

Anfotericina B

- P3 Dra. Bettiana Benavidez
- P2 Dra. Carmen Saavedra

Coordinado por: Prof. Adjunto Dr. Martin López

Montevideo -Setiembre- 2020

Antifúngicos y Estructura del Hongo

Cualquier sustancia capaz de producir una alteración de las estructuras de una célula fúngica causando la **inhibición del desarrollo**, alterando su **viabilidad o capacidad de supervivencia**, **directa o indirectamente**, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped.

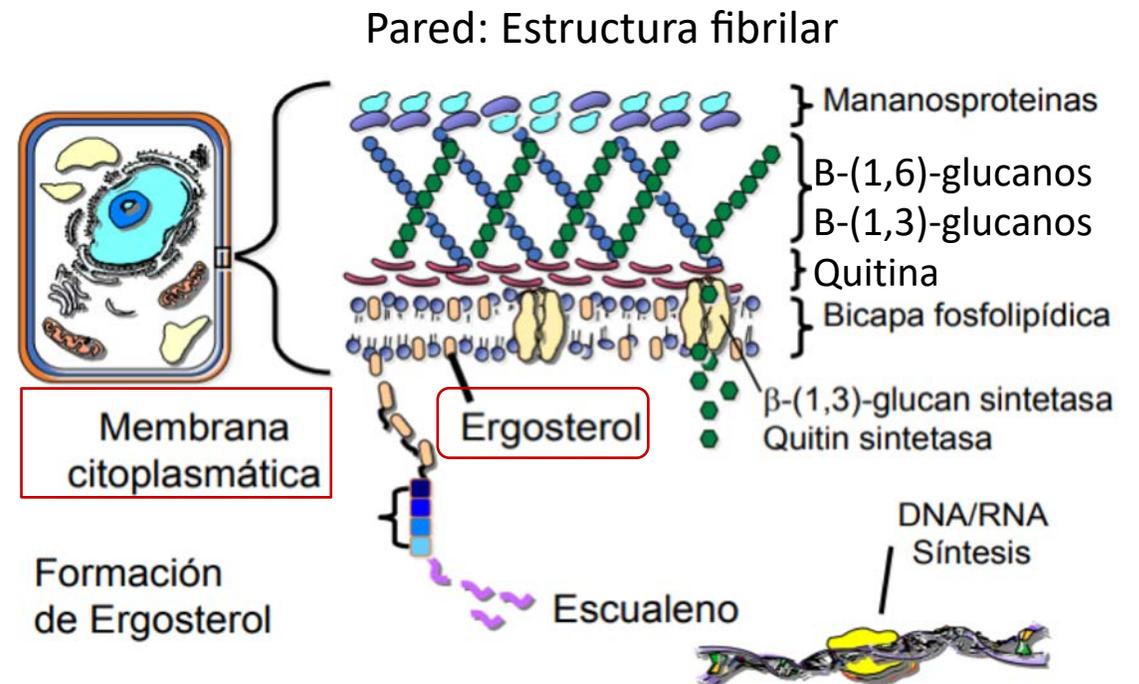
✓ Pared celular

✓ Membrana plasmática:

- Fosfolípidos
- Proteínas
- Ergosterol

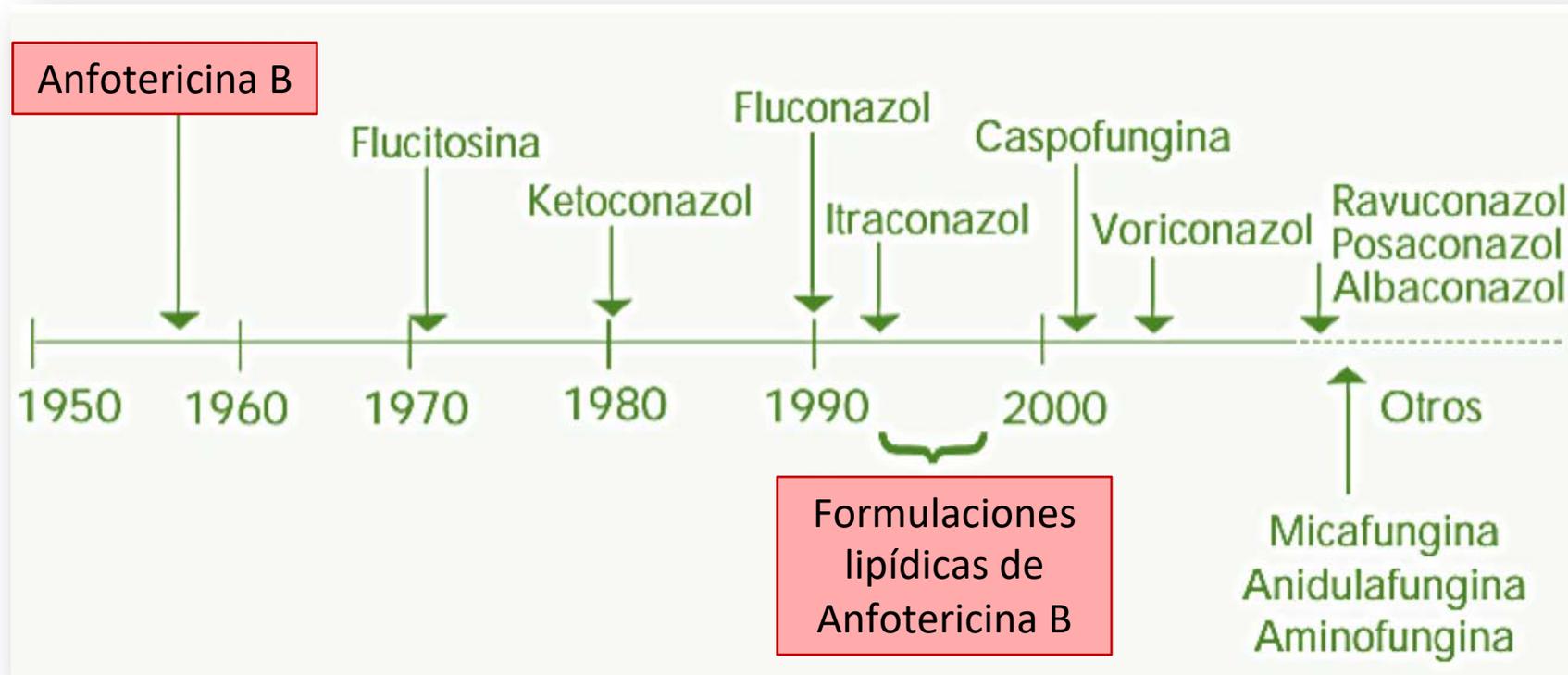
✓ Núcleo

- **Polienos (anfotericina B)**
- Azoles (fluconazol, voriconazol)
- Alilaminas (terbinafina)



Evolución de los antifúngicos

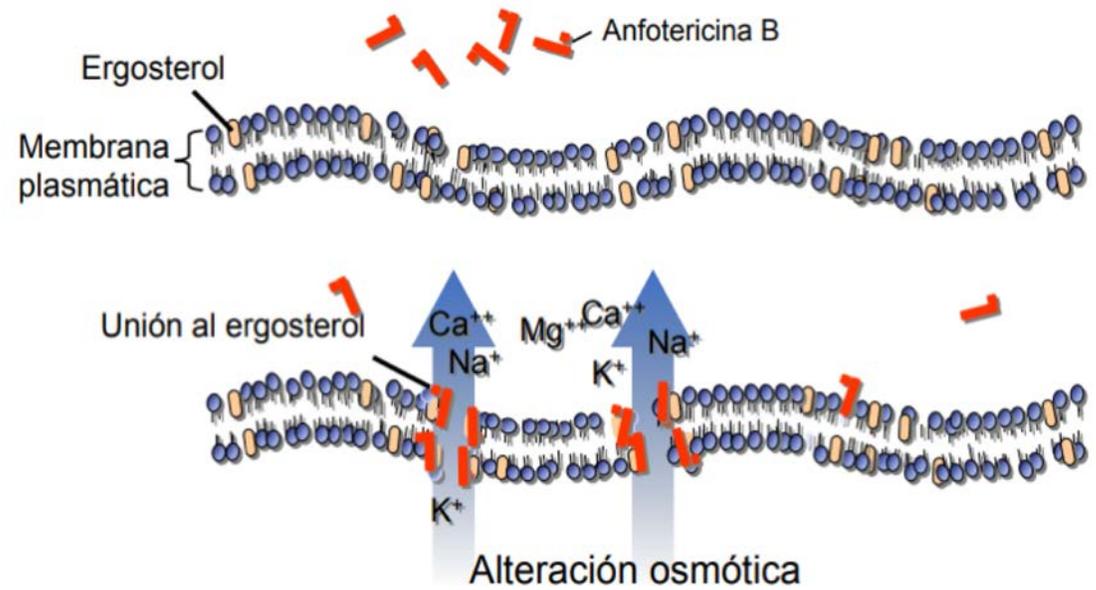
- Desde el siglo XX no se ha dejado de diseñar nuevas moléculas para combatir a las infecciones fúngicas invasivas.



1.- Importancia del tema e introducción

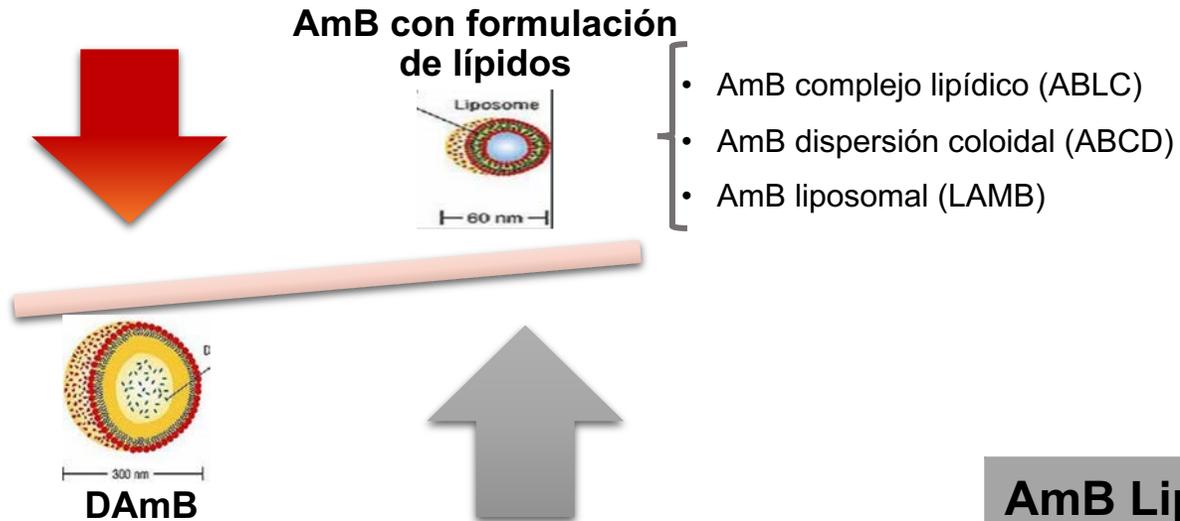
- Aumento notorio de la incidencia de infección fúngica invasiva (IFI), atribuido al incremento de personas de riesgo, como los pacientes con VIH, receptores de TOS, enfermedades autoinmunes e ingresos en UCI.
- La utilización de quimioterapias más agresivas, corticosteroides y otros inmunosupresores de forma más frecuente, así como el desarrollo y uso de antimicrobianos de amplio espectro, también han llevado a una mayor incidencia de IFI.
- La Anfotericina B continúa siendo uno de los fármacos de referencia para el tratamiento de la IFI, principalmente por su amplio espectro y poca resistencia fúngica.

2.- Clasificación y mecanismo de acción

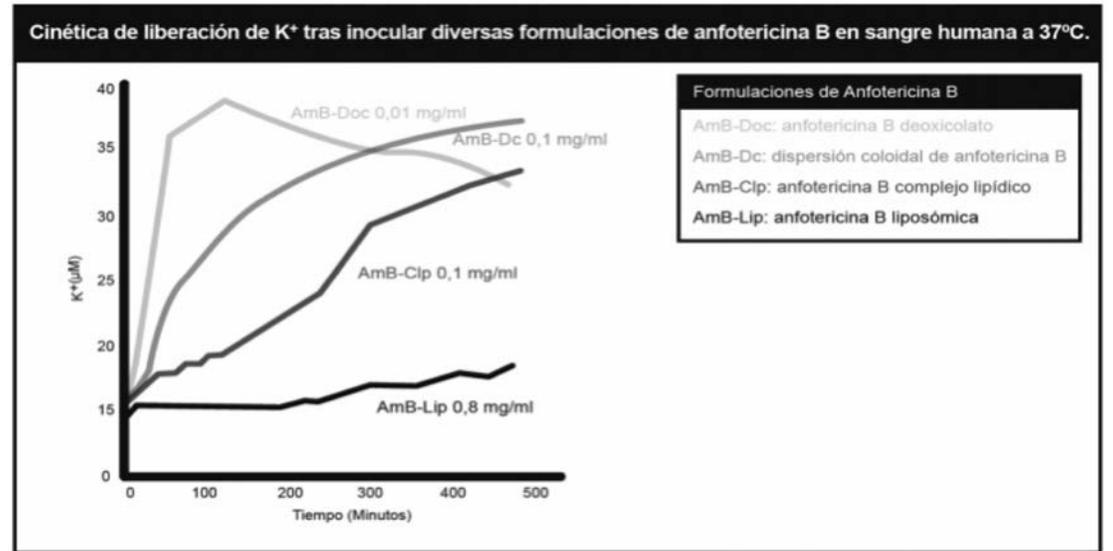


- 1) **Formación de canales**, alteran la permeabilidad.
 - 2) **Secuestro del ergosterol**, alterando la estabilidad de la membrana plasmática fúngica.
- Causando:
- Fuga de iones monovalentes (K^+ , Na^+ , H^+ , Cl^-)
 - Fuga de macromoléculas de células fúngicas
 - Otros mecanismos:
 - Vía oxidativa
 - Efecto inmunomodulador

2.1 Estructura y mecanismo de acción de formulaciones lipídicas



El propósito de desarrollar formulaciones lipídicas ha sido lograr un compuesto con la más baja toxicidad y con una eficacia similar comparada con la del compuesto anfotericina B formulación convencional



Toxicidad intrínseca expresada como liberación de K⁺.

AmB Liposomal

Unilamellar 55 -75 nm.

3 componentes:

- Fosfatidil-colina
- Diestearoil-fosfatidilglicerol
- Colesterol (da estabilidad a la molécula)
- Mayor resistencia a la temp 55°C

AmB Complejo lipídico

Estructura multilamellar, aplanadas, en forma de cinta. 1.600 – 11.000 nm.

2 componentes

- L- α -dimiristoil-fosfatilil-colina : (estabilidad, sensible a temp
- L- α -dimiristoil- fosfatidil-glicerol

3.- Farmacodinamia

AmB Deoxicolato

- Producto natural originado de *Streptomyces nodosus*.
- Posee un dominio hidrofóbico y otro hidrofílico (anfipática).
- Requiere formar un complejo con otro agente desoxicolato sódico.
- Baja solubilidad en agua y biodisponibilidad oral.
- Actúa por mecanismo de concentración dependiente.
- Fungicida, fungistático, dosis dependiente.

3.- Farmacodinamia

Formulas Lipídicas:

AmB Liposomal

- El liposoma actúa como transportador, impidiendo su liberación hasta que entre en contacto con la célula fúngica.
- Aumenta la biodisponibilidad en los sitios de infección y disminuye en los tejidos sanos.
- Mejora el índice terapéutico.
- Disminuye la toxicidad.

AmB complejo Lipídico

- Actúa por mecanismo de concentración dependiente.
- La bicapa lipídica afecta sustancialmente las propiedades de la AmB-CL
- Se incrementa la circulación y la biodistribución y aumenta los niveles de la droga en el sitio de infección con disminución en los tejidos sanos.

AmB-Coloidal

- limitación de dosis, infusión- toxicidades relacionadas las dosis administradas no deben exceder de 3-4 mg/kg/día.

4.- Farmacocinética

	Dosis (mg/kg)	C _{máx} (mg/L)	V _{ss} (l/kg)	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/ml)
AmB-Doc	0,6	1,1	5,1	17
AmB-Lip	1	12,2	0,14	211
	2,5	31,4	0,16	419
	5	83	0,1	523
AmB-Clp	1,2	2,2	20	6,7
	2,5	2,4	23	6,8
	5	1,7	---	9,5

La **Anfotericina B Liposomal**, Alcanza concentraciones plasmáticas más elevadas que otras formulaciones. (**C_{máx}**). Mayor tiempo de exposición (**AUC 0-24**), menor volumen de distribución (**V_{ss}**) y mayor biodisponibilidad que las otras formulaciones.

Parámetro	AmB-Lip 2 mg/kg	AmB-Doc 0,6 mg/kg	P
C _{max} (mg/L)	22,9 ± 10	1,43 ± 0,2	< 0,01
V _{ss} (ml/kg)	774 ± 550	1807 ± 239	< 0,05
Cl _r (ml/h kg)	0,495 ± 0,25	4,1 ± 0,68	< 0,01
F orina	0,0533 ± 0,006	0,32 ± 0,06	< 0,01
F heces	0,047 ± 0,04	0,43 ± 0,11	< 0,01

Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular con eliminación renal significativas.
Menor interacción con células de los túbulos distales = menor nefrotoxicidad.

5.- Indicaciones terapéuticas

1.- Infecciones fúngicas sistémicas e invasivas que comprometen la vida.

2.- Micosis invasiva en pacientes neutropénicos.

3.- Meningitis por *C. neoformans* en pacientes con VIH.

4.- Leishmaniasis visceral

5. Aspergilosis, candidiasis y criptococosis refractarias a d-AmB o en pacientes que tienen alteración de la función renal.

6.- Otras indicaciones de LAmB:

- Profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas en trasplantados de médula ósea.
- Meningoencefalitis producida por *Naegleria fowleri*.
- Profilaxis de Aspergilosis en inmunocomprometidos, nebulizado.

d-AmB no se recomienda ya como tratamiento de primera línea en infecciones fúngicas, debido a la elevada toxicidad de la formulación y a la existencia de las formas lipídicas que tienen menores efectos adversos.

6.- Espectro de acción

Tabla 1. Espectro antimicótico de anfotericina B		
Adecuada susceptibilidad	Susceptibilidad disminuida	Resistencia
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida lusitanae</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Fusarium spp.</i>	<i>Scedosporium prolificans</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Scedosporium apiospermum</i>	<i>Candida auris</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Absidia corymbifera</i>	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Apophysomyces elegans</i>	
<i>Aspergillus niger</i>	<i>Basidiobolus ranarum</i>	
<i>Coccidioides spp.</i>	<i>Conidiobolus coronatus</i>	
<i>Blastomyces spp.</i>	<i>Conidiobolus incongruus</i>	
<i>Histoplasma spp.</i>	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	
	<i>Cokeromyces recurvatus</i>	
	<i>Mucor indicus</i>	
	<i>Rhizomucor pusillus</i>	
	<i>Rhizopus pryzae</i>	
	<i>Saksenada vasiformis</i>	
	<i>Syncephalastrum racemosum</i>	

Agentes antimicóticos para la prevención de infecciones micóticas en pacientes no neutropénicos en estado crítico

Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Agentes antimicóticos para la prevención de infecciones micóticas en pacientes no neutropénicos en estado crítico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.

filático de cualquier agente o régimen antimicótico con placebo, ningún antimicótico u otro agente o régimen antimicótico en pacientes adultos no neutropénicos en estado crítico.

RECOPIACION Y ANALISIS DE DATOS

Journal of Critical Care (2011) 26, 225.e1–225.e10



Journal of
Critical Care

The value of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections^{1,2}

Michael Klepser PharmD, FCCP*

Ferris State University, Kalamazoo, MI 49008, USA



mycoses

Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases

Original article

Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study

A. F. Schmalreck,¹ B. Willinger,² G. Haase,³ G. Blum,⁴ C. Lass-Flörl,⁴ W. Fegeler⁵ and K. Becker⁵ for the Antifungal Susceptibility Testing (AFST) Study Group*

¹Mikrobiologische Beratung und Service, München, Germany, ²Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, University Vienna, Austria, ³Institute of Medical Microbiology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany, ⁴Section Hygiene and Medical Microbiology, Medical University, Innsbruck, Austria and ⁵Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Germany

7.- Interacciones

MEDICAMENTOS NEFROTOXICOS:



Aumenta el potencial de toxicidad

CORTICOIDES, CORTICOTROPINA
DIURETICOS



Puede potenciar la hipopotasemia

GLUCOSIDOS DIGITALICOS



La hipopotasemia inducida puede potenciar la toxicidad digitálica

MIORELAJANTES



La hipopotasemia puede potenciar la toxicidad curariforme

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS



Riesgo de toxicidad renal
Broncoespasmo
Hipotensión

<https://doi.org/10.1007/s40265-016-0538-7>

8.- Administración

Protocolo de administración de anfotericina.

Hospital de Clínicas, 2019.

En Uruguay existen 2 tipos de anfotericina:

1. Anfotericina B desoxicolato (todas las presentaciones disponibles
Anfotericin B® y Anfotericina Richet®- son frascos conteniendo 50 mg)
2. Anfotericina B liposomal (todas las presentaciones disponibles
Ambisome® y Ambilip®- son frascos conteniendo 50 mg)

Primera actualización: 25 de noviembre 2019



- La pauta posológica puede variar en función de la infección para la que se indique.
- Existen situaciones clínicas específicas o por microorganismos particulares que pueden llegar a requerir dosis mayores.
- Tener en cuenta con la L-AmB, que cada vial contiene aprox. 900 mg de sacarosa.

Anfotericina desoxicolato

Dosis inicial: 0.25 mg/Kg - 0,5 mg/kg

Dosis diaria final de 0,5 a 1 mg/Kg.

No debe excederse una dosis total diaria de 1,5 mg/Kg.

Se debe administrar por infusión intravenosa lenta, durante un período de 2 a 6 horas.

Anfotericina liposomal

Dosis diaria objetivo: 3 mg/kg.

En infecciones micóticas extremadamente graves se puede utilizar dosis de hasta 5 mg/kg/día.

Se debe administrar por perfusión intravenosa durante un periodo de 120 minutos.

- **Insuficiencia hepática:** no existen datos disponibles sobre ajuste de dosis para ninguno de los tipos de anfotericina.
- **Insuficiencia renal:** ambas presentaciones requieren monitorización de la función renal e ionograma de manera periódica (cada 48-72 horas).
- **Embarazo:** Existen estudios de mujeres embarazadas tratadas con LAmB, sin efectos claros sobre el feto. Números de casos insuficientes para concluir. Categoría B. Su uso se restringe a la evaluación riesgo beneficio.

Para anfotericina B desoxicolato: Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

- Clearance de creatinina mayor a 10 ml/min: no es necesario
- Clearance de creatinina menor de 10 ml/min: puede espaciar el intervalo interdosis hasta 36 hrs.
- Hemodiálisis: no es necesario.

Para anfotericina B liposomal: No es necesario el ajuste de dosis o de frecuencia de administración.

En pacientes en hemodiálisis la dosis es la habitual (los días que se hemodializa administrar luego de la misma). Es pobremente dializada por lo que no necesita ajuste de la dosis. No obstante se recomienda mantener una adecuada hidratación de los pacientes y evitar fármacos nefrotóxicos.

Profilaxis previo a la administración de cualquier tipo de anfotericina B:

- 1.- Hidratar con SF 500 ml IV pre y post infusión.
 - Si hay sobrecarga hídrica o plan de sueros dar SF 250 ml IV sólo pre infusión.
 - Si hay hipercloremia usar otra solución.
- 2.- Premedicar 30 a 60 minutos antes del inicio de la infusión con:
 - Clorfeniramina maleato 0,1 mg/kg/dosis iv
 - Paracetamol 15 mg/kg/dosis vo (u otro AINE si no hay alergia)
 - En pacientes con reacciones previas administrar también hidrocortisona 1-5 mg/kg/dosis iv.
- 3.- Lavar vía periférica con suero glucosado al 5 % luego de administrar la medicación previa.
 - Informar al paciente y/o familiar de posibles efectos adversos.

9.- Efectos adversos

9.1 Locales relacionados con la infusión



Tríada clásica: Los primeros min. de la infusión

- dolor / molestias en el pecho,
- dolor en el costado / abdominal,
- disnea.



L-AmB

La reacción no es un fenómeno dependiente de la dosis.
la reacción a la infusión puede ser al liposoma en lugar del fármaco activo.

- Fiebre
- Rigidez
- Escalofríos
- Opresión o dolor torácico
- Disnea
- Broncoespasmo
- Rubefacción
- Taquicardia
- Hipotensión
- Dolor músculo esquelético

Remiten rápidamente al suspender el fármaco
Pueden no ocurrir en cada dosis o al disminuir la velocidad de perfusión mayor a 2 hrs.
Se puede prevenir con el uso de premedicación

Si las reacciones son graves puede ser necesario su interrupción

9.2 Nefrotoxicidad

- Incremento de la creatinina de 0,4 mg/dl,
- Incremento de la creatinina al doble de su valor basal,
- Incremento al doble del valor basal y que supera los 1,2 mg/dl y un aumento de más del 20% de la depuración de creatinina.

- El compromiso renal es glomerular y tubular.
 - **Afección glomerular** : aumento de la concentración plasmática de urea y creatinina.
 - **Afección tubular**: acidosis tubular distal, ↓ K, ↓ Mg y menor concentración de la orina.
- Debido a la tubulopatía, existe pérdida urinaria de potasio, magnesio y bicarbonato. Asimismo, hay menor producción de eritropoyetina.
- Más del 25% de los pacientes que la reciben pueden sufrir hipokalemia e hipomagnesemia.

[Intervention Review]

Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function

Objetivos

Evaluar los efectos del DAmB versus la LAmB sobre la función renal.

Resultados principales

Se incluyeron 12 estudios (2298 participantes). 10 fueron meta-analizados (2172 participantes).

Se encontró que la anfotericina B liposómica era significativamente más segura que la anfotericina B convencional en términos de aumento de la creatinina sérica (RR 0,49; IC del 95%: 0,40 a 0,59).

Hubo una **disminución significativa en todas las reacciones relacionadas con la perfusión en el grupo liposomal** en comparación con el grupo convencional: **fiebre** (4 estudios, 1092 participantes): RR 0,39, IC del 95%: 0,28 a 0,55; $I^2 = 32\%$); **escalofríos y / o rigurosidad** (5 estudios, 1081 participantes): RR 0,27, IC 95% 0,15 a 0,48; $I^2 = 75\%$); **fiebre y / o rigor** (2 estudios, 720 participantes): RR 0,68, IC del 95%: 0,52 a 0,90; $I^2 = 58\%$); **náuseas** (6 estudios, 1187 participantes): RR 0,50, IC del 95%: 0,35 a 0,72; $Yo^2 = 0\%$); y **vómitos** (3 estudios, 1019 participantes): RR 0,51, IC del 95%: 0,27 a 0,95; $I^2 = 61\%$).

Conclusiones

La evidencia actual sugiere que la LAmB es menos nefrotóxica que la DAmB (cuando el efecto sobre la función renal se mide como un aumento en el nivel de creatinina sérica igual o mayor a dos veces desde el nivel basal).

También hubo menos reacciones relacionadas con la perfusión asociadas con la formulación liposomal.

9.3 Monitorización de efectos adversos

Protocolo de administración
de anfotericina.

Hospital de Clínicas, 2019.

- Las reacciones agudas por infusión suelen ocurrir en los primeros 5 min. hasta 3 hrs. luego del inicio.
- Más común en las primeras dosis, generalmente disminuye con las subsiguientes.
- Valorar nefrotoxicidad, mielotoxicidad, disionias (potasemia, magnesemia, calcemia) y hepatotoxicidad.
- Monitorizar por posible anafilaxia u otras reacciones relacionadas con la infusión cada 30 minutos:
 - Estado de conciencia (excitación, depresión)
 - presión arterial, frecuencia cardíaca
 - frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, disnea
 - fiebre, chuco, mialgias, náuseas
- Detener infusión si ocurre algún evento adverso.
- Registrar en caso de observar reacciones adversas durante la infusión.
- Notificar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública.



Protocolo de administración de anfotericina.

Hospital de Clínicas, 2019.

- Ambas presentaciones deben mantenerse refrigeradas (entre 2 y 8°C).
- Ambas necesitan protección contra la luz durante el almacenamiento, reconstitución y dilución ya que son pasibles de degradación fotolítica.
- Dado que con cualquiera de las presentaciones pueden ocurrir reacciones anafilácticas u otras reacciones relacionadas con la infusión y en general están relacionadas con la velocidad de la misma, es necesario la monitorización de signos vitales de forma estrecha.
- En caso de que ocurra un evento adverso se debe detener la infusión.
- No administrar concomitantemente con hemoderivados.



10.- INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN, DILUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE ANFOTERICINA B

RECORDAR REALIZAR LOS SIGUIENTES PASOS CON TÉCNICA ASÉPTICA

Anfotericina B Deoxicolato

RECONSTITUCIÓN

Reconstituir el contenido del vial de 50 mg, añadiendo 10 mL de agua para inyección, para obtener una concentración de 5 mg/mL. Reconstituida es estable por 24 horas a temperatura ambiente (25 °C) o por 7 días refrigeradas (entre 2 y 8 °C). Agitar suavemente hasta no observar sedimento. Proteger de la luz.

DILUCIÓN

Diluir en suero glucosado al 5% (en otros precipita).

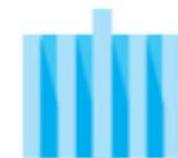
Concentración final recomendada para infusión: 0.1 mg /mL para evitar precipitación (50 mg en 500 ml o 25 mg en 250 ml). Idealmente infundir inmediatamente luego de su dilución. Una vez lograda la dilución, realizar una dosis prueba, con 20 ml /hora en BIC durante 15 minutos y observar al paciente por 30 minutos. Proteger de la luz.

INFUSIÓN

Infundir durante 2 a 6 horas (en 6 horas para una dilución de 50 mg en 500 ml la velocidad de infusión es 83 ml/hora) Idealmente pasar por vía venosa lenta exclusiva. De lo contrario lavar vía con suero glucosado al 5%. No administrar otra medicación en forma concomitante. Proteger de la luz.

Protocolo de administración
de anfotericina.

Hospital de Clínicas, 2019.



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

PROA



11.- INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN, DILUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE ANFOTERICINA B

RECORDAR REALIZAR LOS SIGUIENTES PASOS CON TÉCNICA ASÉPTICA

Anfotericina B Liposomal

RECONSTITUCIÓN

El contenido del vial de 50 mg en 12 mL de agua esteril para inyección, para obtener una solución con una concentración aproximada de 4 mg/mL. Una vez reconstituida se puede conservar en heladera (2 y 8°C) hasta 24 horas.

Agitar durante 30 segundos. El volumen del concentrado reconstituido calculado para preparar la dosis se debe pasar por un filtro de 5 micras (proporcionado por el fabricante) Inspeccione visualmente el frasco para detectar partículas de material no diluido y continúe agitando hasta dispersión total. Proteger de la luz. NO utilizar si hay evidencia de precipitación de partículas. La solución resultante debe ser de color amarillento traslúcido. Proteger de la luz.

DILUCIÓN Y FILTRACIÓN

Calcule la cantidad de anfotericina reconstituida que debe diluirse de acuerdo con la dosis indicada. Retire el volumen calculado de anfotericina con una jeringa estéril. Agregue los filtros de 5 micras a las jeringas estériles. A través de estos filtros, infunda la preparación de anfotericina al suero glucosado para obtener la solución a infundir.

La concentración final recomendada es de 0,2 a 2 mg/ml. La infusión debe ser administrada dentro de las siguientes 6 horas de diluido. Idealmente infundir inmediatamente luego de su dilución. Proteger de la luz.

INFUSIÓN

Infundir durante 120 minutos utilizando un dispositivo de infusión controlada. Si es bien tolerada, el tiempo de administración se puede reducir a 60 minutos. De lo contrario, se puede aumentar el tiempo de infusión (4 a 6 horas) Idealmente pasar por vía venosa lenta exclusiva, de lo contrario lavar vía con suero glucosado al 5%. No administrar otra medicación en forma concomitante. Proteger de la luz.

Protocolo de administración
de anfotericina.

Hospital de Clínicas, 2019.



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

PROA



10.- Otras vías de administración: Inhalada

Evidencia suficiente para la profilaxis de aspergilosis invasiva en trasplante de órgano-sólidos (principalmente pulmonar) y evidencia creciente en hemato-oncológicos.

Inhaled Amphotericin B as Aspergillosis Prophylaxis in Hematologic Disease: An Update

Madison J Duckwall¹, Mark A Gales^{1,2,3} and Barry J Gales^{1,2,3}

¹Department of Pharmacy, INTEGRIS Baptist Medical Center, Oklahoma City, OK, USA. ²College of Pharmacy, Southwestern Oklahoma State University, Weatherford, OK, USA. ³Great Plains Family Medicine Residency, Oklahoma City, OK, USA.

Microbiology Insights
Volume 12: 1-7
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1178636119869937



International Journal of Infectious Diseases xxx (2014) e1–e7

Contents lists available at ScienceDirect



International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis

Di Xia^a, Wen-Kui Sun^b, Ming-Ming Tan^a, Ming Zhang^a, Yuan Ding^a, Zhi-Cheng Liu^c, Xin Su^b, Yi Shi^{b,*}

^aNanjing University Medical School, Nanjing, People's Republic of China
^bDepartment of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Nanjing, People's Republic of China
^cSouthern Medical University, Guangdong, People's Republic of China

TRANSPLANTATION INFECTION

Nebulized Liposomal Amphotericin B Prophylaxis for *Aspergillus* Infection in Lung Transplantation: Pharmacokinetics and Safety

Victor Monforte, MD,^{a,e} Piedad Ussetti, MD,^b Rosa López, MD,^c Joan Gavalda, MD,^d Carles Bravo, MD,^{a,e} Alicia de Pablo, MD,^b Leonor Pou, MD,^c Albert Pahissa, MD,^d Ferran Morell, MD,^{a,e} and Antonio Román, MD^{a,e}



The Journal of
Heart and Lung
Transplantation
<http://www.jhltonline.org>

Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation

Victor Monforte, MD,^{a,f} Piedad Ussetti, MD,^b Joan Gavalda, MD,^c Carles Bravo, MD,^{a,f} Rosalia Laporta, MD,^b Oscar Len, MD,^c Cristina López García-Gallo, MD,^b Lluís Tenorio, MD,^d Joan Solé, MD,^e and Antonio Román, MD^{a,f}

Duckwall, M. J., Gales, M. A., & Gales, B. J. (2019). Inhaled Amphotericin B as Aspergillosis Prophylaxis in Hematologic Disease: An Update. *Microbiology insights*, 12, 1178636119869937.

Xia D, et al. Anfotericina B en aerosol como profilaxis para la aspergilosis pulmonar invasiva: un metanálisis. *Int J Infect Dis*. Enero de 2015; 30: 78-84.

Monforte V, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29: 523--30.

Monforte V, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28: 170--5



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.