



Utilidad clínica de la anidulafungina en el tratamiento de las candidiasis esofágicas, candidemias y candidiasis invasoras

Juan Carlos Montejo González¹, Mercedes Catalán González¹ y Cristóbal León Gil²

¹Servicio de Medicina Intensiva, Unidad Polivalente; Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ²Servicio de Medicina Intensiva; Hospital de Valme, Sevilla

Resumen La anidulafungina es una nueva equinocandina que tiene ventajas respecto a otros antifúngicos. Es la única de su grupo con un metabolismo autobiodegradable. Exhibe una elevada actividad in vitro e in vivo frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. En diferentes ensayos clínicos se ha apreciado que la eficacia de la anidulafungina es similar a la de otros antifúngicos, e incluso en candidemias es el único superior al comparador al final del tratamiento y dos semanas después. La actividad de la anidulafungina frente a cepas resistentes a antifúngicos convencionales le convierte en un fármaco de primera línea para el tratamiento "de rescate" en estas situaciones. El excelente perfil de seguridad, las limitadas interacciones que presenta con otros fármacos y el hecho de no requerir ajustes de dosificación en pacientes con fracaso renal o hepático, son factores que hacen de esta equinocandina una nueva y atractiva opción terapéutica en infecciones fúngicas invasoras.

Palabras clave Anidulafungina, Candidiasis esofágica, Candidemia, Candidiasis invasora

Therapeutic efficacy of anidulafungin for the treatment of oesophageal candidiasis, candidemia and invasive candidiasis

Summary Anidulafungin is a new echinocandin that appears to have several advantages over existing antifungals. It is unique because it slowly degrades in humans, undergoing a process of biotransformation rather than being metabolized. It exhibits high in vitro and in vivo activities against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. In several clinical studies investigating *Candida* esophagitis; candidemia and invasive candidiasis, the clinical efficacy of this echinocandin was similar, or even superior, to that of established antifungals in candidemia. Antifungal activity against strains no longer susceptible to conventional antifungal agents, such as fluconazole and amphotericin B suggests that anidulafungin can be used as salvage therapy in life-threatening fungal infections. The limited toxicity profile, minimal drug-drug interactions and the fact that does not require dosage adjustment in subjects with hepatic or renal impairment, establishes this echinocandin as an attractive new option for the treatment of invasive fungal infections.

Key words Anidulafungin, Esophageal candidiasis, Candidemia, Invasive candidiasis

La candidiasis invasora es un problema creciente en los Centros Hospitalarios, especialmente en áreas de pacientes críticos [22]. Los factores de riesgo de candidiasis invasora más relevantes incluyen neutropenia, uso de anti-

bioticoterapia de amplio espectro, tratamientos inmunosupresores y corticosteroides, receptores de trasplante de órganos sólidos y de células hematopoyéticas, enfermos con VIH en estadios avanzados, dispositivos vasculares centrales, ventilación mecánica, nutrición parenteral, cirugía abdominal mayor, fracaso renal con o sin requerimientos de técnicas de depuración renal continuas y/o discontinuas y estancias hospitalarias prolongadas (especialmente en UCI) [30]. En pacientes críticos la infección fúngica invasora se asocia con una elevada morbilidad [24].

La candidiasis invasora (CI) es la infección fúngica invasora más frecuente en los pacientes críticos. *Candida* spp. es la cuarta etiología más frecuente de infección nosocomial por bacteriemia primaria con hemocultivos positivos en un Hospital General [49]. La incidencia de hemocultivos positivos para *Candida* spp. oscila del 8% al 15%

Dirección para correspondencia:
Dr. Juan Carlos Montejo González
Servicio de Medicina Intensiva, Unidad Polivalente
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avenida de Córdoba s/n
28041 Madrid, España
Tel.: +34 913908451
Fax: +34 913908685
E-mail: jmontejo.hdoc@salud.madrid.org

©2008 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

y de 2 a 28 casos por 10.000 hospitalizaciones [26] y durante esta última década parece incrementarse. La tasa de infección por *Candida* spp. en las áreas de críticos es de 2,3 episodios por 10000 pacientes/día, cifra muy superior a la tasa de infección que se registra en planta de hospitalización convencional (0,33 episodios por 10.000 pacientes) [2,17,39]. Respecto a la identificación de los aislamientos, aunque cerca del 50% de las especies de *Candida* aisladas en los hemocultivos son *Candida albicans*, es cierto, también, que el aislamiento de otros tipos, principalmente *Candida glabrata*, está incrementándose en la actualidad.

La candidemia se asocia con una elevada morbilidad y con una mortalidad atribuible superior 14 - 38%. En los enfermos críticos la mortalidad atribuible a candidemia se encuentra entre el 35 - 50%, siendo mayor (75 - 88%) en los casos que no reciben tratamiento dirigido [27,31,41]. La mortalidad cruda es más elevada cuando se aíslan especies como *Candida krusei* o *C. glabrata*. Además del aumento en la mortalidad de los pacientes, la candidemia se asocia también con un incremento en la estancia en UCI y hospitalaria y con un aumento en los costes asociados a la hospitalización [5,14].

Las equinocandinas son una nueva clase de antifúngicos y pueden ser una alternativa al tratamiento con anfotericina B o con triazoles en las candidiasis invasoras. Poseen una potente actividad fungicida frente a *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei* y aunque poseen una CMI90 más elevada frente a *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* también tienen actividad frente a estas especies.

El excelente perfil de seguridad, la baja incidencia y gravedad de los efectos adversos asociados, las limitadas interacciones que presentan con otros fármacos y la cómoda posología hacen de las equinocandinas un grupo farmacológico con notables ventajas para la terapéutica antifúngica moderna.

Existen tres equinocandinas aprobadas actualmente por la FDA (*US Food and Drug Administration*) para su utilización en la clínica: caspofungina, micafungina y anidulafungina. Anidulafungina (Eraxis®, Pfizer) ha sido recientemente aprobada, en febrero de 2006, para el tratamiento de la candidiasis esofágica, candidemia en pacientes no neutropénicos y candidiasis profunda (abscesos intraperitoneales y peritonitis) en pacientes no neutropénicos. También, ha sido autorizada recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, EMEA*) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en el tratamiento de candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos.

Eficacia clínica de la anidulafungina

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la actualidad han demostrado que la anidulafungina es un fármaco eficaz como tratamiento de primera línea en la mucositis candidiásica refractaria a azoles en pacientes críticos y en pacientes inmunodeficientes (VIH), candidemia y candidiasis invasora (Tablas 1 y 2).

Anidulafungina en la esofagitis candidiásica. La esofagitis candidiásica, aunque en la mayoría de las ocasiones no compromete la vida, condiciona una elevada morbilidad en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) sobre todo en estadios avanzados [18]. Clásicamente, la incidencia de esta patología en

la población con sida es del 10 - 15%, siendo *C. albicans* el patógeno predominante (70 - 80% de los aislamientos), seguida de *C. glabrata* (5%) y *C. tropicalis* (8%) [42]. No obstante, en las últimas décadas se está observando un incremento en la frecuencia de colonización por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* [44] y la presencia de cepas resistentes a azoles, lo que complica el tratamiento de esta patología [15,23]. El fluconazol es, en el momento actual, el fármaco de elección para el tratamiento de la esofagitis candidiásica, con un porcentaje de curación del 70 - 90% y con excelente tolerancia. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes obliga a plantear otras alternativas terapéuticas para este tipo de patología [32,37,40].

Krause et al. [21] (Tabla 1) realizaron un estudio controlado para comparar la eficacia y la seguridad de la anidulafungina vía intravenosa con fluconazol vía oral en 601 pacientes con diagnóstico endoscópico, clínico y microbiológico de esofagitis candidiásica. Noventa y siete pacientes (16%) abandonaron el tratamiento y 504 pacientes (83,8%) lo completaron siendo evaluados en el análisis de eficacia al finalizar tratamiento. El tiempo de resolución de los síntomas fue similar en ambos grupos de tratamiento con una mediana de cinco días. Se demostró evidencia endoscópica de mejoría o curación en el 97,2% de los pacientes que recibieron anidulafungina y en el 98,8% de los tratados con fluconazol. La curación microbiológica y clínica se objetivó en el 86,7% y 98,8% de los pacientes que había recibido anidulafungina y en el 90,9% y 99,6% del grupo fluconazol respectivamente. Los datos del estudio permitían concluir que la anidulafungina es tan eficaz como el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis esofágica. De acuerdo con ello, la anidulafungina podría considerarse como un tratamiento alternativo en pacientes diagnosticados de candidiasis esofágica, especialmente en los que no toleran la vía oral. Llama la atención en este estudio que en el seguimiento endoscópico a las dos semanas la recidiva de la esofagitis candidiásica fue mayor en el grupo tratado con anidulafungina (35,6%) respecto al grupo control tratado con fluconazol (10,5%). Probablemente el hecho de que en el grupo control recibieran mayor número de pacientes tratamiento retroviral pueda justificar el mayor número de recaídas en el grupo de anidulafungina.

Brown et al. [7] (Tabla 1) valoraron la eficacia de dos regímenes posológicos de la anidulafungina en un estudio abierto en 29 pacientes diagnosticados de candidiasis esofágica. Los pacientes recibieron "dosis alta" (70 mg inicial/ 35 mg mantenimiento) o "dosis baja" (50 mg inicial/ 25 mg mantenimiento) durante dos-tres semanas. La mejoría endoscópica fue objetivada en el 85% del grupo "dosis alta" y en el 81% del grupo "dosis baja". La mejoría clínica, definida como la desaparición de la disfagia o del dolor retroesternal, fue del 81,8% frente al 68,8% respectivamente. Estos resultados preliminares parecen indicar que es preferible el régimen de mayor dosificación considerando la mejoría clínica de los pacientes.

Anidulafungina en la candidiasis invasora y en la candidemia. Krause et al. [20] (Tabla 1) realizaron un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes dosis de anidulafungina. En el 94% de los pacientes se aisló *Candida* spp. en sangre; en un 10% en tejidos y en el 4% en sangre y tejidos. Los pacientes se estratificaron en función de la dosis diaria de mantenimiento recibida: 50 mg, 70 mg o 100 mg. Fueron reclutados 120 pacientes, de los que 68 (55%) completaron la duración prevista del tratamiento (hasta dos semanas después de la resolución de la infección y la negativización de los resultados microbiológicos). Alrededor del 25% de los pacientes incluidos en

Tabla 1. Ensayos clínicos publicados con anidulafungina. Eficacia clínica en esofagitis candidiásica, candidemia y candidiasis invasora.

Autor	Año	Estudio	Fase	Enfermedad	N.º Pacientes	Abandonos del tratamiento	End-Point	Posología			RESPUESTA endoscópica		RECÁIDA endoscópica a las 2 semanas seguimiento	
								Grupo estudio	Grupo control	Grupo estudio	Grupo control	Grupo estudio	Grupo control	
Krause et al. [21]	2001-2002	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado	III	Esofagitis candidiásica Diagnosticada endoscópica y microbiológicamente	601	97 pac. (16%)	1. Eficacia 2. Seguridad	Anidulafungina Di = 100 mg iv Dm = 50 mg iv 7 días después STOP síntomas	Fluconazol Di = 200 mg vo Dm = 100 mg vo 7 días después STOP síntomas	242 pac./249 pac. 97,2%	252 pac./255 pac. 98,8%	83 pac./233 pac. 35,6%	24 pac./229 pac. 10,5%	
Brown et al. [7]	2000	Abierto Aleatorizado	III	Esofagitis candidiásica	36		1. Eficacia de dosis diferentes	Anidulafungina Di = 50 mg iv Dm = 25 mg iv (Grupo 1) 2 - 3 semanas	Anidulafungina Di = 70 mg iv Dm = 50 mg iv (Grupo 2) 2 - 3 semanas	Grupo 1 13 pac./16 pac. 81%	Grupo 2 11 pac./13 pac. 85%			
Krause et al. [20]	2001-2002	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Rango de dosis	II	Candidiasis Invasiva (10%) Candidemia (94%) Candidemia+Candidiasis invasora (4%)	123	55 pac. (45%)	1. Eficacia 2. Seguridad	Anidulafungina: Grupo A: Di: 50 mg/12h iv; Dm: 50 mg/24h iv; 2 semanas después de mejoría o curación	Grupo B: 75 mg/12h iv; 75 mg/24hiv; 100 mg/24hiv	Grupo C: 100 mg/12hiv 100 mg/24hiv	Respuesta clínica al finalizar Tto.: Mejoría / Curación Grupo A: 84% Grupo B: 90% Grupo C: 89%	Respuesta clínica a las 2 semanas de finalizar Tto.: Mejoría / Curación Grupo A: 72% Grupo B: 85% Grupo C: 83%		
Reboli et al. [35]	2003-2004	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado	III	Candidiasis Invasiva (7,35%) Candidemia (89%) Candidemia+Candidiasis invasora (3,27%)	261	16 pac. (6%)	1. Eficacia 2. Seguridad	Anidulafungina Di = 200 mg iv Dm = 100 mg iv 14 días después del 1.º HC (-)	Fluconazol Di = 800 mg iv Dm = 400 mg iv 14 días después del 1.º HC (-)	Respuesta Clínica al finalizar Tto.: Curación Candidiasis invasora Grupo estudio 96 pac./127 pac. (75,6%) Candidemia sólo (98%) Grupo estudio 88 pac./116 pac. (75,9%) APACHE II ≤ 20 Grupo estudio 82 pac./101 pac. (81,2%)	Grupo control 71 pac./118 pac. (60,2%) de finalizar Tto.: Curación Grupo control 63 pac./103 pac. (61,2%) y/o microbiológicos durante el estudio 60 pac./98 pac. (61,2%)	Respuesta clínica a las 2 semanas de finalizar Tto.: Curación Grupo estudio 82 pac./64,4% 58 pac./49,2% Respuesta clínica a las 6 sem. de finalizar Tto.: Curación Grupo estudio 71 pac./55,9% 52 pac./44,1% Fallos clínicos durante el estudio Grupo estudio 13 pac./127 pac. (10,23%)	Grupo control 58 pac./49,2% de finalizar Tto.: Curación Grupo control 52 pac./44,1% durante el estudio Grupo control 24 pac./118 pac. (20,34%)	
Vazquez et al. [44]		Abierto No comparativo		Mucositis-candidiasis refractaria a azoles	18 17 pac. ^{SOA}		1. Eficacia 2. Seguridad	Anidulafungina 100 mg iv		Respuesta clínica al finalizar Tto.: Curación 17 pac./18 pac. Respuesta endoscópica al finalizar Tto.: Curación 10 pac./11 pac.				

Di = dosis inicial, DM = dosis de mantenimiento, HC = hemocultivo, pac. = pacientes, Tto. = tratamiento, iv = intravenoso.

Tabla 2. Ensayos clínicos publicados con anidulafungina. Efectos adversos.

Autor	Año	Estudio	Fase	Enfermedad	Nº Pac.	Efectos adversos (%)			Efectos adversos (%)					
						Grupo estudio	Grupo control		Grupo estudio	Grupo control				
Krause et al. [21]	2004	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado	III	Esofagitis candidiásica Diagnosticada endoscópica y microbiológicamente	601	28 pac. (9,3%)	36 pac. (12%)	Hematológicas:						
								Neutropenia		1,0		1,3		
								Leucopenia		0,7		-		
								Digestivas						
								Nauseas		1,0		1,0		
								Vómitos		0,7		1,0		
								Dispepsia		0,3		1,0		
								Fiebre		0,7		1,0		
								Tromboflebitis		1,3		1,3		
								Alteraciones Laboratorio						
								↑ GGT		1,3		1,3		
↑ AST		0,3		2,3										
↑ ALT		-		0,6										
Krause et al. [20]	2001-2002	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	II	Candidiasis invasiva (10%) Candidemia (94%) Candidemia + Candidiasis Invasora (4%)	123	Grupo A: (5%)	Grupo B: (5%)	Grupo C: (5%)				Grupo A: 50 mg	Grupo B: 70 mg	Grupo C: 100 mg
									Hipopotasemia	10	5	5		
									Hipomagnesemia	3	3	3		
									↑ GGT	3	0	5		
Reboli et al. [35]	2003-2004	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado	III	Candidiasis invasiva (7,35%) Candidemia (89%) Candidemia + Candidiasis invasora (3,27%)	261	59 eventos/32 pac. (24,4%)	64 eventos/33 pac. (26,4%)				Grupo estudio	Grupo control		
								↑ Enzimas hepáticos	1,5		7,2			
								RAM graves	AcxFA: 1pac.		TVP: 1 pac.			
									Convulsiones: 1 pac.		Hepatitis Tóxica: 1 pac.			

pac. = pacientes, RAM = reacciones adversas a medicamentos, AcxFA = arritmia cardíaca por fibrilación auricular, TVP = trombosis venosa profunda.

Tabla 3. Porcentaje de erradicación de *Candida* spp. dependiendo de la dosis de anidulafungina administrada. (Según Pfaller et al. [34])

Dosis diaria (mg)	50		75		100		Todas las dosis	
Nº erradicados /Nº total (%)								
Todas las especies	14/19	(74)	23/27	(85)	24/27	(89)	61/73	(84)
<i>C. albicans</i>	5/6	(83)	12/14	(86)	11/14	(79)	28/34	(82)
<i>C. glabrata</i>	6/7	(86)	4/4	(100)	10/10	(100)	20/21	(95)
<i>C. parapsilopsis</i>	2/3	(67)	3/3	(100)	1/1	(100)	6/7	(86)
<i>C. tropicalis</i>	0/1	(0)	3/3	(100)	2/2	(100)	5/6	(83)

el estudio tenían APACHE II \geq 20. Los pacientes que recibieron mayor dosificación tuvieron mejor respuesta clínica, con porcentajes de curación del 90% al final del tratamiento y del 85% a las dos semanas. De acuerdo con estos resultados, los autores concluyeron que la anidulafungina presenta mayor eficacia terapéutica al comparar históricamente con otros ensayos clínicos que utilizaron caspofungina, anfotericina B y/o fluconazol [25,36,38].

Reboli et al. [35] (Tabla 1) han publicado recientemente un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego comparando dosis elevadas de anidulafungina (dosis inicial de 200 mg iv seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg iv) con un grupo control con fluconazol (dosis inicial de 800 mg iv seguida de dosis de mantenimiento de 400 mg iv) en pacientes con candidemia y/o candidiasis invasora. La duración del tratamiento se prolongaba hasta 14 días después del primer hemocultivo negativo y la mejoría clínica, con un máximo de 42 días. Se reclutaron un total de 261 pacientes de los cuales 127 pacientes recibieron anidulafungina y 118 pacientes fluconazol. El 89% de los pacientes presentaron candidemia (116 pacientes en el grupo de anidulafungina y 103 pacientes en el grupo control), 7,35% candidiasis invasora (7 pacientes en el grupo de anidulafungina y 11 pacientes en el grupo control) y un 3,27% de los paciente candidiasis invasora con candidemia (cuatro pacientes en cada grupo). El éxito terapéutico al final de tratamiento se observó en el 75,6% de los pacientes tratados en el grupo estudio y en el 60,2% en el grupo control. En el seguimiento de los pacientes a las dos y seis semanas de finalizado el tratamiento se observó una repuesta terapéutica en el grupo de anidulafungina del 64,6% y 55,9% respectivamente respecto al 49,2% y 44,1% objetivado en el grupo control con fluconazol. Estos resultados se confirman tanto en el subgrupo de candidemia como en el subgrupo de pacientes con candidiasis invasora. Respecto a la respuesta microbiológica las tasas de erradicación fueron mayores en el grupo que recibió anidulafungina en comparación al grupo tratado con fluconazol sobre todo frente a *C. albicans* (81,1% vs. 62,3%) observándose unas tasas de respuesta frente a *C. glabrata* similares en ambos grupos (56,3% vs. 50%). Un dato interesante en este estudio es la respuesta terapéutica en los pacientes portadores de dispositivos vasculares. De los 202 pacientes portadores de catéter venoso central éste se retira en 187 pacientes (92,6%), en el 96% de los pacientes del grupo de anidulafungina y en el 89% del grupo con fluconazol. En el grupo estudio con anidulafungina cuatro pacientes permanecen con catéter venoso central y en el grupo control con fluconazol 11 pacientes. El porcentaje de curación en el grupo estudio es del 75% (tres pacientes) y en el grupo control 27,3% (tres pacientes). En este estudio se constató que en cada grupo de tratamiento un paciente presentó endoftalmitis tardía a las dos semanas de seguimiento en el grupo de anidulafungina y a los siete días en el grupo con fluconazol. Este dato obliga a realizar una vigilancia activa del fondo de ojo en este tipo de pacientes tratados con equinocandinas por la poca penetración del fármaco en este tejido.

Los autores concluyen que la anidulafungina es más efectiva que el fluconazol en el tratamiento de primera línea de la forma candidémica de la candidiasis invasora y que su perfil de seguridad es similar al fluconazol.

Este estudio ha motivado, no obstante, la publicación de diferentes comentarios en los que se critica el diseño del mismo (en base a la dosis de fluconazol utilizada) y la interpretación de los resultados por parte de los autores [1,28].

Pfaller et al. [34] (Tabla 3) han realizado un estudio con diferentes dosis de anidulafungina para valorar la efi-

cacia en la erradicación de *C. albicans* y otras especies de *Candida* en pacientes diagnosticados de candidemia y candidiasis invasora. La mayoría (94%) tenía candidemia y únicamente en el 10% *Candida* spp. se identificaba en otra localización. Los pacientes se aleatorizaron en tres grupos con diferentes dosis de mantenimiento de anidulafungina (50 mg, 75 mg y 100 mg) hasta dos semanas después de la curación o mejoría clínica sin exceder 42 días de tratamiento. Un total de 68 pacientes completaron el estudio. La erradicación de *Candida* spp. fue del 74%, 85% y 89% respectivamente en los diferentes grupos. Como conclusión de este estudio puede destacarse la efectividad de la anidulafungina en el tratamiento de la candidemia y la capacidad de erradicación de especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* con dosis elevadas de 100 mg/día (Tabla 3).

Anidulafungina en la mucositis candidiásica refractaria a azoles. Vazquez et al. [44] (Tabla 1) evaluaron un grupo de pacientes con sida diagnosticados de candidiasis invasora o esofagitis candidiásica refractaria a tratamiento con fluconazol a dosis diaria superior a 200 mg, al menos durante 14 días. El tratamiento se sustituyó por anidulafungina en 18 pacientes, apreciándose que al finalizar el tratamiento 17 de los 18 pacientes (94,4%) presentaban una curación clínica y 10 de los 11 pacientes (90,9%) con esofagitis candidiásica presentaban curación endoscópica. Al realizar la valoración del tipo de especies de *Candida* spp. que producían este cuadro se identificó que cinco pacientes presentaban un infección mixta con aislamiento concomitante de *C. glabrata* y que en ocho pacientes la especie de *Candida* spp. asociada era resistente al fluconazol.

Comparación de la eficacia clínica de otras equinocandinas (Tablas 4, 5 y 6)

Diferentes estudios han valorado la eficacia y la seguridad de otras equinocandinas diferentes a la anidulafungina en el tratamiento de infecciones candidiásicas. Cabe destacar que no se han publicado, por el momento, resultados acerca de la comparación del tratamiento con la anidulafungina frente a otras equinocandinas.

Esofagitis candidiásica. Los estudios realizados con caspofungina [3,9,46,47] (Tabla 4) en el tratamiento de la esofagitis candidiásica en pacientes con infección por HIV/Sida han mostrado la eficacia de este tratamiento en la remisión clínica o endoscópica de la esofagitis, con frecuencias de remisión que oscilan entre el 78% y 96% de los pacientes. Los resultados de estas investigaciones parecen indicar también cierta superioridad de la caspofungina (respecto a los índices de curación y a la presencia de efectos adversos) frente a la anfotericina B [3,46] (Tabla 4) y similares resultados en comparación con el fluconazol [47] (Tabla 4).

Existe menos experiencia con el empleo de la micafungina en el tratamiento de esta patología, si bien es cierto que los resultados disponibles apoyan también la eficacia de este fármaco en el control de la infección [8] (Tabla 4).

Considerando conjuntamente los resultados publicados puede afirmarse que el tratamiento con equinocandinas (caspofungina o micafungina) en la candidiasis esofágica es tan seguro y eficaz como el tratamiento con fluconazol pero parece ser preferible al tratamiento con anfotericina B en estos pacientes (Tabla 4).

Candidemia y candidiasis invasora. La eficacia clínica del tratamiento con caspofungina en pacientes con

Tabla 4. Ensayos clínicos publicados con otras equinocandinas: Caspofungina y micafungina. Eficacia clínica en candidiasis esofágicas y/o orofaríngea.

Autor	Estudio	Fase	Enfermedad	N.º de Pacientes	Abandonos tratamiento	End-Point	Posología			Respuesta Clínica			Respuesta clínica en el seguimiento	
							Grupo Estudio	Grupo Control		Grupo estudio	Grupo control		Grupo estudio	Grupo control
Villanueva et al. [46]	Multicéntrico Comparativo Prospectivo Aleatorizado Doble ciego	III	Candidiasis esofágica	128	6 pac. (4,69%)	1. Eficacia 2. Seguridad 3. Tolerancia	Caspofungina 50 mg/día iv 46 pac.	Anfotericina B 70 mg/día iv 28 pac.	0,5 mg/kg/día 54 pac.	• Respuesta finalizar tratamiento: 50 mg/día 70 mg/día 0,5 mg/kg 39 (85%) 27 (96%) 39 (72%)			• Respuesta a las 14 días de tratamiento: 50 mg/día 70 mg/día 0,5 mg/kg 34 (74%) 25 (89%) 34 (63%)	
Villanueva et al. [47]	Randomizado Doble ciego	III	Candidiasis esofágica	177	15 pac. (8,5%)	1. Eficacia 2. Seguridad 3. Tolerancia	Caspofungina 50mg/día iv 83 pac.	Fluconazol 200 mg/día iv 94 pac.	• Respuesta finalizar tratamiento: 50 mg/día 200 mg/día 66 (81%) 80 (85%)			• Respuesta a las 14 días de tratamiento: 50 mg/día 200 mg/día 7 (11%) 6 (8%)		
Arathoon et al. [3]	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Dosis múltiples	II	Candidiasis esofágica y/o orofaríngea	140		1. Eficacia 2. Seguridad 3. Tolerancia	Caspofungina mg/día iv 35 50 70 34 pac. 34 pac. 37 pac.	Anfotericina B 0,5 mg/kg/día 35 pac.	• Respuesta finalizar tratamiento: 35 mg/día 50 mg/día 70 mg/día 0,5 mg/kg (74%) (91%) (78%) (63%)					
de Wet et al. [8]	Aleatorizado Doble ciego Diferentes Dosis		Candidiasis esofágica	245	46 pac. (18,8%)	1. Eficacia 2. Seguridad 3. Tolerancia	Micafungina mg/día iv 50 100 150 64 pac. 62 pac. 59 pac.	Fluconazol 200 mg/día 60 pac.	• Respuesta endoscópica al finalizar tratamiento: Curación 50 mg/día 100 mg/día 150 mg/día 200 mg/día (68,8%) (77,4%) (89,9%) (86,7%)			• Respuesta endoscópica a los 14 días: Curación 50 mg/día 100 mg/día 150 mg/día 200 g/día (53,1%) (71%) (84,7%) (81,7%) • Éxito terapéutico a los 14 días: 50 mg/día 100 mg/día 150 mg/día 200 mg/día (79,7%) (83,9%) (91,5%) (91,7%)		

pac. = pacientes, iv = intravenoso

Tabla 5. Ensayos clínicos publicados con otras equinocandinas: Caspofungina y Micafungina. Eficacia clínica en candidemia y candidiasis invasora.

Autor	Año	Estudio	Fase	Enfermedad	Nº de Pacientes	Abandonos tratamiento	End-point	Posología		Respuesta clínica		Respuesta clínica a las 2-6-8 semanas seguimiento	
								Grupo estudio	Grupo control	Grupo estudio	Grupo control	Grupo estudio	Grupo control
Mora-Duarte et al. [25]	2002	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado	III	Candidiasis invasora (19,2%) Candidemia (80,8%)	239	15 pac. (6,3%)	1. Eficacia 2. Seguridad	Caspofungina Di = 70 mg iv Dm = 50 mg iv durante 14 días después de negativizarse HC - Después de 10 días tto. iv podía pasarse fluconazol vo.	Anfotericina B desoxicolato • No neutropénicos(*) D = 0,6-0,7 mg/kg/día iv. • Neutropénicos D = 0,7-1 mg/kg/día iv. Duración tto. 14 días después de negativizarse HC - (*)Después de 10 días tto. iv podía pasarse fluconazol vo.	• Finalizar tto. iv 80 pac./109 pac. 73,4% • Finalizar tto. iv - Neutrófilos < 500/mm³ 7 pac./14 pac. 50% - Neutrófilos ≥ 500/mm³ 73 pac./95 pac. 76,8% - APACHE II > 20 68 pac./88 pac. 77,3% - APACHE II > 20 12 pac./21 pac. 57,1% • Finalizar TODO tto. 79 pac./109 pac. 72,5%	71 pac./115 pac. 61,7% 67 pac./105 pac. 63,8% 61 pac./92 pac. 66,3% 10 pac./23 pac. 43,5% 71 pac./115 pac. 61,7%	• 2 semanas de seguimiento: 56 pac./88 pac. 56 pac./104 pac. 63,6% 53,8% • 6-8 semanas de seguimiento: 47 pac./83 pac. 47 pac./99 pac. 56,6% 47,5% Recaidas durante tto. o seguimiento 8,6% 10,3% Mortalidad 39 pac./109 pac. 38 pac./115 pac. 35,8% 33%	
Kartsonis et al. [19]		Prospectivo Multicéntrico No comparativo Abierto		Candidiasis invasora (76%); Mucositis candidiásica (100%); Esofagitis candidiásica (100%) Refractarias o tolerantes a la terapia antifúngica previa (91%)	37	-	1 Eficacia 2. Seguridad	Caspofungina D = 50 mg/día iv durante ≥7 días Di = 70 mg/día iv Dm = 50 mg/día iv hasta 14 días después del último HC positivo	• Esofagitis candidiásica • Candidiasis Invasora	• Mucositis candidiásica 18 pac./21 pac. (86%) - Refractaria a fluconazol: 10 pac./11 pac. (90,9%)	Respuesta clínica Candidiasis invasora 13 pac. /15 pac. (87%) 9 pac./10 pac. (90%)		
Ostrosky-Zeichner et al. [29]	1999-2002	Prospectivo Multicéntrico No comparativo Abierto Multinacional		Candidemia de novo (57,1%) (A) Candidemia refractaria (42,9%) (B)	148	22 pac. (14,87%)	1 Eficacia 2. Seguridad	Micafungina ± otro antifúngico D = 50 mg/día iv (1 mg/kg/día si Peso < 40Kg) D = 100 mg/día iv (2 mg/kg/día si Peso < 40Kg) Duración tto. máximo 42 días. A. Candidemia de novo 72 pac. (57,1%) B. Candidemia refractaria 54 pac. (42,9%)	• Eficacia clínica: • Respuesta completa: • Respuesta parcial: • Respuesta clínica total y parcial: Dosis < 50 mg/día 50 mg/día > 50-75 mg/día > 75-100 mg/día > 100-150 mg/día > 150-200 mg/día > 200 mg/día	Respuesta clínica 105 pac./126 pac. (83,3%) 95 pac./126 pac. (75,4%) 10 pac./126 pac. (7,9%) 12 pac./16 pac. (75%) 41 pac./47 pac. (87,2%) 6 pac./8 pac. (75%) 27 pac./30 pac. (90%) 12 pac./13 pac. (92,3%) 5 pac./9 pac. (55,6%) 2 pac./3 pac. (66,7%)	63 pac./72 pac. (87,5%) 55 pac./72 pac. (76,4%) 8 pac./72 pac. (11,1%)		
Pappas et al. [33]	2004-2006	Prospectivo Multicéntrico Comparativo Doble-Ciego Multinacional	III	Candidiasis invasora (15%) Candidemia (85,1%)	595	17 pac. (2,86%)	1 Eficacia clínica 2. Eficacia microbiológica	Grupo estudio Micafungina 100 mg/día 150 mg/día 191 pac.	Grupo control Caspofungina Di = 50 mg Dm = 70 mg/día 188 pac.	Respuesta clínica Micafungina 100 mg/día 150 mg/día 146 pac. (76,4%) 142 pac. (71,4%) 136 pac. (72,3%)	Respuesta clínica seguimiento Micafungina 100 mg/día 150 mg/día 104 pac. (54,5%) 89 pac. (46,6%) 105 pac. (52,8%) 89 pac. (44,7%) 95 pac. (50,5%) 80 pac. (80%)		

tto. = tratamiento, pac. = pacientes, D = dosis, Di = dosis inicial, Dm = dosis de mantenimiento, HC = hemocultivo, iv = intravenoso, vo. = vía oral

Tabla 6. Ensayos clínicos publicados con otras equinocandinas: Caspofungina y Micafungina. Efectos adversos.

Autor	Año	Estudio	Fase	Enfermedad	Nº Pac.	Efectos adversos (%)		Efectos adversos N° pacientes /(%)				
						Grupo estudio		Grupo control	Grupo estudio			Grupo control
Villanueva A et al. [46]		Multicéntrico Comparativo Prospectivo Aleatorizado Doble ciego	III	Candidiasis orofaríngea	128	Grupo estudio 50 mg 70 mg 61% 68%	Grupo control 93%					
Villanueva A et al. [47]		Randomizado Doble ciego	III	Candidiasis esofágica	177	Grupo estudio 50mg 34 pac. (41%)	Grupo control 200 mg/día 30 pac. (32%)					
Arathoon EG et al. [3]												
de Wet N et al. [8]		Aleatorizado Doble ciego Diferentes Dosis		Candidiasis esofágica	245	Grupo estudio (93,3%)	Grupo control (89,2%)		Grupo estudio	Grupo control		
									50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
								Fiebre	6,3%	6,4%	0	3,3%
								Dolor abdominal	3,1%	8,1%	3,4%	1,7%
								Nauseas	6,3%	4,8%	8,5%	6,7%
								Diarrea	6,3%	4,8%	3,4%	3,3%
								Leucopenia	9,4%	9,7%	8,5%	10%
								Cefalea	4,7%	1,6%	3,4%	0
Mora-Duarte J et al. [25]	2002	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado	III	Candidiasis invasora (19,2%) Candidemia (80,8%)	239	109 pac. (48,66%)	115 pac. (51,34%)	Eventos clínicos	33 pac./114 pac. (28,9%)			73 pac./125 pac. (58,4%)
								Alteraciones laboratorio	48 pac./114 pac. (42,1%)			94 pac./125 pac. (75,2%)
								Nefrotoxicidad	8 pac./95 pac. (8,4%)			26 pac./105 pac. (24,8%)
								Hipocalcemia	13 pac./114 pac. (11,4%)			33 pac./125 pac. (26,4%)
								Relacionadas perfusión	23 pac./114 pac. (20,2%)			61 pac./125 pac. (48,8%)
Ostrosky-Zeichner L et al. [29]	1999-2002	Prospectivo Multicéntrico No comparativo Abierto Multinacional		Candidemia de novo (57,1%) Candidemia refractaria (42,9%)	148	36 pac./146 pac. (24,3%) 20,3% discontinuaron tto. por los efectos adversos. 6,8% se relacionaron con el fco.		Efectos adversos N° pac./(%)				
								Trombocitopenia	3 pac. (2%)			
								Alteración perfil hepático	1 pac. (0,7%)			
								Deterioro creatinina	1 pac. (0,7%)			
								Fiebre	1 pac. (0,7%)			
								Hipotensión	1 pac. (0,7%)			
								Rash	1 pac. (0,7%)			
								Urticaria	1 pac. (0,7%)			
Pappas PG et al. [33]	2004-2006	Prospectivo Multicéntrico Comparativo Doble-Ciego Multinacional	III	Candidiasis invasora (15%) Candidemia (85,1%)	595	Grupo estudio Micafungina 100 mg/día 150 mg/día 2,5% 3%	Grupo control Caspofungina Di = 70 mg Dm = 50 mg/día 3,6%					

pac. = pacientes, tto. = tratamiento, Di = dosis inicial, Dm = dosis de mantenimiento

candidemia y candidiasis invasora ha sido valorada en algunos estudios en los que se ha comparado con anfotericina B desoxicolato [25] (Tabla 5). Mora-Duarte et al. [25] han realizado un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego para comparar la eficacia clínica en candidiasis invasora y candidemias del tratamiento de primera línea con caspofungina (dosis inicial de 70 mg seguida por una dosis diaria de 50 mg iv) anfotericina B desoxicolato 0,6-1 mg/kg/día dependiendo de la cifra de neutrófilos. Se incluyeron 239 pacientes y se analizaron con intención de tratar 224 pacientes (80,8% candidemias y 19,2% candidiasis invasora). La eficacia clínica al finalizar el tratamiento endovenoso fue del 73,4% en el grupo estudio vs. 61,7% del grupo control con anfotericina y al finalizar el tratamiento completo fue del 72,5% vs. 61,7% respectivamente. La eficacia clínica durante el seguimiento a las dos semanas y 6-8 semanas fue similar en ambos grupos 63,6% vs. 53,8% y 56,6% vs. 47,5% respectivamente. Las recaídas durante el tratamiento y en el seguimiento fue del 8,6% en el grupo estudio y 10,3% en el grupo control. El porcentaje de efectos adversos clínicos y analíticos fue mayor en el grupo control que recibió anfotericina B desoxicolato respecto al grupo estudio (75,2% vs. 42,1%). Los resultados indican que, en comparación con la anfotericina B, la caspofungina presenta una mayor eficacia clínica y microbiológica. Además se asocia con menor aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento.

La caspofungina es también un tratamiento "de rescate" adecuado para pacientes con candidiasis invasora resistente al tratamiento previo con fluconazol [1,9] (Tabla 5). Fueron reclutados 37 pacientes: 17 con diagnóstico de candidiasis orofaríngea y 16 con candidiasis invasora. La respuesta clínica favorable ocurrió en el 82% de los pacientes con candidiasis orofaríngea (14/17) y 87% de los pacientes con candidiasis invasora (13/15). Diez de 11 pacientes con candidiasis orofaríngea refractario al fluconazol respondieron a la caspofungina y nueve de 10 pacientes con candidiasis invasora refractaria a fluconazol respondieron a la caspofungina. Murieron un total de seis pacientes tres en cada grupo sin atribuirlo a la terapia.

Respecto a la micafungina, existen también resultados que avalan la eficacia de este fármaco en el tratamiento de las candidemias, tanto en las de reciente comienzo como en las refractarias al tratamiento antifúngico previo [29] (Tabla 5). Ostrosky-Zeichner et al. [29] han publicado un estudio internacional, no comparativo, prospectivo, abierto para valorar la eficacia clínica y seguridad de la administración de la micafungina sola o asociada con otro antifúngico para el tratamiento de candidemias de reciente diagnóstico y refractarias al tratamiento antifúngico previo. Del total de 148 pacientes incluidos en el estudio, 126 lo completaron: 72 pacientes (57,1%) fueron diagnosticados de candidiasis de novo y 54 pacientes (42,9%) de candidiasis refractaria a tratamiento antifúngico previo. La respuesta clínica fue satisfactoria en el 83,3% de los pacientes (105/126), en el grupo de pacientes que recibieron dosis de 50 mg la respuesta clínica fue total o parcial en el 87,5% y en el 76% en el grupo que recibió 100 mg. En 36 pacientes de 148 (24,3%) se objetivaron efectos adversos no graves. La incidencia de efectos adversos graves fue del 7,4% y hubo fallecimientos atribuibles al antifúngico estudio. Un 20,3% de los pacientes abandonaron la terapia por efectos adversos y únicamente en un 6,8% se confirmó su relación con la micafungina.

Recientemente se han publicado resultados sobre la comparación del tratamiento antifúngico con las dos equinocandinas hasta ahora disponibles. Pappas et al. [33] (Tabla 5), en un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego han comparado la eficacia clínica y

microbiológica y la seguridad de la micafungina frente a la caspofungina en pacientes con candidemia y otras formas de candidiasis invasiva. El manejo de los dispositivos vasculares, la distribución de las especies de *Candida* spp., las características basales de los pacientes y la duración de tratamiento fue similar en todos los grupos estudiados. La duración del tratamiento fue de 14-28 días prolongando el tratamiento a 8 semanas en aquellos pacientes diagnosticados de candidiasis diseminada crónica o endoftalmitis candidiasis. Se reclutaron un total de 595 pacientes abandonando el estudio 17 pacientes (2,86%). La distribución de pacientes fue en el grupo estudio con micafungina 191 pacientes en el grupo de 100 mg, 199 pacientes en el grupo de 150 mg y en el grupo control con caspofungina 188 pacientes. El 85,1% de los pacientes presentaron candidemia. De manera global, no se apreciaron diferencias en la eficacia clínica (87,4%, 87,4% y 87,2% respectivamente) ni en la eficacia microbiológica (88,5%, 83,4% y 84% respectivamente) para los aislamientos de *C. albicans*. No obstante, se evidenció mayor incidencia de fallos terapéuticos en pacientes con candidemia por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* que fueron tratados con las dosis mayores de micafungina (150 mg) 14 de 30 pacientes en comparación con 22% (6 pacientes de 28) en el grupo que recibió una dosis de 100 mg. Se volvió a repetir el efecto paradójico observado en otros estudios in vitro con algunas especies de *Candida* spp. expuestas a dosis elevadas de caspofungina, anidulafungina y micafungina. En el análisis de los pacientes según niveles de gravedad cuantificados por el APACHE no se apreciaron tampoco diferencias significativas en los resultados entre el grupo de mayor gravedad (APACHE > 20) y el de menor gravedad (APACHE < 20). No existieron tampoco diferencias en la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento antifúngico. Las conclusiones de este primer estudio comparativo de equinocandinas señalan que ambos fármacos son similares, respecto a seguridad y eficacia, si se considera una dosis diaria de 100 mg de micafungina en comparación con la dosis estándar de caspofungina en el tratamiento de candidemia y otras formas de candidiasis invasora.

Utilidad clínica de la anidulafungina

Las características farmacológicas de la anidulafungina, ya analizadas en otro artículo de esta monografía, y la experiencia inicial publicada acerca de su empleo en la clínica, permiten sugerir algunos aspectos de importancia a la hora de valorar la introducción de éste fármaco en el conjunto del tratamiento antifúngico.

Como consideración previa, debe indicarse que, al igual que otras equinocandinas, los datos procedentes de la investigación con este fármaco en la edad pediátrica son escasos y que, por el momento, el empleo está limitado a pacientes adultos.

La anidulafungina debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa y la posología dependerá de la indicación. En el tratamiento de la candidiasis esofágica se recomienda una dosis inicial de 100 mg seguida por una dosis diaria de mantenimiento de 50 mg durante 14 días. En la candidemia y en las infecciones por *Candida* spp. de tejidos profundos la dosis inicial recomendada es de 200 mg seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 100 mg. Se recomienda mantener el tratamiento hasta 14 días después de la negativización del hemocultivo [20,35,45,48].

Como se ha indicado, la anidulafungina es un fármaco autoliablegradable en el organismo, cuya eliminación no depende, por tanto, del metabolismo renal o hepático.

Además, su metabolismo tampoco está relacionado con la vía del citocromo P450 [16]. Una tercera característica, relacionada con la anterior, es la ausencia de interacción medicamentosa con un buen número de fármacos, entre los que se encuentran los utilizados habitualmente en la inmunosupresión de los pacientes trasplantados [10,11,12]. Estas características, que la diferencian del resto de fármacos antifúngicos, son de gran relevancia a la hora de considerar posibles escenarios clínicos para su utilización.

Los pacientes con infección fúngica invasora que presenten disfunción hepática o renal pueden beneficiarse del empleo de un fármaco como la anidulafungina cuyo comportamiento en el organismo será independiente del grado de afectación de ambos órganos [10,13]. Esta situación es muy frecuente en la clínica, especialmente en los pacientes en situación crítica. Estos pacientes, por tanto, podrían ser candidatos al tratamiento con anidulafungina en el caso de estar indicado el tratamiento antifúngico, especialmente en receptoras de trasplantes.

Los pacientes con trasplante de órgano sólido que reciben terapia inmunosupresora son, posiblemente, los candidatos ideales para recibir tratamiento con anidulafungina en caso de presentar infecciones fúngicas. La elevada frecuencia de este tipo de infecciones en estos pacientes podría ser tratada, de este modo, con un fármaco que no interfiriese con el tratamiento inmunosupresor ni fuese dependiente de la función del injerto, lo que facilitaría el régimen terapéutico global de los pacientes.

La eficacia del tratamiento con anidulafungina en el tratamiento de la candidemia en pacientes en los que no se retiran los dispositivos intravasculares ha sido descrita en algunos estudios [35]. En el estudio publicado por Reboli et al. [35], comentado previamente, de los 202 pacientes portadores de catéter venoso central éste se retira en 187 pacientes. En el grupo estudio con anidulafungina cuatro pacientes permanecen con catéter venoso central y en el grupo control con fluconazol 11 pacientes. El porcentaje de curación en el grupo estudio es del 75% (tres pacientes) y en el grupo control 27,3% (tres pacientes). Este hecho ha sido relacionado con la capacidad de este fármaco para penetrar en la biopelícula (biofilm) formado en la superficie del catéter y que puede ser el punto de mantenimiento de la infección en el caso de utilizar otros fármacos que, como los azoles, no cuentan con la capacidad de afectar a dicho biofilm. No obstante, este dato es especulativo por lo que no puede recomendarse, por el momento, el mantenimiento de los catéteres presumiblemente infectados en todos los casos de candidemia cuando se indique un tratamiento con anidulafungina.

Los buenos resultados comunicados sobre la eficacia del tratamiento con anidulafungina en pacientes con infección por especies de *Candida* spp. resistentes a azoles o a otras equinocandinas, permiten también sugerir la indicación de la anidulafungina como tratamiento "de rescate" en estas situaciones [44]. La eficacia de los medios de diagnóstico micológico y las nuevas metodologías que actualmente se encuentran en desarrollo permitirán, posiblemente, una mejor orientación acerca del tratamiento antifúngico ideal en base a los resultados de identificación y sensibilidad, de manera precoz, del agente patógeno.

Las limitaciones de la anidulafungina consisten en la necesaria vía intravenosa de administración, común este hecho a todas las equinocandinas, y en las características de su penetración en algunos tejidos. La anidulafungina no penetra en el humor acuoso, el humor vítreo, el sistema nervioso central o el líquido cefalorraquídeo [16]. Por la falta de penetración de la anidulafungina en estos tejidos no puede emplearse en el tratamiento de infecciones oculares ni infecciones del SNC, en los que debe recurrirse a la utilización de otros antifúngicos. Este hecho se debe tener en cuenta en aquellos enfermos diagnosticados de candidiasis invasora en tratamiento con anidulafungina, pues debe realizarse estudio del fondo de ojo periódicamente durante el tratamiento y en el seguimiento tardío.

Conclusión

La anidulafungina es un nuevo fármaco antifúngico que amplía las ventajas ofertadas por otras equinocandinas en el tratamiento de las candidiasis invasoras. Además de su excelente perfil de seguridad [4,6], cuenta con otras ventajas añadidas, entre las que cabe destacar la independencia de la función hepática o renal y del tratamiento con inmunosupresores. Estos hechos hacen previsible una amplia utilización de la anidulafungina en algunos grupos de pacientes, como los pacientes trasplantados. La experiencia proveniente del empleo en la clínica podrá aumentar la información, hasta ahora limitada, si bien prometedora, relativa a las características terapéuticas de esta nueva equinocandina.

Bibliografía

1. Aberegg SK, O'Brien JM Jr. Anidulafungin and fluconazole for candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1347.
2. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Sanchez F, Ayats J, Alonso-Tarres C, Rodríguez-Tudela JL, Pahissa A; Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-1835.
3. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-457.
4. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S28-S39.
5. Blot SL, Vaudeurwoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113: 480-485.
6. Boucher HW, Groll AH, Chiu CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64: 1997-2020.
7. Brown GL, White RJ, Turik M. Phase II, randomized, open-label study of two intravenous dosing regimens of iv-echinocandin in the treatment of esophageal candidiasis. In: Program and abstracts of the 40th Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000. Abstract 1106.
8. 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.
9. Dinubile MJ, Lupinacci RJ, Berman RS, Sable CA. Response and relapse rates of candidal esophagitis in HIV-infected patients treated with caspofungin. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 903-908.
10. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 590-598.
11. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 305-314.
12. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 227-233.
13. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 461-470.
14. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 419-425.
15. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, Holland F, Pottage J, Cohn SE, Walawander A, Frame P, Feinberg J, Saag M, Van der Horst C, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 749-756.
16. Gumbo T. Impact of pharmacodynamics and pharmacokinetics on echinocandin dosing strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 587-591.
17. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. 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: 1519-1527.
18. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertoli J, Lindegren ML, Holmberg S, Jones JL. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (suppl 1): S5-S14.
19. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 878-881.
20. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli 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.
21. 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.
22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
23. Marty F, Mylonakis E. Antifungal use in HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 91-102.
24. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, Warnock D. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 641-647.
25. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J, Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
26. Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 429-439.
27. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Yu VL. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Inter Med* 1995; 155: 2429-2435.
28. Nir-Paz R, Moses AE. Anidulafungin and fluconazole for candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1347-1348.
29. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, Lipton J, Jacobs P, van Rensburg JH, Rex JH, Lau W, Facklam D, Buell DN. 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: 654-661.
30. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857-863.
31. Ostrosky-Zeichner. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 533-537.
32. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189.
33. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883-893.
34. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolcar S, Hollis RJ, Goldstein BP. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4795-4797.
35. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ, Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2525-2526.
36. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, Brass C, Vazquez JA, Chapman SW, Horowitz HW, Zervos M, McKinsey D, Lee J, Babinchak T, Bradsher RW, Cleary JD, Cohen DM, Danziger L, Goldman M, Goodman J, Hilton E, Hyslop NE, Kett DH, Lutz J, Rubin RH, Scheld WM, Schuster M, Simmons B, Stein DK, Washburn RG, Mautner L, Chu TC, Panzer H, Rosenstein RB, Booth J, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1221-1228.
37. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, 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.

38. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn R. GW, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein MJ, Webb CD, for the Candidemia Study Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-1330.
39. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsåker T, Gaustad P; Norwegian Yeast Study Group. Candidemia in Norway (1991 to 2003): Results from a Nationwide Study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1977-1981.
40. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, Kauffman CA. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* 1994; 97: 339-346.
41. Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994; 60: 107-113.
42. Vazquez JA. Invasive oesophageal candidiasis: current and developing treatment options. *Drugs* 2003; 63: 971-989.
43. Vazquez JA. Options for the management of mucosal candidiasis in patients with AIDS and HIV infection. *Pharmacother* 1999; 19: 76-87.
44. Vazquez JA, Schranz JA, Krause D, et al. Efficacy from a phase 2/3 study of anidulafungin (ANID) in patients with azole-refractory mucosal candidiasis (ARMC). In: Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2004. Abstract P1040.
45. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: A Novel Echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 215-222.
46. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-1535.
47. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113: 294-299.
48. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology* 2006; 78: 161-177.
49. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in U.S. hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-317.