



El papel de voriconazol en pacientes críticos con micosis invasoras

Francisco Álvarez Lerma

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España.

Resumen

Un estudio observacional de uso de voriconazol realizado en España ha identificado los motivos, características y formas de empleo de este antifúngico en pacientes críticos ingresados en UCI. Destaca su utilización en forma dirigida (63%), por vía endovenosa (75%), como tratamiento de rescate (41%) en una población de elevada gravedad (APACHE 21) y altas necesidades de recursos e intervenciones terapéuticas. La respuesta clínica ha sido satisfactoria en el 50% de los casos y los efectos adversos relacionados escasos (16%) no siendo necesaria su retirada en ningún caso. Las indicaciones clínicas incluyen el tratamiento empírico, dirigido y de rescate de infecciones producidas por *Aspergillus*, *Candida albicans* y la mayoría de especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Puede utilizarse en el tratamiento anticipado de pacientes con riesgo de candidiasis invasora. Para su elección debe evaluarse la función hepática, función renal (formulación i.v.) y el antecedente de empleo de azoles, aunque ninguno de ellas contraindica de forma absoluta la indicación de voriconazol en pacientes críticos.

Palabras clave

Voriconazol, Pacientes críticos, UCI, Micosis invasoras

Role of voriconazole in critically ill patients with invasive mycoses

Summary

This observational study of the use of voriconazole conducted in Spain has identified reasons, characteristics, and forms of use of voriconazole in critically ill patients admitted to the ICU. Voriconazole was used for directed treatment (63%), by the intravenous route (75%), as rescue treatment (41%) in severely ill patients (APACHE 21) with high need of resources and therapeutic interventions. Satisfactory clinical response was obtained in 50% of cases, related adverse events were scarce (16%), and withdrawal of voriconazole was not necessary. Clinical indications included empirical, etiologic, and rescue treatment of infections caused by *Aspergillus*, *Candida albicans* and most species different than *C. albicans*. Voriconazole can be used for preemptive therapy in patients at risk of invasive candidiasis. When selecting voriconazole, liver function, renal function (i.v. formulation) and history of azoles use should be considered, although none of these circumstances is an absolute contraindication for the prescription of voriconazole in critically ill patients.

Key words

Voriconazole, Critical ill patients, ICU, Invasive mycoses

La utilización de antifúngicos ha aumentado en la última década entre los pacientes ingresados en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Los motivos principales de su prescripción en estos servicios son la pre-

sencia de pacientes de extrema gravedad, con riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasoras así como al reconocimiento de nuevas situaciones clínicas (candidiasis multifocal) que han permitido el inicio anticipado de estos fármacos (*pre-emptive treatment*). Las investigaciones realizadas en torno a las infecciones fúngicas han sido numerosas en el campo de la microbiología, de la clínica y de la farmacología destacando en este último campo el desarrollo de nuevos fármacos con actividad antifúngica, uno de los cuales, voriconazol ha sido ampliamente utilizado en pacientes críticos ingresados en UCI.

Dirección para correspondencia:

Dr. Francisco Álvarez Lerma
Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario del Mar
Paseo Marítimo 25-20
09003 Barcelona, España
Tel.: (+34) 932483125
Fax: (+34) 932483254
E-mail: Falvarez@imas.imim.es

©2007 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

Infección fúngica invasora en pacientes críticos

La información sobre infecciones fúngicas en pacientes críticos en España se fundamenta en diferentes estudios epidemiológicos realizados por el Grupo de Trabajo

de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC). En todos ellos predominan las infecciones producidas por diferentes especies de *Candida*, seguido a mucha distancia por *Aspergillus* siendo mucho menos frecuentes las infecciones producidas por las especies de otros hongos filamentosos (*Fusarium*, *Zygomycetes*, *Scedosporium*) o *Cryptococcus*.

Los datos disponibles se expresan de forma diferente en función del método empleado para la obtención de la información y de las definiciones utilizadas para identificar las infecciones fúngicas:

- En el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial realizado en UCI (ENVIN-UCI) desde el año 1994 la presencia de hongos, entre las infecciones controladas en dicho estudio, oscila desde el 2,5-5,1% en neumonía relacionadas con ventilación mecánica (NVM), el 1,2-5,1% en las bacteriemias primarias y/o relacionadas con catéteres (BP-CV) y el 12,3-23,2% en la infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral (IU-SU). En dicho estudio, en el último periodo analizado, en el año 2006 [8], se identificaron 24 candidemias primarias (BP-CV) y 14 candidemias secundarias entre los 11.684 pacientes controlados (3,3 episodios por 1.000 pacientes ingresados en UCI). En 17 ocasiones (44,7%) fueron identificadas como especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Entre los hongos responsables de NVM se han identificado *C. albicans* en 31 casos, otras especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* en 13 ocasiones y diferentes especies de *Aspergillus* en otras 13.
- En un estudio multicéntrico de bacteriemias en UCI, realizado en la década de los 1990, la presencia de candidemia en pacientes ingresados en UCI fue de 1,9 episodios por 1.000 pacientes ingresados [19], coincidente con otro estudio que solo estudió episodios de candidemia en pacientes críticos (dos episodios por 1000 pacientes de UCI) [15].
- Un estudio de prevalencia de infección fúngica en UCI (EPIFUCI) identificó uno o más hongos entre las infecciones presentes en los pacientes ingresados en UCI en el día del estudio en el 7,7% de los pacientes [2]. En ese estudio las definiciones de las distintas infecciones no fueron consensuados y se incluyeron tanto infecciones de seguridad como aquellas probables o posibles.
- En un estudio de incidencia que incluyó a los pacientes ingresados en UCI durante más de siete días (EPCAN) se han identificado infecciones fúngicas probadas en un 5,9% de los pacientes [10].

Experiencias de voriconazol en pacientes críticos

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados realizados con voriconazol se han centrado en el estudio de infecciones fúngicas bien definidas, como esofagitis candidiasis [1], aspergilosis invasoras [4,9] o candidemias [11], en las que se ha demostrado la igualdad (esofagitis, candidemias) o la superioridad (aspergilosis invasora) de voriconazol con respecto a los fármacos de comparación. En el estudio de candidemias la mitad de los pacientes incluidos estaban ingresados en UCI pero no se

hizo ningún análisis de dicha población. En el estudio de aspergilosis aunque más del 80% de los pacientes presentaban invasión pulmonar no se especifica en el estudio cuántos de ellos estaban en insuficiencia respiratoria y precisaban de técnicas de soporte ventilatorio y/o tratamiento en UCI. Los estudios posteriores en los que se analiza la eficacia y tolerabilidad de voriconazol como tratamiento de rescate en infecciones fúngicas emergentes o refractarias [16,17] a otros tratamientos tampoco han señalado cuántos de estos pacientes estaban en situación crítica o precisaron de medidas de sustitución de órganos.

Experiencia española

En nuestro país se realizó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar los motivos de uso de voriconazol y su tolerabilidad en el tratamiento de infecciones fúngicas conocidas o sospechadas en pacientes críticos ingresados en UCI [3]. Se incluyeron 130 pacientes de 22 UCI cuyo análisis ha permitido identificar las características de la población susceptible de ser tratada con voriconazol. Se trata de enfermos en la edad media de la vida (57,1 años), con un elevado nivel de gravedad en el momento de ingresar en UCI (APACHE II medio, 20,9 puntos), con una patología de base clasificada como médica (69,2%) y cuyo motivo principal de ingreso en UCI fue una insuficiencia respiratoria aguda (53,8%). La mayoría de ellos (83,1%) estaban diagnosticados de una o más enfermedades crónicas (EPOC, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal) y/o de enfermedades asociadas con inmunosupresión como neoplasia hematológica (16,2%), neoplasia sólida (6,9%), neutropenia (18,5%), presencia de VIH (14,6%) y/o recibían tratamientos como corticoides (35,4%), quimioterapia (20,0%) o radioterapia (3,8%). La gravedad de estos pacientes se refleja en la necesidad de recursos utilizados durante su estancia en UCI. El 90% de ellos precisaron cuatro o más intervenciones invasoras o tratamientos complementarios destacando intubación endotraqueal (81,5%), ventilación mecánica invasiva o no invasiva (82,3%), catéter venoso central (93,1%), sonda uretral (92,3%), catéter en arterial pulmonar (13,1%), antibióticos (95,4%), corticoides (35,4%) o diálisis (16,9%). En la mayoría de casos la indicación del antifúngico se realizó de forma dirigida (63,1%) y se logró llegar a un diagnóstico etiológico certero en el 22,9% de los casos tratados de forma empírica. En el 40,8% de los casos voriconazol se administró después de la utilización de otros antifúngicos, destacando especialmente después de la utilización de fluconazol (44 casos). La vía de administración inicial preferente fue la endovenosa (75,4%) pero en 24 pacientes se cambió a vía oral durante el tratamiento. Las infecciones que motivaron la prescripción de voriconazol fueron clasificadas como probadas en el 38,5% de los casos y como probables en un 29,2%. Los hongos responsables de las mismas han sido *Aspergillus fumigatus* en 18 ocasiones, *C. albicans* en 17 episodios y otras especies del género *Candida* diferentes de *C. albicans* en 28 casos, siendo muy poco frecuente el tratamiento de otros hongos como *Scedosporium* (dos casos), *Fusarium* (dos casos) o *Trichosporon* (dos casos). Aunque el objetivo del estudio no era evaluar la respuesta clínica esta fue considerada satisfactoria en el 50% de los casos, evaluándose como fracaso clínico solo el 20% de los tratamientos, ya que un 30% de los mismos no fueron evaluables por diversos motivos. La mortalidad intra-UCI fue del 49,2% llegando la mortalidad hospitalaria global al 60%. Los factores relacionados de forma individual con mortalidad intra-UCI fueron la presencia de infección probada por *Aspergillus*, la localización de la infección en

pulmón como neumonía mientras que la erradicación de los microorganismos causales de la infección fue un factor protector. Este modelo identifica dos infecciones con resultados bien diferentes. Por un lado las aspergilosis pulmonares que precisan de ventilación mecánica, en las que la mortalidad es muy elevada y las candidemias relacionadas con catéter en las que la mortalidad es baja si se realiza un tratamiento adecuado y precoz. Finalmente voriconazol fue bien tolerado detectándose 21 efectos adversos posible o probablemente relacionados con el tratamiento antifúngico aunque en ningún caso obligó a la interrupción del mismo. Entre los efectos adversos relacionados destacó el aumento de las aminotransferasas séricas (ocho casos) y el aumento de la concentración de creatinina (cinco casos).

Voriconazol en pacientes con función renal alterada

Los estudios de farmacocinética realizados con voriconazol, administrado por vía oral, en grupos especiales de pacientes demuestran que no es necesario ajustar las dosis según el sexo, edad o función renal mientras que es necesario realizar ajustes dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en los que se recomienda reducir la dosis a la mitad y no emplearlo en casos de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) al no existir ni experiencias previas ni estudios específicos. Cuando se utiliza la formulación endovenosa, se incluye un excipiente, sulfobutiléter beta ciclodextrina de sodio (SBECD) que se acumula en presencia de alteración de la función renal (aclaramiento de la creatinina < 50 ml/min). En estos casos no se recomienda el uso de voriconazol a menos que una valoración del riesgo-beneficio, justifique el uso de voriconazol por vía endovenosa [6].

En el estudio multicéntrico español [3] se administró voriconazol por vía intravenosa en un subgrupo de 26 pacientes con insuficiencia renal y/o que utilizaban diferentes técnicas de depuración extrarrenal en el momento de la prescripción del antifúngico. El análisis retrospectivo de estos pacientes ha demostrado que la administración de voriconazol no se ha acompañado de un incremento de "daño renal" o de "daño hepático" ni ha aumentado la mortalidad con respecto al grupo de pacientes con función renal normal. Incluso algunos pacientes han mejorado sus valores iniciales de función renal durante la administración de voriconazol. Existen pocos datos sobre los niveles de SBECD en sangre cuando se administra voriconazol por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal y ninguno sobre su posible impacto clínico. En un reciente estudio [20] se ha analizado la evolución de la concentración de voriconazol y SBECD en cuatro pacientes tratados con voriconazol por vía intravenosa que precisaban de hemodiálisis por insuficiencia renal aguda. En tres de los cuatro pacientes se demostró un aumento de la concentración de ciclodextrina aunque no se estudió la presencia de efectos adversos clínicos o alteración de pruebas analíticas de función hepática. En el cuarto, la recuperación de la función renal se asoció con la retirada de la hemodiálisis y la normalización de niveles de SBECD. Existe pues un subgrupo de pacientes en el que se observa una clara mejoría de los parámetros de función renal, a pesar del tratamiento con voriconazol intravenoso y que corresponde a pacientes con insuficiencia renal aguda que responden al tratamiento médico instaurado, mejorando todos los parámetros clínicos, incluida la función renal. Esta observación realizada en torno a la administración de voriconazol intravenoso también se ha observado en pacientes críticos con insuficiencia renal tratados con anfotericina B complejo lipídico [21].

Indicaciones de voriconazol en pacientes críticos. Conclusiones y expectativas

Voriconazol ha sido aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos para el tratamiento de aspergilosis invasiva, candidemia en pacientes no neutropénicos, infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *Candida krusei*) resistentes a fluconazol y tratamiento de infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium* [6]. En el paciente crítico puede utilizarse en dichas indicaciones en tratamiento empírico y dirigido. De igual manera se ha utilizado en el tratamiento de rescate (mala evolución, intolerancia, efectos adversos) de infecciones fúngicas tratadas con otros antifúngicos [16,17]. En los últimos años se ha utilizado como tratamiento anticipado en pacientes con alto riesgo de infecciones invasoras colonizadas por especies de *Candida* sensibles a voriconazol.

En el tratamiento de las aspergilosis invasivas es de elección primaria dado que es el único antifúngico que ha demostrado superioridad clínica y mayor supervivencia de los pacientes respecto a su comparador (anfotericina B desoxicolato) [9]. Incluso en los casos de insuficiencia renal o hepatopatía moderada debería utilizarse inicialmente hasta demostrar un empeoramiento de la función renal o hepática. Su administración combinada con equinocandinas ha demostrado aumentar su efectividad en estudios de cohortes [13] por lo que, a pesar de la no existencia de un estudio aleatorizado, actualmente se recomienda su empleo dada la mala evolución de dichos pacientes tratados con monoterapia (sea cual sea el antifúngico administrado), en especial en aquellos con insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica [7].

En el tratamiento de la candidemia o candidiasis invasivas su efectividad es de equivalencia con respecto a los comparadores, por lo que para su prescripción debe tenerse en cuenta las condiciones de los pacientes [11]. La existencia de hepatopatía grave limita su administración pero en situaciones de menor gravedad puede ser una opción terapéutica hasta demostrar un empeoramiento de la función hepática. En pacientes con alteración de la función renal moderada o grave puede administrarse por vía oral sin problemas. Cuando se elige la vía endovenosa, puede administrarse durante los primeros días sin riesgo de toxicidad habiéndose demostrado que hasta la cuarta parte de los pacientes con alteración inicial de la función renal (aguda) y tratamiento con voriconazol mejoran o normalizan dicha función durante el tratamiento con la presentación endovenosa. La utilización previa de otros azoles, en especial fluconazol, no es una contraindicación para el empleo de voriconazol. El riesgo de resistencias cruzadas, aunque existe, es muy bajo, y en la mayoría de estudios in vitro que han analizado este aspecto, el porcentaje de cepas con resistencia simultáneo a fluconazol y voriconazol es escaso [14,18]. Así mismo existe una amplia experiencia de utilización de voriconazol como tratamiento de rescate en infecciones fúngicas probadas en las que otros antifúngicos han fracasado siendo el motivo más frecuente de ello el empleo de fluconazol [3,5,16,17]. Finalmente, hasta una cuarta parte de los pacientes que reciben voriconazol por vía intravenosa cambian a vía oral durante el tratamiento con dicho fármaco. La biodisponibilidad de voriconazol es excelente por lo que su administración puede continuarse sin problemas durante largos periodos de tiempo disminuyendo el riesgo de la manipulación de catéteres.

En el tratamiento anticipado no existen evidencias terapéuticas. Mientras que en pacientes hematológicos se ha descrito un subgrupo de pacientes que puede beneficiarse

de un tratamiento anticipado, en los pacientes críticos ingresados en UCI se han propuesto varias escalas para identificar los pacientes con riesgo de desarrollar una candidiasis invasora o candidemia [7,12]. Una de ellas, el "Candida Score", identifica un subgrupo de pacientes críticos en los que el riesgo de candidiasis probada es elevado [12]. La hipótesis del tratamiento anticipado es que existe un subgrupo de pacientes críticos en lo que la administración precoz de antifúngicos puede evitar el desarrollo de la infección fúngica y mejorar su pronóstico. Recientemente ha finalizado el reclutamiento de pacientes en el estudio de validación de dicha estrategia (CAVA estu-

dio) cuyos resultados están pendientes de publicación. La elección de voriconazol en los tratamientos anticipados depende de las características de las especies de *Candida* que colonicen los pacientes. La presencia de especies de *Candida* resistentes a fluconazol y sensibles a voriconazol obligaría a su utilización. En ausencia de datos microbiológicos (muestras en estudio) puede iniciarse el tratamiento con voriconazol y desescalar o ajustar a fluconazol cuando se conozcan los datos de sensibilidad. Para validar estas recomendaciones sería necesario realizar un estudio bien diseñado que permitiera evaluar las ventajas e inconvenientes de esta estrategia terapéutica.

Bibliografía

- Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, Hodges M, Troke P, Romero AJ and the Esophageal Candidiasis Study Group. A randomized, double-blind, double dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1447-1454.
- Alvarez-Lerma F, Palomar M, León C, Olechea P, Cerdá E, Bermejo B y Grupo de estudio de infección fúngica. Colonización y/o infección por hongos en Unidades de Cuidados Intensivos. (EPIFUCI). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 161-166.
- Álvarez-Lerma F, Nicolás-Arfelis JM, Rodríguez-Borregán JC, Díaz-Regañón J, Sa-Borges M, García-López F, Allepuz-Palau A. Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. *J Chemother* 2005; 17: 417-427.
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-571.
- Díaz Pedroche C, Cisneros JM, Lumbreras C, Aguado JM y Grupo Clínico Español de Estudio de Voriconazol. Tratamiento con voriconazol de las infecciones fúngicas invasoras. Evaluación de la experiencia del uso compasivo de voriconazol en España. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18: 149-158.
- Ficha técnica de Voriconazol.
- Garnacho Montero J, León Gil C, Almirante Gragera B, Álvarez Lerma F, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Grau Cerrato S, Martín Mazuelos E, Mensa Pueyo J, Nolla Salas J, Olaechea P, Ortiz Leyba C, Prieto Prieto J, Rodríguez AH, Sánchez García M. Recomendaciones terapéuticas en el paciente crítico no neutropénico. Conferencia de Consenso. Conclusiones. *Med Intensiva* 2005; 3 (Supl 1): 43-52.
- Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Informe del 2006.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WW, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schiama HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy on invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 8: 408-415.
- Jorda R and EPCAN Group Project. An epidemiological study of fungal infections in ICU. A Spanish multicenter study. *Intensive Care Med* 1999; 25 (Supl. 1): 171 (Abstract 666).
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schiama HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366: 1435-1442.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, and EPCAN study Group. A bedside scoring ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-737.
- Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802.
- Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida* isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 253-256.
- Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, Torres-Rodríguez JM. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med* 1997; 23: 23-30.
- Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 651-655.
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schiama HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-1131.
- Swinne D, Watelle M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against non *Candida albicans* yeast isolates. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 24-28.
- Valles J, León C, Álvarez Lerma F, and Spanish Collaborative Group for Infections in ICUs. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-395.
- Von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol* 2006; 6: 6. <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/6/6>.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, Silber JL, DiNubile MJ, Reboli A, Bow E, Lister J, Anaissie EJ. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 236-237.