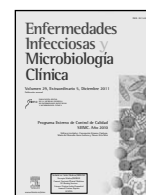




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Actualización en terapia antifúngica: nuevos fármacos e indicaciones

Jesús Fortún

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Tratamiento antifúngico  
Actualización  
Infección fúngica invasiva

El incremento de la frecuencia y morbimortalidad de las infecciones fúngicas ha hecho necesaria la disponibilidad de nuevos antifúngicos. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los agentes más frecuentemente productores de micosis graves en pacientes críticos e inmunodeprimidos, pero otros hongos emergentes deben ser considerados. El uso racional y precoz de los antifúngicos debe combinar procedimientos diagnósticos microbiológicos y de imagen. En la medida que las nuevas opciones terapéuticas suponen un avance su complejidad también ha aumentado. En los últimos años, 3 nuevos antifúngicos (micafungina, anidulafungina y posaconazol) se han añadido al armamento terapéutico de estas infecciones. Este artículo incluye una actualización, a la luz de las últimas evidencias científicas, de la eficacia clínica, farmacocinética, seguridad y dosificación de los diferentes antifúngicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de las infecciones por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Zygomycetes*, *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Antifungal therapy update: new drugs and medical uses

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Antifungal therapy  
Update  
Invasive fungal infections

Increases in the rates of fungal infections, as well as their associated morbidity and mortality has led to a need for additional antifungal agents. The most common serious fungal agents in immunosuppressed and critically ill patients are *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., although other emerging fungi must be considered. Rational, early systemic antifungal treatment should be based on diagnostic imaging techniques and conventional mycological and non-culture-based procedures. While the availability of new therapeutic options is an important advance, antifungal therapy has become increasingly complex. In addition to the available antifungal armamentarium, recent research has resulted in the introduction of three new antifungal agents: micafungin, anidulafungin, and posaconazole. This article provides an update, based on the latest scientific evidence, of the clinical efficacy, pharmacokinetics, safety and dosing of antifungal drugs administered in the management of *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Zygomycetes*, *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas presenta un incremento progresivo en los últimos años, fundamentalmente en enfermos inmunodeprimidos y en pacientes críticos. La gran mayoría son producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus fumigatus*; sin embargo, otros agentes con mayor resistencia a los antifúngicos han aumentado su protagonismo; éstos incluyen *Aspergillus* no-*fumigatus*, *zygomycetes*, *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.<sup>1,2</sup>.

### Tratamiento de las infecciones por *Candida* spp.

#### Tratamiento de inicio o tratamiento empírico

Uno de los cambios epidemiológicos con mayor impacto en el tratamiento de las candidiasis invasivas (CI) ha sido el progresivo crecimiento de otras especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*, fundamentalmente *Candida glabrata* y su menor sensibilidad a los azoles<sup>3</sup>.

La mortalidad de la CI es elevada (30-60%), vinculada en gran parte a la gran comorbilidad de los pacientes que la sufren<sup>4</sup>. Son numerosas las variables que afectan la evolución de los pacientes con CI,

Correo electrónico: fortunabete@gmail.com

pero una de las más determinantes es la demora en la instauración del tratamiento<sup>5</sup>.

Aunque los polienos, los triazoles y las equinocandinas han confirmado su eficacia en CI en ensayos clínicos aleatorizados, la elección del tratamiento inicial (pendiente de la identificación de especie y de la sensibilidad) suele establecerse entre fluconazol y equinocandinas<sup>6,7</sup>. Fluconazol tiene a favor su bajo coste, baja toxicidad y su disponibilidad oral e intravenosa, pero tiene reducida su actividad en *C. glabrata*. Por otro lado, las equinocandinas son caras, pero tienen menos interacciones, menos número de efectos secundarios y son muy activas frente a las cepas resistentes a azoles. Entre los factores de riesgo para la infección por *C. glabrata* se incluyen el uso previo de azoles, de algunos antibióticos y la cirugía abdominal<sup>8</sup>. El conocimiento de la epidemiología local es relevante. En pacientes con inestabilidad hemodinámica, dada la relevancia de una cobertura amplia frente al mayor número de especies de *Candida* spp. y su actividad fungicida, se suele recomendar una equinocandina<sup>6,7</sup>.

#### *Azoles en el tratamiento de candidiasis invasivas*

Aunque los estudios en los que se ha empleado fluconazol en dosis de 400 mg/día (o 6 mg/kg/día) no han mostrado diferencias significativas en las tasas de fracaso clínico o microbiológico en el tratamiento de la infección producida por *C. glabrata*, cerca del 20% de los aislamientos de esta especie presenta algún grado de resistencia a fluconazol<sup>9</sup>. Por tanto, si se utiliza fluconazol de forma empírica en el tratamiento de CI es recomendable utilizar dosis de 800 mg/día (o 12 mg/kg/día).

Fluconazol ha demostrado tener una gran eficacia en el tratamiento de la CI en el paciente neutropénico, si bien no hay ningún estudio aleatorizado de tratamiento de la CI en estos pacientes, y la mayoría de los resultados provienen de estudios observacionales o de subanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los cuales se incluyó algún paciente neutropénico<sup>7</sup>.

La eficacia de fluconazol en cuanto a mortalidad y duración de la candidemia es similar a la de anfotericina B desoxicolato (0,5-0,6 mg/kg/intravenosos [i.v.]), pero la toxicidad y efectos secundarios de esta última son superiores<sup>10</sup>. Sólo hay un estudio que ha demostrado una eficacia algo mayor si fluconazol se utiliza asociado a anfotericina B desoxicolato, pero los pacientes en el brazo de monoterapia estaban más graves y tenían un APACHE score más elevado<sup>10</sup>.

Por otro lado, el empleo de voriconazol (6 mg/kg/12 h el primer día y 4 mg/kg/12 h i.v., o 200 mg/12 h oral los restantes) en pacientes no neutropénicos fue capaz de reducir la duración de la candidemia y producir una respuesta clínica y micológica similar a la alcanzada con anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día i.v.), seguido de fluconazol. Los efectos adversos, en particular la toxicidad renal, fueron superiores en la rama de anfotericina B<sup>11</sup>. A pesar de ello, voriconazol aporta pocos beneficios respecto al uso de fluconazol en CI, dado que comparte resistencia cruzada con éste en cepas de *C. glabrata*, se asocia con mayor número de interacciones farmacológicas y presenta diferencias individuales farmacocinéticas que hacen recomendable la monitorización de concentraciones<sup>12</sup>. La excepción a esta limitación podría encontrarse en pacientes severamente inmunodeprimidos o con neutropenias prolongadas, donde el beneficio de voriconazol en el manejo de infecciones invasivas por hongos filamentosos, fundamentalmente *A. fumigatus*, puede constituir un claro beneficio respecto a fluconazol<sup>13</sup>.

#### *Equinocandinas en el tratamiento de candidiasis invasivas*

La eficacia de las equinocandinas en el tratamiento de la CI se ha evaluado en 4 estudios aleatorizados realizados a doble ciego en los que se empleó como comparador anfotericina B (desoxicolato y liposomal), fluconazol o entre 2 de ellas<sup>14-17</sup>.

Caspofungina se comparó con anfotericina B desoxicolato<sup>14</sup>. Las tasas de respuestas favorables fueron del 73,4 y el 61,7%, respectivamente. Sin embargo, en pacientes que recibieron al menos 5 días de tratamiento antifúngico, las tasas fueron del 80,7 y el 64,9%, favorable a caspofungina. La toxicidad renal y la hipotasemia fueron más frecuentes en la rama de anfotericina B. Altas dosis de caspofungina (150 mg/día) son bien toleradas, aunque no se asocian a una mayor actividad<sup>18</sup>. Un estudio retrospectivo, que incluyó 559 pacientes con CI tratados con caspofungina, confirmó una respuesta por especies desde el 71% en *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*, hasta el 76% en *C. albicans* y el 78% en *C. glabrata*<sup>19</sup>. Otro estudio, realizado en 38 niños entre 3 meses y 18 años con CI, confirmó una respuesta con caspofungina del 81%, incluyendo 7 de 8 niños con *C. parapsilosis*<sup>20</sup>. Ciclosporina incrementa un 35% el área bajo la curva de caspofungina, aunque diferentes estudios han confirmado la seguridad de esta asociación<sup>21</sup> y la experiencia en trasplantados es favorable; un reciente estudio retrospectivo en 81 trasplantados (25% con ciclosporina) confirmó una respuesta de caspofungina en el 85% de las candidemias<sup>22</sup>. Por el contrario, caspofungina reduce las concentraciones de tacrolimus y muestra interacción con rifampicina, efavirenz, fenitoína, dexametasona y carbamacepina.

Dos estudios han evaluado la eficacia de micafungina como primera línea de tratamiento de la CI. En el primero, micafungina se comparó con anfotericina B liposomal<sup>15</sup>. La evolución fue favorable en una proporción similar de pacientes de ambas ramas (el 89,6 y el 89,5%), pero micafungina originó un menor número de efectos adversos. En el segundo estudio, micafungina en dosis de 100 mg/día i.v. y 150 mg/kg i.v. se comparó con caspofungina en pacientes con CI de los que el 85% tenía candidemia<sup>16</sup>. La tasa de éxito terapéutico fue del 76,4, 71,4 y 72,3%, respectivamente. No se observaron diferencias de eficacia ni de toxicidad entre las 2 dosis de micafungina utilizadas. La experiencia en pediatría también es favorable. Un estudio en candidemias en 98 niños menores de 16 años, incluyendo neonatos, confirmó una respuesta del 72% con micafungina (2 mg/kg/día) y un 76% con ambisome (3 mg/kg/día), sin diferencias en la mortalidad a 3 meses<sup>23</sup>. A diferencia de las otras equinocandinas, ha sido registrada sin necesidad de dosis de carga (100 mg/día). Es un sustrato débil del citocromo P3A4 e incrementa los valores de sirolimus (21%), nifedipina (18%) e itraconazol (22%), pero no modifica, al menos de forma significativa, los de ciclosporina o tacrolimus<sup>24,25</sup>.

La experiencia en trasplantados es favorable; un estudio internacional que incluyó 22 trasplantes de progenitores y órgano sólido confirmó una respuesta en primera línea del 83 y del 79% en rescate<sup>26</sup> y otro estudio en 18 trasplantados de órgano sólido con candidemia consiguió la curación en todos ellos, con una buena tolerancia excepto la elevación de los valores de sirolimus en un paciente<sup>27</sup>.

Estudios experimentales confirman una reducción significativa de *C. albicans* en biofilms<sup>28</sup>. Finalmente, aunque estudios experimentales han documentado adenomas hepáticos en ratas durante tratamientos prolongados, este hecho no se ha confirmado en humanos.

Por último, anidulafungina se ha comparado con fluconazol en pacientes con CI<sup>17</sup>. Se observó una respuesta favorable en el 75,6% de pacientes en la rama de anidulafungina y en el 60,2% en la de fluconazol. La mortalidad también fue menor en los tratados con anidulafungina (el 23 frente al 31%), aunque la diferencia no fue significativa. La experiencia en poblaciones especiales, como niños o trasplantados, es reducida. Sin embargo, a diferencia de las otras 2 equinocandinas, su metabolismo no-hepático le confiere ausencia o mínima interacción farmacológica y puede constituir una ventaja en el manejo de determinados tipos de pacientes, como los afectados de disfunción hepática<sup>29</sup> o los pacientes trasplantados<sup>30,31</sup>.

En los pacientes tratados empíricamente por neutropenia febril que desarrollan candidemia durante el tratamiento, ésta se erradicó en el 67% de los pacientes tratados con caspofungina, frente a un 50% en los tratados con anfotericina B liposomal<sup>32</sup>. Micafungina, por su parte, ha demostrado ser igual de eficaz y mejor tolerada que anfote-

ricina B liposomal en pacientes neutropénicos adultos<sup>15</sup> y niños<sup>23</sup>. En el estudio de micafungina con caspofungina la respuesta de pacientes neutropénicos con CI fue similar con ambos antifúngicos (el 69 frente al 64%)<sup>16</sup>.

Los estudios realizados con las 3 equinocandinas ponen de manifiesto su excelente tolerancia y baja incidencia de efectos secundarios. En los pacientes con infección por *C. parapsilosis* la tasa de curación de los tratados con una equinocandina, en general, ha sido inferior a la tasa de curación observada en el resto de especies de *Candida* spp. e inferior a la observada con el comparador. Sin embargo, en ningún caso la diferencia fue significativa. Las equinocandinas no se afectan por bombas de expulsión; sin embargo, mutaciones en el gen *FKS1* pueden hacer disminuir la sensibilidad a todas ellas<sup>33</sup>.

#### Anfotericinas lipídicas en el tratamiento de candidiasis invasivas

Con excepción de los trabajos mencionados de ambisome y micafungina en CI<sup>15</sup>, y ambisome y caspofungina en tratamiento empírico de neutropenia febril<sup>32</sup>, no existen estudios prospectivos que evalúen específicamente la actividad de las anfotericinas lipídicas en CI. De un análisis de 6 estudios abiertos que compararon diferentes anfotericinas lipídicas con anfotericina convencional se concluye que la respuesta para anfotericina B complejo lipídico es del 75% y para anfotericina B liposomal del 80%, siendo esta última también eficaz en rescate<sup>34</sup>.

#### Aspectos de seguridad

A pesar de la enorme reducción de efectos secundarios de las anfotericinas lipídicas en relación con anfotericina desoxicolato, los estudios han confirmado una significativa menor toxicidad de fluconazol y equinocandinas en relación con las anfotericinas lipídicas, fundamentalmente en la elevación de los valores de creatinina, anemia, alteraciones iónicas o asociadas a la perfusión. La ausencia de toxicidad renal es uno de los principales valores a favor del uso de fluconazol y equinocandinas en pacientes con candidemia. Recientemente, un estudio con micafungina<sup>35</sup> y otro con anidulafungina<sup>36</sup> han confirmado una mayor estabilidad en los valores séricos de ambos fármacos en pacientes críticos sometidos a hemodiafiltración continua. Los elevados pesos moleculares de las equinocandinas hacen que no sean eliminadas por estos filtros, circunstancia que sí ocurre con fluconazol y puede condicionar su actividad. Otro aspecto relevante lo constituye la toxicidad hepática de los antifúngicos. Un reciente metaanálisis ha analizado este aspecto en más de 8.000 pacientes incluidos en 39 estudios prospectivos y aleatorizados, y datos auxiliares obtenidos de más de 3.000 pacientes incluidos en estudios no aleatorizados y series de casos en otros 37 estudios<sup>37</sup>. En este metaanálisis, fluconazol confirmó un mejor perfil de seguridad hepático, con una frecuencia de alteración de enzimas hepáticas del 9,3%. Por el contrario, itraconazol y voriconazol produjeron elevación de enzimas hepáticas en el 17,4 y el 19,7%, respectivamente, y las equinocandinas entre el 2 y el 7%. En el análisis auxiliar de estudios no aleatorizados, la frecuencia de discontinuación del tratamiento por elevación de enzimas hepáticas llegó al 11,6% en voriconazol y fue del 0 al 2,6% para el resto de antifúngicos. No obstante, la mayoría de los pacientes que recibieron voriconazol lo hicieron en relación con el tratamiento de aspergilosis, y el resto de antifúngicos fueron analizados fundamentalmente en el contexto del tratamiento de candidiasis, y puede que algunas de estas diferencias guarden relación con la gravedad de los pacientes.

#### Tratamiento de las infecciones por *Aspergillus* spp.

*A. fumigatus* produce más del 50% de los casos de aspergilosis invasiva (AI) y es habitualmente sensible a anfotericina B, voriconazol, itraconazol, posaconazol y equinocandinas. *Aspergillus terreus* y *As-*

*pergillus nidulans* son resistentes a anfotericina B. Dentro de la sección fumigati hay especies resistentes a anfotericina B y voriconazol como *Aspergillus lentulus* y *Aspergillus fumigati*affinis. También las cepas de *Aspergillus calidoustus* se suelen mostrar resistentes a los azoles. Pero quizás lo más preocupante es la aparición en los últimos 2 años de cepas de *A. fumigatus* resistentes a voriconazol e itraconazol, fundamentalmente en Países Bajos y el norte de Europa<sup>38</sup>. Aunque no está claro su origen, se le atribuye una posible fuente ambiental en relación con los abonos de jardinería y se relaciona con un mecanismo de resistencia asociado a la mutación *TR-L98H* del gen que codifica *cyp51A* y que le confiere un carácter de clonalidad<sup>39</sup>, aunque también se ha documentado desarrollo de resistencias adquiridas a voriconazol en tratamientos prolongados<sup>40</sup>.

#### Tratamiento de inicio

Recientemente se han publicado diferentes guías para el manejo de la AI<sup>41,42</sup>. Existe un amplio consenso para considerar voriconazol el tratamiento de elección de AI, en consecuencia con un estudio que mostró superioridad sobre anfotericina B convencional, donde consiguió una respuesta del 53 frente al 32% y un aumento de supervivencia a las 12 semanas (el 71 frente al 58%)<sup>43</sup>. Voriconazol puede presentar limitaciones para su uso en presencia de daño hepático o en pacientes que reciben fármacos con riesgo de interacción, fundamentalmente agentes calcineurínicos en los pacientes trasplantados. Anfotericina B liposomal también ha confirmado su eficacia en tratamiento de inicio de AI con resultados similares a los obtenidos con voriconazol<sup>44</sup>. En este estudio, la dosis de 10 mg/kg/día no supuso ninguna mejora sobre la dosis de 3 mg/kg/día ( $\approx$  50% eficacia en ambas ramas) y fue peor tolerada. En un estudio que analizó el uso de caspofungina en el tratamiento de primera línea de AI en pacientes neutropénicos de alto riesgo, ésta no alcanzó los resultados esperados, mostrando una eficacia (33%) inferior a la deseada<sup>45</sup>. No obstante, a diferencia de los estudios de voriconazol<sup>43</sup> y AmB-L<sup>44</sup>, en el estudio de caspofungina<sup>45</sup> sólo se incluyeron pacientes con AI probada o probable, lo que condicionó un reclutamiento de pacientes con un estado de enfermedad más avanzado. Un estudio en receptores de TPH fue suspendido antes de tiempo debido a su bajo reclutamiento<sup>46</sup>. Sin embargo, pese al menor número de pacientes incluidos de los previstos, y a diferencia de lo ocurrido en el estudio en pacientes no trasplantados<sup>45</sup>, se cumplieron los objetivos marcados y se consideró que la caspofungina fue eficaz y segura en el tratamiento de la AI microbiológicamente confirmada. No hay datos suficientes con la utilización de micafungina, anidulafungina o posaconazol en AI en primera línea.

#### Tratamiento de rescate y combinación

Como tratamiento de rescate se pueden usar las formulaciones lipídicas de AmB o voriconazol (si no se ha usado como primera línea), caspofungina<sup>47</sup>, posaconazol<sup>48</sup> y micafungina<sup>49</sup>; todos ellos poseen una frecuencia de respuesta en esta indicación del 40-50%. Itraconazol, aunque presenta experiencias favorables<sup>50</sup>, su uso no es recomendado dado que el mecanismo de acción es similar a voriconazol, pero posee peor biodisponibilidad. En general, en el tratamiento de rescate es recomendable cambiar de grupo terapéutico o utilizar tratamiento de combinación. Se han comunicado respuestas favorables con combinación de voriconazol y caspofungina en pacientes oncohematológicos<sup>51</sup> y en trasplantados<sup>52</sup> o con ambisome-equinocandinas<sup>53</sup>. Está en marcha un estudio prospectivo con voriconazol frente a voriconazol-anidulafungina en tratamiento de inicio de AI en pacientes con neoplasia hematológica. Desde un punto de vista teórico, no contrastado en estudios clínicos controlados<sup>54</sup>, el tratamiento de combinación puede estar indicado en el tratamiento de rescate y en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del sistema nervioso central (SNC)<sup>41,42,54,55</sup>.

### Tratamiento de la aspergilosis invasiva en poblaciones especiales

La mayoría de los comentarios anteriores están obtenidos de estudios realizados en pacientes oncohematológicos. Sin embargo, la AI en otro tipo de pacientes puede tener algunas características diferenciales. Los triazoles son unos inhibidores muy potentes de las isoenzimas del complejo CYP34A hepático, por lo que incrementan de forma considerable las concentraciones séricas de los principales inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina-inhibidores de la enzima m-TOR; everolimus, sirolimus)<sup>56</sup>. El itraconazol incrementa la concentración sérica de ciclosporina A (CsA) o tacrolimus entre un 40-83%<sup>57</sup>. En el caso de administrar voriconazol se debe disminuir la dosis del inhibidor calcineurínico entre un 50-60%<sup>56</sup>. La coadministración de voriconazol y sirolimus está formalmente contraindicada, aunque algunos autores la han utilizado reduciendo la dosis de sirolimus entre un 75 y un 90%<sup>58</sup>. La utilización de posaconazol obliga a disminuir la dosis de tacrolimus o CsA entre un 60 y un 75%. Las equinocandinas tienen pocas interacciones farmacológicas, siendo la caspofungina la más dependiente, mientras que anidulafungina es la que tiene menos interacciones. La administración de caspofungina reduce la concentración de tacrolimus en cerca del 20% y la CsA puede incrementar alrededor del 35% la concentración de caspofungina<sup>59</sup>. La micafungina es un inhibidor leve de la enzima CYP3A, con lo que puede incrementar las concentraciones de sirolimus un 20%<sup>60</sup>. Los estudios farmacocinéticos de anidulafungina han demostrado que no necesita ajuste en su dosis cuando se administra con otros fármacos inmunosupresores.

Un estudio que comparó la eficacia de la AmB deoxicolato y de la AmB en complejo lipídico en trasplantados hepáticos demostró que la mortalidad de los pacientes tratados con el primer fármaco fue superior al 75% y la del segundo del 25%<sup>61</sup>. En el estudio de Herbescht<sup>43</sup> sólo se incluyeron 11 receptores de trasplante de órgano sólido (TOS). Aunque la experiencia de los grupos de TOS con la utilización de voriconazol es importante, no son muchos los datos publicados<sup>62,63</sup>. Caspofungina es la única equinocandina aceptada en el tratamiento de AI. Recientemente, Maertens et al<sup>64</sup> confirmaron una respuesta favorable en 6 de 9 TOS. Winkler et al<sup>22</sup>, en un estudio observacional en 19 TOS con AI, obtuvieron una respuesta favorable con caspofungina en primera línea del 78% con monoterapia y del 70% con combinación.

El papel del tratamiento combinado en el tratamiento de la AI en el trasplante de órgano sólido no está establecido. Un estudio multicéntrico analizó la evolución de 40 pacientes que fueron tratados con voriconazol y caspofungina como tratamiento inicial de AI<sup>32</sup>. Se comparó con una cohorte histórica, que recibieron una forma lipídica de anfotericina B. En el análisis multivariado, el tratamiento combinado reducía la mortalidad a los 90 días en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal y AI por *A. fumigatus*. Hasta la fecha la experiencia publicada con la utilización de micafungina<sup>65</sup> o posaconazol<sup>66</sup> para el tratamiento de la AI en trasplantados es reducida, aunque con resultados satisfactorios. Con anidulafungina los datos son todavía muy aislados. Es importante la reducción de la inmunosupresión como coadyuvante al tratamiento antifúngico, pero sin poner en riesgo la viabilidad del injerto. Puede existir mayor riesgo de miopatía esteroidea con voriconazol y metilprednisolona a dosis superiores a 20 mg/día.

El número de estudios clínicos bien controlados en el tratamiento de infecciones por hongos filamentosos en pediatría es reducido. Los niños, especialmente los neonatos, toleran mejor que los adultos la AmB convencional (deoxicolato). Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son preferidas en niños más mayores y cuando es previsible un período prolongado de tratamiento. La cinética del metabolismo de voriconazol es lineal en los niños, a diferencia del adulto, precisándose dosis más altas en niños para conseguir valores terapéuticos, si bien los valores plasmáticos son muy variables. Recientes evidencias sugieren que la biodisponibilidad del voriconazol administrado por vía oral se sitúa entre el 45-81% en pacientes menores a 12 años, lo cual se aleja mucho del 96% estimado en adultos<sup>67</sup>. Los

datos actuales sobre el uso de posaconazol y otros nuevos azoles en niños menores a 13 años de edad son limitados, pero parecen indicar que la farmacodinamia y el perfil de toxicidad son bastante similares a los observados en adultos<sup>68</sup>. Aunque no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados comparando antifúngicos en pediatría para la AI, los estudios abiertos prospectivos han mostrado tasas de respuesta con voriconazol en el tratamiento de casos pediátricos<sup>69</sup> similares a las de los adultos tratados con voriconazol o AmB liposomal.

### Tratamiento de las infecciones por *Cryptococcus* spp.

Los aspectos más destacables en relación con el tratamiento de la meningitis por *Cryptococcus* spp. en los últimos años son: el reconocimiento de nuevos grupos de riesgo, además de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el trasplante (p. ej., la terapia con anticuerpos monoclonales), la aparición de *Cryptococcus gatii* en nuevas zonas climáticas (p. ej., la región de Vancouver en British Columbia y norte de Estados Unidos), estrategias asociadas al manejo de la hipertensión intracraneal y el manejo del síndrome de respuesta inflamatoria (IRIS). La IDSA ha elaborado unas guías recientes para el manejo de esta enfermedad<sup>70</sup>.

Tratamientos de inducción rápidamente fungicidas durante al menos 2 semanas se asocian con mejor pronóstico. La combinación anfotericina B y flucitosina esteriliza el líquido cefalorraquídeo (LCR) de forma más rápida y se asocia a una mejor respuesta que anfotericina o fluconazol en solitario o la combinación de ambos<sup>71</sup>. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (más flucitosina) son tan eficaces como anfotericina B (66-75% de respuesta) y presentan menor toxicidad, por lo que constituye el tratamiento de elección en pacientes trasplantados<sup>72</sup>. Tras esta inducción se recomienda una fase de consolidación durante 8 semanas con fluconazol a dosis de 400 a 800 mg/día. En pacientes con infección por VIH esta consolidación también ha sido eficaz con itraconazol 400 mg/día. Finalmente, en todos los pacientes se recomienda una fase de mantenimiento con fluconazol a dosis bajas (200 mg/día) durante al menos 12 meses y en pacientes infectados por VIH se debe prolongar hasta obtener una cifra de linfocitos CD4 > 100 células/ $\mu$ l y carga viral indetectable durante al menos 3 meses.

En comparación con *Cryptococcus neoformans*, la infección por *C. gatii* se asocia con más secuelas neurológicas, mayor intervencionismo y peor respuesta, en probable relación con la menor actividad de fluconazol y la mayor frecuencia de criptococomas, que en ocasiones, si son localizados, conllevan la resección quirúrgica, y el uso de corticoides si existe importante edema perilesional. En todos los casos de criptococosis es crítico el manejo adecuado de la hipertensión intracraneal con punciones lumbares repetidas o incluso, si es necesario, colocación de un *shunt* de derivación de LCR.

### Tratamiento de las infecciones por zygomycetos

Las estrategias terapéuticas se basan en el papel de las anfotericinas lipídicas, posaconazol y la utilización de tratamientos coadyuvantes. Recientes series clínicas no controladas han confirmado el protagonismo de anfotericina B en el manejo de estos pacientes<sup>73</sup>. Aunque anfotericina B desoxicolato está registrada para esta indicación, anfotericina complejo lipídico o anfotericina liposomal son seguras y eficaces, sobre todo en tratamientos prolongados. En TOS y en formas rinoorbitarias se han comunicado respuestas del 67% con anfotericina liposomal<sup>74</sup>. Dosis altas (10-15 mg/kg/día) se han usado en formas refractarias y/o afectación del SNC, pero su eficacia no ha sido contrastada con dosis de 5 mg/kg/día y son más tóxicas. La asociación de equinocandinas con anfotericinas lipídicas en el manejo de estos pacientes es controvertida, pero hay resultados experimentales y clínicos favorables<sup>75,76</sup>, sobre todo en las formas cerebrales. Aunque se han comunicado buenos resultados con el uso de posaconazol en pacientes que han recibido previamente anfotericina B<sup>77,78</sup>

existen estudios experimentales que cuestionan su eficacia<sup>79</sup>. Su biodisponibilidad es problemática y se requieren varios días a dosis plenas para alcanzar valores séricos adecuados. La combinación de derivados de anfotericina B con quelantes del hierro (deferaxirox) es esperanzadora, según se desprende de los buenos resultados experimentales<sup>80</sup> y clínicos<sup>81</sup>. Un estudio en fase II que compara anfotericina liposomal en solitario frente a combinación con deferaxirox (estudio DEFEAT) acaba de finalizar y los resultados se están analizando en la actualidad.

### Tratamiento de las infecciones por *Scedosporium* spp.

*Scedosporium prolificans* es resistente a todos los antifúngicos registrados. Voriconazol y posaconazol poseen buena actividad frente a *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium aurantiacum*. Voriconazol (concentración mínima inhibitoria [MIC]: 0,12-0,5 µg/ml) tiene buenos resultados clínicos en el tratamiento de estos agentes y constituye el tratamiento de elección. En una serie con 107 pacientes con infecciones por *Scedosporium* spp., voriconazol de inicio o rescate se asoció a una respuesta global del 57% (43% en infecciones del SNC)<sup>82</sup>. Los resultados con los derivados de anfotericina B son inferiores<sup>83</sup>. La combinación de voriconazol y terbinafina (250 mg/día, oral) es recomendable en infecciones por *S. prolificans* dada su demostrada sinergia in vitro y la anecdótica respuesta en casos aislados<sup>83</sup>.

### Tratamiento de las infecciones por *Fusarium* spp.

No hay estudios clínicos que comparen la eficacia clínica de diferentes antifúngicos en fusariosis. Por ello, las decisiones terapéuticas se suelen guiar basándose en el análisis de subgrupos de series clínicas. *Fusarium* spp. es resistente a equinocandinas y la sensibilidad a anfotericina B, voriconazol y posaconazol es variable<sup>84</sup>. Las anfotericinas lipídicas a dosis altas siguen siendo el tratamiento de elección, incluyendo pacientes oncohematológicos con neutropenias prolongadas. Un estudio con anfotericina complejo lipídico confirmó una frecuencia de respuesta del 46%<sup>85</sup>. Voriconazol o posaconazol constituyen una alternativa a la anfotericina B, aunque los datos son muy limitados<sup>86</sup>. Las endoftalmítis o queratítis por *Fusarium* responden eficazmente al tratamiento tópico y sistémico con voriconazol (CMI: 1 a > 8 µg/ml)<sup>87</sup>. También se ha comunicado respuesta en tratamientos de rescate con posaconazol o combinación de anfotericina lipídica y voriconazol<sup>85</sup>.

### Futuros antifúngicos

Los estudios con isavuconazol (BAL4815) están en la actualidad en fase 3. Sus datos son prometedores en el tratamiento y prevención de candidiasis, *Aspergillus*, zygomicetos, *Cryptococcus* y otros hongos<sup>88</sup>, aunque todavía no hay información clínica. Ravuconazol (BMS-207147 y ER-30346) es otro potente triazol actualmente en ensayos en fases I y II, con similar actividad que voriconazol y una incrementada vida media<sup>89</sup>. Aminocandina es una candina hidrosoluble que tiene una actividad potente en *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.<sup>90</sup>, aunque tampoco hay experiencia clínica. Finalmente, se han comunicado beneficios en la asociación de antifúngicos e inmunomoduladores. El antígeno proteína 90 del shock caliente (HPS90), presente en la superficie de levaduras y algunas células tumorales, ha sido la diana de alguno de estos estudios. MycoGrab® (NeuTec Pharma, Antwerp, Bélgica) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante frente a HPS90 y ha demostrado sinergismo con anfotericina B en el tratamiento de candidiasis<sup>91</sup>.

### Conflicto de intereses

En los últimos 5 años, el autor ha recibido fondos de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) y ha recibido honorarios

por ponencias, capítulos y viajes de los laboratorios Pfizer, Gilead, Merck y Astellas Pharma.

### Bibliografía

- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult haematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of multicentre Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:265-73.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:978-80.
- Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J, et al. AmarCand Study Group: Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009;37:1612-8.
- 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.
- Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Guidelines for the treatment of invasive candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345-61.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
- Lee I, Fishman NO, Zaoutis TE, Morales KH, Weiner MC, Synnestvedt M, et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Int Med.* 2009;169:379-83.
- Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole Cross-Resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol.* 2006;44:529-35.
- 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.
- 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.
- Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:580-6.
- 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.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo A, Thompson-Moya L, Smetana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. *N Engl J Med.* 2002;347:2020-9.
- Kuse ER, Chetochisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519-27.
- Pappas PG, Rotstein CM, 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.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472-82.
- Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1676-84.
- Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Taylor AF, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1864-71.
- Zaoutis TE, Jafrí HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilay A, Ebell W, et al. A prospective multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123:877-84.
- Sanz-Rodríguez C, Arranz R, Cisneros JM, García-Sánchez PJ, Jurado M, López J, et al. Absence of clinically relevant effect of caspofungin on cyclosporin pharmacokinetics. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:658-9.
- Winkler M, Pratschke J, Schulz U, Zheng S, Zhang M, Li W, et al. Caspofungin for post solid organ transplant invasive fungal disease: results of a retrospective observational study. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:230-7.
- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitaya-Sunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820-6.
- Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, et al. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:954-60.

25. Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018-24.
26. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane K M, Vázquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:654-61.
27. Forrest GN, Rasetto F, Akpek G, Philosophe B. Safety and efficacy of micafungin in transplantation recipients. *Transplantation.* 2006;82:1549.
28. Cateau E, Rodier MH, Imbert C. In vitro efficacies of caspofungin or micafungin catheter lock solutions on *Candida albicans* biofilm growth. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:153-5.
29. Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy.* 2008;28:64-73.
30. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:227-33.
31. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:305-14.
32. 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.
33. García-Effron G, Park S, Perlin DS. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of fks1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: implications for interpretive breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:112-22.
34. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis.* 2003;37:415-25.
35. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127:897-901.
36. Burkhardt O, Kaever V, Burhenne H, Kielstein JT. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:282-3.
37. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2409-19.
38. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1481-3.
39. Snelders E, Huis In't Veld RA, Rijs AJ, Kema GH, Melchers WJ, Verweij PE. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:4053-7.
40. Arendrup MC, Mavridou E, Mortensen KL, Snelders E, Frimodt M, Iler N, et al. Development of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy associated with change in virulence. *PLoS One.* 2010;5:e10080.
41. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.
42. Fortún J, Carratalá J, Gavalá J, Lizasoain M, Salavert M, De la Cámara R, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:435-54.
43. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.
44. 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.
45. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1274-81.
46. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1227-33.
47. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petrsen 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.
48. 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.
49. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdiere M, Denning DW, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:89-93.
50. Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol.* 2003;109:111-8.
51. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:797-802.
52. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation.* 2006;81:320-6.
53. Caillot D, Thiebaut TA, Herbrecht R, Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (COMBISTRAT trial). *Cancer.* 2007;110:2740-6.
54. Ostrosky-Zeichner L. Combination antifungal therapy: a critical review of the evidence. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 4:65-70.
55. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:709-18.
56. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1730-44.
57. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:325-34.
58. Mathis AS, Shah NK, Friedman GS. Combined use of sirolimus and voriconazole in renal transplantation: a report of two cases. *Transplant Proc.* 2004;36:2708-9.
59. Sable CA, Nguyen BY, Chodakewitz JA, DiNubile MJ. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:25-30.
60. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1171-8.
61. Linden PK, Coley K, Fontes P, Fung JJ, Kusne S. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis.* 2003;37:17-25.
62. Fortún J, Martín-Dávila P, Sánchez MA, Pintado V, Álvarez ME, Sánchez-Sousa A, et al. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:408-13.
63. Baden LR, Katz JT, Fishman JA, Koziol C, DelVecchio A, Doran M, et al. Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infections in patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Transplantation.* 2003;76:1632-7.
64. Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis.* 2010;10:182.
65. 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.
66. Alexander BD, Perfect JR, Daly JS, Restrepo A, Tobon AM, Patino H, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant. *Transplantation.* 2008;86:791-6.
67. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:935-44.
68. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61 Suppl 1:19-30.
69. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:240-8.
70. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010;50:291-322.
71. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One.* 2008;3:e2870.
72. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dormer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1721-8.
73. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards JE Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1743-51.
74. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009;200:1002-11.
75. Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE Jr, Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1556-8.
76. Reed C, Bryant R, Ibrahim A, Edwards J Jr, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:364-71.
77. Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42:61-5.
78. Greenberg RN, Mullane K, Van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:126-33.
79. Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, Edwards JE Jr, Spellberg B. Posaconazole mono or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:772-5.

80. Ibrahim AS, Gebermariam T, Fu Y, Lin L, Husseiny MI, French SW, et al. The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. *J Clin Invest.* 2007;117:2649-57.
81. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE Jr, Walot I, Spellberg B. Deferasirox, an iron-chelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3968-9.
82. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath C, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1743-50.
83. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:157-97.
84. Alastruey-Izquierdo A, Cuenca Eestella M, Monzón A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL. Antifungal susceptibility profile of clinical *Fusarium* spp. isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:805-9.
85. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007;30:695-704.
86. Stanzani M, Tumietoo F, Vianelli N, Bacarani M. Update on the treatment of disseminated fusariosis: focus on voriconazole. *Ther Clin Risk Manage.* 2007;3:1165-73.
87. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs.* 2007;67:269-78.
88. Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1396-400.
89. Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Novel triazole antifungal drugs: focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11:165-74.
90. Warn PA, Sharp A, Morrissey G, Denning DW. Activity of aminocandin (IP960; HMR3270) compared with amphotericin B, itraconazole, caspofungin and micafungin in neutropenic murine models of disseminated infection caused by itraconazole susceptible and resistant strains of *Aspergillus fumigatus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:146-51.
91. Pahl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Van der Hoven B, Spronk P, et al. Mycograb Invasive Candidiasis Study Group. 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.