Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas

ALEXIS DIOMEDI P.

New antifungal agents: Echinocandins

The lipopeptide family known as echinocandins emerge as the new “antifungal penicillins”, because their ability to destroy the fungal cell wall as they inhibit glucan synthesis, the main component of fungal structure. Echinocandins are fungicidal in vitro and in vivo against most *Candida* species and fungistatic against *Aspergillus* sp, without antifungal activity over mammal cells. Three drugs are representative of this class; caspofungin, micafungin and anidulafungin, the two first have been licensed for human use. Their optimal security profile, with low incidence and severity of adverse effects, kind posology and few interactions with other drugs, represent noticeable advantages for modern antifungal therapy. They have similar clinical efficacy as amphotericin B, without its toxicity, which besides the absence of antagonism with other antifungal drugs, allows to suggest that combined antifungal therapy could represent a new standard for the management of the feared invasive aspergillosis.

Key words: Echinocandins; Caspofungin; Micafungin; Anidulafungin.

Palabras claves: Equinocandinas; Caspofungina; Micafungina; Anidulafungina.

Introducción

En las últimas décadas asistimos a la emergencia de los hongos como patógenos oportunistas humanos. Sobre 7% de los pacientes en hospitales universitarios europeos fallecen de aspergilosis y diversas especies de *Candida* se han constituido en causa común de infección nosocomial^{1,2}. Ciertos grupos de pacientes inmunocomprometidos presentan alto riesgo de micosis severas; por ejemplo, 15% de los receptores de trasplante alogeneico de células madres³, y casi 20% de los sometidos a trasplantes pulmonares, están colonizados o infectados⁴; en los pacientes con SIDA de países desarrollados la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (ex *P. carinii*) y la candidiasis esofágica alcanzan incidencias de 60 y 20% respectivamente⁵. En Chile, Lucero y cols reportan 9,2% de infecciones fúngicas profundas en niños con episodios de neutropenia febril⁶; por otro lado, Wolff y cols⁷ reportan que en el seguimiento de una cohorte de 166 pacientes adultos con infección por VIH y sin terapia antiretroviral, 17,2% por año presentó candidiasis esofágica, 9,1% por año neumonía por *P. jiroveci* y 4,1% por año criptococosis meníngea.

Diversos factores dan cuenta de este aumento en las infecciones fúngicas, a saber, el mejor manejo de otras complicaciones de la inmunodepresión, nuevos y cada vez más agresivos regímenes inmunosupresores, mayor sobrevida en pacientes de unidades de cuidados críticos, alta incidencia de procedimientos invasores y cateterizaciones, mayor sospecha clínica, mejores métodos diagnósticos y el uso exagerado de antimicrobianos.

A la fecha, el manejo de las infecciones micóticas sistémicas se sostiene en tres grupos de antifúngicos; polienos (anfotericina B), azoles (itraconazol, fluconazol, voriconazol, entre otros) y la fluocitosina (no disponible en Chile) (Tabla 1). A pesar del importante aporte de estos fármacos al manejo de las infecciones fúngicas, los índices de fracaso elevados⁴, la presencia de efectos adversos significativos y la emergencia de especies fúngicas intrínsecamente o secundariamente resistentes, son problemas crecientes y no cabalmente resueltos^{8,9}. De allí que la aparición de esta nueva clase terapéutica, las equinocandinas, es bienvenida. El objetivo de esta revisión es examinar sistemáticamente los datos científicos disponibles que avalan el uso clínico ac-

Hospital Del Salvador e Instituto Nacional del Tórax.

Recibido: 19 enero 2004

Aceptado: 7 abril 2004

Tabla 1. Mecanismos de acción de antifúngicos e implicaciones para su eficacia (Modificado de ref 19)

Agente antifúngico	Sitio de acción en la célula fúngica	Actividad	Implicaciones clínicas
Polienos	Membrana	Se une a ergosterol causando la muerte celular	Potente actividad antifúngica de amplio espectro
Azoles	Membrana	Inhibe la enzima CYP 450 responsable de la síntesis de ergosterol, daña la membrana citoplasmática	Actividad fungistática de potencia y espectro variable
Fluocitosina	Núcleo	Interfiere con la síntesis del ADN al inhibir timidilato sintetasa	Espectro restringido. Actividad antifúngica sumatoria en combinación con anfotericina B
Equinocandinas	Pared celular	Inhibe la síntesis de glucano, destruye la estructura de la pared celular causando lisis fúngica	Potente actividad antifúngica de amplio espectro. Potencial efecto aditivo en terapias combinadas

tual y futuro de las equinocandinas licenciadas o próximas a ser licenciadas para su uso en seres humanos.

Metodología de búsqueda y criterios de selección

Se revisaron todas las referencias citadas en MEDLINE a diciembre de 2003, considerando términos claves como *Echinocandins*, *Caspofungin*, *Micafungin* y *Anidulafungin*. Se incluyó además la información de los resúmenes de conferencias como 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICACC), el 41th Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA) y el 9th Congress of European Confederation of Medical Mycology (ECMM), todos realizados durante 2003. Se obtuvo reseña adicional de documentos de acceso libre en Internet y de la base de datos farmacéutica comercial MICROMEDEX.

El génesis de las equinocandinas

Las equinocandinas son lipopéptidos sintéticamente modificados, derivados originalmente de la fermentación de caldos de diferentes hongos. El componente mayor de la anidulafungina (LY303366; Figura 1) se identificó en 1974¹⁰. En 1989, se reportó el precursor de caspofungina (MK991)¹¹ y en 1990 el de micafungina (FK463)¹². Se han descrito varios otros análogos y derivados de equinocandinas; la enfumafungina, las arbocandinas, las papulacandinas, la pneumocandina B, la arundifungina y la mulucandina¹³⁻¹⁷. Otras como la cilofungina han sido abandonadas en su desarrollo clínico dada su difícil formulación y gran toxicidad.

Mecanismos de acción

El blanco de las equinocandinas es el complejo de síntesis de la pared celular fúngica β -1,3-D-glucano sintetasa¹⁸. En base a tal mecanismo se ha planteado una homología con penicilina y sus derivados que actúan sobre transpeptidasas y sintetetas en la pared bacteriana (PBP), por lo que algunos autores insinúan que las equinocandinas serán las “penicilinas antifúngicas”. Dado que las células de mamíferos carecen de pared celular, este blanco de acción es óptimo para los antifúngicos. Un diagrama de la pared celular fúngica y sus componentes se muestra en la Figura 2. La depleción de glucano de la pared fúngica consecuente lleva a un colapso osmótico, balonamiento y finalmente lisis de la célula fúngica¹⁹.

Aspectos farmacológicos

Las equinocandinas son macro-lipopéptidos. Las moléculas actualmente en uso o en desarrollo son hexapéptidos cíclicos anfífilos con una cadena lateral aminoacil-lipídica y un peso molecular de casi 1.200 daltons^{14,20}. Sus estructuras se ven en la Figura 1. La caspofungina tiene un ácido graso como cadena lateral, micafungina una complejo aromático 3,5-difenilisoxazol sustituido, y anidulafungina una cadena alcóxitrifenilo. Se supone que esta cadena lateral se introduce en la bicapa lipídica de la membrana celular fúngica. Caspofungina es fácilmente soluble en agua y metanol y levemente soluble en etanol. Micafungina es fácilmente soluble en agua, pero anidulafungina no.

Las preparaciones de equinocandinas son de uso endovenoso exclusivo. Caspofungina se en-

cuenta licenciada en E.U.A., Europa y es la única equinocandina actualmente disponible en nuestro país (Tabla 2). Micafungina esta licenciada en Japón y espera su licenciamiento en E.U.A. para fines de 2004. Estos antifúngicos poseen características farmacocinéticas comunes (Tabla 2), como por ejemplo su escasa biodisponibilidad oral, menor de 0,2% para caspofungina²¹. En un estudio en voluntarios con SIDA dosis orales sobre 500 mg diarios de anidulafungina, permitieron alcanzar concentraciones plasmáticas pico de 753 ng/ml, lo que sin

embargo, fue insuficiente para obtener resultados adecuados en el tratamiento de la candidiasis oro-faríngea²⁰.

Todas las equinocandinas tienen una cinética lineal luego de la administración endovenosa. Una de sus características distintivas es su unión a proteínas (Tabla 3) que pudiera limitar la cantidad de fármaco activo disponible. Aún así, sólo una pequeña cantidad de micafungina está unida en forma covalente a albúmina. Diversos antifúngicos están altamente unidos a proteínas, incluyendo anfotericina B e itraconazol, a diferencia

Figura 1. Estructura química de caspofungina, micafungina, y anidulafungina. (Modificado de ref. 73).

Figura 2. Diagrama de la membrana celular fúngica. (Modificado de ref. 74).

Tabla 2. Equinocandinas y su estado de desarrollo

Fármaco	Fabricante	Estado de desarrollo actual
Caspofungina (MK991, Cancidas®)	Merck	Aprobada en E.U.A. y Europa.
Micafungina (FK463, Funguard®, Mycamine®)	Fujisawa	Aprobada en Japón.
Anidulafungina (LY303366, VER002, V-Candin®)	Vicuron	Fase 3
Mulucandina (HMR 3270)	Indevus	Fase 1

Tabla 3. Variables farmacocinéticas relevantes de las equinocandinas en el uso clínico

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Variable			
Cmax a 70-75 mg/día (µg/ml)*	12,1 (11,1-13,2)	10,9 (DS 1,5)	3,44
AUC ₀₋₂₄ (estado estable) (µg h ⁻¹ ml ⁻¹)	100,5 (87,9-114,8)	111,3 (DS 14,1)	44,4
Beta t _{1/2} (h)	10,6 (SD 1,1)	11-17	18,1
Rango terapéutico plasmático (µg/ml)	1-2	Candidiasis 0,02-2 Aspergillosis 0,02	0,5
Aclaramiento (mL/min)	10-12,5	~10,5	12,5-19,2
Volumen de distribución (l/kg)	†	0,26	0,57
t _{1/2} en falla hepática (h)	NA (prolongada)	14,4 (DS 0,8)	34-42
t _{1/2} en falla renal severa (h)	NA‡	14,2 (DS 1,5)	33-42
Unión a proteínas	96%	99,8%	84%
Concentración urinaria (% del plasma)	1,4%	0,7%	< 0,1%
Concentración en LCR (% del plasma)	¿bajo?	¿bajo?	< 0,1%

Los datos se expresan en promedio (DS), mediana (IQR), rango, o porcentaje. Estos datos son derivados de diferentes fuentes y ensayos, por lo tanto no siempre son directamente comparables.

NA=no disponible. t_{1/2}= vida media.

* Anidulafungina dosis de carga de 150 mg, seguida de 75 mg diarios, caspofungina 70 mg/diarios.

† Datos no disponibles porque la captación de los tejidos es compleja y está en investigación.

‡ Probablemente similar a los voluntarios sanos.

de moléculas hidrosolubles como fluconazol y fluocitosina. Aunque las concentraciones en LCR de anfotericina e itraconazol son bajas, ambos fármacos son eficaces ante meningitis fúngicas²². De lo anterior se desprende que la importancia de la unión de estas moléculas con proteínas no es clara. La degradación de las equinocandinas se lleva a cabo principalmente en el hígado por mecanismos de hidrólisis y amino-acetilación²¹. La captación hepática y degradación es lenta, sobre todo para caspofungina y micafungina, llevando a una larga vida media final. La excreción se produce lentamente por la bilis. Estos fármacos no son dializables, por lo que no requieren ajuste en falla renal sometida a hemodiálisis. Para caspofungina se recomienda reducir la dosis diaria a la mitad, luego de una dosis estándar de carga, en pacientes con falla hepática severa, aunque no existe respaldo clínico para tal recomendación²³.

No existe experiencia acumulada acerca del uso de caspofungina en niños; sin embargo, algunos datos sugieren que se pudiera necesitar una dosis mayor comparada con la de adultos^{21,24}. Micafungina, en cambio, sí ha sido ampliamente evaluada en niños (salvo prematuros) siendo su farmacocinética similar a la de los adultos²⁵.

Interacciones con otros fármacos

Dada su escasa metabolización por el sistema de citocromos P450, las equinocandinas presentan muy pocas interacciones medicamentosas

comparadas con los azoles. El aclaramiento de caspofungina se ve aumentado por fármacos como carbamazepina, dexametasona, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoina y rifampicina²⁶. Un efecto inverso tiene ciclosporina que al retardar su aclaramiento, aumenta las concentraciones plasmáticas de caspofungina²¹. Por otro lado, el uso conjunto de caspofungina con tacrolimus redundaría en un aumento de la excreción de este último fármaco²⁷. No se han reportado interacciones relevantes de caspofungina con anfotericina B, itraconazol ni con micofenolato^{21,28}.

No se han descrito interacciones importantes de micafungina con warfarina, ácido acetilsalicílico, diazepam ni metotrexato. Tampoco se han evidenciado interacciones con ciclosporina ni con tacrolimus²⁹. El uso combinado de anidulafungina con ciclosporina determina un aumento en las concentraciones plasmáticas de esta equinocandina^{29,30}.

Espectro antifúngico

El espectro antifúngico de las equinocandinas está circunscrito a *Candida* spp y *Aspergillus* spp (Tabla 4). Los tres antifúngicos son fungicidas *in vitro* e *in vivo* contra la mayoría de las cepas de *Candida* y fungistáticas contra *Aspergillus*³¹. No se ha descrito resistencia cruzada con polienos ni azoles, siendo poco probable que aparezca dado su mecanismo de acción particular. Denning³¹ realizó una revisión acabada sobre la evaluación *in vitro* del espectro del antifúngico de las equinocandinas.

Tabla 4. Espectro de actividad de las equinocandinas (Modificado de ref. 31)

Actividad alta	Actividad adecuada	Actividad baja	Inactivas
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	Zygomycetes
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida guilliermondi</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Scedosporium</i> spp	<i>Fusarium</i> spp
<i>Candida krusei</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Paecilomyces variotii</i>	<i>Trichosporon</i> spp
<i>Candida kefyr</i>	<i>Aspergillus terreus</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Pneumocystis jiroveci</i> *	<i>Candida lusitanae</i>		

Actividad alta implica CIM muy bajas con acción fungicida y buena acción *in vivo*, Actividad adecuada implica CIM bajas, pero sin acción fungicida en la mayoría de los casos, Actividad baja implica acción detectable, que pudiera tener potencial terapéutico en el hombre (en algunos casos combinadas con otros antifúngicos). Inactiva implica sin acción intrínseca.

* Sólo activas frente a formas quísticas, probablemente sólo útil en profilaxis.

Estudios clínicos

El desarrollo clínico de las equinocandinas se ha orientado hacia indicaciones apropiadas para un fármaco endovenoso, incluyendo candidiasis esofágica, candidiasis invasora y candidemia, aspergilosis invasora, y profilaxis de infecciones fúngicas invasoras. Los ensayos clínicos iniciales comparaban anfotericina B con tres diferentes dosis de caspofungina en el tratamiento de candidiasis esofágica en pacientes con SIDA (Tabla 5)^{32,33}. Caspofungina a dosis diaria de 35 mg es menos activa que 50 y 70 mg diarios, además estas últimas dosis son mejor que anfotericina B en dosis de 0,5 mg/kg, aunque el intervalo de confianza es ancho^{32,33}. Caspofungina 35 mg diarios fue equivalente a fluconazol 200 mg diarios. Los resultados de un estudio fase 2 de comparación de dosis con micafungina (25-100 mg diarios) en 120 pacientes con candidiasis esofágica, mostraron que la mejor respuesta clínica se consiguió con dosis diarias mayores de 25 mg diarios, y mejor respuesta endoscópica con dosis mayores de 75 mg diarios³⁴. Las tasas de respuesta global fueron similares a las vistas con fluconazol³⁵. También se han visto buenos resultados con dos dosis de anidulafungina en candidiasis esofágica demostrada endoscópicamente³⁶. Un reciente estudio randomizado de anidulafungina y fluconazol en 601 pacientes mostró eficacia clínica similar entre ambos fármacos en candidiasis esofágica³⁷⁻³⁹. En los ensayos donde fluconazol ha fracasado por resistencia, se ha visto buenas tasas de respuesta con caspofungina⁴⁰ y anidulafungina⁴¹. Estos resultados muestran claramente la eficacia de las equinocandinas en el tratamiento de infecciones fúngicas severas de mucosas.

En un estudio aleatorio de terapia primaria de candidiasis invasora y candidemia, la terapia con caspofungina fue equivalente a anfotericina B⁴². La dosis de caspofungina utilizada fue la habitual carga de 70 mg seguida de 50 mg diarios, comparándose este régimen con anfotericina B (0,6-1 mg/kg). Las tasas de respuesta en ambas ramas del estudio fueron 76 y 78%⁴² consideradas favorables al compararlas con datos previos de fluconazol y anfotericina B^{43,44}. Caspofungina fue menos tóxica que anfotericina B, siendo efectiva para todas las especies de *Candida*. Un estudio abierto extenso de micafungina para la misma indicación (pero mayoritariamente en pacientes intolerantes o fracasando a otros tratamientos) ha concluido recientemente⁴⁵. A la fecha se enrolaron 173 pacientes, 119 con candidemia y 54 con candidiasis invasora. Algunos recibieron

terapia primaria con micafungina, otros terapia de rescate, y otros combinación con otros antifúngicos, usualmente anfotericina B lipídica. Los objetivos finales a evaluar fueron determinados por un experto externo. La tasa global de respuesta fue de 83% en pacientes con candidemia y 63% en candidiasis invasora (Tabla 6)⁴⁵. Un estudio fase 2 comparativo de dosis de anidulafungina (Tabla 7) completó el enrolamiento de 120 pacientes con tasas de respuesta entre 81 y 89%, presentándose escasos eventos adversos^{46,47}. Otro reciente estudio doble ciego de anidulafungina vs fluconazol en candidiasis esofágica, que reclutó 504 pacientes evaluables al concluir la terapia, demostró éxito en 97,2 y 98,8%, respectivamente, en la evaluación endoscópica³⁷⁻³⁹. Los eventos adversos tuvieron similar frecuencia y perfil en los dos grupos de comparación.

En estos estudios, no se han mostrado diferencias significativas entre diferentes especies de *Candida* causantes de patología, lo que sugiere que la mayor CIM de las equinocandinas a *C. parasilopsis* (0,5-2 µg/l vs 0,04-0,015 µg/l de *C. albicans*) sería clínicamente insignificante. Tales datos necesitan cotejarse en pacientes con candidiasis más complejas, por ejemplo endocarditis o infecciones persistentes en neutropénicos. Actualmente no se dispone de detalles sobre su respuesta en los llamados “santuarios farmacológicos” como son el ojo, las vegetaciones, el mediastino y las meninges. Al respecto una reciente comunicación de Kartsonis y cols⁴⁸, basada en una revisión de la base de datos de Merck en los ensayos previos al registro de caspofungina, sugiere que el fármaco sería eficaz en la terapia de ITU por *Candida* sp, con 11/12 respuestas favorables. Por otro lado, reportes anecdóticos muestran éxitos de la terapia con caspofungina en candidiasis hepatoesplénica resistente a anfotericina B liposomal⁴⁹, infección protésica de cadera por *C. glabrata*⁵⁰ y endocarditis por *C. albicans*⁵¹. Algunos autores plantean que dado el amplio especto de acción sobre *Candida*, su rápida acción fungicida y los buenos resultados las equinocandinas llegarían a ser el tratamiento de elección para candidiasis invasora y candidemia.

Respecto de la aspergilosis, Merck desarrolló un estudio con caspofungina⁵² en el cual aquellos pacientes con falla a terapia a anfotericina B, anfotericina B lipídica o itraconazol, más algunos pacientes con intolerancia a anfotericina B, se sometieron a caspofungina como fármaco único (Tabla 5). El estudio mostró una buena respuesta, en 45% de los pacientes, comprobando que caspofungina es activa en aspergilosis invasora⁵².

Tabla 5. Principales estudios clínicos relativos a eficacia de caspofungina

Diseño del estudio (ref)	Enfermedad fúngica	Número de pacientes	Dosis diaria (mg)	Comparador Dosis diaria	Respuesta	Comentarios
Terapia primaria, comparación de dosis, doble ciego (32)	Candidiasis esofágica	128	50 y 70	AmB 0,5 mg/kg	50 mg (85%), 70 mg (96%), y AmB (72%)	Dosis baja de AmB, las tasas de respuesta al final del tratamiento combinan criterios clínicos y endoscópicos
Terapia primaria, comparación de dosis, doble ciego (33)	Candidiasis orofaríngea y esofágica	143	35, 50, y 70	AmB 0,5 mg/kg	35 mg (74%), 50 mg (91%), 70 mg (78%) y AmB (63%)	Dosis baja de AmB, verificación endoscópica de respuesta
Terapia primaria, doble ciego (65)	Candidiasis esofágica	177	50	Fluconazol 200 mg	85 vs 86%	Mayor tasa de recaída con caspofungina (28 vs 17%, p = 0,19)
Terapia de rescate (52)	Aspergilosis invasora	90	70 (carga) luego 50	No	37/83 (45%)	Alta proporción de fallas de terapias previas
Doble-ciego (42)	Candidiasis invasora	224	70 (carga) luego 50	AmB 0,6-1,0 mg/kg	83/109 (76%) vs 90/115 (78%)	Más efectos tóxicos con anfotericina B, respuesta similar en <i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>
Terapia de rescate, retrospectivo (66)	Aspergilosis invasora, candidiasis esofágica e invasora	23	70 (carga) luego 50	No	Global 63,6% (14/22), 9/15 aspergilosis, 5/6 candidiasis	Uso compasivo, no hubo abandono por efectos adversos
Terapia de rescate, prospectivo (67)	Aspergilosis invasora	48	70 (carga) luego 50	No	9/45 (20%) completo, 11/45 (24%) parcial	Uso compasivo, 1 abandono por anafilaxis
Terapia profiláctica, doble ciego (68)	Profilaxis en NFP	1.095	70 (carga) luego 50	AmBL 3mg/kg	Éxito global ITT 33,9 vs 33,7%	Similar resultado en resolución de la fiebre
Terapia profiláctica, estudio abierto, randomizado (69)	Profilaxis en LMA y SMD sometidos a QTI	192	50	ITRA 200 mg iv cada 12 h por 2 días, luego 200 mg ITRA iv o caspofungina	Infección fúngica invasora 5,6 vs ITRA 5,8%	Tolerancia y efectos adversos equivalentes
Terapia primaria y de rescate, retrospectivo (38)	ITU por <i>Candida</i> sp	12	70 (carga) luego 50	No	11/12 con urocultivo control negativo al final del tratamiento	Revisión base de datos Merck, incluye uso compasivo (3 p) y estudio de candidiasis invasora (9 p)

AmB = anfotericina B. AmBL = anfotericina B liposomal, NFP= neutropenia febril persistente, LMA= leucemia mieloide aguda, SMD= síndrome mielodisplásico, QTI= quimioterapia de inducción, ITT= intención de tratar, ITRA= itraconazol, ITU= infección tracto urinario.

Se vio mejor resultado en los pacientes intolerantes a anfotericina B que en los que fallaron al tratamiento, como podría esperarse, mostrando ese pequeño grupo una tasa de respuesta de 75%. Dado que tanto anfotericina B como itraconazol tienen vidas medias prolongadas, la respuesta inicial pudiera ser consecuencia de un breve periodo de “terapia combinada”, que se continuara con los buenos efectos de caspo-

fungina. Otro punto crucial que cuestiona estos estudios sobre aspergilosis invasora se refiere a la rapidez con que muchos de estos pacientes fallecen, situación que impide que sean enrolados en los ensayos, puesto que no sobreviven lo suficiente para ser incluidos, o son excluidos por su gravedad. De esta manera se estaría sobreestimando la respuesta favorable en relación a la población general con tal patología.

Tabla 6. Principales estudios clínicos relativos a eficacia de micafungina

Diseño del estudio (ref)	Enfermedad fúngica	Número de pacientes	Dosis diaria (mg)	Comparador Dosis diaria	Respuesta	Comentarios
Terapia profiláctica, doble ciego (60)	Profilaxis en TCMH	882	50	Fluconazol 400 mg	80 vs 73,5% (p = 0,025)	Extenso estudio con beneficio en todas las poblaciones y subgrupos incluidos
Terapia primaria, dosis comparativo (34)	Candidiasis esofágica	119	12,5, 25 y 50	No	Tasa de respuesta endoscópica; 81% dosis 12,5 mg/día, 97,2% con dosis > 50 mg/día y > 10 días de terapia	Peor respuesta en pacientes con enfermedad severa
Terapia primaria y de rescate, estudio abierto (70)	Candidiasis esofágica	97	50 y 100	No	92% respuesta completa o parcial. 78% en infección refractaria	4 pacientes pediátricos. Buena respuesta tanto para <i>C. albicans</i> como <i>no albicans</i>
Terapia primaria, de rescate, y combinación (45)	Candidiasis invasora o candidemia	142	50-100	No	83% candidemia, 63% candidiasis invasora	Tasa de respuesta similar para todas las especies, menor para terapia de rescate
Terapia primaria, estudio abierto (57)	Candidiasis, aspergilosis	70	12,5-150	No	Respuesta clínica; candidemia (100%), y la heterogeneidad de candidiasis esofágica (71%), API (60%), APCN (67%), aspergiloma (55%)	El amplio rango de dosis y la heterogeneidad de las infecciones dificultan la evaluación
Terapia de rescate, combinación (55,56)	Aspergilosis invasora	290	50-100	No	37%	La mayoría tratado en combinación con Amb, población de mal pronóstico
Terapia primaria, dosis comparativo, doble ciego (71,72)	Candidiasis esofágica	245	50, 100 y 150	Fluconazol 200 mg	50 mg (71,2%), 100 mg (91,7%), 150 mg (98%), Flu (95,8%) en pacientes con endoscopia inicial y al final tratamiento	Verificación endoscópica de respuesta, similar perfil efectos adversos

Amb= anfotericina B, Flu= fluconazol. TCMH= trasplante de células madres hematopoyéticas. API= aspergilosis pulmonar invasora; APCN= aspergilosis pulmonar crónica necrosante.

Tabla 7 Principales estudios clínicos relativos a eficacia de anidulafungina

Diseño del estudio (ref)	Enfermedad fúngica	Número de pacientes	Dosis diaria (mg)	Comparador	Respuesta	Comentarios
Terapia primaria, dosis comparativo (36)	Candidiasis esofágica	36	50 (carga) luego 25 y 70 (carga) luego 50	No	Tasa de respuesta endoscópica 81% (50/25) y 85% (70/35)	Respuesta clínica levemente mayor en el grupo de dosis más alta
Terapia primaria, doble ciego (37,38,39)	Candidiasis esofágica	601	100 (carga) y luego 50	Fluconazol 200 mg (carga) y luego 100 mg/día	Éxito endoscópico 97,2 vs 98,8%	504 pacientes evaluables al final de tratamiento. Perfil de seguridad similar
Terapia primaria, abierto, dosis comparativo (46,47)	Candidemia o candidiasis invasora	120	100 (carga) luego 50, 150 (carga) luego 75, y 200 (carga) luego 100	No	Respuesta global 88% (200/100), 89% (150/75), y 81% (100/50)	Discreta mejor respuesta a dosis más altas
Terapia de rescate (41)	Candidiasis orofaríngea y esofágica	5	100 (carga) y luego 50	No	Éxito clínico 5/5	Estudio muy pequeño

Además en el subgrupo de pacientes con neutropenia severa persistente la tasa de éxito fue pobre (menor del 20%). Esta respuesta subóptima durante la neutropenia persistente es similar a la obtenida con anfotericina B, si bien existen ejemplos publicados en pacientes con neutropenia prolongada que responden a itraconazol o voriconazol^{53,54}.

Dos estudios (Tabla 6) con micafungina en aspergilosis se han realizado, el primero más amplio (290 pacientes) se realizó en aspergilosis invasora^{55,56} y otro en diversas formas de aspergilosis, llevado a cabo en Japón⁵⁷. En la mayoría de los pacientes, micafungina fue agregada al tratamiento existente si el paciente no respondía. La dosis de micafungina varió de 50 a 300 mg diarios, y el investigador podía aumentar si la respuesta no se consideraba adecuada. Un revisor independiente de los casos establecía la certeza diagnóstica y los resultados, y la inclusión sólo de aquellos con aspergilosis invasora confirmada, que recibieron al menos siete días de tratamiento con micafungina, dejando 179 casos para el análisis de respuesta. La tasa de respuesta global fue de 37%, con 40% para el grupo de terapia exclusiva con micafungina⁵⁶. No existen datos actuales del uso de anidulafungina en aspergilosis.

Por lo anterior, el actual rol de las equinocandinas en el tratamiento de la aspergilosis invasora actualmente es difícil de definir. Se ha visto una buena eficacia y por cierto parecen representar una alternativa de terapia cuando existen efectos tóxicos frente a otros fármacos o éstos han fracasado. Si acaso las equinocandinas pudieran constituirse como terapia de primera línea *versus* voriconazol⁵⁹ es incierto, pues ciertos datos sugieren que serían menos efectivas en pacientes neutropénicos.

Fujisawa desarrolló un extenso estudio de profilaxis con miras al registro de micafungina⁶⁰. En total 882 pacientes sometidos a transplante de células progenitoras hematopoyéticas fueron asignados en forma aleatoria a micafungina 50 mg/día o fluconazol 400 mg/día, durante más de 6 semanas. Se evaluó la presencia de infecciones que surgieron inclusive 30 días después de la profilaxis. El criterio de evaluación fue la sospecha de infección fúngica, y la terapia para esta infección fue anfotericina B. La tasa de respuesta a micafungina fue mejor que la de fluconazol (80 vs 73,5%; $p = 0,025$) y este beneficio se vio en todos los grupos de pacientes, incluyendo niños y ancianos, receptores de trasplante alogénico o autólogo, y pacientes con neutropenia persistente. De esta forma, y a pesar de la baja

dosis de micafungina empleada, el beneficio quedó claramente demostrado. La tasa de aspergilosis documentada fue baja. Futuros estudios deberán demostrar si los beneficios en reducción de mortalidad vistos con fluconazol⁶¹ se verán con micafungina.

La terapia combinada es una opción interesante para aquellos pacientes con pobre respuesta clínica a los actuales antifúngicos. Este punto ha sido ampliamente revisado para aspergilosis, el principal foco de interés en relación a equinocandinas⁶². No se le ha descrito antagonismo *in vivo* ni *in vitro*. Tanto la combinación de caspofungina con anfotericina B en pacientes con cáncer⁶³ como la de caspofungina con itraconazol⁶⁴ parecen ser promisorias. La tasa de respuesta en terapia combinada fue inferior que en aquellos con monoterapia de micafungina⁵⁷. Este hallazgo indica probablemente la condición actual o anticipada del paciente y muestra la necesidad de estudios que evalúen si la terapia combinada es en el fondo desventajosa. La terapia combinada debiera ser apropiada para pacientes muy enfermos con predecible mal pronóstico.

Eventos adversos y toxicidad

Las equinocandinas han mostrado pocos efectos adversos y toxicidad. La máxima dosis tolerada de caspofungina en ratas es menor de 38 mg/kg²¹ este dato no está disponible para micafungina o anidulafungina.

Los efectos adversos de grupo se ven en la Tabla 8, las reacciones de liberación de histamina son relativamente frecuentes dado su composición polipeptídica. Sin embargo, tales reacciones no se ven después de la administración de caspofungina o micafungina, pero pueden verse si la administración de anidulafungina es muy rápida.

La irritación local en el sitio de infusión es un problema común de los medicamentos bajo estudio clínico. La incidencia para caspofungina es

cercana a 16%, no habiéndose reportado para micafungina. Otro efecto común para caspofungina y micafungina es la alteración de las pruebas hepáticas, algo mayor para el primer fármaco sobre todo al combinarse con ciclosporina^{21,42}. La fiebre es un efecto adverso frecuente del tratamiento con caspofungina, pudiendo alcanzar una incidencia de hasta 35%^{21,33,65}. En cambio sólo 1% de los pacientes tratados con micafungina evidencia fiebre. La cefalea es un efecto adverso frecuente del grupo, 3% durante el empleo de micafungina y 15% con caspofungina.

Así el perfil de seguridad de las tres equinocandinas es favorable, y mucho mejor que el de anfotericina B, ya sea liposomal (o lipídica) o no. Tal vez caspofungina tendría un menor margen terapéutico, en relación a las alteraciones hepáticas y el uso concomitante de ciclosporina, que los otros dos fármacos. Dada su farmacocinética predecible en las diferentes poblaciones de pacientes, son poco probable los efectos tóxicos dosis relacionados.

Finalmente, a la luz de los datos expuestos, podemos afirmar que las equinocandinas emergen como una alternativa concreta y segura frente a anfotericina B en aquellos pacientes con candidiasis o aspergilosis que cursen con una falla renal previa o desencadenada por el uso de anfotericina. Datos complementarios sobre equinocandinas pueden ser consultados en las revisiones de Maertens¹⁹, Chandrasekar⁷³ y Kartosins⁷⁴ relativas a caspofunginas, de Fromtling⁷⁵ y Pawlitz⁷⁶, sobre micafungina y de Mazuelos⁵⁸ sobre anidulafungina.

Resumen

La familia de lipopéptidos conocidos como equinocandinas emerge como las nuevas “penicilinas antifúngicas”, capaces de destruir la pared celular micótica al inhibir la síntesis del glucano, fundamental constituyente de la estructura fúngica. Las equinocandinas han mostrado *in vitro* e *in vivo*, ser fungicidas contra la mayoría de las especies de *Candida* y fungistáticas contra *Aspergillus* sp, sin exhibir acción sobre células de mamíferos. Tres agentes emergen como los principales representantes de esta clase; caspofungina, micafungina y anidulafungina, estando las dos primeras ya licenciadas para su uso en humanos. Su óptimo perfil de seguridad, con baja incidencia y severidad de efectos adversos, cómoda posología y pocas interacciones con otros fármacos, representan notables ventajas para la terapéutica antifúngica moderna. Comparativamente han mostrado tener eficacia clínica similar a anfotericina B, sin la toxicidad que este polieno tradicionalmente muestra, lo que sumado a la ausencia

Tabla 8. Efectos adversos de las equinocandinas

Efecto de clase
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Fiebre • Efectos tóxicos hepáticos • Flebitis • Reacciones de liberación de histamina • Hemólisis
Otros efectos
<ul style="list-style-type: none"> • Rash

de antagonismo con otros antifúngicos permite sugerir que la terapia combinada pudiera ser un nuevo estándar de manejo para la tan temida aspergilosis invasora.

Agradecimientos

Agradezco a Estrella Martín Mazuelos por la información generosamente aportada sobre anidulafungina.

Bibliografía

- 1.- Groll A H, Shah P M, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
- 2.- Vogeser M, Haas A, Aust D, Ruckdeschel G. Postmortem analysis of invasive aspergillosis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 1-6.
- 3.- Ribaud P, Chastang C, Latge J P, Baffroy-Laffitte L, Parquet N, Devergie A et al. Outcome and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-30.
- 4.- Denning D W. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805.
- 5.- Moore R D, Chaisson R E. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996; 124: 633-42.
- 6.- Lucero Y, Brucher R, Álvarez A M, Becker A, Cofré J, Enríquez N et al. Infección micótica profunda en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, en Chile. *Rev Méd Chile* 2002; 130 (10): 1139-46.
- 7.- Wolff M, Diomedi A, Morales O, Bidart T, Dabanch J, Bustamante C, Northland R. Seguimiento prospectivo de una población infectada por VIH con y sin posibilidades de terapia anti-retroviral: impacto en sobrevida y complicaciones. *Rev Méd Chile* 2001; 129 (8): 886-94.
- 8.- Moore C B, Sayers N, Mosquero J, Slaven J, Denning D W. Antifungal drug resistance in *Aspergillus*. *J Infect* 2000; 41: 203-20.
- 9.- Sanglard D, Odds F C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 73-85.
- 10.- Nyfeler R, Keller S W. Metabolites of microorganisms, 143: echinocandin B, a novel polypeptide-antibiotic from *Aspergillus nidulans* var *echinulatus*--isolation and structural components. *Helv Chim Acta* 1974; 57: 2459-77.
- 11.- Masurekar P S, Fountoulakis J M, Hallada T C, Sosa M S, Kaplan L. Pneumocandins from *Zalerion arboricola*, II: modification of product spectrum by mutation and medium manipulation. *J Antibiot* (Tokyo) 1992; 45: 1867-74.
- 12.- Iwamoto T, Fujie A, Nitta K, Hashimoto S, Okuhara M, Kohsaka M. WF11899A, B and C, novel antifungal lipopeptides, I: taxonomy, fermentation, isolation and physico-chemical properties. *J Antibiot* (Tokyo) 1994; 47: 1084-91.
- 13.- Current W L, Tang J, Boylan C, Watson P, Zeckner W, Turner W et al. Glucan biosynthesis as a target for antifungals: the echinocandin class of antifungal drugs. In: Dixon FK, Copping LG, Holloman DW, eds. The discovery and mode of action of antifungal drugs. Oxford: Bios Scientific, 1995: 143.
- 14.- Kurtz M B, Rex J H. Glucan synthase inhibitors as antifungal agents. *Adv Protein Chem* 2001; 56: 423-75.
- 15.- Cabello M A, Platas G, Collado J, Diez M T, Martín I, Vicente F et al. Arundifungin, a novel antifungal compound produced by fungi: biological activity and taxonomy of the producing organisms. *Int Microbiol* 2001; 4: 93-102.
- 16.- Ohyama T, Kurihara Y, Ono Y, Ishikawa T, Miyakoshi S, Hamano K et al. Aborcandins A, B, C, D, E and F, novel 1,3-beta-glucan synthase inhibitors: production and biological activity. *J Antibiot* 2000; 53: 1108-16.
- 17.- Pelaez F, Cabello A, Platas G, Diez M T, González del Val A, Basilio A et al. The discovery of enfumafungin, a novel antifungal compound produced by endophytic *Hormonema* species. Biological activity and taxonomy of the producing organisms. *Syst Appl Microbiol* 2000; 23: 333-43.
- 18.- Douglas C. Fungal beta (1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001; 39: (suppl 1) 55-66.
- 19.- Maertens J, Boogaerts M. Caspofungin in the treatment of candidosis and aspergillosis. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 94-101.
- 20.- Lucas R, De Sante K, Hatcher B, Heminway J, Lachno R, Brooks S et al. LY303366 single dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. Program and Abstracts of the 36rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 15-18, 1996; New Orleans, American Society of Microbiology: abstr F-50.
- 21.- Caspofungin acetate. FDA advisory committee meeting background. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3676b1_02.pdf (accedido en Dec 1, 2003).
- 22.- Van der Horst C M, Saag M S, Cloud G A, Knopper J L, Bossuyt P M et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 15-21.
- 23.- Holland S, Stone J, Li S, Wickersham P, Deutsch P, Winchell G et al. Effect of hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of caspofungin. Program and Abstracts of the 41th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, American Society of Microbiology: abstr A-14.
- 24.- Walsh T J, Adamson P C, Seibel N L, Flynn P, Neely M, Miller A et al. Pharmacokinetics of caspofungin in paediatric patients. Program and Abstracts of the 42th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, American Society of Microbiology: abstr M-896.
- 25.- Schwartz C, Seibel N, Arriet A, Flynn P, Shad A, Albano E et al. A phase 1 study to determine the safety and pharmacokinetics of FK463 (echinocandin) in febrile neutropenic pediatric patients. Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 16-20, 2000; Toronto, Canada, American Society of Microbiology: abstr 18.
- 26.- Thompson Micromedex Healthcare Series 2003; 119 (D).
- 27.- Holland S, Stone J, Wickersham P, Deutsch P, Winchell G, Herney M et al. Drug interactions between caspofungin and tacrolimus. Program and Abstracts of the 41th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, American Society of Microbiology: abstr A-13.

- 28.- Del Poeta M, Cruz M C, Cardenas M E, Perfect J R, Heitman J. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 739-46.
- 29.- Townsend R, Hebert M, Wisemandle W, Bekersky H. Concomitant pharmacokinetics of micafungin, an echinocandin antifungal, and tacrolimus in healthy volunteers. Proceedings of the American College of Clinical Pharmacology 31st Annual Meeting; Sept 21-23, 2002; San Francisco, USA: abstr 18.
- 30.- Thye D, Kilfoil T, Kilfoil G, Henkel T. Anidulafungin: safety and pharmacokinetics in subjects receiving concomitant cyclosporine. Program and Abstracts of the 42th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, American Society of Microbiology: abstr A-1836.
- 31.- Denning W D. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 2002; 362: 1142-51.
- 32.- Villanueva A, Arathoon E G, Gotuzzo E, Berman R S, DiNubile M J, Sable C A. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001; 33: 1529-35.
- 33.- Arathoon E G, Gotuzzo E, Noriega L M, Berman R S, DiNubile M J, Sable C A. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 451-57.
- 34.- Pettengell K, Mynhardt J, Kluys T, Simjee A, Baraldi E. A multicenter study of the echinocandin antifungal FK463 for the treatment of esophageal candidiasis in HIV positive patients. Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 16-20, 2000; Toronto, Canada, American Society of Microbiology: 371 (abstr 1104).
- 35.- Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. 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: 1447-54.
- 36.- Brown G L, White R J, Turik M. Phase II, randomized, open label study of two intravenous dosing regimens of V-echinocandin in the treatment of esophageal candidiasis. Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000, Toronto, Canada, American Society of Microbiology p 371: abstr 1106.
- 37.- Krause D S, Henkel T, Goldstein B P, Walsh T J. Anidulafungin vs Fluconazole in esophageal Candidiasis: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter trial. 43rd Program and Abstracts of the 43th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago: 477: abstr m1760.
- 38.- Krause D, Birmingham W, Schranz J. Safety results from a phase 3, randomized, double-blind, double-dummy study of Anidulafungin vs Fluconazole in patients with esophageal candidiasis. 41st Meeting of Infectious Diseases Society of America Abstracts, October, 2003, page 49: abstr 136.
- 39.- Schranz J, Krause D, Henkel T. Clinical efficacy results from a phase 3, randomized, double-blind, double-dummy study of anidulafungin vs fluconazole in patients with esophageal candidiasis. 9th Congress of European Confederation of Medical Mycology, October, 2003; 72: abstr O2.06.
- 40.- Kartsonis N, DiNubile M J, Bartizal K, Hicks P S, Ryan D, Sable C A. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. J Acquir Immun Defic Syndr 2002; 31: 183-7.
- 41.- Schranz J, Krause D, Goldstein B P, Henkel T. Efficacy results from a phase 2/3, open-label study of anidulafungin in patients with fluconazole refractory mucosal candidiasis. 9th Congress of European Confederation of Medical Mycology, October, 2003, Page 142: abstr P044.
- 42.- Mora-Duarte, Betts R, Rotstein C, Colombo A L, Thompson-Moya L, Smietana J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347: 2020-9.
- 43.- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 337-45.
- 44.- Rex J H, Bennett J E, Sugar A M, Pappas P G, Van der Horst C M, Edwards J E 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.
- 45.- Reush M, Fujisawa citado en 31.
- 46.- Krause D, Goldstein B, Wible M, Kilfoil G, Henkel T. A phase 2 dose-ranging study of the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis (abstract). Proceedings of the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; May 10-13, 2003; Glasgow, UK: 73 (abstr 403).
- 47.- Schranz J A, Krause D, Goldstein B P, Henkel T. Efficacy of Anidulafungin (ANID) for the treatment of candidemia. Program and Abstracts of the 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago, page 448: abstr m971.
- 48.- Kartsonis N, Dinubile M, Bradshaw S, Lipka J, Sable C. Caspofungin for treatment of candida urinary tract infections: Review of the CAS Clinical Database. 41st Meeting of Infectious Diseases Society of America abstracts, October, 2003, page 49: abstr 135.
- 49.- Sora F, Chiusolo P, Piccirillo N, Pagano L, Laurenti L, Farina G et al. Successful treatment with Caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. Clin Infect Dis 2002; 35: 1135-6.
- 50.- Lejko-Zupanc T, Mocina E, Vreva F. Caspofungin as salvage treatment for *Candida glabrata* prosthetic hip infection. 9th Congress of European Confederation of Medical Mycology, October, 2003, Page 179: abstr P082.
- 51.- Presterl E, Kotzalias N, Binder T, Mueller C, Willinger B, Graninger W. Successful treatment of *Candida albicans* endocarditis with Caspofungin. 9th Congress of European Confederation of Medical Mycology, October, 2003, Page 186: abstr P090.
- 52.- Maertens J, Raad I, Petrakos G, Selleslag D, Petersen F, Sable C et al. Update of the multicenter noncomparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to other antifungal agents: analysis of 90 patients. Program and Abstracts of the 42th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago: 477: abstr m1760.

- rapy; September 27-30, 2002; San Diego, USA: 388 (abstr M-686).
- 53.- Denning D W, Lee J Y, Hostetler J S, Pappas P G, Kauffman C A, Dewsnup D H et al. NIAID mycoses study group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-44.
- 54.- Denning D W, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71.
- 55.- Ratanatharathorn V, Flynn P, van Burik J A, McSweeney P, Niederwieser D, Kontoyiannis D. Micafungin in combination with systemic antifungal agents in the treatment of refractory aspergillosis (RA) in bone marrow transplant (BMT) patients; Proceedings of the 44th Annual American Society of Hematology Meeting; Dec 6-10, 2002, Philadelphia, PA, USA: abstr 722.
- 56.- Ullmann A J, Van Burik J A, McSweeney P, Ratanatharathorn V, Raymond J, de Morais V L et al. An open phase II study of the efficacy of micafungin (FK463) alone and in combination for the treatment of invasive aspergillosis (IA) in adults and children. Proceedings of the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2003 May 10-13; Glasgow, UK: abstr 722.
- 57.- Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H. A multicenter, open-label clinical study of FK463 in patients with deep mycosis in Japan. Program and Abstracts of the 41th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 December 16-19; Chicago, USA: p 384 (abstr J-834).
- 58.- Mazuelos M E. Anidulafungin Vincuron. *Idrugs* 2003; 6 (10): 980-6.
- 59.- Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, Bennett J E, Greene R E, Oestmann J M et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- 60.- Van Burik J, Ratanatharathorn V, Lipton J, Miller C, Bunin N, Walsh T J. Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing haematopoietic stem cell transplant. Program and Abstracts of the 42th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002, San Diego, USA: 401 (abstr M-1238).
- 61.- Marr K A, Seidel K, Slavin M A et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-61.
- 62.- Steinbach W J, Stevens D A, Denning D W. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2002. *Clin Infect Dis* 2003; 37: (suppl 3) S188-224.
- 63.- Aliff T B, Maslak P G, Jurcic J G, Heaney M L, Cathcart K N, Sepkowitz K A et al. Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia. *Cancer* 2003; 97: 1025-32.
- 64.- Rubin M A, Carroll K C, Cahill B C. Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1160-1.
- 65.- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon E G, Noriega L M, Kartsonis N A, Lupinacci R J et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113: 294-9.
- 66.- Sanz-Rodríguez C, Aguado J M, Cisneros J M, Vivancos R, González-Esteban J. Caspofungin therapy in documented fungal infections: Spanish experience before licensure of the drug. Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, September 27 - 30, 2002, San Diego, CA, page 394: abstr 895.
- 67.- Kartsonis N, Saah A, Lipka J, Taylor A, Sable C. Salvage therapy (Rx) with Caspofungin for Invasive Aspergillosis: Results from the CAS Compassionate Use Study. Program and Abstracts of the 43rd ICAAC, American Society for Microbiology, September, 2003, page 451: abstr m-981.
- 68.- Walsh T, Sable C, Depauw B, Donowitz G, Maertens J, Baden L et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. Program and Abstracts of the 43rd ICAAC, American Society for Microbiology, September 14-17, 2003, page 477: abstr m1761.
- 69.- Mattiuzzi G N, Kantarjian H, Alvarado G, Kontoyiannis D, Pierce S, Cortés J et al. Intravenous Itraconazole Vs Caspofungin prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. Program and Abstracts of the 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, September 14-17, 2003, page 451: abstr m984.
- 70.- Suleiman J, Della Negra M, Llanos-Cuentas A, Ticona E, Rex J H, Buell D N. Open label study of Micafungin in the treatment of esophageal candidiasis (EC). Program and Abstracts of the 42th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, September 27 - 30, 2002, San Diego, CA, page 394: abstr m892.
- 71.- De Wet N T E, Llanos-Cuentas A, Suleiman H, Baraldi E, Krantz E, Della Negra M et al. Micafungin (FK463) dose response and comparison with fluconazole in esophageal candidiasis. Program and Abstracts of the 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, September 14-17, 2003, page 476: abstr m1754.
- 72.- Llanos Cuentas A, De Wet N, Suleiman J, Baraldi E, Krantz E F W, Della Negra M et al. Micafungin (FK463) dose response and comparison with fluconazole in oesophageal candidiasis. 9th Congress of European Confederation of Medical Mycology, October, 2003, Page 68: abstr 02.02.
- 73.- Chandrasekar P H, Manavathu E K. Caspofungin. *Drugs of Today* 2002, 38 (12): 829-46.
- 74.- Kartsonis N A, Nielsen J, Douglas C M. Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents. *Drug Resistance Updates* 6 2003; 197-218.
- 75.- Fromtling R. Micafungin sodium (FK-463). *Drugs of Today* 2002; 38 (4): 245-57.
- 76.- Pawlitz D, Young M, Klepser M. Micafungin: A new echinocandin antifungal. *Formulary* 2003; 38: 354-67.

Correspondencia a:
Alexis Diamedi Pacheco.
E-mail: adiamedip@entelchile.net