



Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética

Mercedes Catalán y Juan Carlos Montejo

Servicio de Medicina Intensiva, Unidad Polivalente, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Resumen Las infecciones fúngicas invasoras producen una elevada morbimortalidad en los pacientes críticos no neutropénicos. Durante muchos años, la anfotericina B y flucitosina han sido los únicos antifúngicos disponibles para el tratamiento de este tipo de infecciones. Afortunadamente, el arsenal terapéutico de antifúngicos se ha ampliado en las dos últimas décadas con la aparición de nuevos antimicóticos: itraconazol, fluconazol, formulaciones lipídicas de anfotericina B, voriconazol y caspofungina, ya comercializados. Estos antifúngicos difieren en su espectro farmacocinético y farmacodinámico.

Palabras clave Fármacos antifúngicos, Nuevos fármacos, Infección fúngica invasora

Systemic antifungals. Pharmacodynamia and pharmacokinetics

Summary Invasive fungal infections are important causes of morbidity and mortality in critically ill non neutropenic patients. For many years, amphotericin B and flucytosine have been the only available antifungal agents for invasive fungal infections. Fortunately, the antifungal armamentarium has increased during the past two decades with the addition of several new agents. In addition to itraconazole and fluconazole, lipid formulations of amphotericin B, voriconazole, and caspofungin have been recently licensed. These various antifungal agents differ in their pharmacokinetic and pharmacodynamic profile.

Key words Antifungal Drugs, New drugs, Invasive fungal infection

En las últimas décadas, la incidencia de la infección fúngica invasora (IFI) se ha incrementado en los pacientes críticos no neutropénicos de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), aumentando la morbimortalidad asociada a este tipo de patología. La candidiasis invasora (CI) es la infección más prevalente [53].

El incremento de la esperanza de vida de los pacientes ingresados en las UCIs, el aumento de pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, la necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro, entre otros, son factores que favorecen la aparición de este tipo de infecciones y la agresividad de las mismas [8,44,65].

La anfotericina B ha sido desde su desarrollo en 1955, el *Gold standard* (Patrón de comparación) único fármaco activo disponible para tratar la mayoría de las IFI graves. Sin embargo, debido a la toxicidad de este fármaco, la industria farmacéutica ha desarrollado diferentes

formulaciones de anfotericina B, mejor toleradas y con menor incidencia de efectos adversos, y otras familias de antifúngicos muy eficaces [10]. El fluconazol apareció en 1990 y posteriormente lo hizo itraconazol. Las diferentes formulaciones lipídicas de anfotericina B se desarrollaron en la década de los 1990. Posterior al 2000 aparecieron caspofungina y voriconazol revolucionando el tratamiento de las IFI, principalmente de la aspergilosis invasora. Las nuevas generaciones de antifúngicos en el siglo XXI como ravuconazol, posaconazol, albaconazol, micafungina, anidulafungina y aminofungina, todavía no comercializados y no están disponibles para el uso clínico (Figura 1) [9,64].

Hoy en día se cuestiona la figura de la anfotericina B como *Gold standard* del tratamiento de la IFI, ante el desarrollo de nuevos fármacos, muy efectivos y con mayor seguridad clínica que el patrón convencional [43].

En la tabla 1 se describe la clasificación general de los antifúngicos sistémicos disponibles en la actualidad y aquellos que todavía se encuentran, sin comercializar, en diferentes fases de investigación.

Anfotericina B [1,2,6,19,21,26,47]

La anfotericina B es producida por el actinomiceto *Streptomyces nodosus*.

Estructura química. Es un macrólido heptaeno. La molécula está formada por una porción hidrófila de varios carbonos hidroxilados, una porción hidrófoba que consta de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces

Dirección para correspondencia:

Dra. Mercedes Catalán
Servicio de Medicina Intensiva, Unidad Polivalente
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Tel.: +34 91 390 8147
E-mail: mmcgcs@yahoo.es

Tabla 1. Clasificación general de los fármacos antifúngicos.

Grupo Farmacológico	Tipo de antifúngico	Nombre comercial
Comercializados		
I. Antibióticos fungistáticos	1. Anfotericina B Desoxicolato 2. Anfotericina B Liposomal 3. Anfotericina B Complejo Lipídico	1. Fungizona® 2. Ambisome® 3. Abelcet®
II. Derivados imidazólicos	1. Ketoconazol 2. Itraconazol 3. Fluconazol 4. Voriconazol	1. Panfungol® 2. Canadiol® 3. Diflucan® 4. Vfend®
III. Pirimidinas fluoradas	1. Fluorocitosina	
IV. Equinocandinas	1. Caspofungina	1. Cancidas®
No comercializados. Fases 2/3		
I. Triazoles	1. Posaconazol (Schering-Plough) 2. Ravuconazol (Eisai) 3. Albaconazol (Uriach)	
II. Equinocandinas	1. Micafungina (Astellas) 2. Anidulafungina (Vicuron) 3. Aminocandina (Indevus)	
III. Icofungipen		
IV. Mycograb		
No comercializados (fases preclínicas)		
I. Nikkomicina Z		
II. Sordarinas		
III. Pradimicinas		
IV. Dicationes aromáticos		
V. Análogos de anfotericina B: SPK-843		
VI. Anfotericina B cocleado		
VII. Péptidos		
VIII. Anticuerpos monoclonales		

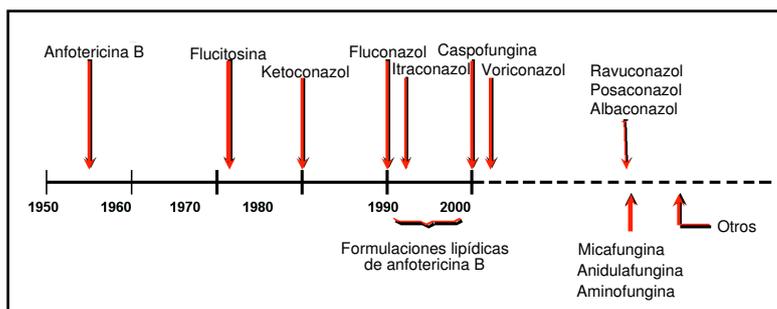


Figura 1. Evolución histórica de los fármacos antifúngicos.

(poliénico) y una cadena lateral de micosamina que es una aminodesoxihexosa (Figura 2). Puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección.

En la formulación convencional (anfotericina B desoxicolato) [ABD] se utilizan desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente. La anfotericina B complejo lipídico [ABCL] es una formulación de anfotericina B asociada a lípidos (L- α -dimiristofosfatidilcolina; L- α -dimiristofosfatidilglicerol y anfotericina B) y la anfotericina B liposomal [ABL] es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B.

Mecanismo de acción. Se fija ávidamente a los esteroides de la membrana de células eucariotas pero no de los procariontes. Es mayor su afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de mamíferos. Como consecuencia de esta fijación se producen alteraciones en la estructura de la membrana, probablemente por la formación de poros compuestos de pequeños agregados de anfotericina B y esteroides. Estos defectos originan una despolarización de la membrana y un aumento de la permeabilidad para protones y cationes monovalentes (Figura 3).

Los efectos celulares de la anfotericina dependen de una serie de factores como la fase de crecimiento de las células; dosis y la forma de administración del fármaco.

Espectro antifúngico. Presenta un amplio espectro. Es activo frente a *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. También es eficaz frente a *Absidia* spp., *Mucor* spp. y *Rhizopus* spp. y aquellas especies sensibles de los géneros de *Conidiobolus*, *Basidiobolus* y *Sporothrix* (Tablas 2 y 3).

Como excepciones algunas especies de *Candida* como *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida lipolytica* o *Candida tropicalis*; *Pseudallescheria boydii* y algunas cepas de *Fusarium* y *Trichosporon* presentan resistencia clínica y/o concentraciones inhibitorias mínimas elevadas (CIM) frente a este fármaco.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La absorción oral es mínima (5%), por lo que la vía de administración de elección para el tratamiento de IFI es la vía intravenosa (iv). Se unen ampliamente a lipoproteínas del plasma (90-95%). El volumen de distribución (Vd) es elevado 4l/kg. Alcanza altas concentraciones en hígado, bazo, pulmón y riñones. En líquido pleural, peritoneal,

Tabla 2. Antifúngicos: actividad in vitro; CMI ($\mu\text{g/ml}$).

	Anfotericina B	Itraconazol	Caspofungina	Voriconazol
<i>Candida</i>				
<i>C. albicans</i>	0,08 \pm 0,06	0,03 \pm 3,7	0,05-1	0,04 \pm 8,18
<i>C. glabrata</i>	0,11 \pm 0,05	1,3 \pm 26,9	2	0,42 \pm 1,4
<i>C. krusei</i>	0,11 \pm 0,09	0,04 \pm 0,07	2	0,32 \pm 0,15
<i>C. parapsilosis</i>	0,03 \pm 0,04	0,02 \pm 0,01	2 - >8	0,01 \pm 0,02
<i>C. famata</i>	0,05 \pm 0,04	0,02 \pm 0,07	-	0,03 \pm 0,03
<i>C. kefyr</i>	0,05 \pm 0,04	0,01 \pm 0,03	0,5	0,001 \pm 0,03
<i>C. tropicalis</i>	0,04 \pm 0,06	0,01 \pm 0,03	2	0,03 \pm 0,08
<i>C. guilliermondii</i>	0,03 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01	>8	0,05 \pm 0,14
<i>C. neoformans</i>	0,07 \pm 0,08	0,11 \pm 6,1	16-32	0,23 \pm 0,63
<i>Aspergillus</i>				
<i>A. fumigatus</i>	0,05 \pm 0,54	0,39 \pm 0,4	0,03	0,35 \pm 0,08
<i>A. flavus</i>	1,75 \pm 2,5	0,15 \pm 0,18	0,03-64	0,58 \pm 0,09
<i>A. niger</i>	0,70 \pm 0,56	0,23 \pm 1,3	0,03	0,39 \pm 0,38
<i>A. terreus</i>	1,56 \pm 0,7	0,11 \pm 0,1	0,03-16	0,5 \pm 0,22
<i>A. nidulans</i>	1,8 \pm 1	0,21 \pm 0,06	-	0,19

Tabla 3. Actividad in vivo de los antifúngicos

	Anfotericina B	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Caspofungina
<i>Candida</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+++	-	+	++	+++
<i>C. krusei</i>	+++	-	+	++	+++
<i>Aspergillus</i>	+++	-	+++	+++	+++
<i>Mucor</i>	+++	-	-	-	-
<i>Cryptococcus</i>	+++	+++	++	+++	-
<i>Fusarium</i>	+ / ++	-	- / +	++	-
<i>Scedosporium</i>	+ / ++	-	- / +	++	-

+++ = Actividad frente a todas las cepas; ++ = Actividad frente a gran parte de las cepas; + = Actividad frente a algunas cepas;
- = Ninguna actividad

sinovial y humor acuoso las concentraciones alcanzadas del fármaco son el 50-60% de la concentración plasmática mínima. Penetra mal en líquido cefalorraquídeo (LCR) (2-4%) aumentando en casos de inflamación meníngea. Atraviesa bien la placenta. No se disponen de ensayos clínicos que determinen la eliminación por leche humana ni la seguridad en la utilización en embarazadas.

Es metabolizada parcialmente en hígado y eliminada por bilis (<15%) y por orina en escasa proporción (4-5%). La vida media de eliminación inicial es de 24 h seguida de una eliminación terminal más lenta de unos 15 días. Debido a la escasa eliminación renal no es necesario ajustar la posología en caso de insuficiencia renal (IR), ni en hemodiálisis (HD) ni diálisis peritoneal (DP). Tampoco es necesario ajustar posología en casos de insuficiencia hepática (IH). En la tabla 4 se describen las características farmacocinéticas de las diferentes formulaciones de anfotericina B.

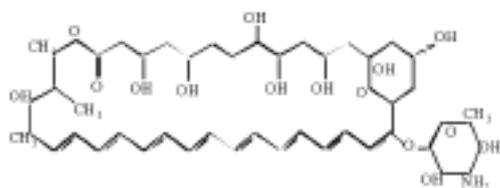


Figura 2. Estructura química de la anfotericina B.

Reacciones adversas [66]. En general, la incidencia de reacciones adversas producidas por el tratamiento con ABD es elevada. Pueden considerarse dos tipos de reacciones adversas:

a. Inmediatas: en la mayoría de los pacientes es muy frecuente la aparición de fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión del fármaco en la primera semana. A veces acompañado de cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos.

b. En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento: el efecto adverso más relevante y supone el principal factor limitante para su utilización es la nefrotoxicidad. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta su normalización. Puede reducirse la nefrotoxicidad asegurando una adecuada hidratación del paciente.

Más del 25% de los pacientes desarrollan hipopotasemia e hipomagnesemia.

Es frecuente el desarrollo de anemia normocítica normocrómica como consecuencia de la inhibición de la síntesis de eritropoyetina y también por acción directa sobre la médula ósea. La asociación con leucopenia y trombopenia es rara.

Tromboflebitis asociada a la administración de ABD por vía periférica es frecuente. La extravasación del fármaco puede producir necrosis tisular. Las reacciones anafilácticas son muy raras.

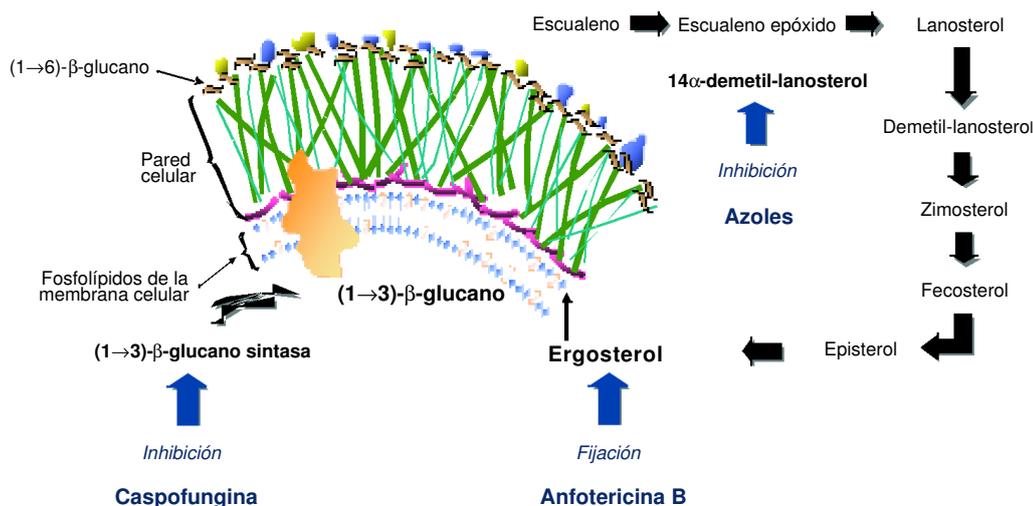


Figura 3. Mecanismo de acción de los diferentes antifúngicos.

La administración del fármaco rápido (en menos de 60 min) por vía intravenosa puede desencadenar arritmias cardíacas y parada cardíaca. Por vía intratecal puede producir náuseas, vómitos, cefalea, retención urinaria, cefalea, radiculitis, parestia, parestesias, alteraciones visuales y meningitis química (Tabla 5).

La aportación fundamental de las otras formulaciones de anfotericina B, ABCL y ABL, es su mejor tolerancia y sobre todo su menor nefrotoxicidad, lo que permite dosis diarias más elevadas y dosis totales mayores en un menor tiempo. La ABCL es mejor tolerada que la ABC con una menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión, sin embargo se aconseja premedicación. Con ABL es infrecuente la aparición de efectos adversos durante la infusión no siendo necesario administrar premedicación.

Siempre se aconseja la monitorización de los niveles séricos de potasio y magnesio por la tendencia a hipopotasemia e hipomagnesemia con este tipo de fármacos.

Interacciones farmacológicas

a. Nefrotoxicidad: la administración concomitante de ABD con fármacos potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos, ciclosporina A, AINES, foscarnet, cidofovir, pentamidina, cisplatino y mostazas nitrogenadas) pueden incrementar la nefrotoxicidad, por lo que deben utilizarse con extrema precaución y monitorizando la función renal.

b. Hipocalemia: el uso simultáneo de ABD y corticoesteroides y corticotropina (ACTH) pueden potenciar la hipocalemia.

c. La hipopotasemia inducida por la ABD puede aumentar la toxicidad de determinados fármacos como: digitálicos, relajantes musculares y antiarrítmicos.

d. El uso concomitante de ABD y flucitosina puede aumentar la toxicidad por fluorocitosina.

e. La terapia combinada de ABD y azoles puede inducir resistencia a ABD por antagonismo de sus funciones.

f. La combinación de zidovudina con ABD puede potenciar la mielotoxicidad y nefrotoxicidad.

dad.

Posología y forma de administración [45,51,52,55]. Todas las formulaciones de anfotericina B deben administrarse por infusión intravenosa (solución de glucosa 5%), por vía venosa central preferentemente. El ritmo de infusión en la ABD debe ser lento durante un periodo de 2-6 h aproximadamente. La concentración recomendada para la infusión intravenosa es de 0,1 mg/ml. La ABCL debe administrarse a una velocidad de infusión de 2,5mg/kg/hora y el ABL en 30-60 min.

La dosis administrada y la duración del tratamiento dependerá del tipo de anfotericina B que se utilice y la indicación clínica. La dosis diaria de ABD oscila entre 0,3-1mg/kg/día con una dosis acumulada recomendada máxima de 4 g. La dosis diaria de ABCL es de 5mg/kg y de ABL 1-5mg/kg.

5-Fluorocitosina o Flucitosina [47,54]

Estructura química: es un derivado fluorado de la citosina (Figura 4).

Mecanismo de acción: en las células fúngicas se convierte en fluorouracilo por la acción de la enzima citosín desaminasa. Impide la síntesis de ADN del hongo.

Espectro antifúngico: el espectro antifúngico de la flucitosina es reducido. Es activo frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Algunas cepas de *Aspergillus*, *Penicillium* y zigomicetos pueden ser sensi-

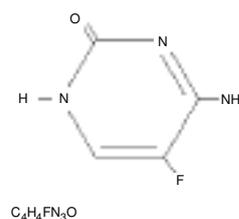


Figura 4. Estructura química de la fluorocitosina.

Tabla 4. Características farmacocinéticas de las diferentes formulaciones de anfotericina B.

Tipo de anfotericina B	Dosis (mg/kg/día)	C _{max} (µg/ml)	AUC ₀₋₂₄ (µg/ml/h)	Cl _{Fco} (ml/h/kg)	Vd (l/kg)	t _{1/2β} (h)	Unión proteínas plasmáticas (%)
ABD	0,5-1	2-3,6	34	40,2	4	24-34	>90
ABCL	2,5-5	1,4-2,5	56	28,4	2,3	173-235	>90
ABL	3-5	15-29	423	22,2	0,56	10-23	>90

ABD = anfotericina B desoxicolato; ABCL = anfotericina B complejo lipídico; ABL = anfotericina B liposomal; C_{max} = concentración máxima; AUC₀₋₂₄ = área bajo la curva; CL = aclaramiento del fármaco; VD= volumen de distribución; t_{1/2β} = semivida de eliminación

bles [49].

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas: la biodisponibilidad oral es del 80% con una t_{max} de 1-2 h, aunque puede retrasarse con la administración conjunta de comida o antiácidos. La unión a proteínas plasmáticas es pobre. Presenta una amplia distribución en tejidos incluido sistema nervioso central (puede alcanzar en LCR hasta el 80% de la concentración plasmática), humor vítreo, peritono y articulaciones. La vida media de eliminación es de 3-4 h. Se elimina sin metabolismo por orina en un 60-80%. Es dializado por lo que es necesario administrar nueva dosis post diálisis. En los pacientes con IR hay que ajustarse la dosis.

Reacciones adversas: la toxicidad aguda es menos espectacular que con anfotericina B. Pueden aparecer molestias gastrointestinales (nauseas, vómitos y diarrea diferida). La reacción adversa más grave es la leucopenia y trombocitopenia reversible que habitualmente es dosis dependiente y suele aparecer a partir de la segunda semana de tratamiento. También puede aparecer toxicidad hepática, eosinofilia y exantema.

Posología y forma de administración: las dosis habituales son de 37,5 mg/kg/6 h por vía oral. En casos de IR con un aclaramiento de creatinina de 20-40 ml/min se reducirá a la mitad la dosis o el intervalo de administración se aumentará al doble. Si el aclaramiento de creatinina es de 10-20 ml/min la dosis será la cuarta parte o el intervalo se cuadruplicará. En casos de HD se administrará tras la finalización de esta una dosis extra de 37,5 mg/kg [59].

Derivados imidazólicos

Estructura química: los antifúngicos azoles son un grupo de fármacos fungistáticos sintéticos que se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. La naturaleza de estos anillos modifica las propiedades fisicoquímicas, efecto terapéutico, toxicidad etc. En función del número de nitrógenos que posee el anillo imidazólico se dividen en imidazoles (miconazol) y triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol) [29,57] (Figura 5).

Mecanismo de acción.

i. Inhiben los enzimas oxidativas asociadas al citocromo P450 [CYP3A4 y CYP2C9] (lanosterol 14-α desmetilasa), bloqueando la conversión de lanosterol en ergosterol produciendo una alteración en la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas.

ii. Producen la acumulación de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares del hongo (Figura 3).

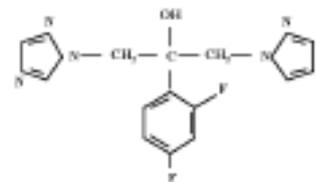
La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo si la terapéutica a dosis fungistáticas no se administra durante suficiente tiempo, pueden

producirse recaídas.

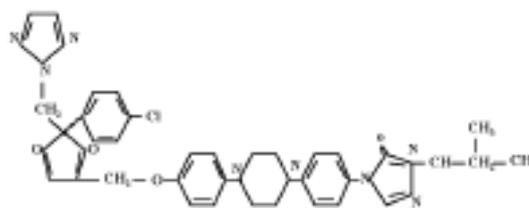
Espectro antifúngico: el fluconazol es activo frente a la mayoría de especies de *Candida* spp., sin embargo gran parte de cepas de *Candida glabrata* y *Candida krusei* son resistentes [40]. Tiene buena actividad frente a *C. immitis*, *C. neoformans* y *P. brasiliensis*. Carece de actividad frente a *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Penicillium* spp. (Tabla 3).

El itraconazol tiene una excelente actividad frente a la gran mayoría de especies de *Candida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol. Es activo frente a *C. immitis*, *C. neoformans*, *P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Penicillium marneffeii*. No tiene actividad frente a zigomicetos ni a *Fusarium* [15].

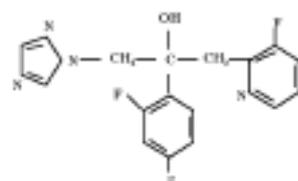
El voriconazol es el triazol con mayor espectro antifúngico. Es activo frente a todas las especies de *Candida*, incluidas *C. glabrata*, *C. krusei*, *Candida parapsilosis* y *C. tropicalis*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp. (*A. niger*, *A. fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Histoplasma* spp.,



Fluconazol



Itraconazol



Voriconazol

Figura 5. Estructura química de los triazoles.

Tabla 5. Reacciones adversas con la administración de anfotericina B.

Tipo RAM	Muy Comunes (>1/10)	Comunes (>1/10 ² - < 1/10)	Infrecuentes (>1/10 ³ - < 1/10 ²)
Generales	- Fiebre ^{15-20minutos} - Escalofríos - Malestar - Pérdida de peso		- Sofocos
Gastrointestinal	- Anorexia - Náuseas - Vómitos - Diarrea - Dispepsia - Epigastralgia	- Gastroenteritis hemorrágica - Melenas	- Ictericia - Fallo hepático agudo
Respiratoria			- Disnea - Broncoespasmo - EAP no cardiogénico - Neumonitis
SNC	- Cefalea	- Convulsiones - Tinnitus - Visión borrosa - Neuropatía periférica - Encefalopatía	- Pérdida audición - Vértigo - Diplopía
Dermatológica	- Flebitis - Tromboflebitis	- Rash maculopapular - Prurito	
Musculoesquelética	- Dolor generalizado - Artralgias - Mialgias		
Cardiovascular			- Parada cardíaca - Arritmias - ICC - Hipertensión - Hipotensión - Shock
Hematológica	- Anemia normocítica normocrómica	- Agranulocitosis - Leucopenia - Leucocitosis	- Trombopenia - Eosinofilia
Renal	- Deterioro de función renal - Azotemia - Elevación creatinina - Hipocaliemia - Hipomagnesemia - Acidosis tubular renal - Nefrocalcinosis		

Blastomyces y *Coccidioides* [11,32,42,56] (Tablas 2 y 3).

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas: la biodisponibilidad por vía oral del grupo de azoles es elevada (fluconazol >80%, itraconazol >70% y prácticamente 100% el voriconazol). El fluconazol es muy hidrosoluble y se absorbe muy bien incluso en presencia de alimentos, antiácidos o anti-H₂. Sin embargo, el itraconazol es insoluble en agua y muy soluble en lípidos. La absorción oral de la presentación en cápsulas de itraconazol necesita un medio ácido para optimizar la absorción, recomendándose su administración conjuntamente con zumos de frutas, bebidas de cola y tras las comidas. La absorción del fármaco disminuye si se administra conjuntamente con antiácidos. Estos problemas se solucionan al administrar la presentación de solución oral. La absorción es máxima del voriconazol cuando se administra una hora

antes o una hora después de las comidas.

El fluconazol se distribuyen fácilmente por el organismo alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en LCR, saliva, esputo etc, hecho en el que influye la escasa unión a proteínas plasmáticas. El itraconazol debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas alcanza concentraciones mínimas en LCR y saliva pero muy elevada en la mayoría de los tejidos (pulmón, riñón, hígado, estómago, bazo, músculos, incluido cerebro). Voriconazol alcanza concentraciones en LCR un 50% de las plasmáticas (Tabla 6).

El fluconazol se elimina por vía renal, recuperándose en orina sin modificar el 80%. La semivida de eliminación es de 30 h y es necesario ajustar la dosis en caso de IR. Se elimina por HD y DP. La metabolización hepática del itraconazol es elevada y un 1% se elimina por orina como producto activo. No es necesario ajustar la posolo-

Tabla 6. Características farmacocinéticas de las principales azoles.

Tipo de azol	Biodisponibilidad oral	C _{max} (µg/ml)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Vd (l/kg)	t _{1/2β} (h)	Eliminación biliar (%)	Eliminación renal (%)
Fluconazol	>80	2	11	0,8	24	2	>80
Itraconazol	>70	0,19	>99	7	20-30	60-70	30-40
Voriconazol	99	4-10	58	4,6	6	>80	<5

C_{max} = concentración máxima; VD = volumen de distribución; t_{1/2β} = semivida de eliminación

gía de este fármaco en IR pero sí en casos de IH. Igualmente el voriconazol se metaboliza ampliamente en hígado vía citocromo P450 siendo necesario ajustar la dosis en casos de IH. Se recomienda utilizar las pautas habituales de carga pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada (Child-Pugh A y B). No se disponen de ensayos clínicos en hepatopatías crónicas graves Child-Pugh C. La formulación oral no necesita ajustar dosis en pacientes con IR, sin embargo debido a que en la formulación endovenosa el excipiente está compuesto por ciclodextrina que puede acumularse en IR debería ajustarse la dosis en pacientes con fracaso renal moderado-grave. Es hemodializado con un aclaramiento de 121 ml/min no siendo necesario ajustar la dosis en sesiones de HD de 4 h. La ciclodextrina es hemodializada con un aclaramiento de 55 ml/min [10].

Reacciones adversas: la incidencia de efectos adversos con este grupo de antifúngicos es escasa. Son fármacos seguros y bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son las molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal y diarrea. La cefalea y exantema cutáneo son frecuentes. Se han descrito con una baja incidencia 1-2% aumento de transaminasas y bilirrubina. Excepcionalmente desarrollan hepatitis grave tóxica.

El fluconazol excepcionalmente puede desarrollar síndrome de Stevens-Jonson principalmente en población de alto riesgo con sida y en pacientes oncológicos.

Se han descrito en usos prolongados y a altas dosis con itraconazol hipopotasemia e hipertensión moderada.

El efecto secundario más frecuente y único entre los azoles del voriconazol es el trastorno reversible de la visión (fotopsias) que puede ocurrir hasta en el 30% de los pacientes [25].

No se recomiendan utilizar este grupo de fármacos ni en el embarazo ni en la lactancia por el posible efecto teratogénico, embriotóxico y su posible paso a la leche materna.

Interacciones farmacológicas: debido al lugar de metabolización de este grupo de antifúngicos son importantes las interacciones farmacológicas en la práctica clínica. El fluconazol inhibe las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del CYP450; itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4 y el voriconazol por los isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19; CYP2C9 y CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas enzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. En la tabla 7 se describen las interacciones farmacológicas más importantes.

Posología y forma de administración: generalmente la dosis diaria y duración del tratamiento antifúngico depende de la indicación clínica: fluconazol 50-1200 mg/día e itraconazol 200-400 mg/día. Para alcanzar rápidamente el equilibrio estacionario se recomienda administrar una dosis de carga de voriconazol de 6 mg/kg/12 h iv y disminuir a 3-4 mg/kg/12 h la dosis de mantenimiento.

Caspofungina [12,14,18,23,36,58,62]

Estructura química: el acetato de caspofungina es un compuesto lipopeptídico cíclico semisintético con una cadena lateral N-acil (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis* (Figura 6).

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis del (1→3)-β-D-glucano, componente esencial en la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos (Figura 3).

Espectro antifúngico: es activa frente a *Candida* spp., incluidas *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. También es activa frente a *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp., *Exophiala jeanselmei*, *Scedosporium apiospermum*, *C. immitis*, *B. dermatitidis* e *H. capsulatum*.

No presenta actividad in vitro frente a *C. neoformans*, *Trichosporon asahii*, *Rhizopus* spp. y *Fusarium* spp. (Tablas 2 y 3).

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas: la caspofungina es de uso exclusivo intravenoso. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (albúmina) 97%. La fracción libre es reducida 3,5-7,5%. La farmacocinética de este fármaco presenta un modelo tri-compartimental. Se distribuye ampliamente en tejidos principalmente hígado, bazo y pared intestinal. Sin embargo, la penetración en LCR es escasa.

La metabolización es hepática mediante procesos de hidrólisis y acetilación. Se generan varios metabolitos sin actividad antifúngica [5]. Se recomienda reducir la dosis de mantenimiento a 35mg/día en pacientes diagnosticados de IH moderada (Child-Pugh >7). No hay datos en pacientes con IH grave.

La vida media de eliminación beta de la caspofungina oscila entre 9-11 h y la semivida gamma de 45 h.

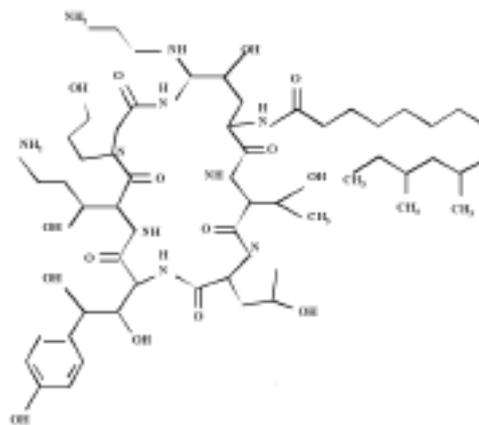


Figura 6. Estructura química de la caspofungina.

Tabla 7. Interacciones farmacológicas del grupo de los azoles de uso sistémico.

Fármaco	Mecanismo de acción		Concentración plasmática / AUC _τ		
	Inductor Cyp450	Inhibidor Cyp450	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol
Rifampicina ^(C)	+		↓	↓	↓
Rifabutina	+		↓	↓	↓
Ritonavir	+		↓	↓	↓
Carbamacepina ^(C)	+		↓	↓	↓
Fenitoína ^(M)	+		↓	↓	↓
Barbitúricos de acción prolongada ^(C)	+		↓	↓	↓
Cimetidina		+	↑	↑	↑
Omeprazol		+	↑	↑	↑

CYP450A = citocromo P450; AUC_τ = área bajo la curva; ↓ = Disminución; ↑ = Aumento; C = contraindicada la asociación; M = monitorización niveles de fármacos

Fármaco	Mecanismo de acción: inhibidor CYP450			↑ Concentración plasmática / ↑AUC _τ	Recomendaciones
	CYP3A4 ¹	CYP2C9 ²	CYP2C19 ³		
Fluconazol	+	+	—	¹ Terfenamida	C
Itraconazol	+	—	—	¹ Astemizol	C
Voriconazol	+	+	+	¹ Cisaprida	C
				¹ Pimozida	C
				¹ Quinidina	C
				¹ Alcaloides ergotamínicos	C
				¹ Ciclosporina	P / M
				¹ Sirolimus	P / M
				¹ Tacrolimus	P / M
				^{1,2} Acenocumarol	M
				^{1,2} Fenprocumon	M
				¹ Inhibidores HMG-CoA reductasa	M
				¹ Alcaloides de la vinca	M
				¹ Benzodiacepinas	M
				¹ Prednisona	
				¹ Bloqueadores del calcio	M
				² Sulfonilureas	P / M
				³ Warfarina	M

CYP450A = citocromo P450; Isoenzimas de CYP450 (CYP3A4; CYP2C9; CYP2C19); AUC_τ = área bajo la curva; ↑ = aumento; C = contraindicada la asociación; M = monitorización niveles de fármacos y/o efecto farmacológico; P = ajustar posología

Presenta un aclaramiento 10-12 ml/min. Un 1,4% de la dosis se elimina sin cambios por orina. No es necesario ajustar la dosis en IR. Debido a que no es un fármaco dializable no requiere dosis adicional después de realizar la sesión de hemodiálisis.

Reacciones adversas [41]: es un fármaco muy seguro en la práctica clínica diaria. La incidencia general de efectos adversos es 13,8%, siendo los más frecuentes: molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea); flebitis y tromboflebitis; fiebre; escalofríos; exantema; prurito y cefalea. También son frecuentes la elevación de transaminasas, anemia, taquicardia y disnea que no obligan habitualmente a suspender el fármaco.

Interacciones farmacológicas: la administración concomitante de ciclosporina A y caspofungina puede producir elevación de transaminasas que desaparecen al suspender los fármacos. Debería evitarse esta asociación siempre que la situación clínica del paciente lo permita.

La caspofungina reduce la concentración sérica del tacrolimus un 20% cuando se administran conjuntamente. Es obligatorio monitorizar los niveles de tacrolimus para

ajustar la posología adecuadamente.

Aunque existen pocos ensayos clínicos, parece que la administración conjunta de caspofungina con inductores enzimáticos tipo efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamacepina pueden producir reducción del área bajo la curva de caspofungina, recomendando en estos casos incrementar la dosis de ésta a 70 mg/día iv.

Debido a la falta de ensayos clínicos no se recomienda la utilización de caspofungina ni durante el embarazo ni lactancia.

Posología y forma de administración: se recomienda administrar el primer día una dosis de carga de 70 mg iv, seguida por dosis de mantenimiento de 50 mg iv si el peso estimado del paciente es inferior a 80 kg. En aquellos pacientes con un peso estimado superior a 80 kg se recomienda mantener dosis diaria de 70 mg iv. La perfusión debe realizarse en 60 min y en diluyentes que no contengan glucosa. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y microbiológica del paciente.

Antifúngicos del futuro [27]

En la tabla 1 se describen diferentes grupos antifúngicos que todavía no se han comercializado.

Nuevos triazoles

Posaconazol (SCH56592) [28,31]. Es una nueva generación de triazoles con una potente actividad antifúngica y un amplio espectro. Es muy activo frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Coccidioides* spp. y zigomicetos. En la actualidad solo se dispone de formulación oral. La biodisponibilidad por vía oral se incrementa cuando se administra conjuntamente con alimentos. Se caracteriza por su larga vida media de 24 h. La metabolización es hepática y es un inhibidor del isoenzima CYP3A4. La eliminación es a través de heces sin metabolizar principalmente. La farmacocinética del posaconazol no varía con la edad, género o tipo de raza. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con IR o IH.

En trabajos presentados en el *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC) de 2003 y 2004 acerca de la utilidad de posaconazol, en seres humanos, a dosis de 400 mg vía oral, dos veces al día, o bien 800 mg una vez al día, se observó eficacia clínica y elevado éxito terapéutico en candidiasis invasiva, aspergilosis, fusariosis y criptococosis aunque todavía es un reducido número de pacientes.

Las interacciones farmacológicas que se describen no tienen relevancia clínica.

Ravuconazol (BMS-207147) [3,4,10,33]. Es un triazol, derivado del fluconazol, con mecanismo de acción similar al del itraconazol. Posee capacidad fungicida superior al itraconazol frente a *C. neoformans*. Inhibe a muchas especies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*), *Candida* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporium* spp. e hifomicetos hialinos, pero no es activo sobre *Fusarium* spp., *Pseudallescheria* spp., *Sporothrix schenckii* ni zigomicetos.

Está disponible una prodroga endovenosa (E1224) y oral. Tiene una vida media muy prolongada 120-140 h. Elevada unión a proteínas plasmáticas 98%. No es metabolizado por el citocromo P450, pero inhibe los isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 con interacciones farmacológicas que pueden conllevar.

En los ensayos clínicos realizados parece un fármaco seguro. La dosis administrada es de 400 mg al día.

Albaconazol (UR-9825) [13]. De los triazoles de nueva generación, es el más nuevo en investigación. La actividad in vitro es muy buena, comparado con otros antimicóticos, y el espectro bastante amplio. Es activo frente a *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *A. fumigatus*, dermatofitos, *Scedosporium prolificans* y *S. apiospermum*. La vida media de eliminación es prolongada (30-70 h). La eliminación por orina es escasa. Alcanza el 15% de la concentración sérica en LCR, dato muy interesante y que podría tener importancia en el trata-

miento de las micosis del sistema nervioso central.

En los ensayos clínicos se están probando dosis de 80 a 320 mg al día. Con los datos obtenidos de los diferentes ensayos clínicos parece un fármaco seguro y bien tolerado.

Nuevas equinocandinas

Micafungina (FK463) [22,23,30,60,68]. Presenta una vida media de eliminación prolongada de 14 h. La eliminación urinaria es mayor comparada con el resto de equinocandinas 7%. Como con las demás equinocandinas, no hay resistencia cruzada con cepas resistentes a los azoles. Es activa frente a *Candida* spp. y diferentes ensayos clínicos prueban su eficacia y mayor seguridad en candidiasis invasora con resultados similares a fluconazol [16,17] y anfotericina B [63]. Es activa frente a *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*.

En la actualidad existe la formulación endovenosa de 75 mg. En los diferentes ensayos clínicos se han probado dosis elevadas de 200 mg al día con excelente tolerancia y seguridad. Sin embargo, todavía está por definir la dosis diaria recomendada.

Anidulafungina (LY303366) [20,50,61]. Es una nueva equinocandina con una potente actividad frente a *Candida* spp. y *Aspergillus*. Es un inhibidor no competitivo de (1→3)-β-D-glucano sintetasa de la pared celular del hongo. Presenta muy baja biodisponibilidad oral (<3%). Se distribuye ampliamente alcanzando el equilibrio estacionario después de la primera dosis. No cruza la barrera hematoencefálica. La vida media es de 24 h. No está sometido a metabolismo hepático. La eliminación urinaria es baja. No requiere ajuste en insuficiencia renal ni hepática. Diferentes ensayos clínicos demuestran que es un fármaco eficaz y seguro [34,35].

Otros antifúngicos

Icofungipen [46,48,67] es un derivado sintético de una sustancia natural, la cispentacina, que es un beta aminoácido. Actúa en la isoleucil-tRNA sintetasa. No tiene resistencia cruzada con otros antifúngicos. Es activo frente a *C. glabrata* y *C. krusei*. Tiene cierta actividad contra *C. albicans* y ninguna sobre *C. parapsilosis* ni *C. tropicalis*. Presenta elevada biodisponibilidad vía oral. La vida media es de 7 h. No interactúa con el CYP450 y su eliminación es renal. Parece tener un buen perfil de seguridad. Las dosis que se están administrando en los diferentes estudios oscilan 150 mg cada 12 h o 150 mg cada 8 h.

Mycograb [37,38,39] es un anticuerpo recombinante humano contra la *Heat shock protein 90* (HSP90) fúngica, molécula que se encuentra en bacterias y hongos. Tiene efecto sinérgico con anfotericina B in vitro e in vivo, pero no ocurre lo mismo con equinocandinas ni azoles.

Bibliografía

- Adler-Moore J, Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl 1): 21-30.
- Arikan S, Rex JH. Lipid-based antifungal agents: current status. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 393-415.
- Arikan S, Rex JH. New agents for the treatment of systemic fungal infections: current status. *Expert Opin Emerg Drugs* 2002; 7: 3-32.
- Arikan S, Rex JH. Ravuconazole Eisai/Bristol-Myers Squibb. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 555-561.
- Balani SK, Xu X, Arison BH, Silva MV, Gries A, DeLuna FA, Cui D, Kari PH, Ly T, Hop CE, Singh R, Wallace MA, Dean DC, Lin JH, Pearson PG, Baillie TA. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1274-1278.
- Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramirez P, Evans EG, Hawkey PM, Herbrecht R, Marks DI, Moraleda JM, Park GR, Senn SJ, Viscoli C; Amphotericin B Systematic Review Study Group. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003; 25: 1295-1320.
- Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, Dasbach EJ, Platt R. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-693.
- Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
- Bennett JE. Salvage therapy for aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 6): S387-S388.
- Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64: 1997-2020.
- Carrillo-Muñoz AJ, Cárdenas CD, Carrillo-Orive B, Rodríguez V, del Valle O, Casals JB, Ezkurra PA, Quindós G. In vitro antifungal activity of voriconazole against dermatophytes and superficial isolates of *Scopulariopsis brevicaulis*. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 110-113.
- Chandrasekar PH, Manavathu EK. Caspofungin. *Drugs Today* 2002; 38: 829-846.
- Chen A, Sobel JD. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10: 21-33.
- Cornely OA, Schmitz K, Aisenbrey S. The first echinocandin: caspofungin. *Mycoses* 2002; 3: 56-60.
- Corno JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 263-272.
- De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, Diekmann-Berndt H. 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: 842-849.
- de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, Filho F, Suleiman JM, Ticona E, Llanos EA, Fisco C, Lau W, Buell D. A randomized, double-blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 899-907.
- Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-1457.
- Dix SP, Andriole VT. Lipid formulations of amphotericin B. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000; 20: 1-23.
- 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: 121-136.
- Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A, Just-Nuebling G, Maschmeyer G, Walsh TJ. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 159-191.
- Groll AH, Stergiopoulou T, Roilides E, Walsh TJ. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 489-509.
- Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1545-1558.
- Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1145-1152.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
- Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Nivoix Y, Letscher-Bru V. The lipid formulations of amphotericin B. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1277-1287.
- Herbrecht R, Nivoix Y, Föhner C, Natarajan-Ame S, Letscher-Bru V. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (suppl 1): i39-i48.
- Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 612-624.
- Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 485-497.
- Higashiyama Y, Kohno S. Micafungin: a therapeutic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 345-355.
- Hoffman HL, Ernst EJ, Klepser ME. Novel triazole antifungal agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 593-605.
- Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole. A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-637.
- Kale P, Johnson LB. Second-generation azole antifungal agents. *Drugs Today* 2005; 41: 91-105.
- Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Rebolí A, Goldstein BP, Wible M, Henkel T; Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2021-2024.
- Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, Wible M, Henkel T. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 770-775.
- Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 513-521.
- Matthews R, Burnie J. Antifungal antibiotics: a new approach to the treatment of systemic candidiasis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 472-476.
- Matthews RC, Burnie JP. Recombinant antibodies: a natural partner in combinatorial antifungal therapy. *Vaccine* 2004; 22: 865-871.
- Matthews RC, Rigg G, Hodgetts S, Carter T, Chapman C, Gregory C, Illidge C, Burnie J. Preclinical assessment of the efficacy of mycograb, a human recombinant antibody against fungal HSP90. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2208-2216.
- Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in filamentous fungi. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 20: 523-529.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect, for the Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
- Morera López Y, Torre-Rodríguez JM, Jiménez Cabelló T. Estudio de la sensibilidad in vitro de aislamientos clínicos de mohos y levaduras a itraconazol y voriconazol. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 105-109.
- Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "Gold Standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-425.
- Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 533-537.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189.
- Parnham MJ, Bogaards JJ, Schrandt F, Schut MW, Oreskovic K, Mildner B. The novel antifungal agent PLD-118 is neither metabolized by liver microsomes nor inhibits cytochrome P450 in vitro. *Biopharm Drug Dispos* 2005; 26: 27-33.
- Patel R. Antifungal agentes. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1205-1225.
- Petratis V, Petratiene R, Kelaher AM, Sarafandi AA, Sein T, Mickiene D, Bacher J, Groll AH, Walsh TJ. Efficacy of PLD-118, a novel inhibitor of *Candida* isoleucyl-tRNA synthetase, against experimental oropharyngeal and esophageal candidiasis caused by fluconazole-resistant *C. albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3959-3967.
- Quindós G, Ruesga MT, Martín-Mazuelos E, Salesa R, Alonso-Vargas R, Carrillo-Muñoz AJ, Brena S, San Millán R, Pontón J. In vitro activity of 5-fluorocytosine against 1,021 Spanish clinical isolates of *Candida* and other medically important yeasts. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 63-69.
- Raasch RH. Anidulafungin: review of a new echinocandin antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 499-508.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JG, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of

- candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
52. Saag MS, Graybill RJ, Iarsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718.
53. Schwesinger G, Junghans D, Schroder G, Bernhardt H, Knoke M. Candidosis and aspergillosis as autopsy findings from 1994 to 2003. *Mycoses* 2005; 48: 176-180.
54. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 895 - 915.
55. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
56. Swinne D, Wattle M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against non *Candida albicans* yeast isolates. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 24-28.
57. Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 78-100.
58. Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 805-812.
59. Thomson AH, Shankland G, Clareburt C, Binning S. Flucytosine dose requirements in a patient receiving continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2002; 28: 999.
60. Van Burik JA. Role of new antifungal agents in prophylaxis of mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 479-483.
61. Vazquez JA. Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. *Clin Ther* 2005; 27: 657-673.
62. Walsh TJ. Echinocandins-an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2070-2072.
63. Warn PA, Sharp A, Morrissey G, Denning DW. In vivo activity of micafungin in a persistently neutropenic murine model of disseminated infection caused by *Candida tropicalis*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 1071-1074.
64. Wenzel RP. John E Bennett Forum on Deep Mycoses Study Design 2004: Candidiasis and salvage therapy for aspergillosis: introduction. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 6): S369-S370.
65. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-1534.
66. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 603-618.
67. Yeates C. Icofungipen (PLIVA). *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 838-844.
68. Zaas AK, Steinbach WJ. Micafungin: the US perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 183-190.