Equinocandinas

Jorge A. Cortés L. y July A. Russi N.

Echinocandins

The echinocandins, caspofugin, micafungin, and anidulafungin, are lipopeptides that inhibit fungal growth by binding to β - (1,3) d glucan synthase. This enzyme is responsible for the formation of the peptidoglycan cell wall, and it is essential in fungi such as *Candida* spp, but less important in the case of *Aspergillus* and *Fusarium* species. We review the history, pharmacology and clinical trials that have showed clinical efficacy similar to amphotericin B for the management of fungal infections such as candidemia, invasive candidiasis and aspergillosis, even in cases refractory to initial treatment. These drugs have less toxicity and discontinuation is uncommonly required. Despite similar spectrum and tolerability, there are several pharmacological differences. Only a few clinical trials compare the clinical efficacy between them and their clinical application cannot be generalized. However, the echinocandins have demonstrated clinical efficacy in patients with invasive candidiasis and in others forms of systemic mycoses.

Key words: Echinocandins, Echinocandins/administration and dosage, Echinocandins/adverse events, Echinocandins/pharmacology, Echinocandins/therapeutic use, Candidiasis, Candidiasis/therapy, Aspergillosis, Aspergillosis/therapy.

Palabras clave: Equinocandinas, Equinocandinas/administración y dosificación, Equinocandinas/efectos adversos, Equinocandinas/uso terapéutico, Equinocandinas/farmacología, Candidiasis, Candidiasis/terapia, Aspergilosis, Aspergilosis/terapia.

Universidad Nacional de Colombia.

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina.

Declaración de conflicto de interés: JAC ha recibido apoyo y tiene proyectos de investigación patrocinados por Pfizer y Merck Sharp and Dohme.
Fuente de financiación: La financiación estuvo a cargo de la Universidad Nacional de Colombia.

Recibido: 11 de enero de 2011

Aceptado: 27 de septiembre de 2011

Correspondencia a:

Jorge Alberto Cortés Luna
jorgecortes@yahoo.com

Introducción

La frecuencia de las micosis invasoras en las últimas décadas se ha incrementado significativamente debido al mejoramiento de las estrategias para el manejo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, el aumento en el número de pacientes con inmunosupresión terapéutica, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y la realización cada vez más frecuente de trasplantes de órganos. En individuos sanos las especies de *Candida* hacen parte de la microbiota de la piel y mucosas¹, de forma que la alteración de los mecanismos de defensa del hospedero y los factores que favorecen el crecimiento de *Candida* predisponen a la infección. De hecho, datos del Centro Nacional de Análisis y Estadística de los Estados Unidos (NHCS por sus siglas en inglés) muestran cómo el número de pacientes con sepsis secundaria a *Candida* se ha triplicado en la década pasada, un incremento sin comparación respecto a otros grupos de microorganismos². Asimismo el NHCS también reportó cómo las infecciones micóticas fueron la séptima causa de mortalidad en 1992 y en 1994, representando 30.000 hospitalizaciones. Por otra parte, en pacientes sometidos a trasplantes, *Candida* representa la primera causa de infección fúngica con una incidencia de 5 a 42% según el órgano³.

De igual forma, en E.U.A., *Candida* spp es la cuarta causa de infección del torrente sanguíneo, con una mortalidad que oscila entre 40 y 50%, y una incidencia de 1,5 casos por 10.000 para *C. albicans* (la cual representa entre 40 y 55% de las micosis invasoras). *Candida glabrata* es la segunda levadura más frecuente en este país, con 20 a 24% de las cepas aisladas, cifra que muestra un incremento significativo y cuya importancia radica en la menor susceptibilidad frente a fluconazol⁴. En el contexto de Colombia, la resistencia a fluconazol es de 9,8% en promedio, cifra encontrada en un estudio que evaluó 337 muestras provenientes de unidad de cuidado intensivo⁵. En otras regiones de América Latina, la frecuencia de esta especie suele ser inferior a 10% (6-10% en Argentina, 3-10% en Brasil)⁶.

Teniendo en cuenta la importancia de las micosis invasoras en la actualidad, además de las nuevas tendencias en su epidemiología, es necesario tener múltiples estrategias terapéuticas. Hasta hace algunos años el manejo se había realizado con azoles y anfotericina B. Sin embargo, dada la creciente resistencia a los primeros, sobre todo en especies no-*albicans* de *Candida* y la toxicidad renal de anfotericina B, las equinocandinas surgieron como un nuevo grupo farmacológico y una nueva opción terapéutica⁸. La presente revisión busca mostrar sus características farmacológicas, su espectro de acción microbiológico y

los datos clínicos para conocer las ventajas y limitaciones de su uso.

Origen de las equinocandinas

Desde hace cuarenta años se trabaja en la síntesis de estas moléculas. La primera equinocandina en ser aislada fue anidulafungina en 1974. Posteriormente las investigaciones llevaron en 1989 al descubrimiento de caspofungina, siendo micafungina la última sintetizada, en 1990 a partir del compuesto (fk463). Sin embargo, sólo en el año 2001 fueron aprobados estos medicamentos para su uso en humanos, con la introducción de caspofungina al mercado, seguida por micafungina en el 2005 y finalmente por anidulafungina en febrero de 2006; actualmente todas están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, (FDA, por sus siglas en inglés)⁷.

Química

Son un grupo de lipopéptidos semi-sintéticos, productos de la fermentación de varios hongos, los cuales presentan una composición de aminoácidos inusual ya que dentro de su estructura hay dihidroxi-ornitina, 4-hidroxi-prolina, dihidroxi-homotirosina y 3-hidroxi-4-metilprolina. Las equinocandinas se derivan de las siguientes especies respectivamente: micafungina⁸ de *Coleophoma empedri*, anidulafungina de *Aspergillus nidulans* y caspofungina es sintetizada a partir del *Glarea lozoyensis*⁹.

Figura 1. Estructura de la pared de los hongos susceptibles a equinocandinas. Tomado con autorización de Bennett JE. *Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia*. N Eng J Med 2006. 355:1154-9. Derechos reservados© [2006] Massachusetts Medical Society¹⁵.

Mecanismo de acción

La pared de las células micóticas está compuesta por proteínas y polisacáridos como glucano, manano y quitina, los cuales dan una estructura rígida a la célula y la protegen de los cambios osmóticos. Las equinocandinas afectan e inhiben de forma no competitiva la síntesis de D-glucano (Figura 1); este último es el polisacárido estructural más importante de la célula y representa 50 a 60% del peso seco de la membrana¹⁰. Es elaborado mediante la β -(1,3) d-glucano sintetasa, que en su estructura tiene dos subunidades: Rho1p y Fskp, con funciones catalítica y reguladora, respectivamente. La subunidad activadora Fskp posee actividad guanosin trifosfatasa, mediante la cual activa la subunidad catalítica para que ésta polimerice la glucosa difosfato de uridina en fibras de glucano, y así exporte el polímero a través de la membrana. El sitio de unión de las equinocandinas es Fskp1, y actúan inhibiéndolo, lo cual produce la lisis celular por edema de la célula y de la membrana. La ventaja de este mecanismo es que el D-glucano no se encuentra en las células de los mamíferos, por lo cual los efectos tóxicos son exigüos⁷.

Las equinocandinas son fungicidas para todas las especies de *Candida*, incluyendo las resistentes a itraconazol y a fluconazol, como *C. glabrata*^{7,11}. En cuanto a *Aspergillus*, son fungistáticas debido a que el β -(1,3) d-glucano es sólo incorporado en el crecimiento apical de ramas e hifas, por lo cual sólo se lisan en fase activa de crecimiento¹². La Tabla 1 resume las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para algunas especies frecuentes de *Aspergillus*, en las que presentan un efecto sinérgico con anfotericina y fluconazol que está aún en estudio, especialmente en lo que se refiere a caspofungina¹³.

Las equinocandinas poseen una actividad limitada contra otros hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*¹⁴; y no son activas contra especies de *Cryptococcus*, *Fusarium* ni zigomicetos ya que estos últimos cuentan con menos β (1,3) d-glucano en su membrana y poseen péptidos con enlaces β 1-4 y β 1-6^{14,15}.

Pruebas de susceptibilidad

Actividad contra *Candida* spp. Las CIM de las tres equinocandinas son mucho menores que las de anfotericina B y fluconazol, excepto para *C. parasilopsis* y *C. guilliermondii*, frente a las cuales son similares. En la Tabla 1 se muestran los resultados de más de 5.000 cepas de *Candida* spp, recolectados en 90 centros médicos norteamericanos, desde enero del 2001 hasta diciembre de 2006, usando la técnica desarrollada por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de Estados Unidos (CLSI, por sus siglas en inglés). De las cepas identificadas

54% correspondían a *C. albicans*, 14% a *C. parapsilopsis*, 3% a *C. glabrata*, y, finalmente, 1% a *C. krusei*¹⁶.

Más de 99% de las cepas fueron inhibidas por una concentración del antifúngico $< 2 \mu\text{g/ml}$, de las tres equinocandinas. En sólo seis cepas (0,15% de los cultivos) se encontró una CIM mayor a $4 \mu\text{g/ml}$, la cual correspondía a *C. guilliermondii*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, estas últimas con resistencia a caspofungina. *Candida rugosa* presentó una CIM elevada para anidulafungina¹⁶.

La Tabla 1 muestra cómo *C. parapsilopsis* y *C. guilliermondii* requieren mayores concentraciones para lograr la inhibición de su crecimiento. Especialmente esta última que es reconocida por ser poco susceptible a caspofungina. En general, en otros estudios las CIM para caspofungina son superiores a aquellas de anidulafungina y micafungina¹⁷.

Una revisión sistemática que incluyó un número importante de cepas identificadas, encontró que en biopelículas de *C. albicans* la eficacia de la eliminación de levaduras con equinocandinas se obtuvo a concentraciones terapéuticas entre $0,12 \mu\text{g/ml}$ y $1,0 \mu\text{g/ml}$, mientras que en el caso de anfotericina B se requirieron concentraciones tóxicas para lograr el mismo objetivo¹⁴. De igual forma, un estudio encontró que caspofungina y micafungina tienen actividad contra biopelículas de levaduras en catéteres que eran resistentes para voriconazol, fluconazol y anfotericina B no lipídica¹⁸.

En hongos filamentosos, la CIM ha sido reemplazada por la concentración mínima efectiva (CME) que es la visualización del daño estructural del hongo en comparación a un control. Esto se debe a que, en algunas ocasiones, los resultados clínicos no se correlacionan con la CIM ya que la medición de ésta en hongos filamentosos es complicada y porque en estos hongos no se observa ausencia de crecimiento sino alteraciones en su estructura⁷.

Es importante destacar que la CIM de estos antimicrobóticos se modifica significativamente por la adición de suero humano, evidenciándose un aumento en los valores de ésta, de 2 a 10 veces, para todas las equinocandinas, en todas las especies de *Candida*. Se cree que este efecto está asociado a la interacción directa del medicamento con las proteínas plasmáticas¹⁹.

Farmacocinética y farmacodinamia

Estudios *in vitro* han demostrado cómo las equinocandinas tienen un efecto fungicida dependiente de concentración, con un prolongado efecto post-antimicrobótico, el cual ha sido confirmado *in vivo*; se considera por ende que los mejores parámetros farmacológicos para evaluar efectividad son concentración máxima/CIM (Cmax/CIM) y área bajo la curva/CIM (ABC/CIM)⁶. Hay diferencias significativas en su farmacocinética (excepto que todos

Tabla 1. CIM90 ($\mu\text{g/ml}$) de las equinocandinas frente a cepas aisladas de *Candida* spp y *Aspergillus* spp^{14,16}

Microorganismo	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
<i>C. albicans</i>	0,06	0,03	0,06
<i>C. parapsilopsis</i>	1	2	2
<i>C. tropicalis</i>	0,06	0,06	0,06
<i>C. guilliermondii</i>	2	1	1
<i>C. lusitanae</i>	0,5	0,5	0,25
<i>C. kefyr</i>	0,12	0,015	0,06
<i>A. flavus</i>	0,03	$< 0,01$	$< 0,03 - 0,12$
<i>A. fumigatus</i>	0,03-8	$< 0,01-0,3$	$< 0,01 - 0,12$
<i>A. niger</i>	0,12-2	$< 0,01$	$< 0,03-0,06$
<i>A. nidulans</i>	$< 0,25-4$	$< 0,01$	$< 0,01$

tienen poca disponibilidad por vía oral) por lo cual se presentan a continuación las características más importantes.

Caspofungina

Tiene una farmacocinética no lineal, es decir, aumenta la acumulación conforme aumenta la dosis; no se altera en pacientes con insuficiencia renal o diálisis por lo cual no debe ser corregida; además no se modifica por la edad, género o raza. Se metaboliza en el hígado por hidrólisis y N-acetilación a productos sin acción fungicida, por lo que se debe modificar la dosis en pacientes con puntuaciones de Child Pugh de 7 a 9, disminuyendo a 35 mg al día. Puede tener interacciones con medicamentos que afectan el citocromo P450 como rifampicina, ciclosporina, tacrolimus, algunos anti-retrovirales y otros (Tabla 2)^{8,20}.

Anidulafungina

Es la única no metabolizada por el citocromo P450 sino por degradación química espontánea, por lo cual no se conocen interacciones importantes. No se reajusta en insuficiencia renal, no se elimina por diálisis e interactúa con la ciclosporina²¹. La ciclosporina puede disminuir su concentración sin que sea de relevancia clínica.

Micafungina

Metabolizada a nivel hepático, aumenta el ABC del sirolimus, itraconazol y nifedipino por lo cual los pacientes deben ser monitorizados por el riesgo de toxicidad²². Además, tiene una farmacocinética lineal; se encontró que con múltiples dosis de 25 mg día en voluntarios sanos, tenía un modelo lineal de dos compartimentos²³.

La Tabla 2²⁰⁻²³ resume las propiedades farmacológicas de las equinocandinas. Tienen buena distribución tisular en el riñón, bazo e hígado, con penetración escasa en el líquido cefalorraquídeo ($< 5\%$) y nula en el humor vítreo⁷.

Tabla 2. Características farmacológicas de las equinocandinas

	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Dosis	35-100	100-200	50-75
Candidemia	70 mg/día seguido de 50 mg/día	200 mg primer día seguido de 100 mg/día	- <i>C. albicans</i> 50 mg/día <i>Candida no albicans</i> 100 mg/día (2 mg/kg < 40 kg)
Otros	70 mg día en > 80 kg.	100 mg día en esofagitis.	50 mg profilaxis*
Niños	70 mg/m ²	1,5-3 mg/kg	1-2 mg/kg/día
Vida media (hs)	9-11	24 Productos de degradación 4 días	13-18
Metabolismo	Hepático CYP450	Hemático	Arisulfatasa hepática, COMT**
Interacciones: aumenta la concentración de otros medicamentos	Ciclosporina A, aumenta AUC > 25%	No tiene	Sirolimus, nevirapina, itraconazol
Interacciones: disminuye la concentración de la equinocandina	Nevirapina, dexametasona, carbamazepina, fenitoina, rifampicina***	No tiene	No tiene
Unión proteínas	96%	80%	90-99%
Volumen de distribución	0,14 L/kg (9,6 L)	0,5-0,6 L/kg (30-50L)	14 (17-20,8 L en daño hepático)
Concentración pico (µg/ml)	7,6-12,3****	7,2	7-10,05
Clearance renal (ml/min)	0,15	0,16-0,26	0,16
Población especial	Insuficiencia hepática	Elección en pacientes sometidos a trasplantes, inmunosuprimidos, polimedicados.	
Eliminación	41% renal / 34% fecal.	Heces y bilis	71% fecal /10% renal
Concentración máxima (µg/ml)	14-15	3,5	22

*En pacientes con antecedente de trasplante de precursores hematopoyéticos. **COMT Orto metil transferasa.***Depende de cuál medicamento se inicie previamente, tienen interacciones mutuas. ****Después de una dosis de 70 mg iv.

Resistencia

Como se mencionó previamente, la resistencia a equinocandinas es muy infrecuente. Dentro de los diferentes estudios de susceptibilidad *in vitro* se han encontrado cepas con valores de CIM altos, aunque la importancia clínica de esto último no se ha aclarado, ya que muchos pacientes afectados con estos microorganismos responden a la terapia convencional. Sin embargo, se han reportado casos de falla clínica con CIM alta, con cepas mutantes de *C. albicans* que requieren hasta 20 veces mayor dosis. En ellas se encontró la sustitución de tres aminoácidos en una región definida como “hot-spot” HS1 y HS2, la cual corresponde a la subunidad Fks1 y a la familia Fsk²⁴. Este tipo de cepas presenta resistencia cruzada a anidulafungina y micafungina. De hecho, se han localizado mutaciones específicas en los genes de Fsk1 y Fsk2 como causantes de resistencia en *C. glabrata*²⁵.

Ensayos clínicos de efectividad

Se presenta en la Tabla 3 un resumen de los principales ensayos realizados en diferentes escenarios clínicos. Se

hace énfasis en la eficacia clínica encontrada. A la fecha, tan sólo un estudio ha comparado las equinocandinas entre ellas en candidiasis invasora (micafungina vs caspofungina), con resultados similares para las dos²⁶. En los estudios con un comparador diferente (anfotericina B o fluconazol), se observa eficacia clínica similar²⁷⁻³⁰. El principal escenario de estudio es en pacientes con candidiasis invasora o candidemia en la UCI²⁶⁻³². En neutropenia febril se cuenta con evidencia clara respecto a la utilidad de caspofungina al ser comparada contra anfotericina B³³. Así mismo, un estudio retrospectivo observacional encontró eficacia similar para caspofungina y micafungina³⁴, sin evidencia sobre la otra equinocandina. Para el caso de profilaxis en pacientes neutropénicos, hasta el momento se dispone de información con respecto a micafungina encontrando resultados parecidos a los obtenidos con azoles³⁵. No hay evidencia de toxicidad en niños ya que el subgrupo de menores de edad del estudio de Van Burik no presentó reacciones adversas medicamentosas significativamente mayor a los adultos, de igual forma que en otros estudios³⁶. También se dispone de un estudio clínico que comparó caspofungina con itraconazol en este escenario, con resultados similares³⁷.

Tabla 3. Ensayos clínicos y estudios observacionales sobre las equinocandinas

Escenario clínico	Autor, año, referencia	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina	Azoles	Anfotericina
UCI/candidemia	Mora Duarte, 2002, (27)	EC*: 73,4%				EC*: 61,7%
	Pappas, 2007, (26)	EC*: 72,3%		100 mg EC*: 76,4% 150 mg EC*: 71,4%		
	Reboli, 2007, (28)		EC*: 75,6%**		EC*: 60,2%**	
	Kuse, 2007, (30)			EC*: 74,1%		EC*: 69,6%
	Krause, 2004, (29)		50 mg EC*: 84% 75 mg EC*: 90% 100 mg EC*: 89%			
	Ostrosky, 2005, (31)			EC*: 83,3%		
Trasplante de PH/ Profilaxis de infección micótica invasora	Mattiuzzi, 2006, (37)	EC: 55%			EC: 52%	
	Van Burik, 2004, (35)			EC: 80%**	EC: 73,5%**	
Neutropenia febril, tratamiento empírico	Walsh, 2004, (33)	EC***: 33,9%				EC***: 33,7%
	Kubiak, 2001, (34)	EC: 81,9%		EC: 81%		
Aspergilosis invasora (terapia de rescate)	Maertens, 2004, (40)	EC: 44,6%				
	Kontoyiannis, 2009, (41)			EC: 26%		
	Maertens, 2010, (42)	EC*: 56,4%				
	Kohn, 2004, (43)			Pulmonar*** EC: 58,5%		
Esofagitis por <i>Candida</i>	Villanueva, 2001, (38)	50 mg EC*: 85% 70 mg EC*: 96%				EC*: 72%
	Krause, 2004, (32)		EC*: 98,8% EM*: 86,7%		EC*: 99,6% EM*: 90,9%	
	de Wet, 2004, (39)			50 mg EC*: 68,8%** 100 mg EC*: 77,4%** 150 mg EC*: 89,8**	EC*: 86,7%	

EC: Eficacia clínica, EM: Eficacia microbiológica, PH: precursores hematopoyéticos, PFX: Profilaxis, *Al final de terapia iv, **Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), ***Respuesta favorable global, ****incluye pacientes con aspergilosis pulmonar, crónica necrosante y aspergiloma.

En esofagitis por *Candida* spp, la efectividad clínica es muy parecida encontrándose evidencia clínica que respalda el uso de todas las equinocandinas^{32,38,39}.

Finalmente, respecto a los hongos filamentosos, específicamente en el caso de *Aspergillus*, micafungina y caspofungina sólo tienen estudios en escenarios de rescate (falla de un antimicótico previo)⁴⁰⁻⁴² o en intolerancia⁴³.

Efectos adversos

En general, estos medicamentos son bien tolerados. La mayor cantidad de información al respecto es derivada de ensayos clínicos. De las reacciones medicamentosas

observadas en pacientes con caspofungina, así como para las otras equinocandinas, se encuentra descrito usualmente fiebre (7-17%), exantema (13,8%), escalofríos (5,3%), flebitis (3,5%), náuseas (1,8%), y otras anormalidades de laboratorio^{27,33}. Para caspofungina se han descrito dos eventos adversos serios como anafilaxia⁴⁴ e infiltrados pulmonares (40), los que se observaron en 11 de 979 pacientes (1,1%).

También es común la presencia de anormalidades de laboratorio, las cuales ocurren en diferentes frecuencias (entre 1 y 20%) como: hipopotasemia, hipoalbuminemia, elevación de aminotransferasas y aumento de fosfatasa alcalina son los más comunes^{33,42}. Sin embargo, al com-

parar la frecuencia de ocurrencia de estos últimos entre caspofungina y anfotericina B, la incidencia fue mucho mayor con esta última (24,3 vs 54%); asimismo la nefrotoxicidad fue de 8,4% contra 24,8% respectivamente, del mismo modo que la hipokalemia²⁷.

En el caso de micafungina los eventos adversos más frecuentemente relacionados en varios estudios fueron fiebre 6,3%, dolor abdominal 8,1%, náuseas 6,3%, diarrea 6,3% en pacientes con infección por VIH³⁹. Otro estudio encontró trombocitopenia 2%, fiebre 0,7%, fibrilación auricular 0,7%, tromboflebitis 0,7% y aumento del nitrógeno ureico en sangre 0,7%³¹. Sin embargo, una revisión sistemática plantea que la ocurrencia de estos eventos es de aproximadamente 22 a 30% de los pacientes⁴⁵.

Hay reportes de posibles reacciones mediadas por histamina en todas las equinocandinas, que incluyen exantema, prurito y edema del sitio de inyección; estas reacciones generalmente suceden en minutos y desaparecen con el retiro de la infusión⁷.

Para anidulafungina los eventos adversos más frecuentemente encontrados son neutropenia 1%, elevación de enzimas hepáticas para caspofungina, 1,5% leucopenia 1%, náuseas 1% y vómito 0,7%, entre otros, sumando un total de 24% de frecuencia^{28,32}.

Las tres equinocandinas están clasificadas como categoría C, en el embarazo ya que se ha identificado alteraciones fetales en estudios en animales.

Guías clínicas

La Asociación de Enfermedades Infecciosas de América (Infectious Diseases Society of America- IDSA) recomienda el uso de una equinocandida o fluconazol para el manejo de candidemia en pacientes no neutropénicos, con énfasis de la primera en pacientes críticamente enfermos, con exposición reciente a azoles o en escenarios con alta frecuencia de *Candida* no *albicans*. Se recomienda cambiar su uso por fluconazol, si la cepa aislada es susceptible. Para infección por *C. glabrata*, al igual que en el caso de pacientes con neutropenia, la primera línea de manejo es una equinocandida⁴⁶.

Conclusiones: ¿Cuál elegir?

Las equinocandinas por su amplio espectro de seguridad y eficacia clínica constituyen una opción terapéutica con múltiples aplicaciones. Presentan similar eficacia clínica que los otros grupos de antimicóticos y es posible que, en algunos casos, sean superiores, con menor número de reacciones adversas y, por ende, menor necesidad de retiro del tratamiento⁴⁷. De hecho, son una estrategia costo efectiva en algunos escenarios ya que al ser más eficaces conllevan a un ahorro económico; ello se ha demostrado en el caso de anidulafungina y caspofungina^{48,49}. Sin

embargo, se requiere validar estas afirmaciones para escenarios locales o regionales en América Latina.

Por lo anterior, se pueden considerar como fármacos de primera línea para el manejo de infecciones micóticas como la candidiasis invasora, en el tratamiento empírico de la neutropenia febril (caspofungina), en el manejo profiláctico de receptores de precursores hematopoyéticos (caspofungina y micafungina), en peritonitis y abscesos por *Candida*.

La decisión de escoger entre una u otra equinocandida, en el escenario donde hay información que soporta el uso de cualquiera de las dos disponibles en la mayoría de países de América Latina, se basa en las condiciones y los medicamentos concomitantes del paciente. En pacientes con cirrosis (Child C) o falla hepática, se debe preferir anidulafungina debido a su metabolismo por biotransformación. En pacientes sometidos a trasplantes, que requieren ajustes precisos de ciertos medicamentos como ciclosporina o en aquellos con anticonvulsivantes, ciertos corticosteroides y los pacientes con nevirapina, también se debe preferir el uso de anidulafungina por su escasa interacción farmacológica. En el escenario de candidiasis sin estos factores, no hay evidencia que haga preferir una equinocandida sobre otra.

Las equinocandinas, específicamente caspofungina y micafungina, son medicamentos alternativos para el tratamiento de la aspergilosis invasora. Aunque hay evidencia de su utilidad *in vitro*, hay pocos datos clínicos. Es posible usarla como medicamento de rescate⁴⁴ y hay limitada evidencia de su beneficio como parte de una terapia combinada con voriconazol en pacientes con aspergilosis y trasplante, en los que hay falla renal o el agente infeccioso es *A. fumigatus*⁵⁰.

Resumen

Las equinocandinas -caspofungina, micafungina y anidulafungina- son lipopéptidos que inhiben el crecimiento fúngico al unirse a la β -(1,3) d glucano sintetasa, enzima esencial para la síntesis en la pared celular de hongos como *Candida* spp, y menos importante en el caso de especies de *Aspergillus* y *Fusarium*. Se revisa la historia, farmacología y los diferentes ensayos clínicos que han evidenciado similar eficacia clínica a la de anfotericina B para el manejo de infecciones micóticas como candidemia, candidiasis invasora y aspergilosis, inclusive en casos refractarios al manejo inicial. Estos medicamentos tienen menor toxicidad y en pocos casos hay necesidad de retiro del tratamiento. Dado su espectro y tolerabilidad similar, su farmacología permite diferenciarlas. Se dispone de información limitada de estudios clínicos que las comparen entre ellas, limitando la extrapolación de la información a todo el grupo. Sin embargo, presentan eficacia clínica comprobada en pacientes con varias micosis invasoras.

Referencias

- 1.- Kam A P, Xu J. Diversity of commensal yeasts within and among healthy hosts. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 19-28.
- 2.- Martin G S, Mannino D M, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
- 3.- Warnock D W. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007; 48: 1-12.
- 4.- Hajjeh R A, Sofair A N, Harrison L H, Lyon G M, Arthington-Skaggs B A, Mirza S A, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and *in vitro* susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519-27.
- 5.- Zuluaga Rodríguez A, de Bedout Gómez C, Agudelo Restrepo C A, Hurtado Parra H, Arango Arteaga M, Restrepo Moreno A, et al. Susceptibility to fluconazole and voriconazole of *Candida* species isolated from intensive care units patients in Medellín, Colombia (2001-2007). *Rev Iberoam Micol* 2010; 27: 125-9.
- 6.- Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobon A M, Restrepo A, Colombo A L. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 561-70.
- 7.- Morris M I, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, Part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63: 1693-703.
- 8.- McCormack P L, Perry C M. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65: 2049-68.
- 9.- Mazzei T, Novelli A. Pharmacological properties of antifungal drugs with a focus on anidulafungin. *Drugs*. 2009; 69 Suppl 1: 79-90.
- 10.- Ponton J. The fungal cell wall and the mechanism of action of anidulafungin. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 78-82.
- 11.- Morris M I, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1813-20.
- 12.- Espinel-Ingroff A. Evaluation of broth microdilution testing parameters and agar diffusion E-test procedure for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp. to caspofungin acetate (MK-0991). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 403-9.
- 13.- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex J H. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 245-7.
- 14.- Espinel-Ingroff A. *In vitro* antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 121-36.
- 15.- Bennett J E. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1154-9.
- 16.- Pfaller M A, Boyken L, Hollis R J, Kroeger J, Messer S A, Tendolkar S, et al. *In vitro* susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 150-6.
- 17.- Ostrosky-Zeichner L, Rex J H, Pappas P G, Hamill R J, Larsen R A, Horowitz H W, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3149-54.
- 18.- Kuhn D M, George T, Chandra J, Mukherjee P K, Ghannoum M A. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1773-80.
- 19.- Paderu P, García-Effron G, Balashov S, Delmas G, Park S, Perlin D S. Serum differentially alters the antifungal properties of echinocandin drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2253-6.
- 20.- Stone E A, Fung H B, Kirschenbaum H L. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002; 24: 351-77; Discussion 329. Review.
- 21.- Catalán González M, Montejó González J C. Anidulafungina: Una nueva aproximación terapéutica en la terapia antimicótica. *Farmacología de la anidulafungina*. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 92-100.
- 22.- Carter N J, Keating G M. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 271-91.
- 23.- Cross S A, Scott L J. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against *Candida* infections. *Drugs* 2008; 68: 2225-55.
- 24.- Perlin D S. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007; 10: 121-30.
- 25.- García-Effron G, Lee S, Park S, Cleary J D, Perlin D S. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3690-9.
- 26.- Pappas P G, Rotstein C M, Betts R F, Nucci M, Talwar D, De Waele J J, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883-93.
- 27.- Mora-Duarte J, 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.
- 28.- Reboli A C, Rotstein C, Pappas P G, Chapman S W, Kett D H, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
- 29.- Krause D S, Reinhardt J, Vázquez J A, Reboli A, Goldstein B P, Wible M, et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2021-4.
- 30.- Kuse E R, Chetchotisakd P, da Cunha C A, Ruhnke M, Barríos C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27.
- 31.- Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane K M, Vázquez J, Anaissie E J, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 654-61.
- 32.- Krause D S, Simjee A E, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh T J, Goldstein B P, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 770-5.
- 33.- Walsh T J, Teppler H, Donowitz G R, Maertens J A, Baden L R, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
- 34.- Kubiak D W, Bryar J M, McDonnell A M, Delgado-Flores J O, Mui E, Baden L R, et al. Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. *Clin Ther* 2010; 32: 637-48.
- 35.- van Burik J A, Ratanatharathorn V, Stepan D E, Miller C B, Lipton J H, Vesole D H, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1407-16.
- 36.- Madero-López L. Micafungin in pediatric and adolescent patients. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26: 62-4.
- 37.- Mattiuzzi G N, Alvarado G, Giles F J,

- Ostrosky-Zeichner L, Cortés J, O'Brien S, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole *versus* caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 143-7.
- 38.- 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 for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-35.
- 39.- de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz E F, Della Negra M, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 842-9.
- 40.- Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563-71.
- 41.- Kontoyiannis D P, Ratanatharathorn V, Young J A, Raymond J, Laverdiere M, Denning D W, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 89-93.
- 42.- Maertens J, Egerer G, Shik Shin W, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: Results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 182.
- 43.- Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 372-9.
- 44.- Kartsonis N A, Saah A J, Joy Lipka C, Taylor A F, Sable C A. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005; 50: 196-205.
- 45.- Jarvis B, Figgitt D P, Scott L J. Micafungin. *Drugs*. 2004; 64: 969-82; discussion 983-4. Review.
- 46.- Pappas P G, Kauffman C A, Andes D, Benjamin D K Jr, Calandra T F, Edwards J E Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
- 47.- Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1011-21.
- 48.- Bruynesteyn K, Gant V, McKenzie C, Pagliuca T, Poynton C, Kumar R N, et al. A cost-effectiveness analysis of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for treatment of suspected fungal infections in the UK. *Eur J Haematol* 2007; 78: 532-9.
- 49.- Cornely O A, Sidhu M, Odeyemi I, van Engen A K, van der Waal J M, Schoeman O. Economic analysis of micafungin versus liposomal amphotericin B for treatment of candidaemia and invasive candidiasis in Germany. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1743-53.
- 50.- Singh N, Limaye A P, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81: 320-6.