

Papel de la anidulafungina en el paciente con trasplante de órgano sólido

José M. Aguado^a y Josefina Ayats^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

La incidencia de infección fúngica invasora (IFI) en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) es variable según el tipo de trasplante. Una gran mayoría de estas infecciones son debidas a *Candida* spp. y menos frecuentemente a *Aspergillus* spp o a otros hongos, como *Cryptococcus* spp. En la actualidad, la mortalidad general por IFI en pacientes con TOS oscila entre el 25 y el 80% y la mitad de estas muertes están directamente relacionadas con la infección fúngica. Hay factores de riesgo bien caracterizados que favorecen el desarrollo de IFI en estos pacientes y que nos permiten dirigir la profilaxis antifúngica a los pacientes de mayor riesgo.

Las candinas son una nueva familia de fármacos antifúngicos potencialmente útiles tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la IFI en el paciente con TOS. La anidulafungina tiene mejor espectro de acción y menor toxicidad que la caspofungina. Anidulafungina tiene buena actividad antifúngica in vitro contra *Candida* y *Aspergillus* spp. Uno de los aspectos más interesantes de anidulafungina, con respecto al paciente con TOS, es que no es metabolizada ni eliminada por el riñón, de forma que no exige ajustes de la dosis en estos pacientes en quienes son frecuentes las alteraciones de la función renal. Por otro lado, tampoco se metaboliza en el hígado, por lo que no hay interferencias con otros fármacos metabolizados en ese órgano ni se requiere modificaciones de la dosis en hepatopatías graves ni con el uso de inmunosupresores, como prednisona, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato mofetilo o sirolimus. Aunque la experiencia es todavía muy limitada, estos datos apuntan a que la anidulafungina será de gran ayuda en el manejo clínico de pacientes con TOS.

Palabras clave: Anidulafungina. Trasplante de órgano sólido. Infección fúngica. *Aspergillus*. *Candida*.

Role of anidulafungin in solid organ transplant recipients

The incidence of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients varies according to the type of transplant. Most of these infections are due to *Candida* spp. and less frequently to *Aspergillus* spp. or other fungi such as *Cryptococcus* spp. Currently, overall mortality due to invasive fungal infections in solid organ transplant recipients ranges between 25% and 80% and half of these deaths are directly related to the fungal infection. A number of well-defined risk factors favor the development of invasive fungal infections in these patients and allow antifungal prophylaxis in high-risk patients.

The candins are a new class of antifungal agent with potential use both in the treatment and in the prophylaxis of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. Anidulafungin has a wider spectrum of action and lower toxicity than caspofungin. Anidulafungin has good in vitro antifungal activity against *Candida* and *Aspergillus* spp. One of the most interesting features of anidulafungin in solid organ transplant recipients is that this drug is not metabolized by or eliminated through the kidney so that dosage adjustments are not required in these patients, who frequently show renal function alterations.

Moreover, anidulafungin is not metabolized in the liver and is consequently free of interactions with other drugs metabolized in this organ. Equally, dosage adjustments are not required in patients with severe liver disease or in those administered immunosuppressive agents such as prednisone, cyclosporin A, tacrolimus, mofetil mycophenolate or sirolimus. Although experience is still limited, these data suggest that anidulafungin will be highly useful in the clinical management of solid organ transplant recipients.

Key words: Anidulafungin. Solid organ transplantation. Fungal infection. *Aspergillus*. *Candida*.

Aspectos epidemiológicos de la infección fúngica invasora en el paciente con trasplante de órgano sólido

La infección fúngica invasora (IFI) constituye una de las complicaciones más temibles en el paciente que ha recibido

Correspondencia: Dr. J.M. Aguado.
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre.
Edificio Materno-Infantil, Planta 6.^a
Avda. Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid, España.
Correo electrónico: jaguadog@medynet.com

un trasplante de órgano sólido (TOS). Su frecuencia oscila entre el 0 y el 42% de estos trasplantes según diferentes series (tabla 1), con una mortalidad del 25-80%^{1,2}. El Grupo de Estudio para las Infecciones en Trasplantados (GESITRA), de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), en un estudio retrospectivo nacional, ha documentado una incidencia de aspergilosis invasiva en TOS del 1,4%, que es del 3% en pacientes con trasplante de pulmón, el 2,4% en trasplante cardíaco, el 2% en trasplante hepático, el 0,9% en trasplante de páncreas-riñón y el 0,2% en trasplante renal³.

Aunque la mayoría de las IFI son causadas por *Candida* spp., es bien conocido el elevado riesgo y la gravedad de la aspergilosis invasora en los pacientes con TOS⁴⁻⁶, que puede llegar a condicionar una mortalidad mayor del 90% dependiendo de su localización, el tipo de trasplante y el estado neto de inmunodeficiencia del paciente⁴. Debido a la clínica inespecífica y las limitaciones de los métodos diagnósticos, con frecuencia el diagnóstico de aspergilosis invasiva se hace de forma muy tardía lo que agrava el pronóstico.

Las dificultades para alcanzar un diagnóstico precoz, los efectos secundarios de los antifúngicos convencionales y las interacciones de éstos con los inmunosupresores hacen que las micosis invasivas, y fundamentalmente la aspergilosis, constituyan un auténtico reto en los pacientes trasplantados.

Factores de riesgo de IFI en pacientes con TOS

Los factores de riesgo relacionados con la infección por *Candida* spp. en el TOS se solapan en gran medida con los observados para la infección bacteriana. Estos factores son fundamentalmente cuatro: a) relacionados con el estado funcional del paciente; b) relacionados con la cirugía; c) relacionados con la selección microbiológica por el uso previo de antibióticos, y d) derivados de la propia inmunosupresión.

La cirugía del trasplante rompe la integridad de las mucosas y altera la funcionalidad de la vía biliar en el trasplante hepático, de las vías respiratorias en el trasplante pulmonar y de la vía urinaria en el renal, lo que favorece la invasión fúngica por elementos contaminantes del tracto gastrointestinal, traqueobronquial o urinario. Este hecho justifica el protagonismo que tiene *Candida* spp. en los pacientes con trasplante hepático y renal. El aumento de la colonización por *Candida* está asociado a diferentes factores, como hospitalizaciones y antibioterapias prolongadas y un elevado consumo de antiácidos⁷.

Las infecciones por *Aspergillus* spp. se adquieren por la inhalación de las esporas. Muchos brotes de aspergilosis en pacientes con TOS se han relacionado con las construcciones y movimientos de materiales en áreas próximas al hospital o en el propio hospital⁸. Singh et al^{6,9} establecieron tres factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasiva en los pacientes con trasplante hepático: a) disfunción primaria del injerto; b) insuficiencia renal, especialmente la que es subsidiaria de diálisis, y c) incremento de la inmunosupresión, especialmente durante la infección por citomegalovirus (CMV) o tras el uso de anticuerpos antilinfocitarios. Por su parte Fortún et al¹⁰ demostraron que la disfunción primaria del injerto constituía un factor de riesgo independiente para desarrollar aspergilosis. La mayoría de las series publicadas ponen de relieve la importancia de la función renal en el desarrollo de aspergilosis en estos pacientes^{11,12}. Otros factores que también se han relacionado con un mayor riesgo de aspergilosis, y que se relacionan con un deterioro de la función hepática, son la trombocitopenia, la hipoprotrombinemia y la hepatitis fulminante¹³.

En los pacientes con TOS la aspergilosis invasora se puede desarrollar de forma precoz (primer trimestre) o tardía (a partir del tercer mes). Los factores de riesgo son diferentes en cada período (tabla 2)³. La aspergilosis invasora precoz se presenta en pacientes que llegan especialmente graves al trasplante, con postoperatorios complicados que requieren estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y que desarrollan insuficiencia renal, especialmente si necesitan diálisis¹⁴. La aspergilosis invasora tardía se desarrolla especialmente en pacientes con rechazo crónico o mala función del injerto e insuficiencia renal o que desarrollan enfermedad neoplásica asociada a la inmunosupresión.

Aunque la mayoría de las infecciones fúngicas en pacientes con TOS se deben a *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y *Cryptococcus neoformans*, en los últimos años se ha observado un incremento en las infecciones causadas por otros hongos. Se desconoce exactamente cuáles son las causas de estas variaciones, pero alguno de los factores que se han implicado son los cambios en la profilaxis y el tratamiento inmunosupresor¹⁵⁻¹⁷. La aparición de estos nuevos hongos debe tenerse en cuenta, ya que algunos de ellos no sólo son resistentes a la terapia convencional, sino también a los nuevos antifúngicos.

La infección por *Scedosporium* spp. en los pacientes con TOS es cada vez más frecuente en nuestro medio, en algunos centros corresponde al 25% de las IFI no causadas por *Aspergillus* spp.¹⁶. Otros hongos relacionados con infecciones en estos pacientes con menor frecuencia son: *Zygomycetes*, *Fusarium* spp., hongos dematiáceos como *Exop-*

TABLA 1. Incidencia y etiología de infección fúngica invasora en receptores de un trasplante de órgano sólido*

	Corazón	Pulmón	Hígado	Páncreas	Riñón
<i>Candida</i>	32	60-100	77-83	100	60
<i>Aspergillus</i>	68	20-27	1-10	0	20
Otros	0	9-20	6	0	20
Incidencia (%)	0-32	15-35	7-42	18-38	0-14

*Datos extraídos de diferentes series^{2,4}.

TABLA 2. Factores de riesgo de aspergilosis precoz y tardía. Análisis multivariable. Serie GESITRA³

Variable	OR	IC del 95%	p
<i>Aspergilosis precoz</i>			
Missmatch para CMV	2,65	0,978-7,2	0,055
Más de 24 h de fármacos vasoactivos tras trasplante	2,2	1,18-4,1	0,012
Reingreso en UCI	2,87	1,2-7	0,021
Insuficiencia renal tras trasplante	4,9	2,42-9,81	< 0,0001
Hemodiálisis tras trasplante	3,2	1,26-8,15	0,14
Utilización de OKT3	1,74	0,953-3,2	0,071
Más de 1 episodio de infección bacteriana tras trasplante	3,23	1,4-7,4	0,006
Enfermedad por CMV	2,3	1,1-4,86	0,029
<i>Aspergilosis tardía</i>			
Edad al trasplante > 50 años	2,32	1,14-4,71	0,02
Tratamiento esteroideo el mes previo al trasplante	8,68	1,7-15,3	< 0,0001
Insuficiencia renal tras trasplante	3,36	1,6-7	< 0,001
Concentración de FK > 15 o ciclosporina > 500 al tercer mes	2,45	1,19-5	0,015
Utilización de FK y ciclosporina	3,6	1,2-10,86	0,023
Más de 1 episodio de infección bacteriana	8,7	3,7-20,5	< 0,0001
Desarrollo de neoplasia relacionada con inmunosupresión	77,4	7,5-864	< 0,0001
Desarrollo de rechazo crónico	4,7	1,7-12,5	0,002

CMV: citomegalovirus; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; UCI: unidad de cuidados intensivos.

hiala spp., *Alternaria* spp., *Dactylaria* spp., *Cladophialo-
lophora* spp. y *Curvularia* spp.

Dificultades en el tratamiento de la IFI en el TOS: papel potencial de la anidulafungina

Aunque el tratamiento de la IFI en receptores de TOS no difiere sustancialmente del que se realiza en otros pacientes inmunodeficientes, este tratamiento se ve dificultado por las frecuentes interacciones medicamentosas que se presentan entre los antifúngicos sistémicos y los inmunosupresores. A continuación revisaremos cuáles son las principales limitaciones del uso de los diferentes antifúngicos sistémicos en estos pacientes.

En primer lugar el uso de anfotericina B y sus derivados lipídicos puede tener problemas de tolerancia debido al riesgo de toxicidad renal. Este riesgo resulta especialmente elevado en los pacientes con trasplante renal, en los que la nefrotoxicidad por anfotericina B debe diferenciarse además de otras causas de disfunción del injerto, como el rechazo agudo o crónico, la nefrotoxicidad asociada a algunos inmunosupresores o a la asociada a nefropatía por el poliomavirus BK. Por otro lado, debe recordarse que la administración concomitante de anfotericina B y ciclosporina puede potenciar la nefrotoxicidad de ambas.

El principal inconveniente de los azoles en el paciente con TOS es la potencial interferencia de estos fármacos con el metabolismo de inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina A o el tacrolimus, que conduce a una elevación de sus concentraciones plasmáticas que deben moni-

torizarse estrechamente para evitar efectos secundarios graves (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, etc.)¹⁸. La administración concomitante de voriconazol con sirolimus está contraindicada, ya que el voriconazol aumenta de forma significativa la exposición a sirolimus¹⁹. A pesar de esta limitación, los azoles, y en especial el voriconazol, tienen un importante papel en el tratamiento de las IFI, especialmente de la aspergilosis invasora, en los receptores de TOS²⁰.

Las candinas constituyen una nueva familia de antifúngicos que inhiben la síntesis del 1,3-betaglucano de la pared celular del hongo. En este momento, la caspofungina y la anidulafungina están comercializadas en España, y la micafungina se encuentra en fase avanzada de desarrollo clínico.

Aunque la caspofungina es un fármaco relativamente bien tolerado en pacientes con TOS, tiene el inconveniente de que reduce en un 20% la concentración plasmática de tacrolimus, por lo que deben monitorizarse sus valores séricos. Además, la ciclosporina incrementa en un 35% la concentración plasmática de la caspofungina y se ha observado elevación de las transaminasas en personas que han recibido ambos fármacos, por lo que su administración conjunta no es recomendable si existen otras alternativas²¹.

La anidulafungina es una nueva candina con mejor espectro de acción y menor toxicidad que la caspofungina. La actividad antifúngica in vitro, fungicida en la mayoría de los casos, es elevada contra *Candida* spp. sensibles o resistentes a fluconazol y contra *Aspergillus* spp. La anidulafungina está aprobada para el tratamiento de la candi-

demia, la candidiasis esofágica y otras formas de candidiasis invasora. Uno de los aspectos más interesantes de este fármaco en el paciente sometido a TOS es que no es metabolizado ni eliminado por el riñón, de forma que no exige ajustes de la dosis en pacientes con alteraciones de la función renal (fig. 1A). Por otro lado no es metabolizada en el hígado por lo que, a diferencia de caspofungina (cuya dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada)²², no se exigen modificaciones de la dosis en hepatopatías graves (fig. 1B) ni hay interferencias con el uso de inmunosupresores, como prednisona, ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, micofenolato mofetilo ni otros fármacos que son metabolizados por la vía del sistema del citocromo P450 (CYP450)²³.

Cuando se administra conjuntamente anidulafungina con ciclosporina o tacrolimus no se han observado cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de cualquiera de los fármacos (fig. 2), por lo que no se recomiendan ajustes de la dosis. En un estudio con 12 sujetos adultos sanos que recibieron anidulafungina durante 2-8 días en combinación con 1,25 mg/kg de ciclosporina oral 2 veces al día, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de anidulafungina no se alteró significativamente, mientras que el área bajo la curva (ABC) de la anidulafungina aumentó un 22%²⁴.

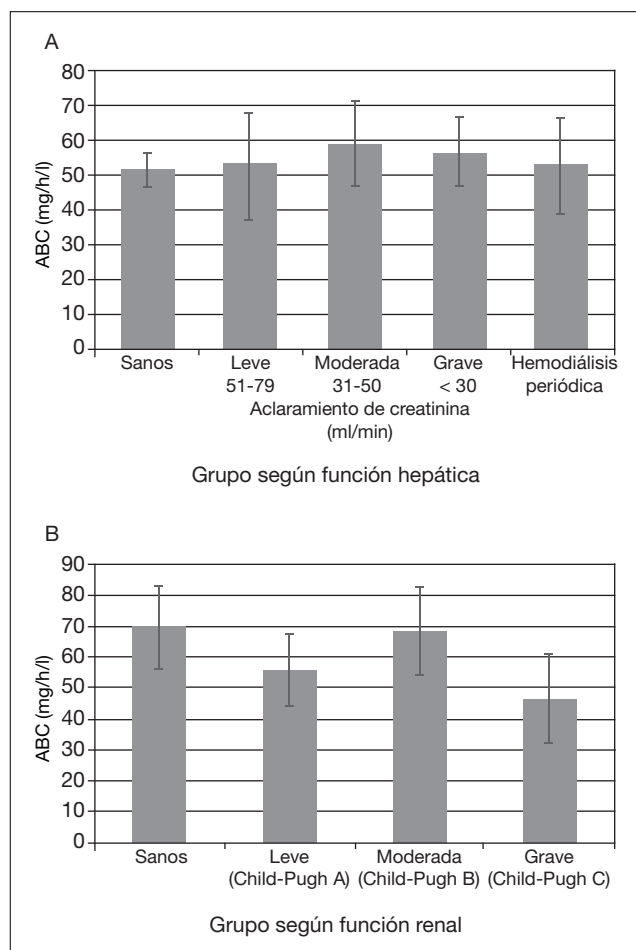


Figura 1. Anidulafungina no necesita ajuste de dosis con insuficiencia hepática (A) o renal (B). ABC: área bajo la curva. Tomado de Dowell et al. Clin Microbiol Infect. 2003;9 Suppl 1:290 [resumen].

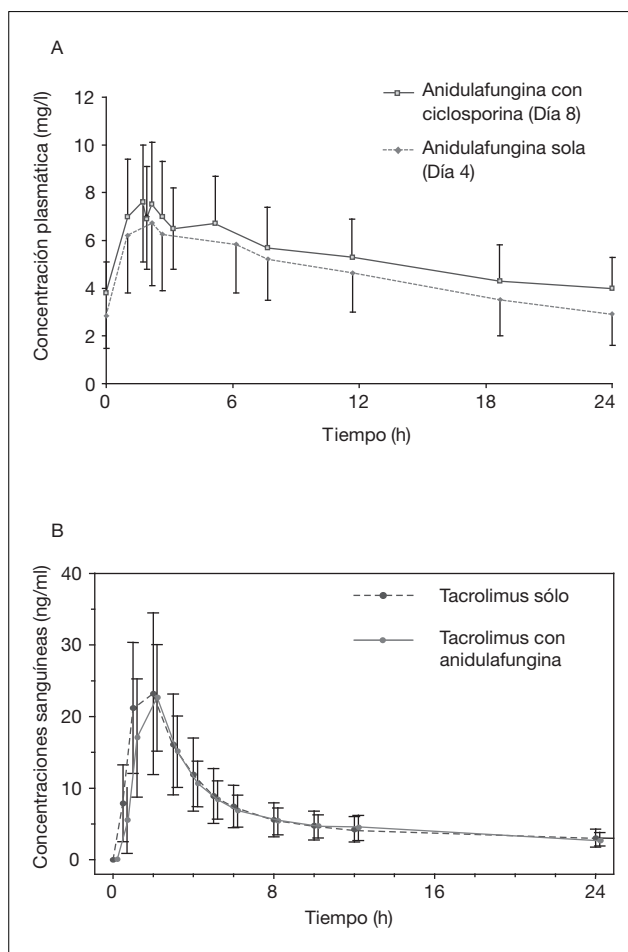


Figura 2. No hay interferencias de anidulafungina con ciclosporina (A) o tacrolimus (B). Tomado de Dowell et al²¹.

En otro estudio, 35 sujetos sanos recibieron una única dosis oral de 5 mg de tacrolimus y una dosis de mantenimiento de 100 mg/día de anidulafungina tras una dosis de carga de 200 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de anidulafungina y tacrolimus no se alteraron de forma significativa cuando se administraban conjuntamente²⁵.

Por último, la posibilidad de asociar anidulafungina con otros antifúngicos es interesante para el tratamiento de las infecciones fúngicas graves en TOS, ya que se ha comprobado que existe sinergia in vitro entre la anidulafungina y el voriconazol²⁶. A este respecto, tampoco se han hallado interacciones farmacocinéticas significativas de anidulafungina con anfotericina B ni con voriconazol²⁷. Aunque la experiencia clínica comunicada con el uso de anidulafungina en pacientes sometidos a TOS es todavía limitada, no se han comunicado problemas de tolerancia o interferencia farmacológica en estos pacientes^{28,29}.

Profilaxis de la IFI en pacientes con TOS: ventajas de la anidulafungina

Aunque todavía hay poca información sobre el uso de antifúngicos sistémicos para la profilaxis de IFI en TOS de alto riesgo, los datos disponibles señalan un beneficio de la

profilaxis fundamentalmente en la prevención de candidiasis, pero no de aspergilosis. Un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en más de 200 pacientes con trasplante hepático, demostró que el fluconazol (400 mg/día, 10 semanas) es eficaz en la prevención de la colonización (el 90 frente al 28%), de la infección superficial (el 28 frente al 4%) y de la infección invasiva (el 23 frente al 6%) por *Candida* spp. (excepto *C. glabrata*). Aunque la mortalidad fue similar en ambos grupos, la mortalidad relacionada con infección fúngica fue menor en los que recibieron fluconazol³⁰.

Se conoce mucho menos sobre la eficacia de los antifúngicos para la prevención de la infección invasora por *Aspergillus* spp. Dada la relativa baja incidencia de aspergilosis invasora en estos pacientes, la toxicidad y el elevado precio de los antifúngicos, y el potencial desarrollo de resistencias, no parece razonable aplicar una profilaxis universal en ellos, y más bien ésta debe ir dirigida a los pacientes con TOS que presenten factores de alto riesgo⁴.

Existen diversos estudios sobre profilaxis contra aspergilosis en pacientes con TOS con resultados desiguales. En primer lugar, la anfotericina B inhalada ha demostrado ser eficaz en la profilaxis de la aspergilosis invasora en pacientes sometidos a trasplante de pulmón³¹. En un modelo experimental, la anfotericina B liposomal ha demostrado ser mejor que la anfotericina B desoxicolato en esta indicación³². Por otro lado, el ensayo clínico realizado por Colby et al³³ en 71 pacientes con trasplante hepático demostró que la solución oral de itraconazol reducía significativamente la frecuencia de infecciones superficiales frente a placebo, pero no tuvo la suficiente potencia como para demostrar eficacia en la prevención de la infección por *Aspergillus* spp. El estudio realizado por Singh et al³⁴ tampoco demostró beneficio de la anfotericina convencional a dosis bajas (0,1 a 0,5 mg/kg/día) en la prevención de aspergilosis en trasplante hepático.

Existen algunos datos esperanzadores sobre la utilización de las anfotericinas lipídicas en la profilaxis de la infección fúngica. Estudios preliminares demostraron la eficacia de la anfotericina B liposomal en la prevención de candidiasis en el trasplante hepático; sin embargo, el número de pacientes incluidos fue demasiado pequeño para obtener diferencias significativas³⁵. Singh et al³⁶ han comunicado una reducción en la frecuencia de aspergilosis y candidiasis mediante la utilización profiláctica de anfotericina B lipídica en pacientes con trasplante hepático que requieren diálisis. Estos autores observaron que la frecuencia de micosis invasiva en los pacientes trasplantados fue significativamente mayor en los que habían requerido diálisis que en los que no habían sido tratados mediante diálisis (el 36 frente al 9%). Estas diferencias también se observaron en aspergilosis (el 14 frente al 2%). Por ello se decidió hacer profilaxis con anfotericina lipídica (5 mg/kg/día) a los pacientes en diálisis, sin que se presentara ningún episodio de IFI en esta población durante el período de estudio. La profilaxis antifúngica fue el único factor protector en un análisis multivariable en el que también se incluyeron la edad, la infección por CMV y el incremento de inmunosupresión. Sin embargo, este beneficio no se tradujo en una reducción de la mortalidad.

Fortún et al³⁷ utilizaron anfotericina B lipídica en trasplantados hepáticos que presentaban 3 o más de los si-

guientes factores de riesgo de IFI: altos requerimientos transfusionales (> 30 unidades), insuficiencia renal (> 2,5 mg/dl), diálisis, retrasplante, reintervención quirúrgica, antigenemia para CMV positiva, rechazo agudo, colonización fúngica, antibioterapia prolongada (> 5 días) o estancia previa en la unidad de cuidados intensivos. Los resultados fueron comparados con un grupo control histórico. Tras la instauración de la profilaxis con anfotericina B lipídica se observó que el 36% de los pacientes que no habían recibido profilaxis desarrollaron micosis invasiva, mientras que sólo la desarrolló el 14% de los que recibieron profilaxis ($p = 0,08$). El 23% de los pacientes de riesgo que no recibieron profilaxis desarrollaron aspergilosis invasora y sólo el 5% de los que recibieron profilaxis ($p = 0,08$). El riesgo de desarrollar aspergilosis en los pacientes en diálisis que no recibieron profilaxis fue del 32% y se redujo al 0% en los que la recibieron ($p = 0,03$). Al igual que en el estudio de Singh et al³⁶, la profilaxis no condicionó una reducción significativa de la mortalidad. Sin embargo, estos resultados no han sido corroborados por otros autores y algunas series de casos han documentado fallo de la profilaxis de aspergilosis invasora con anfotericina B liposomal en trasplantados hepáticos^{38,39}.

Independientemente de su relativo éxito, tanto el uso de anfotericina B como de azoles para la profilaxis de IFI en pacientes con TOS podría ser problemático debido al riesgo de toxicidad renal, las interacciones con otros fármacos y el riesgo potencial de seleccionar resistencias a ambas familias de antifúngicos, como se mencionó anteriormente.

La posibilidad de utilizar las candinas en la profilaxis de IFI en estos pacientes es atractiva, dado que su mecanismo de acción es diferente del de los demás antifúngicos y su perfil de toxicidad es menor. Así, el uso de caspofungina en un modelo experimental de aspergilosis en conejos neutropénicos permitió reducir de forma significativa la mortalidad y el daño histológico pulmonar en estos animales, aunque paradójicamente se observó un aumento de la carga fúngica residual y de las concentraciones de galactomanano en suero⁴⁰.

Recientemente Fortún et al⁴¹ comunicaron los datos preliminares de un estudio prospectivo de profilaxis con caspofungina en 41 trasplantados hepáticos de alto riesgo. El objetivo primario del estudio fue evaluar la incidencia de IFI a los 100 días del inicio de la profilaxis con caspofungina. Se administró caspofungina durante 21 (intervalo, 5-54) días. La incidencia de IFI global fue del 2,4% (un paciente desarrolló una mucormicosis de la herida quirúrgica). Desgraciadamente, aunque la profilaxis se consideró eficaz en el 87,6% de los pacientes, fue necesario reducir la dosis de caspofungina por disfunción hepática en el 39% de los pacientes y en otro 9,8% más tuvo que suspenderse debido a alteración de la función hepática.

Aunque estos resultados son prometedores para el empleo de las candinas en pacientes con TOS y alto riesgo de IFI, la toxicidad hepática observada con el uso de caspofungina indica que podría ser preferible la anidulafungina en la profilaxis del paciente con TOS. Se están iniciando varios estudios prospectivos para evaluar el papel de la anidulafungina en esta situación.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Briegel J, Forst H, Spill B, Haas A, Grabein B, Haller M, et al. Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:375-82.
2. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Doyle H, Marino IR. Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Clin Infect Dis*. 1997;24:179-84.
3. Gavaldà J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortún J, Lumbereras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-9.
4. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine*. 1999;78:123-38.
5. Kusne S, Torre Cisneros J, Mañez R, Irish W, Martin M, Fung J, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis*. 1992;166:1379-83.
6. Singh N, Arnow PM, Bonham A, Dominguez E, Paterson DL, Pankey GA, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990. *Transplantation*. 1997;64:716-20.
7. Kusne S, Tobin D, Pasculle AW, Van Thiel DH, Ho M, Starzl TE. *Candida* carriage in the alimentary tract of liver transplant candidates. *Transplantation*. 1994;57:398-402.
8. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 1993;16:677-88.
9. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:545-53.
10. Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, De Vicente E, Nuño J, Candela J, et al. Risk factors for invasive *Aspergillus* in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2002;8:1065-70.
11. Canales J, Gove CD, Gimson AE, Wilkinson SP, Wardle EN, Williams R. Reticuloendothelial system and hepatocyte function in fulminant hepatic failure. *Gut*. 1982;23:265.
12. Imawari M, Hughes RD, Gove CD, Williams R. Fibronectin and Kupffer cell function in fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci*. 1985;30:1028.
13. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JH, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;62:926-34.
14. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis*. 1994;170:644-52.
15. Silveira FP, Husain S. Fungal Infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007;45:305-20.
16. Husain S, Alexander BD, Munoz P, Avery RK, Houston S, Pruett T, et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-*Aspergillus* mycelial fungi. *Clin Infect Dis*. 2003;37:221-9.
17. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and zygomycetes in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:607-12.
18. Steinbach WJ, Schell WA, Blankenship JR, Onyewu C, Heitman J, Perfect JR. In vitro interactions between antifungals and immunosuppressants against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1664-9.
19. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, et al. Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:552-9.
20. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursall 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.
21. Martínez Martínez JA, Mensa Pueyo J, Marco F. Características generales y farmacocinética de caspofungina. *Drugs Today*. 2002;38 Supl 3:15-24.
22. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006;78:161-77.
23. 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.
24. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:590-8.
25. 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.
26. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3572-4.
27. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:1373-82.
28. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DM, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-82.
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. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:729-37.
31. Monforte V, Roman A, Gavaldà J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:1274-81.
32. Gavaldà J, Martín T, López P, et al. Efficacy of high loading doses of liposomal amphotericin B in the treatment of experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:999-1004.
33. Colby WD, Sharpe MD, Ghent CN, Grant DR, Hunte L, McDougall J, et al. Efficacy of itraconazole prophylaxis against systemic fungal infection in liver transplant recipients. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco; 1999.
34. Singh N, Miele L, Yu VL, Gayowski T. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: association with candidemia and consumption coagulopathy and failure of prophylaxis with low-dose amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 1993;17:906-8.
35. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. *Transplantation*. 1995;59:45-50.
36. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. *Transplantation*. 2001;71:910-3.
37. Fortún J, Martín-Dávila P, Uriarte M, Candela A, Bárcena R, De Vicente E, et al. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients. 42nd ICAAC Abstracts. American Society for Microbiology. September 27-30, 2002. San Diego. p. 315.
38. Lorf T, Braun F, Ruchel R, Muller A, Sattler B, Ringe B. Systemic mycoses during prophylactic use of liposomal amphotericin B (Ambisome) after liver transplantation. *Mycoses*. 1999;42:47-53.
39. Varo E, Tome S, Bustamante M, et al. Fungal infection prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. 38th ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology. San Diego; 1998.
40. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Francesconi A, et al. Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:12-23.
41. Fortún J, Muñoz P, Martín-Dávila P, et al. GESITRA Prospective, Multi-center Study of Caspofungin for Prophylaxis in High Risk Liver Transplantation. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco; 2006, September 27-30.