

# Nueva aportación en terapia antifúngica: Anidulafungina. Aspectos farmacológicos de la anidulafungina

Mercedes Catalán González y Juan Carlos Montejo González

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

## Resumen

La anidulafungina es una nueva equinocandina que inhibe la síntesis de  $\beta$ -1,3-D-glucano sintasa e interrumpe la síntesis de la pared celular del hongo. Presenta una marcada actividad frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., incluyendo las especies resistentes a anfotericina B y triazoles. Debido a su limitada biodisponibilidad oral únicamente se administra en la clínica por vía parenteral. La anidulafungina sufre un proceso de degradación espontánea en la sangre, no precisando de metabolización hepática y siendo eliminada por vía fecal en su mayoría como metabolitos inactivos. La eliminación urinaria del fármaco es inferior al 1%. No precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática ni renal. La anidulafungina es generalmente bien tolerada. Los efectos adversos notificados no se relacionan ni con la dosis ni con el tipo de infusión. La mayoría de los efectos adversos son flebitis, cefalea, náuseas, vómitos y fiebre. El limitado perfil de toxicidad y las mínimas interacciones con otros fármacos (ciclosporina, tacrólimus y corticoesteroides) hacen de la anidulafungina una nueva opción terapéutica para las infecciones fúngicas invasoras, especialmente en pacientes receptoras de trasplantes.

## Palabras clave

Anidulafungina, Farmacocinética, Farmacodinamia, Seguridad

## Anidulafungin: a new therapeutic approach in antifungal therapy. Pharmacology of anidulafungin

## Summary

Anidulafungin is a new echinocandin antifungal agent which inhibits  $\beta$ -1,3-D-glucan synthase and disrupts fungal cell-wall synthesis. It has marked antifungal activity against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., including amphotericin B and triazole resistant strains. Due to the limited oral availability, anidulafungin in clinical use is available for parenteral administration only. Elimination of anidulafungin takes place via slow non-enzymatic degradation to inactive metabolites. Less than 10% and 1% of the initially administered drug is excreted unchanged into feces and urine, respectively. It does not require dosage adjustment in subjects with hepatic or renal impairment established. Anidulafungin is generally well tolerated. Adverse events appear not to be dose or infusion related. The most common treatment related adverse events are phlebitis, headache, nausea, vomiting and pyrexia. The lack of interactions with tacrolimus, cyclosporine and corticosteroids and its limited toxicity profile places anidulafungin as an attractive new option for the treatment of invasive fungal infections especially in transplant patients.

## Key words

Anidulafungin, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety

La prevalencia de infección fúngica invasora (IFI) en los enfermos críticos ha experimentado un incremento en las dos últimas décadas. Los avances médicos y la nueva tecnología aplicada en las unidades de pacientes crí-

ticos han producido importantes cambios en el manejo de este tipo de pacientes, con el resultado de una mayor supervivencia y estancias más prolongadas. No obstante, algunas de las técnicas y modos de tratamiento habitualmente empleados, como los dispositivos vasculares centrales, las técnicas de depuración renal, la ventilación mecánica, los antibióticos de amplio espectro, la nutrición parenteral o los fármacos vehiculizados en emulsiones lipídicas, favorecen la aparición de infecciones fúngicas en los pacientes críticos. Del mismo modo, las características de los pacientes que actualmente son ingresados en estas unidades, como la edad avanzada, la presencia de importante comorbilidad o los tratamientos inmunosupresores en pacientes trasplantados, [65] favorecen igualmente la presencia de infección fúngica invasora.

*Candida* spp. es el principal patógeno responsable de la IFI en pacientes críticos en UCI. La tasa de infección

### Dirección para correspondencia

Dra. Mercedes Catalán González  
Servicio de Medicina Intensiva, Unidad Polivalente  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avenida de Córdoba s/n  
28041 Madrid, España  
Tel.: +34 913908147  
Fax: +34 91398685  
E-mail: mmcges@yahoo.es

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

por *Candida* spp. en las UCI es de 2,3 episodios por 10.000 pacientes/día. Un 25 - 50% de las candidemias que se diagnostican en un hospital aparecen en UCI [2,42,88]. A pesar de que en los últimos años se ha incrementado la frecuencia de aislamientos de otras especies de *Candida* spp. clínicamente relevantes, *Candida albicans* sigue siendo la principal responsable de las infecciones fúngicas invasoras (en más del 50% de los casos), seguida, dependiendo de las instituciones, de *Candida parapsilopsis* (20 - 40%), *Candida glabrata* (< 10%) y *Candida krusei* (< 5%).

La mayor incidencia de infección fúngica invasora en pacientes críticos en UCI se asocia con una mayor morbilidad [78]. La mortalidad cruda por candidemia es muy elevada (40 - 75% de los casos) [11,40,104]. En los enfermos críticos en UCI la mortalidad atribuible a candidemia oscila entre el 35 - 50% en los pacientes tratados y se eleva hasta el 75 - 88% en aquellos que no reciben tratamiento dirigido [74,91]. La mortalidad cruda es más elevada cuando se aíslan especies de *Candida* no *C. albicans*. La candidemia condiciona un incremento en la estancia en UCI, en la estancia hospitalaria y en los costes [11,33].

La aspergilosis invasora (AI), es otra de las infecciones fúngicas graves que pueden presentar los pacientes críticos. Su incidencia oscila entre el 0,3 - 5,8% [35,69,100], siendo *Aspergillus fumigatus* la especie más frecuentemente aislada [21,80] presentando una elevada mortalidad [99].

Anfotericina B desoxicolato ha sido, desde su aparición en los años 1960, el *gold standard* para el tratamiento de la mayoría de las IFI [37]. Sin embargo, debido a su elevada toxicidad, en la década de los 1990 se desarrollaron diferentes formulaciones lipídicas mejor toleradas y con menor incidencia de efectos adversos [8,46,79]. La aparición de los triazoles (fluconazol e itraconazol) en 1990 amplió el arsenal terapéutico. Con posterioridad se han ido desarrollando otros fármacos como la caspofungina [16,19,23,39,62,96,107] y el voriconazol [12,47,56], que han constituido un avance importante en el tratamiento de la IFI. Sin embargo, la emergencia de resistencias a los antifúngicos utilizados y la necesidad de disponer de fármacos con mayor margen de seguridad clínica complica el tratamiento de este tipo de infecciones [70,89] y ha motivado el mantenimiento de la investigación en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de infección fúngica grave en poblaciones de pacientes especialmente susceptibles, como es el caso de los pacientes críticos y receptores de trasplantes.

## Anidulafungina [14,101,105]

La anidulafungina es una nueva equinocandina aprobada por la FDA (*US Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la candidemia y candidiasis profunda (abscesos intraperitoneales y peritonitis) en febrero de 2006 y autorizado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, EMEA*) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en el tratamiento de candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos.

La tabla 1 compara las indicaciones clínicas y dosis recomendadas aprobadas por la FDA para las diferentes equinocandinas disponibles en el mercado.

### 1. Estructura química de la anidulafungina

La anidulafungina es un lipopéptido semisintético desarrollado a partir de la fermentación producida por *Aspergillus nidulans*. En la tabla 2 se describen las diferencias químicas entre las diferentes equinocandinas disponibles hoy en día [36,53,54,62,66,68,71,75,105].

### 2. Mecanismo de acción de la anidulafungina

[20,22,25,105]

Como todas las equinocandinas, es un inhibidor no competitivo de la síntesis de la UDP-glucosa  $\beta$ -1,3-D-glucano- $\beta$ (3)-glucosiltransferasa, comúnmente denominada  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa [25], componente fundamental de la pared celular de muchos hongos patógenos (que no está presente en la células de mamíferos) [22], impidiendo la síntesis de la pared celular del hongo.

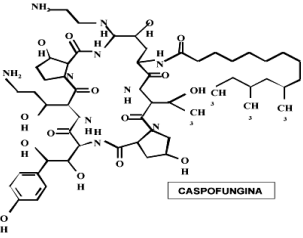
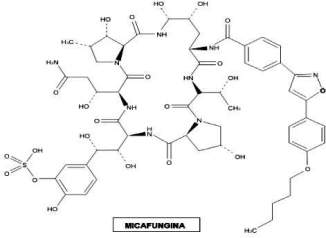
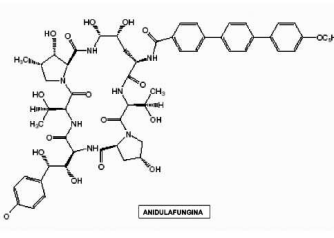
Se han identificado dos genes (*FKS1* y *FKS2*) como dominios de codificación altamente homólogos para la subunidad catalítica  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa. Aunque la delección de cualquiera de los dos genes no es letal, la interrupción simultánea de ambos genes implica la muerte celular. Esto sugiere que la conversión a proteínas Fks1p y Fks2p comparten funciones esenciales con el crecimiento y supervivencia del hongo. La transcripción del *FKS1* es controlada por el ciclo celular mientras que la expresión *FKS2* es importante durante la esporulación y su transcripción es calcineurina-dependiente.

**Tabla 1.** Comparación de las indicaciones clínicas y dosis recomendadas aprobadas por la FDA para las diferentes equinocandinas.

Equinocandina	Indicación clínica	Dosis diaria (mg)	Duración mínimo tto. (días)	Fecha aprobación por la US FDA
Caspofungina	Tto. empírico en pacientes neutropénicos febriles y sospecha de infección fúngica	Di = 70 / Dm = 50	7	Febrero 2005
	Candidemia	Di = 70 / Dm = 50	14	Julio 2003
	Abscesos intra-abdominales	Di = 70 / Dm = 50	14	
	Peritonitis	Di = 70 / Dm = 50	14	
	Empiemas	Di = 70 / Dm = 50	14	
Esofagitis candidiásica	50	-	Septiembre 2002	
Aspergilosis invasora refractaria a Tto. previos	Di = 70 / Dm = 50	-	Enero 2001	
Micafungina	Profilaxis de infección por <i>Candida</i> en pacientes hematológicos con Tx de médula ósea	50	-	Marzo 2005
	Esofagitis candidiásica	150	-	Marzo 2005
Anidulafungina	Candidemia	Di = 200 / Dm = 100	14	Febrero 2006
	Abscesos intraabdominales	Di = 200 / Dm = 100	14	
	Peritonitis	Di = 200 / Dm = 100	14	
	Esofagitis candidiásica	Di = 100 / Dm = 50	14	Febrero 2006

Legenda: Tto. = Tratamiento; mg = miligramos; Di = Dosis inicial; Dm = Dosis mantenimiento; Tx = Trasplante; - = Desconocido.

**Tabla 2.** Diferencias en la fórmula química, sinónimos químicos, nombres genéricos, origen de las diferentes equinocandinas utilizadas en la práctica clínica [105].

Nombre Genérico	Caspofungina [36,62,68]	Micafungina [54]	Anidulafungina [71]
Nombre Comercial	Cancidas® Caspofungina acetato	Mycamine®	Eraxis®
Sinónimos químicos	MK-0991 MK991 M991 L-743,872 L-743872	FK-463 FK 463 FK 463	VER-002 LY303366 LY-303366
Fórmula química	C <sub>52</sub> H <sub>88</sub> N <sub>16</sub> O <sub>15</sub>	C <sub>58</sub> H <sub>71</sub> N <sub>9</sub> O <sub>23</sub> S	C <sub>58</sub> H <sub>73</sub> N <sub>7</sub> O <sub>17</sub>
Estructura química			
Peso molecular relativo	1.213,42	1.292,26	1.140,3
Origen	<i>Glarea lozoyensis</i>	<i>Coleophoma empetri</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>
Precursor	Pneumocandina B0 (L-688,786)	FR901379	Equinocandina B0
Identificado	1989 [66]	1990 [53]	1974 [75]
Aprobada por FDA	2001	2005	2006

La subunidad reguladora de la unión GTP de  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa denominada Rho1p parece ser la clave de la proteína reguladora para la síntesis de  $\beta$ -1,3-D-glucano en determinadas especies de hongos. Además, se ha demostrado su influencia en la síntesis de actina por inhibición de la vía de la MAP quinasa.

El órgano diana de acción de las equinocandinas parece ser el bloqueo de la síntesis de la pared celular del hongo. La inactivación de la  $\beta$ -1,3-D-glucano sintetasa adicionalmente implica una pérdida de la integridad de la pared celular y una desestructuración de su citoesqueleto. Como consecuencia, la célula es incapaz de resistir la presión osmótica intracelular, produciéndose la muerte celular.

Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) muestran un efecto fungicida frente a *Candida* spp. in vitro [30-32,84] e in vivo [1,81,82] debido a la producción de cambios en la integridad de la pared y pérdida de resistencia mecánica con una destrucción posterior del hongo. Las equinocandinas parecen tener un efecto fungistático frente a *Aspergillus* spp. [13,67] in vivo, basado en la inhibición de la síntesis de la pared celular y la reducción del crecimiento del hongo.

Debido al mecanismo de acción que tienen las equinocandinas no son esperables resistencias cruzadas con otros grupos de antifúngicos.

### 3. Actividad in vitro de la anidulafungina

La anidulafungina tiene una potente actividad in vitro frente a un número importante de especies de *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida famata*, *Candida rugosa* y *Candida stellatoidea*. También es un fármaco activo frente a especies de *Candida* intrínsecamente resistentes a azoles (*Candida krusei*), a anfotericina B (*Candida lusitanae*) y otras equinocandinas (*C. parapsilopsis*) [18,30,32,55,76,108] (Tabla 3). Cuenta también con una excelente actividad in

vitro frente a *A. fumigatus* con una CMI<sub>50</sub>  $\leq$  0,03  $\mu$ g/ml y una CMI<sub>90</sub>  $\leq$  0,03  $\mu$ g/ml.

Se ha investigado in vitro la actividad de las diferentes equinocandinas frente a los hongos patógenos más importantes en la especie humana [5,24,34,77]. La tabla 4 expresa la Concentración mínima inhibitoria CMI<sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml) y la Concentración mínima efectiva CME<sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml) de las diferentes equinocandinas frente a las especies de *Candida* y *Aspergillus* clínicamente más importantes [5,24,34,77]. Las equinocandinas son muy activas frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., incluyendo cepas resistentes a azoles o anfotericina B [58,73,95]. Son también activas frente a *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *Pneumocystis carinii*) [9,51,85]. Ninguna de las tres equinocandinas disponibles en la actualidad son activas frente a *C. neoformans*.

En general, las equinocandinas tienen escasa actividad frente a *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Scedosporium* spp., *Paecilomyces variotti* e *Histoplasma capsulatum*. Sin embargo, el empleo conjunto con otros antifúngicos puede tener actividad clínica sobre este tipo de hongos.

## 4. Farmacocinética y farmacodinámica de la anidulafungina [41]

### 4.1. Absorción y distribución

Debido a la limitada biodisponibilidad oral que tienen todas las equinocandinas (<10%) en la práctica clínica el uso es exclusivamente parenteral. Tras la administración parenteral todas las equinocandinas presentan una cinética lineal. La caspofungina presenta un modelo tri-compartimental, a diferencia del modelo bicompartimental que presentan la micafungina y la anidulafungina. Son fármacos que se caracterizan por su elevada unión a proteínas plasmáticas, sin embargo la anidulafungina es la que pre-

**Tabla 3.** Actividad in vitro de la anidulafungina frente a diferentes especies de *Candida*.

Referencia	Especie	Nº de aislamientos	CMI rango (µg/ml)	CMI <sub>50</sub> (µg/ml)	CMI <sub>90</sub> (µg/ml)
Zhanel et al. [108]	<i>Candida albicans</i>	413	≤ 0,03 - 0,25	0,125	0,25
Zhanel et al. [108]	<i>Candida glabrata</i>	275	≤ 0,03 - 1	0,25	0,5
Johnson et al. [55]	<i>Candida parapsilosis</i>	28	0,12 - > 2,0	2	4
Johnson et al. [55]	<i>Candida tropicalis</i>	58	0,06 - 2	0,25	0,5
Johnson et al. [55]	<i>Candida krusei</i>	36	0,12 - 1,0	0,25	0,5
Zhanel et al. [108]	<i>Candida lusitanae</i>	10	0,125 - 2	0,5	2
Johnson et al. [55]	<i>Candida guilliermondii</i>	9	1 - 4	4	-

**Tabla 4.** Concentración mínima inhibitoria CMI<sub>50</sub> (µg/ml) y Concentración mínima efectiva CME<sub>50</sub> (µg/ml) de las diferentes equinocandinas frente a las especies de *Candida* y *Aspergillus* clínicamente más importantes [5,24,34,77].

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina	Espectro de actividad antifúngica	
<b>CMI<sub>50</sub> (µg/ml)</b>					
<i>Candida albicans</i>	0,5	0,03	0,03	• CMI < 0,5 µg/ml • Actividad fungicida • Buena actividad in vivo	Muy buena
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,06	0,13		
<i>Candida glabrata</i>	1	0,06	0,13		
<i>Candida krusei</i>	2	0,25	0,13		
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2	2	• CMI 0,5-2 µg/ml • Sin actividad fungicida	Buena
<i>Candida lusitanae</i>	2	2	2		
<i>Candida guilliermondii</i>	1	0,5	-		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,25		≤ 0,03		
<i>Aspergillus flavus</i>					
<i>Aspergillus terreus</i>					
<b>CME<sub>50</sub> (µg/ml)</b>					
<i>Candida lusitanae</i>	2	2	0,25		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,06	≤ 0,125	0,0075		
<i>Aspergillus flavus</i>	0,06	≤ 0,125	1		
<i>Aspergillus niger</i>	0,06	≤ 0,125	0,0075		

Leyenda: CMI = Concentración mínima inhibitoria. CME = Concentración mínima efectiva (Mínima concentración de antifúngico que produce crecimiento aberrante del hongo con cambios morfológicos).

Los puntos de corte de las equinocandinas para las diferentes especies de *Candida* no están determinados todavía [83]. Se define como Sensible (S) = CMI ≤ 1 µg/ml, Intermedio (I) CMI > 1 µg/ml y Resistente (R) CMI > 2 µg/ml.

senta menor unión a albúmina (80%). El volumen de distribución alcanzado por la anidulafungina en equilibrio estacionario es de 30 a 50 litros, muy superior al alcanzado por el resto de fármacos del grupo [7,26,29,45,49,92,94] (Tabla 5).

Las equinocandinas se distribuyen ampliamente en los tejidos, principalmente hígado, bazo, pulmón, riñón y pared intestinal. Sin embargo, la penetración en LCR es escasa (menor del 5%) y es prácticamente nula en humor vítreo.

#### 4.2. Metabolismo y excreción

Las equinocandinas presentan un anillo hexapéptido anfifílico con una cadena lipídica, que en el caso de la anidulafungina es una cadena alcóxitrifenil. Más del 90% de la anidulafungina sufre una degradación lenta en la sangre; inicialmente se abre el anillo y posteriormente se degrada por peptidasas no específicas. La vida media de la anidulafungina es de 24 horas y los productos de degradación tienen una vida media de 4 días. Debido a que la anidulafungina es la única equinocandina disponible en la actualidad que no sufre metabolización hepática a través del sistema citocromo P450, no presenta interacciones farmacológicas. No se elimina por vía urinaria y los productos de degradación se eliminan por el árbol biliar a las heces. Menos del 10% del fármaco se elimina por las heces sin modificar (Tabla 6).

## 5. Anidulafungina en poblaciones especiales

### 5.1. Pacientes con disfunción hepática

No es necesario realizar ajuste posológico de la anidulafungina [26,27] ni la micafungina [17,38,57] en pacientes con disfunción hepática. Esto no ocurre con la caspofungina, en la que se recomienda disminuir la dosis de mantenimiento a 35 mg/día en los pacientes con hepatopatía moderada (Child-Pugh 7-9), no existiendo aún información suficiente para valorar la dosis de caspofungina en pacientes con hepatopatía grave (Child-Pugh > 9) [48,87,94].

### 5.2. Pacientes con disfunción renal [44,92]

Debido a que las equinocandinas prácticamente no se eliminan por orina, no es necesario realizar ajuste posológico en casos de insuficiencia renal. Asimismo, debido a que no son moléculas dializables no es necesario ajustar la dosificación en pacientes tratados con técnicas de depuración extrarrenal.

### 5.3. Pacientes ancianos

En los pacientes con edad avanzada no es necesario modificar la pauta posológica de la anidulafungina.



**Tabla 5.** Parámetros farmacocinéticos en humanos de las equinocandinas.

	Dosis (mg)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> (mg.h/l)	Unión a Proteínas plasmáticas (%)	t <sub>1/2β</sub> (h)	CL (ml/min/kg)	Vd <sub>ss</sub> (L)
Caspofungina [7,16,94,96]	70	12,1	93,5 - 100,5	96,5	10 - 14	0,15	9,5
Micafungina [17,44,54,57,96]	75	7,1 - 10	59,9 - 111,3	99,5	13 - 18	0,16	14
Anidulafungina [26,71,96,101]	200	3,44 - 7,5	44,4 - 104,5	80	25,6	0,16	33,4

**Tabla 6.** Parámetros farmacocinéticas en humanos de las equinocandinas.

	Caspofungina	Micafungina	Adinulafungina
Metabolismo hepático	Sí	Sí	No
Vías de metabolización	Hidrólisis; N-Acetilación; Degradación	Ariilsulfatasa Catecol-O-Metiltransferasa	Degradación química espontánea
Utilización cit. P450	No	No	No
Metabolitos activos	No [M0; M1; M2; M4]	No [M1; M2]	No
Eliminación			
Hepática (%)	35	>90	<10
Urinaria (%)	41	1 - 7	<1
Urinaria Fco. activo (%)	1,4 - 2	1	

#### 5.4. Pacientes pediátricos

Existen en la actualidad muy pocos estudios publicados de farmacocinética, eficacia y seguridad de la anidulafungina en pacientes pediátricos. Por ello, las recomendaciones para este tipo de población deberían ser avaladas por un mayor número de ensayos clínicos.

Benjamín et al. [10] han publicado un estudio multicéntrico, fase II, abierto, con dosis creciente de anidulafungina vía intravenosa como tratamiento empírico en pacientes pediátricos neutropénicos con alto riesgo de presentar infección micótica invasiva, para determinar seguridad, tolerancia y parámetros farmacocinéticos. Los pacientes se dividieron en dos grupos de edad 2 - 11 años y 12 - 17 años y se incluían en los grupos para recibir dosis de 0,75 mg/kg de peso/día o 1,5 mg/kg de peso/día. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos con estas dosis eran similares a los obtenidos en la población adulta que recibe dosis de 50 mg/día o 100 mg/día respectivamente. Fue un fármaco bien tolerado en pacientes pediátricos neutropénicos mayores a dos años de edad y puede dosificarse en función del peso corporal estimado.

#### 6. Interacciones farmacológicas

En general, en la práctica clínica se han descrito pocas interacciones farmacológicas con las equinocandinas, principalmente, con caspofungina y micafungina. La administración concomitante de ciclosporina A y caspofungina puede producir elevación de los niveles de caspofungina hasta un 35%, con aumento de los valores de transaminasas que desaparecen al suspender los fármacos. Sin embargo, en dos estudios con pacientes trasplantados se ha demostrado que pueden administrarse conjuntamente con seguridad [3,64,90]. La caspofungina reduce la concentración sérica del tacrólimus un 20% cuando se administran conjuntamente, por lo que es obligado monitorizar los niveles de tacrólimus para ajustar la posología adecuadamente. La administración conjunta de caspofungina con inductores enzimáticos tipo efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamacepina puede producir reducción del área bajo la curva de caspofungina,

recomendando en estos casos incrementar la dosis de ésta a 70 mg/día iv [93].

No parece existir interacción farmacológica entre la micafungina e inmunosupresores del tipo ciclosporina [45,98] y tacrólimus [43]. Se ha observado un incremento en la concentración plasmática de sirólimus y nifedipina en un 21% y 18% respectivamente cuando se administran conjuntamente con la micafungina [72].

La anidulafungina se diferencia del resto de equinocandinas porque es un fármaco que no presenta interacciones farmacológicas, debido al tipo de degradación que sufre. Debido a esta característica, la anidulafungina es el fármaco de elección para determinados tipos de pacientes en los que el empleo de otras equinocandinas plantea problemas de interacción farmacológica (pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor, enfermos con fármacos anticomiciales, etc.) (Tabla 7).

#### 7. Toxicidad [6,12]

En general las equinocandinas son antifúngicos seguros y los ensayos clínicos realizados demuestran su buena tolerancia y la existencia de pocos efectos adversos relacionados directamente con el fármaco. Los efectos adversos que han sido reseñados más frecuentemente son reacciones inespecíficas leves tales como cefalea, náuseas y fiebre no relacionadas con la dosis administrada [4,17,54,59-61,63,68,71,86,98,102,103,107] (Tabla 8). Un efecto adverso importante pero infrecuente es una reacción mediada por la liberación de histamina relacionada con el ritmo de infusión, por lo que se recomienda la administración lenta de estos fármacos.

La anidulafungina es un fármaco muy bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia) y hematológicos, principalmente leucopenia. Se han descrito reacciones mediadas por histamina durante la infusión rápida (superior a 1,1 mg/min) de la anidulafungina.

Recientemente se ha descrito el riesgo de desarrollar una reacción *disulfiram-like* con la administración conjunta de anidulafungina y metronidazol [52]. Este fenómeno

**Tabla 7.** Interacciones farmacológicas de las equinocandinas.

Interacciones farmacológicas	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Ciclosporina A	Sí [3,64,90]	No [45,98]	No [29,97]
Tacrolimus	Sí [50]	No [43]	No [28]
Micofenolato Mofetil	No [16]	No	
Sirolimus		Sí [72]	
Inductores enzimáticos (rifampicina...)	Sí [93]	No	No [26]
Nifedipina		Sí [72]	

**Tabla 8.** Efectos adversos documentados por las diferentes equinocandinas.

	Caspofungina [4,59,63,68,102,103,105,106]	Micafungina [17,54,57]	Anidulafungina [71,96,101]
Incidencia Efectos Adversos	0-28%	15%	5%
Eventos Clínicos	30%		
Cefalea	15%	3%	5%
Fiebre	7%	1%	0,7%
Nauseas	1,8%	2,4%	1%
Vómitos	3,5%		0,7%
Diarrea		2,1%	-
Rash	0,9%	1,9%	
Reacción mediada por histamina (rash; sudoración; prurito; broncoespasmo)		3,5%	
Alteraciones Laboratorio	1-25%		
↑ ALT	3,7%	0,9%	
↑ AST	1,9%	0,7%	0,3%
↑ GGT	-		1,3%
↑ FA	8,3%		0,3%
↑ Bilirrubina Total	2,8%	3,3%	
Hipopotasemia	9,9%	1,9%	10%
Anemia	0,9%	0,9%	
Leucopenia	-	0,5%-3%	<1%
↑ Creatinina	1,2%-3,7%	0,6%	-

puede deberse a que el disolvente de la preparación de la anidulafungina para administración intravenosa contiene un 20% de alcohol. Aunque el riesgo de aparición de este fenómeno es bajo, puede desarrollarse en un subgrupo determinado de pacientes.

## 8. Posología recomendada

La anidulafungina se administra únicamente por vía parenteral una vez al día. La dosis recomendada de 50 mg/día -100 mg/día iv consigue una concentración plasmática superior a 1 mg/l durante todo el día y una concentración mayor de 2 mg/l durante más del 50% del intervalo.

En la candidiasis esofágica la dosis recomendada es de 100 mg inicialmente, seguida de una dosis de mantenimiento de 50 mg/día. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes presentan respuestas favorables con tratamientos de 14 días o hasta siete días después de la resolución de los síntomas [61].

En la candidemia y otras infecciones de tejidos profundos por *Candida* spp. se recomienda una dosis inicial de 200 mg seguida de 100 mg/día durante 14 días después del último hemocultivo positivo.

## Conclusiones

La anidulafungina es un nuevo antifúngico que por sus características farmacocinéticas, seguridad y eficacia puede ser una alternativa terapéutica en las candidiasis mucocutáneas, candidemias, candidiasis invasoras y particularmente en las candidiasis mucocutáneas refractarias a otros tratamientos antifúngicos.

Es un fármaco que parece tener ventajas respecto a otros antifúngicos. Es activo frente a especies de *Candida* spp. resistentes a polienos y azoles y frente a *Aspergillus* spp. su actividad es comparable a la caspofungina y la micafungina. El mecanismo de acción de la anidulafungina no induce resistencias cruzadas con otras clases de antifúngicos y puede asociarse en terapia combinada. No requiere ajuste de dosis ni por edad, género, peso, insuficiencia hepática ni insuficiencia renal. Debido a la falta de interacciones farmacológicas puede administrarse con otros fármacos sin interferir en su eficacia. Parece ser un antifúngico prometedor para pacientes críticos con infección fúngica y para aquellos otros que requieran la administración de múltiples fármacos y en los que sea deseable evitar las interferencias medicamentosas, como enfermos críticos y receptores de trasplantes.

## Bibliografía

1. Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM, Kong L, Leighton C, Smith JG, Pikounis VB, Bartizal K, Rosen H. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2310-2318.
2. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodríguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A, Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829-1835.
3. Anttila VJ, Piihonen A, Valtonen M. Co-administration of caspofungin and cyclosporine to a kidney transplant patient with pulmonary *Aspergillus* infection. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 893-894.
4. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-457.
5. Arikian S, Yurdakul P, Hascelik G. Comparison of two methods and three end points in determination of in vitro activity of micafungin against *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2640-2643.
6. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, and Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S28-S39.
7. Balani SK, Xu X, Arison BH, Silva MV, Gries A, DeLuna FA, Cui D, Kari PH, Ly T, Hop CE, Singh R, Wallace MA, Dean DC, Lin JH, Pearson PG, Baillie TA. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1274-1278.
8. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Daza-Ramirez P, Evans EG, Hawkey PM, Herbrecht R, Marks DI, Moraleda JM, Park GR, Senn SJ, Viscoli C. Amphotericin B Systematic Review Study Group. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003; 25: 1295-1320.
9. 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.
10. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, Clark K, Dowell JA, Schranz J, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 632-638.
11. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113: 480-485.
12. Boucher HW, Groll AH, Chiu CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64: 1997-2020.
13. Bowman JC, Abruzzo GK, Anderson JW, Flattery AM, Gill CJ, Pikounis VB, Schmatz DM, Liberator PA, Douglas CM. Quantitative PCR assay to measure *Aspergillus fumigatus* burden in a murine model of disseminated aspergillosis: demonstration of efficacy of caspofungin acetate. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3474-3481.
14. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 369-388.
15. Caspofungin acetate. FDA advisory committee meeting background. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3676b1\\_02.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3676b1_02.pdf) (accessed Sept 12, 2002).
16. Chandrasekar PH, Manavathu EK. Caspofungin. *Drugs Today* 2002; 38: 829-846.
17. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1171-1178.
18. Chávez 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.
19. Cornely OA, Schmitz K, Aisen Brey S. The first echinocandin: caspofungin. *Mycoses* 2002; 3: 56-60.
20. Debono M, Turner WW, LaGrandeur L, Burkhardt FJ, Nissen JS, Nichols KK, Rodríguez MJ, Zweifel MJ, Zeckner DJ, Gordee RS. Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB. *J Med Chem* 1995; 38: 3271-3281.
21. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-803.
22. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142-1151.
23. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-1457.
24. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3623-3626.
25. Douglas CM. Fungal beta (1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001; 39: 55-66.
26. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 590-598.
27. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 461-470.
28. 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.
29. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 227-233.
30. Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME, Messer SA, Pfaller MA. In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by timekill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 75-80.
31. Ernst EJ, Roling EE, Petzold CR, Keele DJ, Klepser ME. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3846-3853.
32. Ernst ME, Klepser ME, Wolfe EJ, Pfaller MA. Antifungal dynamics of LY303366, an investigational echinocandin B analog, against *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 26: 125-131.
33. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 419-425.
34. Forrest G. Role of antifungal susceptibility testing in patient management. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 538-543.
35. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, Leon C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Iruretagoyena JR, Barcenilla F. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 2005; 9: R191-R199.
36. Gillian M. Keating and Blair Jarvis. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-1129.
37. Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A, Just-Nuebling G, Maschmeyer G, Walsh TJ. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 159-191.
38. Groll AH, Stergiopoulou T, Roilides E, Walsh TJ. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:489-509.
39. Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1545-1558.
40. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172-1177.
41. Gumbo T. Impact of pharmacodynamics and pharmacokinetics on echinocandin dosing strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 587-591.
42. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza LT, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519-1527.
43. Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1018-1024.
44. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1145-1152.
45. Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 954-960.
46. Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Nivoix Y, Letscher-Bru V. The lipid formulations of amphotericin B. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1277-1287.
47. Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 485-497.
48. Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, Winchell G, Hesney M, Li S, Bi S, Dilzer S, Lasseter KC, Stone JA. Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 951-961.



49. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, Lau W, Facklam D, Buell D. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1331-1336.
50. Holland S, Stone J, Li S, et al. Drug interactions between caspofungin and tacrolimus. Chicago, Program and abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. Abstract A-13.
51. Ito M, Nozu R, Kuramochi T, Eguchi N, Suzuki S, Hioki K, Itoh T, Ikeda F. Prophylactic effect of FK463, a novel antifungal lipopeptide, against *Pneumocystis carinii* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2259-2262.
52. Hurren, Davis SL, Vazquez JA. What is the risk of disulfiram-like reaction during anidulafungin and metronidazole administration? Chicago IL, 47<sup>th</sup> ICAAC, 2007. Abstract K-2158.
53. Iwamoto T, Fujie A, Nitta K, Hashimoto S, Okuhara M, Kohsaka M. WF11899A, B and C, novel antifungal lipopeptides, I: taxonomy, fermentation, isolation and physico-chemical properties. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47: 1084-1091.
54. Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs* 2004; 64: 969-982.
55. Johnson EM, Goldstein BP, Davey KG, Fraser MA. Comparison of the in vitro activity of anidulafungin with amphotericin B, caspofungin, fluconazole, itraconazole and voriconazole against a panel of 780 yeasts obtained from five European centres. In: Program and abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Prague). Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2004. Abstract 513.
56. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole. A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-637.
57. Joseph JM, Jain R, Danziger LH. Micafungin: a new echinocandin antifungal. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 53-67.
58. Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel 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.
59. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C, Taylor AF, Sable CA. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005; 50: 196-205.
60. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, Henkel T. Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2021-2024.
61. 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.
62. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 513-521.
63. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ. Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563-1571.
64. Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, Ngai AL, Kartsonis N, Chodakewitz J, Sable C. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. *Transpl Infect Dis* 2004; 6: 110-116.
65. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
66. Masurekar PS, Fountoulakis JM, Hallada TC, Sosa MS, Kaplan L. Pneumocandins from *Zalerion arboricola*, II: modification of product spectrum by mutation and medium manipulation. *J Antibiot (Tokyo)* 1992; 45: 1867-1874.
67. Matsumoto S, Wakai Y, Nakai T, Hatano K, Ushitani T, Ikeda F, Tawara S, Goto T, Matsumoto F, Kuwahara S. Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 619-621.
68. McCormack PL, Perry CM. Caspofungin. A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65: 2049-2068.
69. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-625.
70. Moore CB, Sayers N, Mosquera J, Slaven J, Denning DW. Antifungal drug resistance in *Aspergillus*. *J Infect* 2000; 41: 203-220.
71. Murdoch D, Plosker GL. Anidulafungin. *Drugs* 2004; 64: 2249-2258.
72. Mycamine [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, 2005.
73. Nelson PW, Lozano-Chiu M, Rex JH. In vitro growth-inhibitory activity of pneumocandins L-733,560 and L-743,872 against putatively amphotericin B- and fluconazole resistant *Candida* isolates: influence of assay conditions. *J Med Vet Mycol* 1997; 35: 285-287.
74. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Yu VL. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Ach Inter Med* 1995; 155: 2429-2435.
75. Nyfelner R, Keller SW. Metabolites of microorganisms, 143: echinocandin B, a novel polypeptide-antibiotic from *Aspergillus nidulans* var *echinulatus*-isolation and structural components. *Helv Chim Acta* 1974; 57: 2459-2477.
76. 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.
77. 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.
78. Ostrosky-Zeichner. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 533-537.
79. Patel R. Antifungal agentes. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1205-1225.
80. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, Morrison VA, Pappas P, Hiemenz JW, Stevens DA. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1824-1833.
81. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, Lyman CA, McMillian CL, Bacher J, Walsh TJ. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2148-2155.
82. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Roussillon K, Hemmings M, Lyman CA, Sein T, Bacher J, Bekersky I, Walsh TJ. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1857-1869.
83. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 760-763.
84. Pfaller MA, Messer SA, Coffman S. In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY303366, and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 763-766.
85. Powles MA, Liberator P, Anderson J, Karkhanis Y, Dropinski JF, Bouffard FA, Balkovec JM, Fujioka H, Aikawa M, McFadden D, Schmatz D. Efficacy of MK-991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1985-1989.
86. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2525-2526.
87. Sandhu P, Lee W, Xu X, Leake BF, Yamazaki M, Stone JA, Lin JH, Pearson PG, Kim RB. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 676-682.
88. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsåker T, Gaustad P, and the Norwegian Yeast Study Group. Candidemia in Norway (1991 to 2003): Results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1977-1981.
89. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 73-85.
90. Sanz-Rodríguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, Lopez J, Arranz R, Cisneros JM, Martino ML, García-Sánchez PJ, Morales P, Olivé T, Rovira M, Solano C. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 13-20.
91. Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994; 60: 107-113.



92. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, Hesney M, Winchell GA, Deutsch PJ, Greenberg H, Hunt TL, Waldman SA. Single- and multiple- dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 739-745.
93. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, Freeman A, Bi S, Desai R, Dilzer SC, Lasseter KC, Kraft WK, Greenberg H, Waldman SA. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4306-4314.
94. Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, Mistry GC, Xi L, Miller A, Sandhu P, Singh R, deLuna F, Dilzer SC, Lasseter KC. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 815-823.
95. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 57-62.
96. Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 805-812.
97. Thye D, Kilfoil T, Kilfoil G, Henkel T. Anidulafungin: safety and pharmacokinetics in subjects receiving concomitant cyclosporine. San Diego, Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002. Abstract A-1836.
98. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1407-1416.
99. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect* 2004; 56: 269-276.
100. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, Vogelaers D. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: R31.
101. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: A Novel Echinocandin. *CID* 2006; 43: 215-222.
102. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-1535.
103. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113: 294-299.
104. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el-Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nyström PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD, Solomkin J. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206-216.
105. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology* 2006; 78: 161-177.
106. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
107. Walsh TJ. Echinocandins- an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2070-2072.
108. Zhanel 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.