



# Actividad antifúngica in vitro de la anidulafungina

Guillermo Quindós y Elena Eraso

Laboratorio de Micología médica, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

**Resumen** La anidulafungina es una nueva y eficaz aportación farmacológica para el tratamiento de las micosis invasoras. La anidulafungina tiene 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 dos tipos de acciones: una acción fungicida contra *Candida* y una acción fungistática contra *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. En esta revisión se describe el espectro antifúngico in vitro de anidulafungina tomando como base los datos publicados en los últimos años. Destaca que más del 99% de los aislamientos de *Candida* son sensibles a concentraciones menores o iguales de 2  $\mu$ g/ml de anidulafungina. Dentro de esta sensibilidad in vitro a la anidulafungina, las CMI observadas son más bajas para *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei* mientras que *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* son sensibles a concentraciones menores o iguales de 2  $\mu$ g/ml. También se ha descrito una actividad excelente frente a *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otros hongos. Sin embargo, su actividad es prácticamente nula contra *Cryptococcus* y los zigomicetos. Esta excelente actividad antifúngica hace que la anidulafungina sea una indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y candidiasis invasoras en pacientes sin neutropenia.

**Palabras clave** Anidulafungina, Actividad in vitro, Antifúngico, *Aspergillus*, *Candida*, Levaduras, Mohos

## In vitro antifungal activity of anidulafungin

**Summary** Anidulafungin is a new and very useful pharmacological tool for the treatment of invasive mycoses. The antifungal spectrum of anidulafungin reaches the most common pathogenic fungi. Anidulafungin 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 anidulafungin fungicide for the former and fungistatic for the latter. This review describes the in vitro antifungal spectrum of anidulafungin based in the scientific and medical literature of recent years. We can underline that most than 99% of *Candida* isolates are susceptible to  $\leq 2$   $\mu$ g/ml of anidulafungin. 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. An excellent activity of anidulafungin has been also described against *Aspergillus*, *Pneumocystis* and other fungi. However, its activity is very low against *Cryptococcus* and the Zygomycetes. The excellent activity of anidulafungin has made this antifungal a first line therapeutic indication for candidemia and invasive candidiasis in non-neutropenic patients.

**Key words** Anidulafungin, Antifungal agents, *Aspergillus*, *Candida*, In vitro activity, Moulds, Yeasts

**Dirección para correspondencia:**  
Dr. Guillermo Quindós.  
Laboratorio de Micología médica  
Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología  
Facultad de Medicina y Odontología  
Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea  
Apartado 699, E-48080 Bilbao, Vizcaya, España  
Tel.: +34 946012854  
Fax: +34 946013495  
E-mail: guillermo.quindos@ehu.es

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

El incremento de las micosis invasoras es una constante médica, principalmente en receptores de trasplantes de órganos, en enfermos de sida y otros pacientes inmunodeficientes, en recién nacidos de bajo peso y en enfermos 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 antivíricos, o son portadores de catéteres u otros dispositivos intravasculares. La morbilidad y mortalidad de estas micosis son elevadas, hecho que las convierte en un importante problema médico 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. Con menor frecuencia, se describen micosis respiratorias o diseminadas producidas por *Aspergillus* u otros hongos filamentosos (*Scedosporium*, *Fusarium*, *Pneumocystis* o los zigomicetos), así como manifestaciones meníngeas producidas por *Cryptococcus* [8,26,34,38,57,66,79].

Los fármacos antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis invasoras son insuficientes, a pesar de que en los últimos años se han obtenido nuevas preparaciones de anfotericina B (anfotericina B liposómica y anfotericina B complejo lipídico), triazoles con un espectro antifúngico extendido (voriconazol y posaconazol) y las nuevas equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina), que intentan colaborar en la solución de las limitaciones antifúngicas, disminuir la toxicidad potencial del tratamiento antifúngico e impedir o postergar la aparición de resistencias [3,13,88]. Las equinocandinas son un grupo especial de antifúngicos cuya diana de acción es el  $\beta$ -1,3-D-glucano de la pared fúngica y que provoca alteraciones estructurales importantes en la célula fúngica que pueden conducir a su lisis. Dentro de esta familia antifúngica se incluyen la equinocandina B, aculeacina A, cilofungina, caspofungina, micafungina y anidulafungina. Sin embargo, son los tres últimos fármacos los únicos que se emplean en la actualidad en el tratamiento de las micosis invasoras provocadas por *Candida* y *Aspergillus* [33].

En este artículo revisamos las fortalezas y limitaciones observadas en el espectro antifúngico in vitro de anidulafungina a la luz de los datos que se han ido generando en los últimos años. Con este objetivo se ha realizado una búsqueda bibliográfica mediante el empleo de los términos *anidulafungin*, *activity*, *Candida*, *Aspergillus*, *fungi*, *mycosis*, *susceptibility*, en la base de datos PubMed/Medline de la *National Library of Medicine* de EE.UU. desde enero de 2005 hasta enero de 2008. Se han incluido todos aquellos estudios que aportaban datos de actividad in vitro de anidulafungina y cumplían con el requisito de haber realizado el estudio de sensibilidad con métodos estandarizados reconocidos por la comunidad científica internacional: métodos M27-A2 [10,48] y M38-A [10,25,47] del *Clinical and Laboratory Standards Institute –CLSI–* (EE.UU.) o el método de microdilución del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing –EUCAST–* [30]. Los rangos de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de anidulafungina y del resto de los antifúngicos se han basado en los descritos por los diferentes autores citados en la bibliografía consultada y las CMI descritas en la tabla deben considerarse como orientadoras dado que se han inferido de los resultados publicados.

La anidulafungina es un lipopéptido semi-sintético, desarrollado a partir de *Aspergillus nidulans*, con un amplio espectro de acción contra *Candida* y *Aspergillus*. La anidulafungina 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*). Esta acción es selectiva contra la pared fúngica que se ve alterada estructuralmente, provocando una inestabilidad osmótica que causa la muerte del hongo [20]. La selectividad de acción de la anidulafungina sobre 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. Además la interacción de la anidulafungina con otros fármacos es mínima debido a su mecanismo de acción que no se relaciona con el sistema enzimático del citocromo P450, su posterior auto-degradación en suero ayudada por diferentes proteasas y la eliminación de sus metabolitos por las vías biliares [33,88,89].

La anidulafungina es fungicida (dosis-dependiente) para *Candida*, mientras que ejerce una acción fungistática contra *Aspergillus*. Su eficacia in vitro es excelente contra aislamientos de *Candida* y *Aspergillus* resistentes a anfotericina B [22,52,55,56,58,63,83,88], a diferentes azoles [4,14,17,22,52,55,56,58,59] y otras equinocandinas [15,22,52,55,56,58,88], lo que la convierte en una eficaz herramienta terapéutica contra las aspergilosis y candidiasis invasoras. También su eficacia es elevada contra las fases quísticas de *Pneumocystis jiroveci* y contra varios hongos dematiáceos [6,88]. La anidulafungina es una indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y candidiasis invasoras en pacientes sin neutropenia, abscesos intra-abdominales candidiásicos, peritonitis candidiásica. La EMEA (*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 la candidiasis invasora en pacientes adultos sin neutropenia. También la FDA (*Food and Drug Administration*) ha aprobado su uso en el tratamiento de la candidemia en enfermos no neutropénicos, peritonitis candidiásica y abscesos intra-abdominales producidos por *Candida* [11,71,89]. Sin embargo, su actividad, como la del resto de las equinocandinas, es escasa contra *Cryptococcus neoformans* y los zigomicetos. La pared de *C. neoformans* contiene tanto  $\beta$ -1,3-D-glucano como  $\beta$ -1,6-D-glucano y se postula que la falta de actividad de las equinocandinas puede estar relacionada bien con una alteración de la diana enzimática o con un bloqueo, por la presencia de melanina, del acceso a la diana. En el caso de los zigomicetos, la razón de la baja actividad no se conoce [20,88].

Recientemente el CLSI ha propuesto unos puntos de corte provisionales (CMI) que permiten discriminar y comparar entre diferentes estudios, la existencia de aislamientos poco sensibles in vitro a las equinocandinas [55]. Se considerarían sensibles todos los aislamientos inhibidos por 2  $\mu$ g/ml o menos de anidulafungina (caspofungina o micafungina) y no sensibles a los inhibidos por concentraciones iguales o superiores a 4  $\mu$ g/ml. Debemos considerar que después de la administración intravenosa de anidulafungina se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 9  $\mu$ g/ml. Las concentraciones plasmáticas estables de anidulafungina pueden lograrse en un día si se administra una dosis inicial de carga [21,33,71,88,89]. Con estos puntos de corte como referencia, entre el 95 y el 99% de los aislamientos clínicos del género *Candida* son sensibles a anidulafungina [4,14,17,22,24,55,56]. Aunque no hay una definición clara para el caso de los hongos filamentosos, estos puntos de corte empleados para las levaduras podrían considerarse orientadores [25].

### Actividad in vitro contra *Candida*

La candidiasis invasora representa la cuarta causa de infección nosocomial en Europa y EE.UU. [57,76,78,86]. *Candida albicans* es la especie predominante pero en los últimos años se ha producido un importante cambio epidemiológico en la etiología de las candidiasis invasoras y otras especies como *Candida parapsilosis*, *C. glabrata*, *Candida tropicalis* o *C. krusei* representan entre el 35 y el 55% de los aislamientos clínicos [2,39,53,66,73,75-78,86,91]. El problema que plantea esta deriva etiológica es principalmente terapéutico, ya que estas especies diferentes de *C. albicans* suelen presentar una menor sensibilidad e incluso resistencia a determinados antifúngicos [1,60,62,68,70].

A pesar de que se han descrito alrededor de 20 especies de *Candida* implicadas en la candidiasis invasora, el 90% de estas infecciones están causadas por cinco especies: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* [39,53,59,66]. Hay grandes variaciones en la prevalencia de cada especie según la localización geográfica, con el frecuente aislamiento en hemocultivo de *C. glabrata* y *C. tropicalis* en diferentes continentes [57,62,70,78] y de *C. glabrata* y *C. parapsilosis* en Europa [2,50,66,76,86,91]. La descripción de resistencias microbiológicas a los antifúngicos, especialmente fluconazol e itraconazol, en especies como *C. krusei*, *C. glabrata*, *Candida dubliniensis* o *Candida lusitanae* hace necesario un diagnóstico temprano, con la identificación correcta de la especie implicada en la etiología que permita la

**Tabla.** Actividad in vitro de anidulafungina, caspofungina, micafungina, anfotericina B, fluconazol y voriconazol contra especies de *Candida*.

Especie	Antifúngico	Número de aislamientos	Intervalo de CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	CMI90 ( $\mu\text{g/ml}$ )	Referencias
<i>Candida albicans</i>	AND	4073	0'03-2	0'03	[22,39,50,52,55,71]
	CAS	3755	0'03-1	0'25	
	MIC	3893	0'03-1	0'03	
	AMB	1217	$\leq$ 0'125-2	1	
	FCZ	1303	$\leq$ 0'03- $\geq$ 64	1	
	VCZ	1217	0'03- $\geq$ 16	0'06	
<i>Candida dubliniensis</i>	AND	77	$\leq$ 0'03-1	0'06	[22,30,52,67]
	CAS	38	0'25-0'5	0'5	
	MIC	48	0'5-2	0'06	
	AMB	77	0'25-1	0'5	
	FCZ	77	0'125- $\geq$ 64	8	
	VCZ	77	0'03-0'5	0'06	
<i>Candida glabrata</i>	AND	1336	$\leq$ 0'03-4	0'125	[22,39,50,52,55,71]
	CAS	1271	$\leq$ 0'03- $\geq$ 8	1	
	MIC	1272	$\leq$ 0'03-1	0'06	
	AMB	611	0'5-2	0'5	
	FCZ	589	0'125- $\geq$ 64	32	
	VCZ	545	0'03- $\geq$ 8	0'5	
<i>Candida krusei</i>	AND	204	$\leq$ 0'03-0'5	0'125	[22,39,55]
	CAS	186	$\leq$ 0'03-2	2	
	MIC	194	$\leq$ 0'03-0'25	0'25	
	AMB	68	0'125-2	1	
	FCZ	68	16- $\geq$ 64	$\geq$ 64	
	VCZ	68	$\leq$ 0'125-0'5	0'5	
<i>Candida lusitanae</i>	AND	78	$\leq$ 0'03-1	0'5	[52,55]
	CAS	78	$\leq$ 0'03-2	1	
	MIC	78	$\leq$ 0'03-2	1	
	AMB	20	0'125-1	0'125	
	FCZ	20	0'125-4	2	
	VCZ	20	0'03	0'03	
<i>Candida parapsilosis</i>	AND	1220	0'03-4	2	[22,39,50,52,55]
	CAS	1185	0'03-8	2	
	MIC	1164	0'03-4	2	
	AMB	470	0'5-2	1	
	FCZ	496	$\leq$ 0'25-2	2	
	VCZ	470	0'03-0'125	0'06	
<i>Candida tropicalis</i>	AND	954	$\leq$ 0'03-2	0'125	[39,52,55,71]
	CAS	932	$\leq$ 0'03- $\geq$ 8	0'5	
	MIC	954	$\leq$ 0'03-2	0'06	
	AMB	329	0'25-1	0'5	
	FCZ	353	$\leq$ 0'03-16	8	
	VCZ	329	$\leq$ 0'03-0'2	0'5	

CMI = concentración mínima inhibitoria; AMB = anfotericina B; AND = anidulafungina; CAS = caspofungina; FCZ = fluconazol; MIC = micafungina; VCZ = voriconazol.

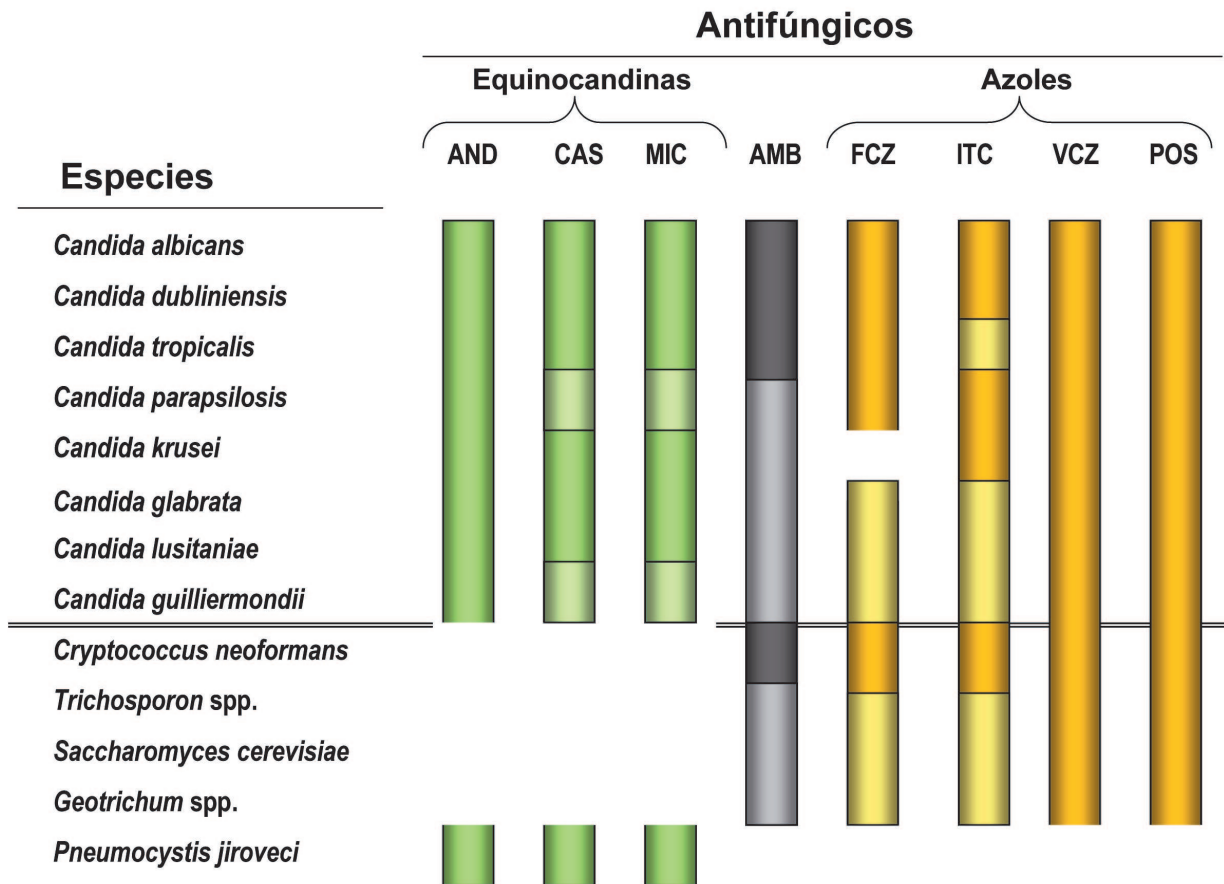


Figura 1. Actividad antifúngica de anidulafungina y otros fármacos antifúngicos contra las especies de hongos levaduriformes más comunes (AMB = anfotericina B, AND = anidulafungina, CAS = caspofungina, FCZ = fluconazol, ITC = itraconazol, MIC = micafungina, POS = posaconazol, VCZ = voriconazol). Las áreas más claras de los histogramas representan a las especies en las que se han descrito aislamientos resistentes o menos sensibles a ese antifúngico.

instauración lo más rápidamente posible del tratamiento antifúngico adecuado [13,28,46,50]. En la mayoría de los estudios publicados, con resultados similares en un amplio abanico de instituciones médicas de muy diferentes países, se ha observado que la anidulafungina es bastante más activa que fluconazol e itraconazol contra casi todas las especies aisladas con la excepción de la especie *C. parapsilosis* (Tabla y Figura 1) [4,14,17,22,67].

Ostrosky-Zeichner et al. [52] estudiaron la actividad in vitro de la anidulafungina, según el método M27-A2 del CLSI, frente a 2.000 aislamientos de *Candida* obtenidos en hemocultivo en dos estudios clínicos realizados en EE.UU. entre 1995 y 1999 por el grupo de estudio de las micosis del NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*). Observaron que la anidulafungina tenía una actividad antifúngica excelente que se extendía a aquellos 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 anidulafungina eran *C. albicans* y *C. dubliniensis* (CMI90 = 0'03 µg/ml), seguidas de *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei* (CMI90 = 0'13 µg/ml), y *C. lusitanae* (CMI90 = 0'25 µg/ml). Los 391 aislamientos de *C. parapsilosis* evaluados mostraron una CMI90 de 2 µg/ml. Los autores compararon la actividad in vitro de la anidulafungina con la de las otras dos equinocandinas en uso clínico, caspofungina y micafungina, observando que estos antifúngicos mostraban CMI

ligeramente más elevadas para todas las especies aunque la CMI90 de micafungina era de 2 µg/ml para *C. lusitanae* y esta misma CMI90 se obtenía para caspofungina con *C. tropicalis* y *C. lusitanae*.

Estos datos han sido plenamente corroborados por diferentes autores [4,14,17,22,24,39,56,67,71,74], entre los que destaca el amplio estudio, publicado en 2008, por Pfaller et al. [55], con 5.346 aislamientos de sangre y otras muestras clínicas estériles, recogidos durante seis años (enero de 2001-diciembre de 2006) en 90 centros médicos de diferentes países del mundo, en el que más del 99% de los aislamientos estudiados se inhibían con  $\leq 2$  µg/ml de anidulafungina. El método utilizado en este estudio fue una microdilución en RPMI 1640 siguiendo las directrices del documento M27-A2 del CLSI, con una incubación durante 24 h a 35 °C considerando el punto de lectura la concentración de equinocandina (CMI2) donde se observaba una inhibición prominente del crecimiento ( $\geq 50\%$ ). La eficacia in vitro de caspofungina y micafungina era similar aunque se encontraban variaciones de una o dos diluciones entre las tres equinocandinas estudiadas según la especie de *Candida* evaluada. El 94% de los aislamientos pertenecían a cuatro especies, *C. albicans* (54%), *C. glabrata* (14%), *C. parapsilosis* (14%) y *C. tropicalis* (12%). Los autores no encontraron diferencias significativas en la actividad de anidulafungina a lo largo de los seis años del estudio y tampoco el origen geográfico de los aislamientos determinaba sensibilidades diferentes a las equinocandinas. Sin embargo, en seis aislamientos



(0'1%) se observaron CMI > 4 µg/ml de equinocandinas, de estos tres eran *C. guilliermondii* (CMI de caspofungina ≥ 8 µg/ml), uno *C. glabrata* (CMI de caspofungina ≥ 8 µg/ml), otro era *Candida rugosa* (CMI de anidulafungina ≥ 8 µg/ml) y, finalmente, otro pertenecía a la especie *C. tropicalis* (CMI de caspofungina ≥ 8 µg/ml). En base a estos resultados, Pfaller et al. [55] dividen a las especies de *Candida* en dos grandes grupos en función de su sensibilidad in vitro a las equinocandinas. El primer grupo estaría formado por aquellas especies que son extremadamente sensibles (CMI90 entre 0'015 y 0'25 µg/ml) a las equinocandinas: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, y *C. kefyr*. En este grupo podríamos incluir también a *C. dubliniensis* [22,30,52]. El segundo grupo lo formarían las especies *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* y *C. famata* (CMI90 entre 0'25 y 2 µg/ml).

Se han descrito infecciones invasoras producidas por aislamientos de *C. parapsilosis* con reducida sensibilidad a anidulafungina, caspofungina y micafungina [39,40,45,55]. Esta disminución de la sensibilidad in vitro no se ha relacionado habitualmente con una menor respuesta al tratamiento con equinocandinas [37,39,43,44,71]. Sin embargo, Mougald et al. [45] describen el caso de un paciente con endocarditis candidiásica de válvula aórtica por *C. parapsilosis* que había sido tratado inicialmente con anfotericina B y 5-fluorocitosina (sin reemplazarle la válvula) y posteriormente con caspofungina y fluconazol. Después de una curación inicial, ser dado de alta manteniéndose el tratamiento con fluconazol, volvió a ingresar tres meses después con un cuadro de candidiasis invasora por *C. parapsilosis* que no respondió al tratamiento con caspofungina. Se estudiaron seis aislamientos seriados: el aislamiento inicial obtenido durante el primer episodio era sensible a todos los antifúngicos evaluados excepto a micafungina (CMI = 8 µg/ml). Los demás aislamientos se obtuvieron durante la segunda hospitalización del paciente y mostraron resistencia cruzada a fluconazol y voriconazol (CMI ≥ 64 µg/ml y ≥ 16 µg/ml, respectivamente) junto con un aumento de las CMI de caspofungina y micafungina (CMI para ambos antifúngicos ≥ 16 µg/ml). Sin embargo, las CMI de anidulafungina y anfotericina B se incrementaron ligeramente de 1 a 2 µg/ml y de 0'25 a 0'5 µg/ml, respectivamente. Este dato es importante porque parece indicar que la resistencia cruzada entre las equinocandinas caspofungina y micafungina es probable; sin embargo, no sería compartida en todos los casos con una resistencia a la anidulafungina y este fármaco podría ser potencialmente útil en el tratamiento de las infecciones candidiásicas producidas por aislamientos resistentes a la caspofungina. Además hay que considerar que la variabilidad en la sensibilidad a la anidulafungina en *C. parapsilosis* podría estar relacionada con el hecho de que es una especie que está remodelándose taxonómicamente y que parece estar compuesta por varias especies diferentes, como la propia *C. parapsilosis* y las especies *Candida metapsilosis* y *Candida orthopsilosis* [50,85]. Esta diversidad de especies agrupadas bajo el nombre de *C. parapsilosis* podría asociarse a una variabilidad en sus características fenotípicas y genotípicas, entre ellas la sensibilidad mayor o menor a los fármacos antifúngicos [27,50,85].

Hakki et al. [29] describieron el fallo terapéutico con caspofungina de una candidemia por *C. krusei* con posterior endoftalmítis en una paciente con leucemia mieloblástica aguda. Un segundo aislamiento de sangre mostraban una CMI de caspofungina de 2 µg/ml, ocho veces más elevada que la del primer aislamiento (CMI = 0'25 µg/ml), obtenido antes comenzar el tratamiento con caspofungina. Dos aislamientos orales obtenidos de la misma paciente mostraban también este incremento de las CMI a

caspofungina (CMI = 1 y 8 µg/ml, respectivamente). Esta sensibilidad reducida a caspofungina se asociaba a mutaciones en el gen *FKS1* [31]. Estas cepas mostraban CMI menores para anidulafungina (0'25 µg/ml) y micafungina (0'5 µg/ml). También Pelletier et al. [54] describieron otro caso de candidiasis invasora por *C. krusei* durante el tratamiento con caspofungina. Sin embargo, no se han descrito aislamientos clínicos de *C. krusei* con sensibilidad disminuida a anidulafungina [22,55,59]. Estas diferencias en la actividad antifúngica de las tres equinocandinas en uso clínico han sido puestas de manifiesto en otras publicaciones. Krogh-Madsen et al. [36] han obtenido también aislamientos seriados de *C. glabrata* en hemocultivos de un receptor de un trasplante hepático ingresado en la UCI con resistencia a anfotericina B y caspofungina. Cota et al. [15] observaron una potente actividad in vitro de la anidulafungina contra los aislamientos de *C. glabrata* con sensibilidad disminuida a caspofungina. Por último, *C. guilliermondii*, que incluye aislamientos clínicos con sensibilidad reducida in vitro a diferentes antifúngicos, como fluconazol y caspofungina [56,60], es sensible a anidulafungina y micafungina [55].

A pesar de que se han encontrado aislamientos clínicos con CMI potencialmente elevadas de equinocandinas [12,15,22,30,41,45,55], esta menor sensibilidad no ha influido en la evolución de los pacientes tratados con equinocandinas en diferentes ensayos clínicos [35,37,44,71], pero se debería tener presente en aquellas infecciones oculares o neurológicas causadas por aislamientos con CMI > 4 µg/ml de equinocandinas porque en estas localizaciones anatómicas las concentraciones de antifúngico alcanzadas son más bajas [54,64,71]. Dentro de los estudios clínicos realizados con anidulafungina destaca el estudio multicéntrico publicado por Reboli et al. [71], en 2007, que compara la eficacia de anidulafungina y fluconazol en el tratamiento de las candidiasis invasoras y demuestra la gran eficacia de la anidulafungina. Los 242 aislamientos de *Candida* aislados en el estudio eran inhibidos por concentraciones de anidulafungina ≤ 2 µg/ml (CMI90 = 0'50 µg/ml, rango ≤ 0'002 a 2 µg/ml). La mayor CMI90 se observó en los 26 aislamientos de *C. parapsilosis* con un rango de CMI que oscilaba de 0'03 a 2 µg/ml, dentro de los límites de sensibilidad a anidulafungina propuestos [55]. Además, todos los aislamientos de *C. parapsilosis* fueron sensibles a concentraciones de fluconazol menores de 1 µg/ml. Destaca que se encontró una infección persistente al finalizar el tratamiento intravenoso en ocho de los 127 pacientes del grupo de anidulafungina (6'3%) y en 17 de los 118 del grupo de fluconazol (14'4%, p = 0'06). De los ocho pacientes tratados con anidulafungina y cultivos persistentes, tres estaban infectados con *C. glabrata* (15%), dos con *C. parapsilosis* (15'4%), dos por *C. albicans* (2'5%), y uno por *C. tropicalis* (6'7%). En el grupo tratado con fluconazol, nueve de los 17 estaban infectados por *C. albicans* (12'9%), seis por *C. glabrata* (20%), y dos con *C. parapsilosis* (12'5%). Un dato reseñable del estudio fue que de los 15 pacientes a los que no se les retiró el catéter intravenoso, cinco pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento: tres de los cuatro pacientes tratados con anidulafungina y tres de los 11 tratados con fluconazol. Este dato refuerza, la actividad descrita in vitro de la anidulafungina contra biopelículas de diferentes especies de *Candida* [87,90], que añade valor terapéutico a este antifúngico en aquellos pacientes cateterizados con candidiasis invasora. La respuesta favorable al tratamiento con anidulafungina de las candidiasis invasoras producidas por *C. parapsilosis* fue menor (69%) que la obtenida con fluconazol (88%) pero la diferencia no fue significativa (p = 0'36). Sin embargo, la respuesta favorable fue

significativamente mejor ( $p = 0.02$ ) al tratamiento con anidulafungina de las candidiasis invasoras causadas por cualquier especie [71].

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

Las aspergilosis invasoras han sido las micosis invasoras que han incrementado en frecuencia clínica de forma más considerable en la última década [65,79]. Sin embargo, su incidencia es muy variable en función del tipo de paciente, siendo mayor en receptores de trasplante alógeno de médula ósea (7 al 12%) y menor en los de trasplante de riñón e hígado (0.5 al 2%). La mayoría de las aspergilosis son principalmente pulmonares o cerebrales y suelen estar causadas (> 80%) por *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus* [5,79,92]. La mortalidad extremadamente alta (del 40% al 100%) asociada a la aspergilosis invasora es un problema médico muy importante. A este hecho se le suma la complicación terapéutica que supone la aparición de otras micosis invasoras en los pacientes tratados con fármacos antifúngicos activos contra *A. fumigatus*. Estas infecciones pueden estar causadas por otras especies de *Aspergillus*, como *Aspergillus terreus*, o por otros hongos filamentosos oportunistas como *Scedosporium*, *Fusarium* o los zigomicetos, que son habitualmente resistentes a los antifúngicos disponibles [7,8,16,18,68,79,84]. La anidulafungina muestra una po-

tente actividad in vitro contra *Aspergillus* (Figura 2) ya que más de la mayoría de los aislamientos clínicos evaluados son inhibidos por  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  de este antifúngico [83,88,89,93]. Este antifúngico es muy activo contra *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus* (especie a menudo resistente a anfotericina B) [38,83,93]. El resto de las especies de *Aspergillus* implicadas en patología humana también son muy sensibles al efecto fungistático de la anidulafungina [9,11,23,24,61,88]. La alta eficacia terapéutica de las equinocandinas ha hecho que sean recomendadas en el tratamiento de las aspergilosis invasoras en las guías de clínica práctica de 2008 de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) [92].

La actividad de la anidulafungina y las demás equinocandinas contra otros hongos filamentosos está menos estudiada [24,25,49]. Odabasi et al. [49] han descrito la prometedora actividad de anidulafungina contra *Bipolaris spicifera*, *Exophiala jeanselmei*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Penicillium marneffei*, *Phialophora verrucosa*, *Pseudallescheria boydii* (anamorfo *Scedosporium apiospermum*), *Sporothrix schenckii* y *Wangiella dermatitidis*. También su eficacia parece elevada contra las fases quísticas de *P. jiroveci* y contra varios hongos dematiáceos [6,88]. Otros autores también han descrito una importante actividad antifúngica de la anidulafungina contra *Acremonium* spp., *Bipolaris* spp., *Paecilomyces* spp., *Phialophora* spp., *P. boydii*, y *S. schenkii* [23,61]. Sin embargo, el número de aislamientos estudiados ha sido reducido y la variación de la sensibilidad a la anidulafun-

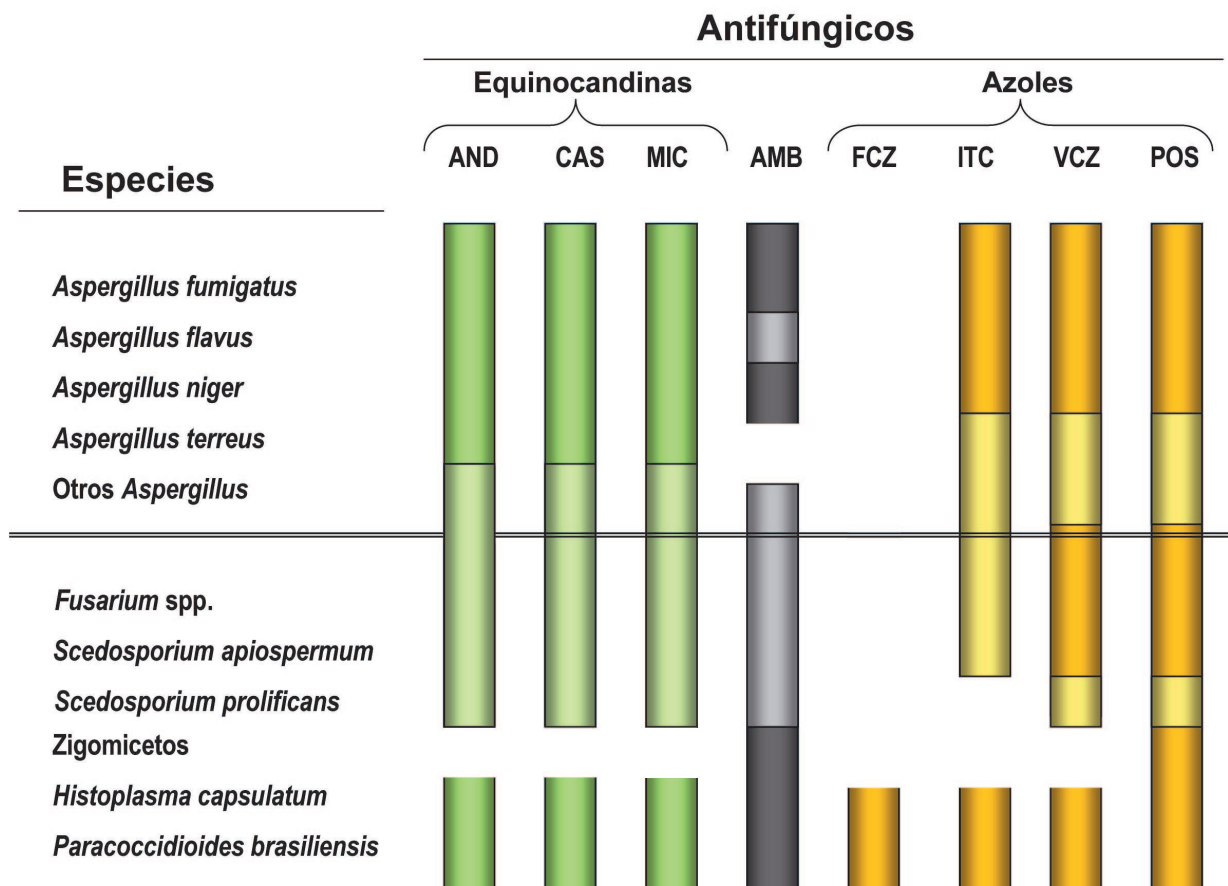


Figura 2. Actividad antifúngica de anidulafungina y otros fármacos antifúngicos contra las especies de hongos filamentosos más comunes (AMB = anfotericina B, AND = anidulafungina, CAS = caspofungina, FCZ = fluconazol, ITC = itraconazol, MIC = micafungina, POS = posaconazol, VCZ = voriconazol). Las áreas más claras de los histogramas representan a las especies en las que se han descrito aislamientos resistentes o menos sensibles a ese antifúngico.

gina era grande dentro de algunas especies. Además, los hongos, como los zigomicetos, con un contenido reducido de  $\beta$ -1,3-D-glucano en sus paredes, son resistentes a las equinocandinas [23,24,49].

### Combinación in vitro de anidulafungina 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 aquellas micosis producidas por hongos poco sensibles a la monoterapia antifúngica habitual [42,51,63,69,80-82] o en determinadas infecciones asociadas a biopelículas [19,74,87,90]. Varios estudios in vitro han mostrado una actividad sinérgica combinando anidulafungina con 5-fluorocitosina, anfotericina B, itraconazol o voriconazol contra aislamientos de diferentes especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Scedosporium*, *Fusarium* o los zigomicetos [32,63]. Otro campo de estudio interesante es la combinación terapéutica de las equinocandinas con los anestésicos locales lidocaína y bupivacaína que muestra una actividad in vitro aumentada contra diferentes especies de *Aspergillus* [72].

### Conclusión

La anidulafungina es un antifúngico con una excelente actividad antifúngica contra *Candida*, *Aspergillus* y especialmente contra las especies de estos géneros que son menos sensibles a la acción de los antifúngicos triazólicos clásicos, como fluconazol e itraconazol. Además, la combinación in vitro de anidulafungina con anfotericina B, itraconazol o voriconazol ha mostrado una sinergia antifúngica contra hongos resistentes o poco sensibles a estos antifúngicos convencionales, como *S. prolificans* o los zigomicetos. Estas combinaciones podrían ser muy útiles como alternativas terapéuticas en micosis recalcitrantes al tratamiento actual.

*Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos PI061895/2006 (Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad) e GIC07/123-IT-222-07 de la Consejería de Educación, Investigación y Universidades del Gobierno Vasco Eusko Jaurlaritz.*

### Bibliografía

- Alexander BD, Schell WA, Miller JL, Long GD, Perfect JR. *Candida glabrata* fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. *Transplantation* 2005; 80: 868-871.
- Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, Alonso-Tarres C, Rodríguez-Tudela JL, Pahissa A. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1681-1685.
- Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 579-602.
- Arevalo MP, Carrillo-Muñoz AJ, Salgado J, Cardenas D, Brio S, Quindós G, Espinel-Ingroff A. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 163-166.
- Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 545-561.
- 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.
- Bouza E, Muñoz P. Invasive infections caused by *Blastochizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Supl. 1): 76-85.
- Bouza E, Muñoz P, Guinea J. Mucormycosis: an emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Supl. 7): 7-23.
- Brummer E, Chauhan SD, Stevens DA. Collaboration of human phagocytes with LY 303366 for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 491-496.
- Cantón Lacasa E, Martín Mazuelos E, Espinel-Ingroff A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A2, M38-A y M44-A). En: Pemán J, Martín Mazuelos E, Rubio Calvo MC, editores. Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología clínica. 2ª ed. Bilbao, Revista Iberoamericana de Micología-Asociación Española de Micología, 2007: 15a-1-15a-17.
- Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 369-388.
- Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, del Valle O, Santos P, Giusiano G, Ezkurra PA, Estivill MD, Casals JB. Activity of caspofungin and voriconazole against clinical isolates of *Candida* and other medically important yeasts by the CLSI M-44A disk diffusion method with Neo-Sensitabs tablets. *Chemotherapy* 2008; 54: 38-42.
- Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, López-Ribot JL. Current developments in antifungal agents. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents* 2004; 3: 297-323.
- Chavez M, Bernal S, Valverde A, Gutiérrez MJ, Quindós G, Mazuelos EM. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 697-700.
- Cota J, Carden M, Graybill JR, Najvar LK, Burgess DS, Wiederhold NP. In vitro pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3926-3928.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 917-921.
- Cuenca-Estrella M, Mellado E, Diaz-Guerra TM, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility of fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* spp. to echinocandin LY303366, itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 475-477.
- Del Palacio A, Pontón J, Guarro J, Quindós G. Guía de bolsillo de las zigomicosis invasoras. Bilbao, Revista Iberoamericana de Micología, 2008.
- Di Bonaventura G, Pompilio A, Picciani C, Allezzi M, D'Antonio D, Piccolomini R. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen *Trichosporon asahii*: development, architecture, and antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3269-3276.
- Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001; 39 (Supl. 1): 55-66.
- 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.



22. Eraso E, Quindós G, Albaina O, Marcos C, Varona A, Hernández-Almaraz JL, Alkorta M, Carrillo-Muñoz AJ, Pontón J. Activity of anidulafungin against Spanish blood isolates of *Candida*. *J Chemother* 2007; 19 (Supl. 3): 43.
23. Espinel-Ingroff A. Comparison of In vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2950-2956.
24. 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.
25. Espinel-Ingroff A, Fothergill A, Ghannoum M, Manavathu E, Ostrosky-Zeichner L, Pfaller MA, Rinaldi MG, Schell W, Walsh TJ. Quality control and reference guidelines for CLSI broth microdilution method (M38-A document) for susceptibility testing of anidulafungin against molds. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2180-2182.
26. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, Mattson DK, Owens S, Wald A, Sandmaier BM, Corey L, Storb RF, Marr KA. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 494-503.
27. Gacser A, Schafer W, Nosanchuk JS, Salomon S, Nosanchuk JD. Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in reconstituted human tissue models. *Fungal Genet Biol* 2007; 44: 1336-1341.
28. Gutiérrez J, Morales P, González MA, Quindós G. *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen. *J Basic Microbiol* 2002; 42: 207-227.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanell GG, Goldstein BP. In vitro interactions of anidulafungin with azole antifungals, amphotericin B and 5-fluorocytosine against *Candida* species. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 174-177.
33. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1479-1492.
34. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, Safdar A, Kantarjian H, Champlin R, Walsh TJ, Raad II. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1360.
35. 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.
36. 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.
37. Kuse ER, Chetchotisakd 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, Diekmann-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.
38. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, Freund M, Kropshofer G, Dierich MP, Nachbauer D. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol* 2005; 131: 201-207.
39. 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.
40. Laverdiere M, Lalonde RG, Baril JG, Sheppard DC, Park S, Perlin DS. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 705-708.
41. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 33-37.
42. 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.
43. Messer SA, Kirby JT, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Initial results from a longitudinal international surveillance programme for anidulafungin (2003). *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1051-1056.
44. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
45. 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.
46. Muñoz P, Sanchez-Somolinos M, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Peláez T, Bouza E. *Candida krusei* fungaemia: antifungal susceptibility and clinical presentation of an uncommon entity during 15 years in a single general hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 188-193.
47. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard. NCCLS document M38-A. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
48. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. 2nd Ed. NCCLS document M27-A2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
49. Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Ostrosky-Zeichner L. In vitro activity of anidulafungin against selected clinically important mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1912-1915.
50. Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, Gow NA, Jones BL. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1066-1075.
51. Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, Pujol I, Yustes C, Serena C, Guarro J. In vitro interactions of approved and novel drugs against *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2727-2729.
52. 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.
53. Passos XS, Costa CR, Araujo CR, Nascimento ES, Souza LK, Fernandes OF, Sales WS, Silva MR. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* spp. bloodstream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. *Mycopathologia* 2007; 163: 145-151.
54. 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.
55. 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.
56. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5425-5427.
57. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-163.
58. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, Goldstein BP. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4795-4797.
59. 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, 2001-2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 515-521.



60. Pfaller MA, Diekema DJ, Mendez M, Kibbler C, Erzsebet P, Chang SC, Gibbs DL, Newell VA. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3551-3556.
61. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 251-255.
62. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3142-3146.
63. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3572-3574.
64. Prabhu RM, Orenstein R. Failure of caspofungin to treat brain abscesses secondary to *Candida albicans* prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1253-1254.
65. Quindós G. New microbiological techniques for the diagnosis of invasive mycoses caused by filamentous fungi. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Supl. 7): 40-52.
66. Quindós G, Alkorta M, Rodríguez-Andrés C, Ullibarri B, Hernández-Almaraz JL. Epidemiological trends of candidemia in the tertiary-care hospital of Cruces, Barakaldo (Spain). Paris, The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, 2006.
67. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Arévalo MP, Salgado J, Alonso-Vargas R, Rodrigo JM, Ruesga MT, Valverde A, Pemán J, Cantón E, Martín-Mazuelos E, Pontón J. In vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. *Chemotherapy* 2000; 46: 395-401.
68. 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.
69. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, Alonso-Vargas R, Miranda Y, Tur-Tur C, Rubio M, Wallace TL, Cossum PA, Martín-Mazuelos E, Cisterna R, Pontón J. In vitro activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 645-648.
70. Quindós G, Sánchez-Vargas LO, Villar-Vidal M, Eraso E, Alkorta M, Hernández-Almaraz JL. Activities of fluconazole and voriconazole against bloodstream isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a 14-year study in a Spanish tertiary medical centre. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 266-271.
71. 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 versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-2482.
72. Rodrigues AG, Araujo R, Pina-Vaz C. Interaction of local anaesthetics with other antifungal agents against pathogenic *Aspergillus*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 339-343.
73. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, Gene A, Xercavins M, Fontanals D, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 224-229.
74. Roling EE, Klepser ME, Wasson A, Lewis RE, Ernst EJ, Pfaller MA. Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 13-17.
75. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Martos I, Muriel A, Fortun J, Moreno S. Candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 203-207.
76. San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Sanchez-Sousa A, Abreira V, Moreno S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: emergence of *Candida parapsilosis*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 548-552.
77. Sandven P. Epidemiology of candidemia. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 73-81.
78. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1977-1981.
79. Sanz Alonso MA, Jarque Ramos I, Salavert Latí M, Pemán J. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. and *Zygomycetes*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 2-6.
80. 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.
81. 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.
82. 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; en prensa.
83. Serrano MC, Valverde-Conde A, Chavez MM, Bernal S, Claro RM, Peman J, Ramirez M, Martín-Mazuelos E. In vitro activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 131-135.
84. Steinbach WJ, Benjamin DKJr, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, Lionakis MS, Torres HA, Jafri H, Walsh TJ. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 192-198.
85. Tavanti A, Davidson AD, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 284-292.
86. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 359-366.
87. Valentin A, Cantón E, Pemán J, Quindós G. Actividad in vitro de la anfotericina B y la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 272-277.
88. Vazquez JA. Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. *Clin Ther* 2005; 27: 657-673.
89. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 215-222.
90. Villar-Vidal M, Quindós G, Eraso E, Delgado-Naranjo J, Rodríguez-Andrés C, Pontón J. In vitro activity of anidulafungin against *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* biofilms developed on polystyrene. *J Chemother* 2007; 19 (Supl. 3): 43.
91. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-774.
92. 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.
93. Zhanell GG, Karlowsky JA, Harding GA, Balko TV, Zelenitsky SA, Friesen M, Kabani A, Turik M, Hoban DJ. In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 863-865.