfermedad del injerto contra el huésped y está recibiendo tratamiento con corticoides, o en el paciente con trasplante no mieloablativo tratado con análogos de las purinas o alemtuzumab. El tratamiento empírico puede hacerse con casopfungina (recomendación con nivel de evidencia A-I). Como alternativa puede emplearse voriconazol (recomendación con nivel de evidencia B-I), anfotericina B liposómica (recomendación con nivel de evidencia A-I) o itraconazol (recomendación con nivel de evidencia A-I). Sin embargo, si el paciente ha estado recibiendo profilaxis con itraconazol o con posaconazol es recomendable evitar el empleo de un nuevo triazol. En caso de que exista clínica o semiología de afección rinosinusal debe considerarse la elección en primer lugar de una formulación lipídica de anfotericina B o de posaconazol (recomendación con nivel de evidencia B-II) (si el paciente no lo ha recibido como profilaxis) dada la probabilidad de infección por un cigomiceto.

Bibliografía

- [Prophylaxis and treatment of fungal infections in oncohematological patients]. Rev Esp Quimioter. 2002;15:387–401.
- Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan Jr JE, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1994;18:421.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of casopfungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis. 2001;33:1529–35.
- Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of casopfungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:451–7.
- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of casopfungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Am J Med. 2002;113:294–9.
- De Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, Filho F, Suleiman JM, Ticona E, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:899–907.
- Krause DS, Simjee AE, Van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;39:770–5.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4795–7.
- Ally R, Schurmann 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;33:1447–54.
- Vázquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. Clin Infect Dis. 2006;42:1179–86.
- Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA. Efficacy of casopfungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002;31:183–7.
- Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. AIDS. 1998;12:2227–8.
- Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with casopfungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the casopfungin compassionate-use study. J Antimicrob Chemother. 2004;53:878–81.
- Sora F, Chiusolo P, Piccirillo N, Pagano L, Laurenti L, Farina G, et al. Successful treatment with casopfungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. Clin Infect Dis. 2002;35:1135–6.
- Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G, et al. Casopfungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:363–9.
- Kontny U, Walsh TJ, Rossler J, Uhl M, Niemeyer CM. Successful treatment of refractory chronic disseminated candidiasis after prolonged administration of casopfungin in a child with acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2007;49:360–2.
- Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:651–5.
- Vehreschild JJ, Kruger K, Kurzai O, Wickenhauser C, Behringer K, Tox U, et al. Salvage therapy of refractory chronic disseminated candidiasis in a patient with acute myeloid leukaemia and secondary prophylaxis during allogeneic stem cell transplantation. Mycoses. 2006;49(Suppl 1):42–7.
- De Pauw BE, Raemaekers JM, Donnelly JP, Kullberg BJ, Meis JF. 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;70:83–7.
- Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. Am J Med. 1991;91:142–50.
- Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. Am J Med. 1991;91:137–41.
- Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. Br J Haematol. 1999;106:697–701.
- Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2000;14:721–39.
- Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis. 1998;27:603–18.
- Sallah S, Semelka RC, Sallah W, Vainright JR, Philips DL. Amphotericin B lipid complex for the treatment of patients with acute leukemia and hepatosplenic candidiasis. Leuk Res. 1999;23:995–9.
- Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, Figg WD, Hill S, Chanock SJ, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1944–8.
- Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G, et al. Casopfungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:363–9.
- Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. Cancer. 1995;76:2357–62.
- Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis—a contraindication to marrow transplantation? Blood. 1994;84:2811–4.
- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3640–5.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43:25–31.
- Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. J Antimicrob Chemother. 2007;60:613–8.
- Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med. 1998;104:238–45.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:917–21.

35. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-35.
36. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole by Standardized Disk Diffusion Testing. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5848-59.
37. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among 13,338 clinical isolates of *Candida* spp. tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *J Clin Microbiol*. 2007;45:70-5.
38. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1740-3.
39. Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata*: fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation*. 2005;80:868-71.
40. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:435-47.
41. Rodriguez-Tudela JL, Almirante B, Rodriguez-Pardo D, Laguna F, Donnelly JP, Mouton JW, et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3599-604.
42. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2006;44:760-3.
43. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:133-63.
44. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:491-7.
45. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9.
46. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-82.
47. Kuse ER, Chetchothisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-27.
48. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883-93.
49. Lewis RE, Wiederhold NP. The solubility ceiling: a rationale for continuous infusion amphotericin B therapy? *Clin Infect Dis*. 2003;37:871-2.
50. Lewis RE, Wiederhold NP, Prince RA, Kontoyiannis DP. In vitro pharmacodynamics of rapid versus continuous infusion of amphotericin B deoxycholate against *Candida* species in the presence of human serum albumin. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:288-93.
51. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled. *BMJ*. 2001;322:579-82.
52. Altmannberger P, Holler E, Andreesen R, Krause SW. Amphotericin B deoxycholate: no significant advantage of a 24h over a 6h infusion schedule. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:180-2.
53. Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:803-8.
54. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis*. 2003;36:943-51.
55. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:679-97.
56. Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis*. 1985;7:646-55.
57. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin b for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med*. 1994;331:1325-30.
58. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. 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;23:964-72.
59. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, Canadian Candidemia Study Group, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:337-45.
60. Nguyen MH, Peacock Jr JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med*. 1995;155:2429-35.
61. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1221-8.
62. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
63. Pacht J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin b alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1404-13.
64. Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med*. 2007;35:1077-83.
65. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramou P, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4555-60.
66. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis*. 2000;182:274-82.
67. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:728-32.
68. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin b (AmBisome) and amphotericin b deoxycholate in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:828-33.
69. Agustín J, Lacson S, Raffalli J, Agüero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin Infect Dis*. 1999;29:686-7.
70. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:246-54.
71. Cole GT, Halawa AA, Anaissie EJ. The role of the gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis: from the laboratory to the bedside. *Clin Infect Dis*. 1996;22(Suppl 2):S73-88.
72. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992;15:414-21.
73. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis*. 2002;34:591-9.
74. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med*. 1998;104:238-45.
75. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:255-67.
76. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:608-15.
77. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard J, DuPont B, I3 Aspergillus Study Group, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:250-60.
78. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358-66.
79. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest*. 2001;120:177-84.
80. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, Van der Poest Clement EH, Ossenkopppe GJ, Thijs LG, Huijgens PC. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care Med*. 1996;22:1315-22.
81. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:781-803.
82. Greene RE, Schlämm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44:373-9.
83. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3623-6.
84. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:17-25.
85. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46:201-11.
86. Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3039-41.
87. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2564-8.

88. Cacciapuoti A, Halpern J, Mendrick C, Norris C, Patel R, Loebenberg D. Interaction between posaconazole and caspofungin in concomitant treatment of mice with systemic *Aspergillus* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2587-90.
89. Heyn K, Tredup A, Salvenmoser S, Muller FM. Effect of voriconazole combined with micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5157-9.
90. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Micafungin in combination with voriconazole in *Aspergillus* species: a pharmacodynamic approach for detection of combined antifungal activity in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:887-92.
91. MacCallum DM, Whyte JA, Odds FC. Efficacy of caspofungin and voriconazole combinations in experimental aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3697-701.
92. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Buitrago MJ, et al. Combined activity in vitro of caspofungin, amphotericin B, and azole agents against itraconazole-resistant clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1232-5.
93. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, Kelaher AM, Lyman CA, Casler HE, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis*. 2003;187:1834-43.
94. O'Shaughnessy EM, Meletiadis J, Stergiopoulou T, Demchok JP, Walsh TJ. Antifungal interactions within the triple combination of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against *Aspergillus* species. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1168-76.
95. Arian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:245-7.
96. Olson JA, Adler-Moore JP, Smith PJ, Proffitt RT. Treatment of *Candida glabrata* infection in immunosuppressed mice by using a combination of liposomal amphotericin B with caspofungin or micafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4895-902.
97. Sionov E, Mendlovic S, Segal E. Efficacy of amphotericin B or amphotericin B-intralipid in combination with caspofungin against experimental aspergillosis. *J Infect*. 2005;53:131-9.
98. Luque JC, Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of micafungin alone or in combination against systemic murine aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1452-5.
99. Meletiadis J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. In vitro drug interaction modeling of combinations of azoles with terbinafine against clinical *Scedosporium prolificans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:106-17.
100. Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Sutton DA, Rinaldi MG. In vitro activities of terbinafine in combination with fluconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconazole against clinical isolates of *Candida glabrata* with decreased susceptibility to azoles. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1831-3.
101. Mosquera J, Sharp A, Moore CB, Warn PA, Denning DW. In vitro interaction of terbinafine with itraconazole, fluconazole, amphotericin B and 5-flucytosine against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:189-94.
102. Kontoyiannis DP, Lewis RE, Sagar N, May G, Prince RA, Rolston KV. Itraconazole-amphotericin B antagonism in *Aspergillus fumigatus*: an E-test-based strategy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2915-8.
103. Louie A, Liu W, Miller DA, Sucke AC, Liu QF, Drusano GL, et al. Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2831-40.
104. Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF. Sequential or combination antifungal therapy with voriconazole and liposomal amphotericin B in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1567-9.
105. Maesaki S, Kohno S, Kaku M, Koga H, Hara K. Effects of antifungal agent combinations administered simultaneously and sequentially against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:2843-5.
106. Lewis RE, Prince RA, Chi J, Kontoyiannis DP. Itraconazole preexposure attenuates the efficacy of subsequent amphotericin B therapy in a murine model of acute invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3208-14.
107. Schaffner A, Frick PG. The effect of ketoconazole on amphotericin B in a model of disseminated aspergillosis. *J Infect Dis*. 1985;151:902-10.
108. Schaffner A, Bohler A. Amphotericin B refractory aspergillosis after itraconazole: evidence for significant antagonism. *Mycoses*. 1993;36:421-4.
109. Louie A, Kaw P, Banerjee P, Liu W, Chen G, Miller MH. Impact of the order of initiation of fluconazole and amphotericin B in sequential or combination therapy on killing of *Candida albicans* in vitro and in a rabbit model of endocarditis and pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:485-94.
110. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, et al. 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;35:359-66.
111. 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;26:1383-96.
112. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs*. 1998;55:585-612.
113. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-97.
114. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med*. 1994;97:135-44.
115. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med*. 1997;157:1857-62.
116. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice HG, Seifert W, et al. 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:e83-90.
117. 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 treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1406-12.
118. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1563-71.
119. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy LC, Taylor AF, Sable CA. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect*. 2005;50:196-205.
120. Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Silvestri F, et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2005;75:227-33.
121. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect*. 2006;53:337-49.
122. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44:2-12.
123. Denning DW, 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;34:563-71.
124. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:739-45.
125. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3487-96.
126. Safdar A, Rodriguez G, Rolston KVI, O'Brien S, Khouri IF, Shpall EJ, et al. High-dose caspofungin combination antifungal therapy in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:157-64.
127. Alifff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory *Aspergillus pneumonia* in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer*. 2003;97:1025-32.
128. Nivoix Y, Zamfir A, Lutun P, Kara F, Remy V, Lioure B, et al. Combination of caspofungin and an azole or an amphotericin B formulation in invasive fungal infections. *J Infect*. 2006;52:67-74.
129. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 2003;98:292-9.
130. Cesaro S, Toffolutti T, Messina C, Calore E, Alaggio R, Cusinato R, et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol*. 2004;73:50-5.
131. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corell L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:797-802.
132. Raad II, Hachem R, Jiang Y, Kantarjian H, Champlin R, Kontoyiannis D, et al. Combination salvage therapy of invasive aspergillosis (IA) in a patients with hematologic malignancy (HM): which caspofungin-containing regimen? 47th ICAAC 2007; Chicago, September 17-20, 2007.
133. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2343-5.
134. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol*. 2005;131:201-7.
135. Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G, Hermans J, Kreczy A, Dierich MP, et al. 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.

136. 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;97:663-5.
137. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood.* 2005;106:2641-5.
138. Nesky MA, McDougal EC, Peacock JR Jr. *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;31:673-7.
139. 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;22:315-21.
140. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 1997;11:1463-71.
141. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001;19:253-9.
142. Petraitis V, Petraitiene R, Solomon J, Kelaher AM, Murray HA, Mya-San C, et al. Multidimensional volumetric imaging of pulmonary infiltrates for measuring therapeutic response to antifungal therapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1510-7.
143. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, Sulhian A, Gluckman E, Derouin F, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis.* 2002;34:939-43.
144. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der SC, Hoogsteden HC, De Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol.* 2003;121:448-57.
145. El Saleeby CM, Allison KJ, Knapp KM, Walsh TJ, Hayden RT. Discordant rise in galactomannan antigenemia in a patient with resolving aspergillosis, renal failure, and ongoing hemodialysis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3560-3.
146. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Francesconi A, et al. Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:12-23.
147. Klont RR, Mennink-Kerster MA, Ruegebrink D, Rijs AJ, Blijlevens NM, Donnelly JP, et al. Paradoxical increase in circulating *Aspergillus* antigen during treatment with caspofungin in a patient with pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:e23-5.
148. Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, Ngai A, Ryan D, Layton M, et al. Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:e9-14.
149. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* 2004;190:641-9.
150. Berenguer J, Allende MC, Lee JW, Garrett K, Lyman C, Ali NM, et al. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1079-86.
151. Sulhian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer.* 2001;91:311-8.
152. Verweij PE, Weemaes CM, Curfs JH, Bretagne S, Meis JF. Failure to detect circulating *Aspergillus* markers in a patient with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3900-1.
153. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia.* 2007;163:191-202.
154. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1762-9.
155. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2002;20:1898-906.
156. Machetti M, Furfaro E, Viscoli C. Galactomannan in piperacillin-tazobactam: how much and to what extent? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3984-5.
157. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT, et al. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis.* 2004;38:913-6.
158. Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis JH, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2004;38:917-20.
159. Bart-Delabesse E, Basile M, Al Jijakli A, Souville D, Gay F, Philippe B, et al. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigenemia to determine biological and clinical implications of beta-lactam treatments. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5214-20.
160. Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelia *Aspergillus* galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1989-92.
161. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol.* 2006;44:389-94.
162. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, Sein T, Schaufele R, Kelaher A, et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4744-8.
163. 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;186:1297-306.
164. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005;41:754-7.
165. Busca A, Locatelli F, Barbuti A, Limerutti G, Serra R, Libertucci D, et al. Usefulness of sequential *Aspergillus* galactomannan antigen detection combined with early radiologic evaluation for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38:1610-3.
166. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5957-62.
167. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and hematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2004;126:852-60.
168. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, et al. 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. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:412-22.
169. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982;72:101-11.
170. EORTC, International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med.* 1989;86:668-72.
171. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1999;340:764-71.
172. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW, UK Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol.* 1999;105:901-11.
173. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, L Amph/ABLC Collaborative Study Group. 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;31:1155-63.
174. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med.* 2000;108:282-9.
175. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. 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;105:478-83.
176. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346:225-34.
177. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin b for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391-402.
178. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GK. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51:39-43.
179. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:686-93.
180. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1887-93.

181. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:705-13.
182. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, Silveira F, Solza C, Barreiros G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2000;30:300-5.
183. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis.* 1999;28:250-5.
184. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-59.
185. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335-47.
186. Marr KA, Leisenring W. Design issues in studies evaluating diagnostic tests for aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl 6):S381-6.
187. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417-727.
188. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:81-6.