

## Curso sepsis grave: capítulo 12

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)  
[Organigrama](#)  
[Política de privacidad](#)  
[Derechos de copia](#)

### Secciones:

[Enlaces](#)  
[Archivo](#)  
[Club de lectura](#)  
[Pautas de actuación](#)  
[Debates](#)  
[Casos clínicos](#)  
[Arte y Medicina](#)

### Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)  
[REMI 2002, Vol 2](#)  
[REMI 2003; Vol 3](#)  
[REMI 2004; Vol 4](#)  
[Índice temático](#)  
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.  
[Compruébelo aquí.](#)

**Revista Electrónica de Medicina Intensiva**

[ [Anterior](#) ] [ [Arriba](#) ] [ [Siguiente](#) ]

**Artículo nº C12. Vol 4 nº 9, sept 2004.**

**Autor: Santiago Grau Cerrato**



## Nuevos antifúngicos. Bases para el tratamiento de candidiasis y aspergilosis en el enfermo crítico

[ [HTML imprimible](#) ] [ [Evaluación](#) ]

[ [Curso en Internet de sepsis grave](#) ]

### Introducción

En España se dispone únicamente de 8 fármacos comercializados para el tratamiento de las micosis sistémicas que se clasifican en 3 familias: antifúngicos poliénicos, antifúngicos azólicos y equinocandinas. En el primer grupo se encuentran anfotericina B desoxicolato (AmBd), anfotericina B liposomal (AmBL) y anfotericina B complejo lipídico (AmBCL). En el grupo de los azólicos para uso sistémico se dispone de fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol. Está prevista la comercialización en España de itraconazol para administración por vía intravenosa. Por último, se dispone de caspofungina, primer representante de la familia de las equinocandinas.

La 5-flucitosina, un análogo de las bases pirimídicas, utilizado en tratamiento combinado frente a determinadas micosis sistémicas, no está comercializada en España, por lo que debe obtenerse a través del Departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Desde el punto de vista del tratamiento, el antifúngico ideal debería:

- Poseer un amplio espectro de actividad.
- Ser fungicida en lugar de fungostático.
- Poder administrarse indistintamente por vía oral o parenteral.
- Estar implicado en un número bajo de interacciones.
- Poseer un buen perfil de toxicidad.
- Ser coste efectivo.
- Mantener un bajo porcentaje de resistencias a través de los años.

Hasta el momento, ninguno de los antifúngicos disponibles cumple con este conjunto de características. Sin embargo, las últimas incorporaciones, caspofungina y voriconazol, han demostrado resultados esperanzadores en los estudios realizados.

A continuación se describen las características generales de los antifúngicos nombrados anteriormente, así como su posible lugar en la terapéutica de las micosis invasivas desarrolladas en pacientes críticos.

## 1. Polienos

### 1.1 Anfotericina B desoxicolato o convencional

La anfotericina B desoxicolato o convencional (AmBd) ha sido considerada hasta hace poco como el estándar de oro, frente al que debían compararse las nuevas moléculas en investigación. Durante los últimos años, se han desarrollado diversas formulaciones de anfotericina B (AmB) con el fin de

mejorar su perfil de toxicidad.

### Espectro de actividad

Suelen ser sensibles *Candida albicans* y otras especies del mismo género, incluida *C. glabrata*. También muestra actividad frente a la mayoría de especies de *Aspergillus*. Por el contrario, *C. lusitanae* y *A. terreus* se muestran resistentes.

### Sinergia y antagonismo *in vitro* de anfotericina B con otros antifúngicos

Se ha descrito una acción sinérgica entre 5-flucitosina y AmB, combinándose con éxito en el tratamiento de determinadas infecciones por *Candida* con compromiso vital, como es el caso de las endocarditis, meningitis y en la enfermedad hepatoesplénica, demostrando resultados variables dependiendo de la cepa de *Candida* analizada. Dicha combinación en aspergilosis, ha mostrado resultados contradictorios.

En general, se ha observado un antagonismo *in vitro* con la combinación de azoles y AmB frente a la mayoría de hongos estudiados. Recientemente se ha descrito que la combinación de fluconazol y AmB es superior al azólico en monoterapia.

### Farmacocinética

La AmBd se une a proteínas plasmáticas en un 91-95%. Se han encontrado concentraciones elevadas en hígado, bazo, pulmón y riñón (tabla II). Se ha observado que las concentraciones de AmBd en SNC en neonatos oscilan entre un 40-90% de las alcanzadas en el suero, mientras que el valor en adultos es muy inferior (2-4%). No se ha podido demostrar ningún tipo de metabolismo para la AmBd.

**Tabla I: Características farmacocinéticas de las formulaciones de anfotericina B (†)**

		Cmax mg/L	Vd L/kg	Cl ml/h/kg	t <sub>1/2</sub>
<b>AmB</b>					
	1 mg/kg/día	3,57	4	ND	15 días
<b>AmBCL</b>					
	2,5 mg/kg/día	1,1	ND	216	ND
	5 mg/kg/día	1,7	131	436	173 horas
<b>AmBL</b>					
	1 mg/kg/día	7,3	0,58	96,2	10,7 horas
	5 mg/kg/día	57,6	0,16	96,2	6,4 horas

ND: No disponible; AmBd: anfotericina B desoxicolato; AmBCL: anfotericina B complejo lipídico; AmBL: anfotericina B liposomal; AmBDC: anfotericina B dispersión coloidal.

† (Grau S, Campany D. Anfotericina B asociada a lípidos: aspectos generales. En: Alvarez-Lerma A, ed. Infecciones fúngicas en las complicaciones infecciosas de cirugía abdominal. Madrid: Ad Hoc 2000; 143-157)

### Interacciones

La administración concomitante con fármacos nefrotóxicos debe evitarse en lo posible, ya que incrementa el riesgo de nefrotoxicidad de la AmB. La AmBd puede ocasionar hipocaliemia, pudiendo potenciar el efecto de los digitálicos y de los bloqueantes neuromusculares.

### Toxicidad

Entre los efectos adversos más frecuentes de la anfotericina B desoxicolato (AmBd) destacan cefalea, fiebre, escalofríos, malestar general, dolor muscular y articular, náuseas y vómitos e hipotensión. Se ha estimado que ocurren en el 50-90% de los pacientes que reciben en perfusión intravenosa de 4-6 horas. El beneficio de la premedicación para evitar estos efectos adversos no ha

quedado claramente demostrado.

El efecto adverso más importante es la nefrotoxicidad, siendo dosis-dependiente. A pesar de que la frecuencia de nefrotoxicidad está relacionada con la duración del tratamiento, la terapia puede mantenerse hasta que se duplique el valor de creatinina o supere 2,5 mg/dl.

La perfusión continua de 24 horas, como el escalonamiento creciente de la dosis han mostrado una disminución de la nefrotoxicidad por AmB.

## 1.2 Anfotericina B asociada a lípidos

La AmBd podría considerarse como el antifúngico ideal si no fuera por la frecuencia de sus efectos adversos. Esta situación ha originado el desarrollo de nuevas formulaciones de este antifúngico con un perfil farmacológico más favorable, dando lugar a la aparición de anfotericina B liposomal (AmBL), anfotericina B complejo lipídico (AmBCL) y, por último, la anfotericina B dispersión coloidal (AmBDC, no disponible en España).

### Farmacodinamia y farmacocinética

En las tablas I y II se muestran las características farmacocinéticas de las anfotericinas. Sin embargo, aún no se han podido establecer con claridad, y los conocimientos acerca de estos parámetros se derivan principalmente de estudios realizados en necropsias o animales.

**Tabla II: Recuperación tisular de anfotericina B**

	AmBd (a)	AmBCL (b)	AmBL (c)
<b>Hígado</b>	27,5%	196 mcg/g	19%
<b>Bazo</b>	5,2%	290	1-6%
<b>Pulmón</b>	3,2%	222	< 1%
<b>Riñón</b>	1,5%	6,9	< 1%
<b>Cerebro</b>	< 1% #	1,6	-

(a) Porcentaje de la dosis total de anfotericina B recuperada de tejidos de cadáveres. (b) Concentración tisular obtenida después de tres días de tratamiento, a partir de la autopsia de un trasplantado cardíaco. (c) Dato obtenido 30 minutos después de la administración de una dosis única de anfotericina B a una rata. # En neonatos la penetración cerebral es superior

### Toxicidad

Únicamente se dispone de evidencia suficiente que demuestra que AmBL se relaciona con una nefrotoxicidad menor que el resto de formulaciones de AmB.

## 2. 5-flucitosina

Su aplicación en monoterapia debe evitarse por la rápida aparición de cepas de hongos resistentes.

### Espectro de actividad

En general es activa frente a *Candida albicans*, otras especies de *Candida* y algunas cepas de *Aspergillus*.

### Farmacocinética

Flucitosina se distribuye bien en tejidos y fluidos biológicos, alcanzándose niveles similares o superiores a los séricos en riñón, hígado, bazo, corazón y pulmón. Penetra en el sistema nervioso central, alcanzando niveles que oscilan entre un 71-85% de los plasmáticos.

## Toxicidad

Flucitosina puede ocasionar alteraciones hematológicas a nivel de médula ósea, como leucopenia y trombocitopenia. Asimismo, se han descrito efectos adversos gastrointestinales, hepáticos y algunas reacciones de hipersensibilidad.

## 3. Azoles

### Espectro de actividad

En general, la actividad antimicótica de fluconazol e itraconazol frente a *C. albicans* es similar. A pesar de que la sensibilidad de *C. glabrata* suele depender de la dosis de estos azólicos, se estima que un 10-15% y un 46-53% de las cepas suele presentar resistencias a fluconazol e itraconazol respectivamente. *C. krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol, mientras que el 31% de las cepas también presenta resistencia a itraconazol. Tanto itraconazol como voriconazol amplían el espectro de fluconazol frente a *Aspergillus*, y otras especies de hongos.

Voriconazol es activo frente a una amplia variedad de especies de *Candida*, incluyendo *C. krusei*, mostrándose más activo que fluconazol y similar a itraconazol. La actividad de voriconazol frente a *Aspergillus spp.* se muestra en el 86% de los aislamientos con concentraciones mínimas letales superiores a 4 mg/L.

### Resistencias

Se ha observado un aumento de resistencias a fluconazol en especies de *Candida* por una mayor presencia de *Candida* no-albicans.

### Sinergia y antagonismo de los azoles con otros antifúngicos

La combinación de terbinafina y azoles *in vitro* ha demostrado buenos resultados frente a cepas de *Aspergillus spp.* Asimismo, se ha observado sinergia *in vitro* entre voriconazol y caspofungina frente a *Aspergillus spp.*

### Farmacocinética y farmacodinamia

En la tabla III se presentan las características farmacocinéticas principales de los azoles.

**Tabla III: Farmacoconética de los azoles**

	<b>Fluconazol</b> 200 mg vo	<b>Itraconazol</b> 200 mg vo	<b>ketoconazol</b> 200 mg vo	<b>Voriconazol</b> 200 mg/12h vo
Biodisponibilidad oral	> 80%	> 70%	75%	90%
Concentración estado estacionario mg/L	5,6-9,6	1,1-2	-	2,1-4,8
Cmax plasmática mcg/ml	10,2	0,2-0,4	1,5-3,1	2,2-3,4
Tmax plasmático horas	2-4	4-5	1-4	< 2
Unión a proteínas plasmáticas	11%	> 99%	99%	51-67%
Penetración en SNC *	> 70%	< 1%	< 10%	38-68%
Excreción urinaria activa	80%	< 1%	2-4%	< 5%

\* Porcentaje respecto a la concentración plasmática

### Interacciones

**Tabla IV: Principales interacciones de los azoles**

Combinación de fármacos	Efecto
Fluconazol-fenitoína	Reducción del metabolismo del antiepiléptico
Fluconazol-rifampicina	Inducción del metabolismo del antifúngico. Se recomienda incrementar la dosis de éste para evitar fracasos terapéuticos
Fluconazol-rifabutina	No afecta la eliminación de fluconazol, pero sí se producen incrementos en los niveles de rifabutina, con posible toxicidad
Fluconazol-zidovudina	Disminución del aclaramiento del antiretroviral, sin consecuencias clínicas
Fluconazol-tacrolimus	Incremento de los niveles plasmáticos del inmunosupresor
Fluconazol-ciclosporina	Incremento de los niveles plasmáticos del inmunosupresor
Itraconazol-ciclosporina	Inhibición más potente que con fluconazol
Itraconazol-warfarina	Potenciación del efecto de la warfarina
Itraconazol-terfenadina	Prolongación del intervalo Q-T
Itraconazol-midazolam	Aumento de la sedación por incremento del área bajo la curva de la benzodiazepina
Itraconazol-digoxina	Se recomienda reducir un 25% la dosis de digoxina
Itraconazol-rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina	Disminución de los niveles del antifúngico, con el consiguiente fracaso terapéutico
Voriconazol-tacrolimus, ciclosporina	Inhibición del metabolismo del inmunosupresor. Se requiere monitorizar los niveles
Voriconazol-rifampicina, rifabutina	Inducción del metabolismo del antifúngico. Se recomienda una estrecha monitorización de la combinación

### Toxicidad

La incidencia de efectos adversos observada con fluconazol en los ensayos clínicos fue del 16% en 4.000 pacientes tratados con el fármaco durante 7 días. Predominaron los efectos gastrointestinales, cefaleas y erupciones cutáneas. El 1,5 % de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos. No se observó un aumento de la toxicidad relacionado con la dosis en el rango 100-400 mg, mientras que cuando se superan los 1.600 mg parece aumentar el riesgo de toxicidad hepática. Los pacientes infectados por el VIH parecen experimentar una mayor incidencia de disfunciones hepáticas relacionadas al tratamiento con fluconazol.

Con voriconazol se ha descrito que los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son los trastornos visuales reversibles relacionados con la dosis, como alteración de la percepción visual, visión borrosa y fotofobia. Otros efectos adversos observados con voriconazol incluyen alucinaciones, cefaleas y erupciones cutáneas.

## 4. Equinocandinas

### Caspofungina

#### Espectro de actividad

Estudios *in vitro* han demostrado que caspofungina es activa frente a especies de *Candida* sensibles y resistentes a los azoles y frente a especies de *Candida* resistentes a la AmB. Asimismo, ha demostrado actividad frente a diversos hongos filamentosos aparte de *Aspergillus* y frente a diversos hongos dimórficos. Su actividad frente a *C. neoformans* es muy limitada.

Se ha descrito con éxito la experiencia de esta equinocandina en un modelo murino de infección por *Pneumocystis carinii*. Sin embargo, en este estudio se plantea la baja absorción oral de este antifúngico como una limitación de su uso en esta indicación.

#### Resistencias

Incrementos de más de 10 veces la CIM a caspofungina y otras equinocandinas o pneumocandinas se han atribuido a mutaciones en los genes FKS1 y FKS2. Sin embargo, incrementos inferiores de 10 veces la CIM se han imputado a la delección del gen GNS1 o a la sobreexpresión de una proteína relacionada con la formación de la pared celular del hongo.

### Sinergia y antagonismo de caspofungina con otros antifúngicos

La combinación de caspofungina asociada a AmB se mostró sinérgica *in vitro* frente a aislamientos de *Aspergillus* y *Fusarium*.

### Farmacocinética y farmacodinamia

Se concentra principalmente en hígado, riñón e intestino grueso en mayor cantidad que en plasma, alcanzando unos niveles similares a los sanguíneos en intestino delgado, pulmón y bazo y niveles inferiores en corazón y cerebro. En general, el aclaramiento fue inferior en todos los tejidos que en el plasma, por lo que es predecible una acumulación en estos lugares. La semivida biológica oscila entre 9 y 10 horas. Menos del 2% de la dosis administrada se elimina por vía urinaria en forma inalterada.

### Interacciones

La ciclosporina incrementa el AUC de caspofungina en un 35%, pero las concentraciones del inmunosupresor no se afectan.

### Toxicidad

Se ha considerado a la caspofungina como un fármaco con buen perfil de tolerabilidad, incluso en terapias de larga duración. Como principales reacciones adversas se han descrito cefalea y reacciones en el punto de administración. La frecuencia de elevación de transaminasas es similar a la observada con AmB o fluconazol, con una baja nefrotoxicidad y únicamente ha tenido que ser interrumpido el tratamiento con caspofungina por toxicidad en casos esporádicos.

## 5. Análisis de la evidencia científica actual

La población de enfermos afectados de micosis invasivas es cada vez más heterogénea y proveniente de distintas especialidades médicas. Esta circunstancia es un factor limitante en la interpretación de los resultados de los estudios efectuados hasta el momento, ya que muchos de ellos se han centrado en pacientes neutropénicos. La instauración precoz de la terapia antifúngica se ha relacionado con los mejores resultados clínicos. En una revisión de la Colaboración Cochrane en la que se compararon las formulaciones de AmB asociadas a lípidos con AmBd en pacientes neutropénicos con cáncer, se concluyó que la AmBL es superior que AmBd en esta indicación, pero que su elevado coste impide el uso rutinario de esta formulación. Adicionalmente, se planteó que las ventajas potenciales de AmBL serían menores si la AmBd se administrara en condiciones óptimas. Finalmente, se indicó que no se dispone de evidencias que demuestren la superioridad de las otras formulaciones de AmB asociadas a lípidos, en comparación a la AmBd. La evidencia de la eficacia de AmBL en pacientes críticos no neutropénicos es muy limitada y se basa mayoritariamente en recomendaciones de expertos. A continuación se describen los tratamientos en diversos escenarios de infecciones fúngicas. En aquellas situaciones en las que se recomienda AmBd, debería sustituirse por AmBL en los pacientes que presenten función renal alterada.

### Tabla V: Sistema de gradación de las recomendaciones

(empleada en las guías de práctica clínica de la IDSA sobre el tratamiento de las infecciones por *Candida*) [10]

#### Categoría, grado

#### Definición

#### Grado de recomendación

<b>A</b>	Buena evidencia que apoya el uso del fármaco
<b>B</b>	Evidencia discreta en apoyo del uso del fármaco
<b>C</b>	Evidencia pobre en apoyo del uso del fármaco
<b>D</b>	Evidencia moderada contra el uso del fármaco
<b>E</b>	Buena evidencia contra el uso del fármaco

### Nivel de evidencia

<b>1</b>	Al menos un ensayo clínico aleatorizado de calidad
<b>2</b>	Al menos un ensayo clínico no aleatorizado, estudio de cohortes o de casos y controles, múltiples series de casos, o resultados convincentes de experimentos no controlados
<b>3</b>	Opiniones de expertos, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos

## 5.1 Profilaxis antifúngica en pacientes críticos

Fluconazol en dosis de 400 mg/24h se ha relacionado con la prevención de la colonización e infección intraabdominal por especies de *Candida* en pacientes quirúrgicos de alto riesgo. Del mismo modo, se ha relacionado una disminución de fallo orgánico y mortalidad en pacientes críticos con shock séptico tratados con fluconazol en dosis de 200 mg/día.

## 5.2 Candidemia y candidiasis invasiva

En primer lugar debería conocerse el mapa epidemiológico de la UCI en particular, con el fin de averiguar un posible predominio de una especie determinada, ya que es un factor condicionante para la elección del tratamiento antifúngico.

En el tratamiento empírico de sospecha de candidiasis sistémica en pacientes febriles sin neutropenia, se considera que la terapia antifúngica no está bien definida y sólo debe iniciarse en pacientes con colonización por *Candida* (preferiblemente en varios focos), múltiples factores de riesgo y ausencia de otras causas que pudieran justificar la presencia de fiebre (C-III).

A pesar de que AmB a dosis de 0,5-0,7 mg/Kg/día ha mostrado una eficacia elevada, en estudios comparativos fluconazol a dosis de 400 mg/día ha mostrado una eficacia similar, y una toxicidad menor, además de poder ser administrado por vía oral e intravenosa (A-I). En base a estos estudios puede considerarse el fluconazol como tratamiento empírico de elección (A-I), considerándose la AmB (A-I) como alternativa de 2ª elección. No hay que olvidar el mapa epidemiológico de cada UCI en particular, ya que el predominio de aislamiento de cepas de *Candida* no-albicans podría modificar el fármaco de elección (caspofungina o voriconazol) o, en caso de *C. glabrata*, precisar de dosis de 800mg/día de fluconazol. La combinación de fluconazol a dosis de 800 mg/día asociado durante 5-8 días a AmBd 0,7 mg/Kg/día se ha mostrado superior al tratamiento con el triazólico en monoterapia en pacientes no neutropénicos.

En infecciones con compromiso vital puede contemplarse la asociación de AmB 1-1,5 mg/Kg/día asociada a 5-flucitosina. Caspofungina ha mostrado resultados similares a la AmBd, con un perfil de toxicidad significativamente inferior (A-I).

## 5.3 Candiduria

La candiduria asintomática habitualmente no requiere tratamiento (D-III). Sin embargo, puede ser el único indicador de la presencia de candidiasis diseminada. Debe ser tratada en paciente sintomáticos, en neutropénicos, en prematuros, en transplantados renales y en pacientes que sean sometidos a manipulaciones urológicas (B-III). La terapia recomendada es fluconazol 200 mg/día durante 7-14 días o AmBd 0,3-1 mg/Kg/día durante 1-7 días (B-II).

Fluconazol a dosis de 200 mg/día durante 7 días ha mostrado una eficacia similar a las irrigaciones vesicales con AmBd. Sin embargo, la administración de AmBd por esta vía se ha relacionado con recaídas frecuentes. El tratamiento con fluconazol 200 mg/día durante 14 días se asoció con una mayor erradicación microbiológica, aunque los cultivos practicados 2 semanas después de finalizar el tratamiento mostraron ratios similares de candiduria que el grupo tratado con placebo. Estos resultados cuestionan la eficacia del tratamiento de la candiduria con antifúngicos sistémicos. A pesar de estos resultados existen recomendaciones para efectuar tratamiento prolongado con dosis de fluconazol 200 mg/día o AmBd 0,3-1 mg/Kg/día en pacientes seleccionados.

## 5.4 Peritonitis por *Candida*

Sólo se dispone de estudios realizados en los años 80. A partir de estas experiencias puede recomendarse tanto AmBd 0,6 mg/Kg/día como fluconazol 12 mg/Kg inicialmente seguido de 6 mg/Kg durante 2-3 semanas.

## 5.5 Candidiasis del tracto respiratorio inferior

No se dispone de evidencia sobre una terapia concreta. La mayoría de experiencias se basan en la prescripción de AmBd 0,7-1,0 mg/Kg/día. En laringitis por *Candida*, fluconazol puede constituir una alternativa, posiblemente en dosis superiores a 400 mg/día.

## 5.6 Aspergilosis invasiva

Voriconazol 6mg/kg/12h inicialmente seguidos de 4mg/Kg/día, realizando terapia secuencial a 200 mg/12h oral cuando la evolución clínica lo permita. Como alternativa AmBd 1mg/Kg/día o caspofungina a dosis convencionales.

AmBd 1mg/Kg/día asociada a caspofungina a dosis convencionales se ha mostrado como una combinación efectiva. Se han descrito experiencias in vitro que demuestran la sinergia entre caspofungina y AmB, y entre caspofungina y voriconazol. La terapia combinada debería reservarse para pacientes con ventilación mecánica o cuando no se observe una buena evolución con la terapia inicial.

## 6. Bibliografía

1. Kucers A, Crowe SW, Grayson ML, Hoy JF, eds. The Use of Antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
2. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 579-582.
3. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-425.
4. Spellberg B, Witt MD, Beck CK. Amphotericin B: is a lipid-formulation gold standard feasible?. *Clin Infect Dis* 2004; 304-305.
5. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo J. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 603-618.
6. 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: 828-833.
7. Bellmann R, Egger P, Wiedermann CJ. Differences in pharmacokinetics of amphotericin B lipid formulations despite clinical equivalence. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1500-1501.



8. Carrigan Harrell C, Hanf-Kristufek L. Comparison of nephrotoxicity of amphotericin B products. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 990.
9. Paterson PJ, Seaton S, Prentice HG, Kibbler CC. Treatment failure in invasive aspergillosis: susceptibility of deep tissue isolates following treatment with amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 873-876.
10. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189. [[HTML](#)] [[PDF 274K](#)]
11. Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela J, Mellado E, Martinez-Suarez J, Monzon A. Comparison of the in vitro activity of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 531-533.
12. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1032-1043.
13. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive Aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
14. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopez Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
15. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia. *Cancer* 2003; 97: 1025-1032.

Santiago Grau Cerrato  
Hospital del Mar, Barcelona  
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Septiembre 2004.

**Palabras clave:** Infecciones fúngicas, Candida, Aspergillus, Fármacos antifúngicos, Tratamiento, Cuidados Intensivos.

**Busque en REMI con Google:**

[Envía tu comentario para su publicación](#)