



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Actividad antifúngica in vitro de la micafungina

Guillermo Quindós<sup>a,\*</sup>, Elena Eraso<sup>a</sup>, Alfonso Javier Carrillo-Muñoz<sup>b</sup>, Emilia Cantón<sup>c</sup> y Javier Pemán<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>b</sup>ACIA-Microbiología, Barcelona, España

<sup>c</sup>Unidad de Microbiología Experimental-Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2009

Aceptado el 9 de febrero de 2009

#### Palabras clave:

Actividad in vitro

Antifúngico

*Aspergillus*

*Candida*

Levaduras

Micafungina

Mohos

#### Keywords:

Antifungal agents

*Aspergillus*

*Candida*

In vitro activity

Micafungin

Moulds

Yeasts

### RESUMEN

**Antecedentes:** La micafungina es una aportación farmacológica nueva y eficaz para el tratamiento de las micosis invasoras con un espectro antifúngico que engloba a los hongos patógenos más comunes, y especialmente a los géneros *Candida* y *Aspergillus*. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de  $\beta$ -1,3-D-glucano, molécula esencial para la pared fúngica. Este mecanismo tiene como consecuencia 2 tipos de acciones: una acción fungicida contra *Candida* y una acción fungistática contra *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

**Objetivo:** Describir el espectro antifúngico in vitro de micafungina, tomando como base los datos publicados en los últimos años.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica mediante el empleo de los términos "micafungin", "activity", "*Candida*", "*Aspergillus*", "fungi", "mycos\*", "susceptibility", en la base de datos PubMed/Medline de la National Library of Medicine desde enero de 2006 hasta enero de 2009.

**Resultados:** Destaca que más del 99% de los aislamientos de *Candida* son sensibles a concentraciones menores o iguales de 2  $\mu$ g/ml de micafungina. Dentro de esta sensibilidad in vitro a la micafungina, las concentraciones mínimas inhibitorias observadas son más bajas para *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*, mientras que son más elevadas para *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii*. La actividad fue excelente frente a la mayoría de las especies de *Aspergillus* de interés médico. Sin embargo, su actividad es prácticamente nula contra *Cryptococcus* y los zigomicetos.

**Conclusiones:** Esta excelente actividad antifúngica hace que la micafungina sea una indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y candidiasis invasoras en pacientes sin neutropenia.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### In vitro antifungal activity of micafungin

#### ABSTRACT

**Background:** Micafungin is a new and very useful pharmacological tool for the treatment of invasive mycoses with a wide antifungal spectrum for the most common pathogenic fungi. Micafungin is especially active against the genera *Candida* and *Aspergillus*. Its antifungal mechanism is based on the inhibition of the  $\beta$ -1,3-D-glucan synthesis, an essential molecule for the cell wall architecture, with different consequences for *Candida* and *Aspergillus*, being micafungin fungicide for the former and fungistatic for the latter.

**Aim:** To describe the in vitro antifungal spectrum of micafungin based in the scientific and medical literature of recent years.

**Methods:** We have done a bibliographic retrieval using the scientific terms, "micafungin", "activity", "*Candida*", "*Aspergillus*", "fungi", "mycos\*", "susceptibility", in PubMed/Medline from the National Library of Medicine de EE.UU. from 2005 to 2009.

**Results:** We can underline that most than 99% of *Candida* isolates are susceptible to  $\leq$  2  $\mu$ g/ml of micafungin. MIC are very low ( $\leq$  0.125  $\mu$ g/ml) for most clinical isolates of the species *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* and *Candida krusei* while *Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii* isolates are susceptible to anidulafungin concentrations  $\leq$  2  $\mu$ g/ml. The activity of micafungin is excellent against those medical important species of *Aspergillus*. However, its activity is very low against *Cryptococcus* and the Zygomycetes.

**Conclusions:** The excellent activity of micafungin has made this antifungal a first line therapeutic indication for candidemia and invasive candidiasis in non-neutropenic patients.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guillermo.quindos@ehu.es (G. Quindós).

El incremento de las micosis invasoras es una constante médica, principalmente en receptores de trasplantes de órganos, pacientes de sida y otros pacientes inmunodeficientes, recién nacidos de peso bajo y pacientes críticos, posquirúrgicos o con neoplasias. La mayoría son pacientes sometidos a múltiples acciones diagnósticas y terapéuticas, están tratados con fármacos antibacterianos de amplio espectro o con antivirales, o son portadores de catéteres u otros dispositivos intravasculares. La morbilidad y la mortalidad de estas micosis son elevadas, hecho que las convierte en un problema médico importante, ya que se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados va a desarrollar una infección, y que entre el 3 y el 6% de estas infecciones será una candidiasis invasora<sup>24,33</sup>. Con menos frecuencia, se describen micosis respiratorias o diseminadas producidas por *Aspergillus* u otros hongos filamentosos (*Scedosporium*, *Fusarium*, *Pneumocystis* o los zigomicetos), así como meningitis por *Cryptococcus*<sup>21,33</sup>.

Los antifúngicos disponibles para el tratamiento de estas enfermedades no son suficientes, a pesar de que en los últimos años se han comercializado 2 formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B liposómica y anfotericina B complejo lipídico), 2 triazoles con un espectro antifúngico extendido (voriconazol y posaconazol) y 3 equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina)<sup>2,21</sup>. Estas últimas tienen como diana el  $\beta$ -1,3-D-glucano de la pared fúngica<sup>76</sup> y provocan alteraciones estructurales importantes en la célula fúngica que pueden conducir a su lisis<sup>62,63,76</sup>.

En este artículo revisamos las fortalezas y las limitaciones observadas en la actividad antifúngica in vitro de la micafungina. Hemos realizado una búsqueda bibliográfica con los términos "micafungin", "activity", "Candida", "Aspergillus", "fungi", "mycosis", "susceptibility", en la base de datos PubMed/Medline de la National Library of Medicine de Estados Unidos desde enero de 2006 hasta enero de 2009. Se han incluido todos los estudios que aportaban datos de actividad in vitro de micafungina obtenidos con métodos estandarizados, como M27-A<sup>18,19</sup> y M38-A<sup>17</sup> del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, [Estados Unidos]), el método de microdilución del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing<sup>20</sup> o métodos comercializados, como Sensititre YeastOne, con una correlación adecuada con los estándares anteriores<sup>72,80</sup>. Los estudios de sensibilidad in vitro realizados en años anteriores se pueden consultar en otras revisiones detalladas<sup>25,41</sup>.

La micafungina es un lipopéptido desarrollado a partir de un producto natural aislado del cultivo en caldo del hongo *Coleophoma empetri*<sup>41</sup>, con un amplio espectro de acción contra *Candida* y *Aspergillus*<sup>2,11,25,34,44,70</sup>. La micafungina bloquea la síntesis de  $\beta$ -1,3-D-glucano de la pared celular fúngica mediante la inhibición no competitiva de la  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa (codificada por los genes *FKS1* y *FKS2*). Es fungicida (dependiente de la dosis) para *Candida*, mientras que ejerce una acción fungistática contra *Aspergillus*. Esta acción es selectiva contra la pared fúngica que se ve alterada estructuralmente, y provoca una inestabilidad osmótica que puede causar la muerte del hongo<sup>1,11,62,63</sup>. La micafungina ejerce una acción fungicida contra las células de *Candida* en crecimiento a concentraciones  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ . Las células gradualmente aumentan de tamaño y/o comienzan a deformarse. Mediante microscopía electrónica, se pueden observar diferentes alteraciones en la morfología de la pared celular, con deformación del contorno, formación de septos anómalos y una disminución prominente de la capa intermedia de la pared. Además, se observan alteraciones de la membrana y de diferentes organelas celulares<sup>63</sup>. Los efectos en las células de *Aspergillus* son también llamativos, aunque no inducen la muerte de todas las células. Concentraciones de micafungina entre 0,001 y 0,1  $\mu\text{g/ml}$  provocan cambios en la morfología de las hifas. Estos cambios incluyen la formación de ramificaciones laterales, alteración de los ápices de las hifas y deformaciones, aplastamientos y colapsos de éstas<sup>62</sup>. La selectividad de acción de la micafungina en la pared del hongo, con componentes muy diferentes de los de las células eucariotas

de los mamíferos, hace que tenga una toxicidad mínima para los pacientes<sup>3,41</sup>.

La micafungina es una indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y las candidiasis invasoras en adultos y niños (incluidos los neonatos). La European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios han autorizado su empleo en el tratamiento de las candidiasis invasoras y las esofagitis candidiásicas. También ha aprobado su uso en la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas o que puedan presentar períodos de neutropenia prolongados. Es importante destacar que micafungina puede utilizarse tanto en el tratamiento, como en la prevención de la candidiasis en neonatos, niños, adolescentes, adultos o ancianos. Este hecho la convierte en una herramienta de gran valor en grupos de pacientes donde no está aprobado el uso de otros fármacos antifúngicos.

La eficacia in vitro de la micafungina es excelente contra aislamientos de *Candida* y *Aspergillus* resistentes a anfotericina B<sup>34,97</sup>, a diferentes azoles<sup>16,45,64,81,82,97</sup> y otras equinocandinas<sup>16</sup>, lo que la convierte en una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento de las aspergilosis y candidiasis invasoras. También su eficacia es elevada contra las fases quísticas de *Pneumocystis jiroveci* y varios hongos dematiáceos<sup>41</sup>. Sin embargo, su actividad, como la del resto de las equinocandinas, es escasa para *Trichosporon*<sup>57</sup>, *Cryptococcus neoformans*<sup>59,94</sup> y los zigomicetos<sup>4,57,87,88</sup>. La pared de *C. neoformans* contiene tanto  $\beta$ -1,3-D-glucano como  $\beta$ -1,6-D-glucano, y es probable que la falta de actividad de las equinocandinas se relacione con una alteración de la diana enzimática o con el bloqueo del acceso a la diana por la presencia de melanina<sup>26,78</sup>.

Recientemente, el CLSI ha propuesto los puntos de corte para las equinocandinas<sup>18,19</sup>. Se considerarían sensibles todos los aislamientos inhibidos por concentraciones  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  de anidulafungina, caspofungina o micafungina, y no sensibles los inhibidos por concentraciones  $> 2 \mu\text{g/ml}$ . Con estos puntos de corte como referencia, entre el 95 y el 99% de los aislamientos clínicos del género *Candida* son sensibles a micafungina<sup>70,71,73,75</sup>. No hay una definición clara sobre los puntos de corte en el caso de los hongos filamentosos, pero los empleados para las levaduras podrían considerarse orientadores<sup>96</sup>.

### Actividad in vitro en *Candida*

La candidiasis invasora representa la cuarta causa de infección nosocomial en Europa y Estados Unidos. *Candida albicans* continúa siendo la especie predominante, aunque se está produciendo un importante cambio etiológico, y otras especies como *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* o *Candida krusei* representan entre el 35 y el 55% de los aislamientos clínicos<sup>24</sup>. El problema que plantea esta deriva etiológica es principalmente terapéutico, ya que estas especies suelen ser menos sensibles o incluso resistentes a los antifúngicos clásicos<sup>33,51,58</sup>.

La mayoría de las candidiasis invasoras ( $> 90\%$ ) son producidas por 5 especies (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*<sup>2,24,77,78</sup>), pero hay importantes variaciones en la prevalencia según la localización geográfica, con el aislamiento frecuente en hemocultivos de *C. glabrata* y *C. tropicalis* en América y de *C. glabrata* y *C. parapsilosis* en Europa<sup>33,95</sup>. La descripción de resistencias microbiológicas a los antifúngicos, especialmente a fluconazol e itraconazol, en especies como *C. krusei*, *C. glabrata*, *Candida dubliniensis* o *Candida lusitanae*, hace necesaria la identificación correcta de la especie implicada que permita la instauración lo más rápidamente posible del tratamiento antifúngico adecuado. Se ha observado que la micafungina es activa en los aislamientos resistentes a fluconazol e itraconazol<sup>70</sup> de casi todas las especies aisladas, con la excepción de *C. parapsilosis*<sup>8,64,82,84,95</sup>.

**Tabla 1**

Actividad antifúngica de la micafungina contra los hongos patógenos más comunes

Actividad in vitro de micafungina					
Muy sensibles (CMI <sub>90</sub> < 0,250 µg/ml)		Sensibles (CMI <sub>90</sub> = 0,250-2 µg/ml)		Poco sensibles/resistentes (CMI <sub>90</sub> > 2 µg/ml)	
Especie	Referencias	Especie	Referencias	Grupo o género	Número de referencia
<i>Aspergillus flavus</i>	25, 26, 41	<i>Candida famata</i>	25, 70	<i>Absidia</i>	25, 41, 44
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3, 25, 26, 34, 38, 41, 44, 97	<i>Candida guilliermondii</i>	25, 55	<i>Chaetomium</i>	90
<i>Aspergillus nidulans</i>	3, 38, 41, 44, 96	<i>Candida lusitanae</i>	25, 70	<i>Cryptococcus</i>	41, 59, 87, 91, 94
<i>Aspergillus niger</i>	3, 38, 41, 44, 96	<i>Candida parapsilosis</i>	25, 45, 60, 61, 65, 70, 74, 95	<i>Fusarium</i>	25, 41, 44
<i>Aspergillus terreus</i>	3, 38, 41, 44, 96, 98	<i>Ochroconis gallopava</i>	99	<i>Mucor</i>	25, 41, 44
<i>Aspergillus versicolor</i>	25, 41, 44	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	6, 25, 44	<i>Psedallescheria</i>	25, 31, 41, 44, 100, 101
<i>Candida albicans</i>	26, 32, 50, 51, 58, 61, 65, 67, 70, 72, 75,			<i>Scedosporium</i>	25, 31, 41, 44, 100, 101
<i>Candida dubliniensis</i>	70, 72, 75			<i>Trichosporon</i>	4, 54, 88
<i>Candida glabrata</i>	36, 44, 50, 51, 61, 64, 65, 70, 71, 75, 84				
<i>Candida fermentati</i>	55				
<i>Candida haemulonii</i>	92				
<i>Candida inconspicua</i>	93				
<i>Candida kefyr</i>	25, 41, 44, 51				
<i>Candida krusei</i>	41, 44, 45, 50, 51, 61, 65, 73				
<i>Candida metapsilosis</i>	54				
<i>Candida norvegensis</i>	93				
<i>Candida orthopsilosis</i>	54				
<i>Candida pseudohaemulonii</i>	92				
<i>Candida tropicalis</i>	41, 44, 51, 61, 65, 66, 70, 72				
<i>Kodamaea (Pichia) ohmeri</i>	52				

CMI: concentración mínima inhibitoria.

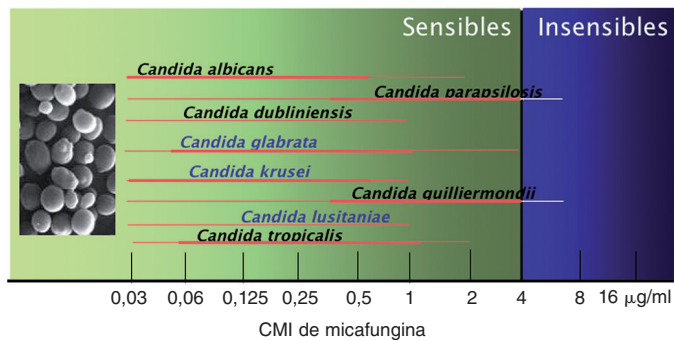
Ostrosky-Zeichner et al<sup>65</sup> estudiaron la actividad in vitro de micafungina contra 2.000 aislamientos de *Candida* de hemocultivo procedentes de 2 estudios clínicos realizados en Estados Unidos entre 1995 y 1999 por el grupo de estudio de las micosis del National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Observaron que la micafungina tiene una actividad antifúngica excelente que se extiende a los aislamientos, principalmente de las especies *C. krusei* y *C. glabrata*, resistentes a otros antifúngicos, como fluconazol (6% de aislamientos resistentes) e itraconazol (18% de aislamientos resistentes). Las especies más sensibles a la micafungina fueron *C. albicans* y *C. dubliniensis* (concentración mínima inhibitoria [CMI]<sub>90</sub> = 0,03 µg/ml), seguidas de *C. glabrata* y *C. tropicalis* (CMI<sub>90</sub> = 0,006 µg/ml), y *C. krusei* y *C. lusitanae* (CMI<sub>90</sub> = 0,25 µg/ml). Los 20 aislamientos de *C. lusitanae* y los 391 de *C. parapsilosis* resistentes a los azoles tuvieron una CMI<sub>90</sub> ≤ 2 µg/ml. Anidulafungina mostraba CMI similares a las de micafungina, pero las CMI de caspofungina eran 2 o más diluciones más altas.

Pfaller et al<sup>70</sup> evaluaron 5.346 aislamientos de sangre y otras muestras clínicas estériles, recogidos durante 6 años (enero de 2001-diciembre de 2006) en 90 centros médicos de diferentes países del mundo. Observaron que más del 99% de los aislamientos se inhibían con ≤ 2 µg/ml de micafungina. La eficacia in vitro de micafungina y caspofungina era similar, aunque se encontraban variaciones de una o 2 diluciones entre las 3 equinocandinas estudiadas según la especie de *Candida* evaluada. El 94% de los aislamientos pertenecían a 4 especies, *C. albicans* (54%), *C. glabrata* (14%), *C. parapsilosis* (14%) y *C. tropicalis* (12%). Los autores no encontraron diferencias significativas en la actividad de micafungina durante los 6 años del estudio, ni tampoco variaciones relacionadas con el origen geográfico de los aislamientos. Sin embargo, en 6 aislamientos (0,1%) se observaron CMI > 4 µg/ml de anidulafungina o caspofungina, de estos aislamientos 3 eran *C. guilliermondii* (CMI de caspofungina ≥ 8 µg/ml), uno *C. glabrata* (CMI de caspofungina ≥ 8 µg/ml), otro *Candida rugosa* (CMI de anidulafungina ≥ 8 µg/ml) y, finalmente, otro pertenecía a la especie *C. tropicalis* (CMI de caspofungina ≥ 8 µg/ml). En cambio, las CMI de micafungina eran ≤ 2 µg/ml para los anteriores aislamientos clínicos. Además, cuando Pfaller et al<sup>74</sup> estudiaron la sensibilidad in vitro de los aislamientos de *C. parapsilosis* obtenidos de candidiasis invasoras incluidos en el programa ARTEMIS, observaron que todos (539

aislamientos) se inhibían con ≤ 2 µg/ml de micafungina, mientras que con las mismas concentraciones de anidulafungina y caspofungina se inhibían el 92% (621) y el 99% (1.447) de los aislamientos, respectivamente. Los datos sobre aislamientos de *Candida* obtenidos de niños con candidiasis invasora son más limitados. Sin embargo, varios autores han observado que la micafungina tiene muy buena actividad contra estos aislamientos. Ikeda et al<sup>39</sup> han observado que la actividad de micafungina tiene muy buena actividad en *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (rango de la CMI entre 0,002 y 0,015 µg/ml) y ésta es algo menor frente a *C. parapsilosis* (CMI entre 0,125 y 2 µg/ml).

Pfaller et al<sup>70,71</sup> dividen las especies de *Candida* en 2 grandes grupos, en función de su sensibilidad in vitro a las equinocandinas (tabla 1 y fig. 1). El primer grupo estaría formado por las especies que son extremadamente sensibles a las equinocandinas, con CMI<sub>90</sub> entre 0,015 y 0,25 µg/ml, como *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. kefyr*. El segundo grupo lo formarían las especies *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* y *C. famata* con CMI<sub>90</sub> entre 0,25 y 2 µg/ml.

Se han descrito infecciones invasoras producidas por aislamientos de *C. parapsilosis* con sensibilidad reducida a anidulafungina, caspofungina y micafungina, y se están estudiando los mecanismos moleculares implicados<sup>26,29,30</sup>. Moudgal et al<sup>60</sup> describen el caso de un paciente con endocarditis candidiásica de válvula aórtica por *C. parapsilosis* que se había tratado inicialmente con anfotericina B y 5-fluorocitosina (sin reemplazarle la válvula), y posteriormente con caspofungina y fluconazol. Después de una curación inicial, se le dio de alta, manteniéndose el tratamiento con fluconazol, y volvió a ingresar 3 meses después con un cuadro de candidiasis invasora por *C. parapsilosis* que no respondió al tratamiento con caspofungina. La variabilidad en la sensibilidad a la micafungina en *C. parapsilosis* podría relacionarse con el hecho de que está compuesta por varias especies diferentes, además de *C. parapsilosis* sensu stricto, como las nuevas especies *Candida metapsilosis* y *Candida orthopsilosis*<sup>95</sup> que son más sensibles in vitro a micafungina y otros antifúngicos<sup>54</sup>. El porcentaje de aislamientos de *C. parapsilosis* que eran realmente *Candida metapsilosis* y *Candida orthopsilosis* en el estudio ARTEMIS (2001-2006) variaban desde el 0,7% en África hasta el 10,9% en América<sup>54</sup>.



**Figura 1.** Distribución de las especies de *Candida* según su sensibilidad in vitro a micafungina. En letra azul figuran las especies de *Candida* que albergan aislamientos clínicos resistentes a otros antifúngicos. CMI: concentración mínima inhibitoria.

Hakki et al<sup>35</sup> describieron un fracaso terapéutico con caspofungina de una candidemia por *C. krusei* con posterior endoftalmitis en una paciente con leucemia mieloblástica aguda. Un segundo aislamiento de sangre mostró un aumento de 8 veces la CMI de la del primer aislamiento clínico (CMI de 2 a 0,25 µg/ml), obtenido antes comenzar el tratamiento con caspofungina. Dos aislamientos orales obtenidos de la misma paciente mostraron también este incremento de las CMI de caspofungina (CMI = 1 y 8 µg/ml, respectivamente). Esta sensibilidad reducida a caspofungina se asoció a mutaciones en el gen *FKS1*<sup>42</sup>. Sin embargo, para estos mismos aislamientos, la CMI de anidulafungina (0,25 µg/ml) y micafungina (0,5 µg/ml) fueron menores. También Pelletier et al<sup>69</sup> y Kahn et al<sup>42</sup> describieron casos de candidiasis por *C. krusei* en pacientes tratados con caspofungina. Krogh-Madsen et al<sup>47</sup> obtuvieron también aislamientos seriados de *C. glabrata* con resistencia a anfotericina B y caspofungina en hemocultivos de un receptor de un trasplante hepático ingresado en la unidad de cuidados intensivos. Por último, *C. guilliermondii*, que incluye aislamientos clínicos con sensibilidad reducida in vitro a diferentes antifúngicos, como fluconazol y caspofungina, es sensible a anidulafungina y micafungina<sup>70</sup>.

Diferentes autores han descrito un efecto paradójico de las equinocandinas en su actividad in vitro frente a los aislamientos de *Candida* con crecimiento celular a concentraciones superiores a la CMI. Este efecto es más frecuente en caspofungina y menor en anidulafungina y micafungina. Además, se ha observado una variación importante que depende de la especie de *Candida* estudiada, siendo más frecuente en *C. albicans*, mucho menor en *C. dubliniensis* y otras especies<sup>13,27,40</sup>, y prácticamente ausente en *C. glabrata*<sup>13</sup>. También se han descrito aislamientos clínicos inhibidos con CMI  $\geq 2$  µg/ml de equinocandinas, principalmente en candidiasis orofaríngeas y otras infecciones superficiales<sup>5,81</sup>. Esta menor sensibilidad no ha influido en la evolución de los pacientes con candidiasis invasoras tratados con equinocandinas<sup>22,23,37,45,49</sup>. Sin embargo, en las candidiasis oculares o neurológicas debe considerarse, antes de instaurar el tratamiento, que las concentraciones alcanzadas por las equinocandinas en estas localizaciones anatómicas son más bajas<sup>10,41,44</sup>.

### Actividad in vitro contra *Aspergillus* y otros hongos de interés médico

La frecuencia clínica de aspergilosis invasoras ha aumentado de forma considerable<sup>33</sup> y se ha convertido en un problema médico muy importante por su difícil diagnóstico y tratamiento y una mortalidad extremadamente alta (40-100%). Sin embargo, su incidencia es muy variable en función del tipo de paciente, y es mayor en receptores de trasplante alogénico de médula ósea (7-12%) y menor en los de trasplante de riñón e hígado (0,5-2%). La mayoría de las aspergilosis son principalmente pulmonares o cerebrales y suelen estar causadas (> 80%) por *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*<sup>33</sup>. La

micafungina muestra una potente actividad in vitro contra *Aspergillus* (tabla 1), ya que la mayoría de los aislamientos clínicos evaluados se inhiben por  $\leq 2$  µg/ml<sup>34</sup>. Este antifúngico es muy activo frente a *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* (especie a menudo resistente a anfotericina B) y otras especies de *Aspergillus* de importancia médica<sup>34</sup>. Ikeda et al<sup>39</sup> han observado que la actividad de micafungina es elevada contra los aislamientos de *Aspergillus* (rango de la CMI entre 0,004 y 0,015 µg/ml) procedentes de pacientes pediátricos con aspergilosis invasoras. Esta alta actividad antifúngica de la micafungina y otras equinocandinas, junto con la eficacia clínica demostrada<sup>46</sup>, ha hecho que se recomienden en el tratamiento de las aspergilosis invasoras en las guías de práctica clínica de 2008 de la Infectious Diseases Society of America<sup>96</sup>.

La actividad de la micafungina y las demás equinocandinas contra otros hongos filamentosos está menos estudiada, pero se ha descrito actividad in vitro variable contra varias especies (tabla 1). Sin embargo, los zigomicetos y otros hongos con un contenido reducido de  $\beta$ -1,3-D-glucano en sus paredes son resistentes a las equinocandinas<sup>78</sup>.

### Combinación in vitro de micafungina con otros fármacos con acción antifúngica

La combinación de equinocandinas con otros fármacos con actividad antifúngica es una opción que está adquiriendo importancia como alternativa terapéutica en las micosis producidas por hongos poco sensibles a la monoterapia antifúngica habitual o en determinadas infecciones asociadas a biopelículas<sup>12,15,43,48,66,67,79,86,100</sup>. Varios estudios in vitro han mostrado una actividad sinérgica, en los que se combina micafungina con anfotericina B, fluconazol, itraconazol, nikkomicina Z o voriconazol contra aislamientos de diferentes especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Scedosporium*, *Fusarium* o zigomicetos (tabla 2). La mayoría de estas actividades in vitro se han comprobado en modelos experimentales en diversas especies animales<sup>68</sup> y se han publicado descripciones puntuales del tratamiento con éxito de pacientes con micosis humanas invasoras<sup>46</sup>.

**Tabla 2**  
Actividad sinérgica in vitro de la combinación de micafungina con otros antifúngicos

Combinación (micafungina +)	Género o especie fúngica	Número de referencia
Anfotericina B	<i>Candida</i>	89
	<i>Cryptococcus</i>	87
	<i>Penicillium marneffe</i>	9
	<i>Rhodotorula</i>	87
	<i>Scedosporium apiospermum</i>	100
	<i>Scedosporium prolificans</i>	100
	<i>Sporobolomyces</i>	88
	<i>Trichosporon</i>	88
	<i>Candida</i>	83
	<i>Cryptococcus</i>	87
Fluconazol	<i>Rhodotorula</i>	88
	<i>Sporobolomyces</i>	88
	<i>Trichosporon</i>	88
	<i>Aspergillus</i>	85
	<i>Candida</i>	56
Itraconazol	<i>Cryptococcus</i>	87
	<i>Fonsecaeeae</i>	85
	<i>Penicillium marneffe</i>	9
	<i>Rhodotorula</i>	88
	<i>Sporobolomyces</i>	88
	<i>Sporothrix schenckii</i>	85
	<i>Trichosporon</i>	88
	<i>Aspergillus</i>	7, 14, 28
	<i>Aspergillus</i>	38, 53
	<i>Cryptococcus</i>	87
<i>Fusarium</i>	38	
<i>Rhodotorula</i>	88	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	38	
<i>Scedosporium prolificans</i>	38	
<i>Sporobolomyces</i>	88	
<i>Trichosporon</i>	88	



## Conclusión

La micafungina es un antifúngico con una excelente actividad antifúngica contra *Candida* y *Aspergillus*, sobre todo contra las especies menos sensibles a la acción de los antifúngicos triazólicos clásicos, como fluconazol e itraconazol. Además, la combinación in vitro de micafungina con otros antifúngicos ha mostrado sinergia contra muchos hongos resistentes o poco sensibles a los antifúngicos convencionales, como *S. prolificans* o los zigomicetos.

## Agradecimientos

Los autores han recibido financiación de los proyectos PI061895 del Fondo de Investigación Sanitaria y GIC07/123-IT-222-07 del Gobierno Vasco-Eusko Jaurlaritzta.

## Declaraciones de los autores

Los autores no tienen nada que declarar

## Bibliografía

1. Angiolella L, Maras B, Stringaro AR, Arancia G, Mondello F, Girolamo A, Palamara AT, Cassone A. Glucan-associated protein modulations and ultrastructural changes of the cell wall in *Candida albicans* treated with micafungin, a water-soluble, lipopeptide antimycotic. *J Chemother*. 2005;17:409-416.
2. Aperis G, Myriounis N, Spanakis EK, Mylonakis E. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:1319-1336.
3. Arathoon EG. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:685-691.
4. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e39-e41.
5. Baixench MT, Aoun N, Arsnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Bretagne S, Ramirez S, Piketty C, Dannaoui E. Acquired resistance to echinocandins in *Candida albicans*: case report and review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1076-1083.
6. Bartlett MS, Current WL, Goheen MP, Boylan CJ, Lee CH, Shaw MM, Queener SF, Smith JW. Semisynthetic echinocandins affect cell wall deposition of *Pneumocystis carinii* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1811-1816.
7. Brun YF, Dennis CG, Greco WR, Bernacki RJ, Pera PJ, Bushey JJ, Youn RC, White DB, Segal BH. Modeling the combination of amphotericin B, micafungin, and nikkomycin Z against *Aspergillus fumigatus* in vitro using a novel response surface paradigm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1804-1812.
8. Canton E, Peman J, Sastre M, Romero M, Espinel-Ingroff A. Killing kinetics of caspofungin, micafungin, and amphotericin B against *Candida guilliermondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2829-2832.
9. Cao C, Liu W, Li R, Wan Z, Qiao J. In vitro interactions of micafungin with amphotericin B, itraconazole or fluconazole against the pathogenic phase of *Penicillium marneffei*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:340-342.
10. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy*. 2007;27:369-388.
11. Carrillo-Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindós G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19:130-139.
12. Cateau E, Rodier MH, Imbert C. In vitro efficacies of caspofungin or micafungin catheter lock solutions on *Candida albicans* biofilm growth. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:153-155.
13. Chamilos G, Lewis RE, Albert N, Kontoyiannis DP. Paradoxical effect of echinocandins across *Candida* species in vitro: evidence for echinocandin-specific and candida species-related differences. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2257-2259.
14. Chiou CC, Mavrogiorgos N, Tillem E, Hector R, Walsh TJ. Synergy, pharmacodynamics, and time-sequenced ultrastructural changes of the interaction between nikkomycin Z and the echinocandin FK463 against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3310-3321.
15. Choi HW, Shin JH, Jung SI, Park KH, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1520-1523.
16. Choi HW, Shin JH, Lee JS, Cho D, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. In vitro susceptibilities to caspofungin and micafungin of clinical isolates of *Candida* species. *Korean J Lab Med*. 2006;26:275-281.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard. Document M38-A2. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. Document M27-A3. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Third Informational Supplement. Document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
20. Dannaoui E, Lortholary O, Raouf D, Bougnou ME, Galeazzi G, Lawrence C, Moissenet D, Poilane I, Hoinard D, Dromer F. Comparative in vitro activities of caspofungin and micafungin, determined using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, against yeast isolates obtained in France in 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:778-781.
21. De Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S167-S171.
22. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della NM, 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.
23. 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.
24. Del Palacio A, Villar J, Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:2-7.
25. 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.
26. Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:101-106.
27. Fleischhacker M, Radecke C, Schulz B, Ruhnke M. Paradoxical growth effects of the echinocandins caspofungin and micafungin, but not of anidulafungin, on clinical isolates of *Candida albicans* and *C. dubliniensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:127-131.
28. Ganesan LT, Manavathu EK, Cutright JL, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. In-vitro activity of nikkomycin Z alone and in combination with polyenes, triazoles or echinocandins against *Aspergillus fumigatus*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:961-966.
29. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2305-2312.
30. Garcia-Effron G, Park S, Perlin DS. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of fks1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: implications for interpretive breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:112-122.
31. Gilgado F, Serena C, Cano J, Gene J, Guarro J. Antifungal susceptibilities of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:4211-4213.
32. Girish Kumar CP, Hanafy AM, Katsu M, Mikami Y, Menon T. Molecular analysis and susceptibility profiling of *Candida albicans* isolates from immunocompromised patients in South India. *Mycopathologia*. 2006;161:153-159.
33. Groll AH, McNeil GL. Current challenges in the diagnosis and management of invasive fungal infections: report from the 15th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host: Thessaloniki, Greece, 22-25 June 2008. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:101-104.
34. Guinea J, Pelaez T, Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Bouza E. Antifungal susceptibility of 596 *Aspergillus fumigatus* strains isolated from outdoor air, hospital air, and clinical samples: analysis by site of isolation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3495-3497.
35. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2522-2524.
36. Haruyama N, Masutani K, Tsuruya K, Sugiyawa S, Toyonaga J, Yao T, Goto K, Tokumoto M, Hirakata H, Iida M. *Candida glabrata* fungemia in a diabetic patient with neurogenic bladder: successful treatment with micafungin. *Clin Nephrol*. 2006;66:214-217.
37. Hashimoto H, Moriya R, Kamata K, Higashihara M, Yoshida K, Kume H. Successful treatment with micafungin (MCFG) of severe peritonitis due to *Candida parapsilosis* with chronic renal failure patient on hemodialysis. *Kansenshogaku Zasshi*. 2005;79:195-200.
38. Heyn K, Tredup A, Salvenmoser S, Muller FM. Effect of voriconazole combined with micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5157-5159.
39. Ikeda F, Saika T, Sato Y, Suzuki M, Hasegawa M, Mikawa T, Kobayashi I, Tsuji A. Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol*. 2009;47:145-148.
40. Jacobsen MD, Whyte JA, Odds FC. *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* respond differently to echinocandin antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1882-1884.
41. Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs*. 2004;64:969-982.
42. Kahn JN, Garcia-Effron G, Hsu MJ, Park S, Marr KA, Perlin DS. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1876-1878.
43. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Dalakiouridou M, Dizaza-Mataftsi E, Tsantali C, Roilides E. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:357-360.
44. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1479-1492.

45. Kim SH, Shin JH, Kim EC, Lee K, Kim MN, Lee WG, Uh Y, Lee HS, Lee MK, Jeong SH, Jung SI, Park KH, Lee JS, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. The relationship between antifungal usage and antifungal susceptibility in clinical isolates of *Candida*: a multicenter Korean study. *Med Mycol*. 2008;1-9.
46. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdiere M, Denning DW, Patterson TF, Facklam D, Kovanda L, Arnold L, Lau W, Buell D, Marr KA. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis*. 2009;11:89-93.
47. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis*. 2006;42:938-944.
48. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1773-1780.
49. Kuse ER, Chetochisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, ekmann-Berndt H, Cornely OA. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-1527.
50. Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, Habel F. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:119-123.
51. Laverdiere M, Labbe AC, Restieri C, Rotstein C, Heyland D, Madger S, Stewart T. Susceptibility patterns of *Candida* species recovered from Canadian intensive care units. *J Crit Care*. 2007;22:245-250.
52. Lee JS, Shin JH, Kim MN, Jung SI, Park KH, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. *Kodamaea ohmeri* isolates from patients in a university hospital: identification, antifungal susceptibility, and pulsed-field gel electrophoresis analysis. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1005-1010.
53. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Micafungin in combination with voriconazole in *Aspergillus* species: a pharmacodynamic approach for detection of combined antifungal activity in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:887-892.
54. Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, Diekema DJ. Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2659-2664.
55. Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, Diekema DJ. Identification and Susceptibility Profile of *Candida fermentati* from a worldwide collection of *Candida guilliermondii* clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2009;47:242-244.
56. Marine M, Serena C, Pastor J, Quindós G, Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activity of micafungin combined with itraconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:463-465.
57. Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis* 2006;42:753-757.
58. Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol*. 2006;44:324-326.
59. Mitsuyama J, Nomura N, Hashimoto K, Yamada E, Nishikawa H, Kaeriyama M, Kimura A, Todo Y, Narita H. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1318-1324.
60. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:767-769.
61. Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. *J Infect Chemother*. 2006;12:132-138.
62. Nishiyama Y, Hasumi Y, Ueda K, Uchida K, Yamaguchi H. Effects of micafungin on the morphology of *Aspergillus fumigatus*. *J Electron Microsc* (Tokyo). 2005;54:67-77.
63. Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Morphological changes of *Candida albicans* induced by micafungin (FK463), a water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Electron Microsc* (Tokyo). 2002;51:247-255.
64. Oliveira ER, Fothergill A, Kirkpatrick WR, Patterson TF, Redding SW. Antifungal susceptibility testing of micafungin against *Candida glabrata* isolates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:457-459.
65. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, Powderly WG, Hyslop N, Kauffman CA, Cleary J, Mangino JE, Lee J. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3149-3154.
66. Pai MP, Jones AL, Mullen CK. Micafungin activity against *Candida* bloodstream isolates: effect of growth medium and susceptibility testing method. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58:129-132.
67. Pai MP, Samples ML, Mercier RC, Spilde MN. Activities and ultrastructural effects of antifungal combinations against simulated *Candida* endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2367-2376.
68. Pastor FJ, Guarro J. Micafungina en el tratamiento de la infección fúngica en modelos animales. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:42-48.
69. Pelletier R, Alarie I, Lagace R, Walsh TJ. Emergence of disseminated candidiasis caused by *Candida krusei* during treatment with caspofungin: case report and review of literature. *Med Mycol*. 2005;43:559-564.
70. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008;46:150-156.
71. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. Global surveillance of in vitro activity of micafungin against *Candida*: a comparison with caspofungin by CLSI-recommended methods. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3533-3538.
72. Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, Knapp CC, Messer SA, Miskov A, Ramani R. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2155-2159.
73. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, Rinaldi M, Barton R, Veselov A. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol*. 2008;46:515-521.
74. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, Finquelievich J, Barnes R, Wadula J. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol*. 2008;46:842-849.
75. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D, Brown SD, Chaturvedi V, Ghannoum MA, Knapp CC, Sheehan DJ, Walsh TJ. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2620-2629.
76. Pontón J. La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:78-82.
77. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Eraso E, Cantón E, Pemán J. Actividad antifúngica in vitro de voriconazol: Nuevos datos después de los primeros años de experiencia clínica. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:198-208.
78. Quindós G, Eraso E. Actividad antifúngica in vitro de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:83-91.
79. Quindós G, Villar-Vidal M, Eraso E. Actividad de la micafungina contra las biopelículas fúngicas. *Rev Iberoam Micol*. 2009;29:49-55.
80. Ramirez M, Serrano MC, Castro C, Lopez E, Almeida C, Fernandez A, Romero A, Martin-Mazuelos E. Comparative study of disc diffusion and microdilution methods in susceptibility testing of micafungin against *Candida* species. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:861-863.
81. Rautemaa R, Richardson M, Pfaller MA, Perheentupa J, Saxen H. Activity of amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:182-185.
82. Richards TS, Oliver BC, White TC. Micafungin activity against *Candida albicans* with diverse azole resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:349-355.
83. Rodriguez MM, Ruiz M, Pastor FJ, Quindós G, Carrillo A, Guarro J. In vitro interaction of micafungin and fluconazole against *Candida*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:188-190.
84. Ruan SY, Chu CC, Hsueh PR. In vitro susceptibilities of invasive isolates of *Candida* species: rapid increase in rates of fluconazole susceptible-dose dependent *Candida glabrata* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2919-2922.
85. Ruiz-Cendoya M, Rodriguez MM, Marine M, Pastor FJ, Guarro J. In vitro interactions of itraconazole and micafungin against clinically important filamentous fungi. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:418-420.
86. Seidler M, Salvenmoser S, Muller FM. In vitro effects of micafungin against *Candida* biofilms on polystyrene and central venous catheter sections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:568-573.
87. Serena C, Fernandez-Torres B, Pastor FJ, Trilles L, Lazera MS, Nolard N, Guarro J. In vitro interactions of micafungin with other antifungal drugs against clinical isolates of four species of *Cryptococcus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2994-2996.
88. Serena C, Marine M, Pastor FJ, Nolard N, Guarro J. In vitro interaction of micafungin with conventional and new antifungals against clinical isolates of *Trichosporon*, *Sporobolomyces* and *Rhodotorula*. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:1020-1023.
89. Serena C, Marine M, Quindós G, Carrillo AJ, Cano JF, Pastor FJ, Guarro J. In vitro interactions of micafungin with amphotericin B against clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1529-1532.
90. Serena C, Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, Sutton DA, Rinaldi MG, Guarro J. In vitro activities of new antifungal agents against *Chaetomium* spp. and inoculum standardization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3161-3164.
91. Serena C, Pastor FJ, Ortoneda M, Capilla J, Nolard N, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of uncommon basidiomycetous yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2724-2726.
92. Sugita T, Takashima M, Poonwan N, Mekha N. *Candida pseudohaemulonii* Sp. Nov., an amphotericin B- and azole-resistant yeast species, isolated from the blood of a patient from Thailand. *Microbiol Immunol*. 2006;50:469-473.
93. Sugita T, Takeo K, Ohkusu M, Virtudazo E, Takashima M, Asako E, Ohshima F, Harada S, Yanaka C, Nishikawa A, Majoros L, Sipiczki M. Fluconazole-resistant pathogens *Candida inconspicua* and *C. norvegensis*: DNA sequence diversity of the rRNA intergenic spacer region, antifungal drug susceptibility, and extracellular enzyme production. *Microbiol Immunol*. 2004;48:761-766.
94. Trilles L, Fernandez-Torres B, Lazera MS, Wanke B, Guarro J. In vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus gattii*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4815-4817.
95. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:606-625.

96. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-360.
97. Warn PA, Morrissey G, Morrissey J, Denning DW. Activity of micafungin (FK463) against an itraconazole-resistant strain of *Aspergillus fumigatus* and a strain of *Aspergillus terreus* demonstrating in vivo resistance to amphotericin B. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:913-919.
98. Warn PA, Sharp A, Guinea J, Denning DW. Effect of hypoxic conditions on in vitro susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole and micafungin against *Aspergillus* and *Candida*. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:743-749.
99. Yarita K, Sano A, Murata Y, Takayama A, Takahashi Y, Takahashi H, Yaguchi T, Ohori A, Kamei K, Miyaji M, Nishimura K. Pathogenicity of *Ochroconis gallopava* isolated from hot springs in Japan and a review of published reports. *Mycopathologia*. 2007;164:135-147.
100. Yustes C, Guarro J. In vitro synergistic interaction between amphotericin B and micafungin against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3498-3500.
101. Zeng J, Kamei K, Zheng Y, Nishimura K. Susceptibility of *Pseudallescheria boydii* and *Scedosporium apiospermum* to new antifungal agents. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2004;45:101-104.