

Revisión

Antifúngicos inhibidores de la síntesis del glucano

M. Romero¹, E. Cantón¹, J. Pemán² y M. Gobernado²

¹Unidad de Microbiología Experimental del Centro de Investigación y

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

Las micosis sistémicas graves han experimentado un aumento en su incidencia, especialmente en los pacientes con alteraciones del estado inmunitario. *Candida* spp. origina más del 7% de las infecciones nosocomiales en España y es el quinto microorganismo aislado en hemocultivos (1). *Aspergillus* spp., aunque es menos frecuente, también ha experimentado un aumento y supone un motivo de preocupación, en particular en ciertas áreas críticas, debido a la elevada mortalidad que causa (2). Entre los factores que han contribuido a esta situación destacan las edades extremas, ciertas enfermedades (hematológicas, neoplasias, diabetes, inmunodeficiencias, sida, infecciones crónicas), los traumatismos (grandes quemados), ciertos tratamientos (quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, antibióticos, nutrición parenteral, trasplante de órganos), las técnicas instrumentales diagnósticas o terapéuticas agresivas (catéteres, sondas, cirugía extensa, prótesis, cuerpos extraños), los hábitos tóxicos, etc. A todo ello hay que añadir la aparición de nuevas formas clínicas de micosis no descritas, la variación en el tipo de hongos patógenos y la selección de cepas resistentes como resultado de la exposición a diversos antifúngicos.

El tratamiento de las micosis ha ido evolucionando desde los antifúngicos considerados de "primera generación", derivados de productos naturales o de la actividad metabólica de determinados microorganismos, hasta los de "se-

gunda generación", en los que predomina la síntesis química. Sin embargo, hasta hace pocos años el tratamiento de las micosis sistémicas graves ha estado limitado al uso de la amfotericina B, el fluconazol, el itraconazol y la 5-fluorocitosina, con los problemas de toxicidad y resistencia (intrínseca, primaria o secundaria) que aparecen con algunos. Por ello, ha sido y sigue siendo necesaria la búsqueda de nuevos compuestos, más activos o mejor tolerados.

El desarrollo de nuevos antifúngicos se ha realizado en tres direcciones: 1) nuevos compuestos poliénicos o nuevas formulaciones menos tóxicas de los ya conocidos; 2) nuevos azoles, derivados de los existentes, con mayor actividad y mejor tolerados; y 3) búsqueda de antifúngicos con nuevas dianas de actuación.

Entre las dificultades para encontrar nuevos antifúngicos destaca el hecho de que tanto las células fúngicas como las del huésped son eucariotas, con características bioquímicas similares, con lo cual hay una gran probabilidad de provocar efectos indeseables sobre el huésped. Por tanto, la diana debe ser lo más selectiva y lesiva posible para el crecimiento de la célula fúngica, y además, los nuevos antifúngicos deben ser activos a concentraciones que no causen efectos secundarios importantes.

Los inhibidores de la síntesis del glucano, cuyo primer representante aprobado para uso clínico es la caspofungi-

na, constituyen un grupo de antifúngicos con un nuevo mecanismo de acción: la inhibición de la síntesis del β -1,3-D-glucano. Esta molécula es un componente esencial de la pared celular, ausente en las células de los mamíferos, lo que implicaría una menor toxicidad y la ausencia de resistencia cruzada con otros antifúngicos. La eficacia preclínica de la caspofungina sobre levaduras y hongos filamentosos ha sido demostrada en diversos modelos animales de infecciones fúngicas (3).

En el presente trabajo se revisan los distintos antifúngicos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

A diferencia de los microorganismos procariotas, que poseen una variedad de propiedades fisiológicas y estructurales únicas utilizadas como dianas de los antibióticos, los hongos son organismos eucariotas con un número limitado de estructuras que los distinguen de los mamíferos. La diana de actuación de los antifúngicos sistémicos disponibles hasta el momento es la membrana plasmática, bien mediante la unión al ergosterol (amfotericina B) o bien mediante la inhibición de su síntesis (azoles y alilaminas).

Además de la membrana plasmática, la pared celular de los hongos de importancia clínica (y de algunos procariotas) posee algunos compuestos exclusivos que no están presentes en ningún otro organismo en la naturaleza. Estos compuestos son polímeros carbohidratos, formados por α y β -glucano, quitina y manano, que desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la integridad estructural de la célula fúngica, de manera análoga al peptidoglucano de la pared bacteriana. Debido a que no se encuentran en las células de los mamíferos, estos compuestos representan dianas interesantes para el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos; sin embargo, no existe una estructura común en la pared celular que esté absolutamente conservada entre los distintos grupos de hongos que causan infecciones en humanos. Así, por ejemplo, la quitina se encuentra en la pared celular de casi todos los hongos, pero no se ha encontrado una quitina sintasa esencial conservada. Incluso cuando se identifica una enzima clave hay que tener en cuenta otros factores relevantes, como la concentración inhibitoria requerida, los mecanismos de eliminación y la frecuencia de aparición de mutaciones de resistencia.

Todos estos hechos han conducido a la identificación de la síntesis del β -(1,3)-D-glucano como la diana primaria en la pared celular, y a la caracterización bioquímica del complejo enzimático de la β -(1,3)-D-glucano sintasa.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE GLUCANO

Durante años se han descrito compuestos cuyo mecanismo de acción principal o secundario consiste en alterar la pared celular de los hongos. Dentro de estos compuestos se encuentra el grupo de los inhibidores de la β -(1,3)-D-glucano sintasa, en el cual se incluyen tres tipos de compuestos químicos: las papulacandinas, los lipopéptidos y los terpenoides (Tabla 1).

Papulacandinas

Las papulacandinas fueron descritas por primera vez en 1977, constituyendo un complejo de cinco compuestos (A, B, C, D y E), todos aislados de *Papularia sphaerosperma*. Son moléculas anfifílicas que poseen un grupo polar, soluble en agua, unido a una cadena hidrocarbonada apolar, insoluble en agua. Su estructura única consiste en un espirociclo diglicósido esterificado con dos largas cadenas de ácidos grasos insaturados (Fig. 1). Con excepción de la papulacandina D, en la cual un azúcar y un ácido graso están ausentes, estos compuestos difieren unos de otros en el grado de insaturación y en el número y posiciones de los grupos hidroxilo en las moléculas de ácido graso. Las papulacandinas no han sido desarrolladas debido a la limitada potencia mostrada en modelos animales, a pesar de los esfuerzos por mejorar químicamente su eficacia (4-9).

Lipopéptidos

Los lipopéptidos son sustancias de origen fúngico cuya estructura está formada por un núcleo peptídico unido a un grupo hidrofóbico por medio de un átomo de nitrógeno en el extremo aminoterminal. El grupo lipídico es un ácido graso lineal o ramificado, insaturado o no. La parte apolar

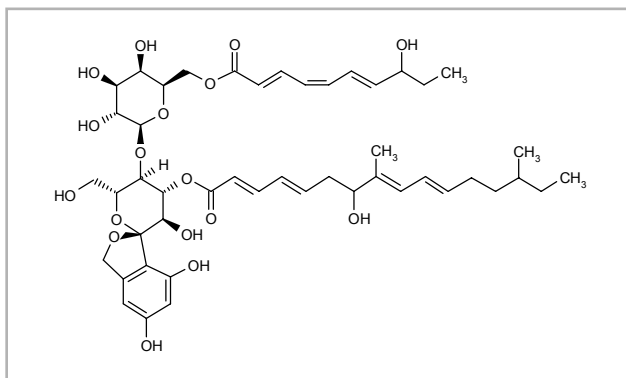
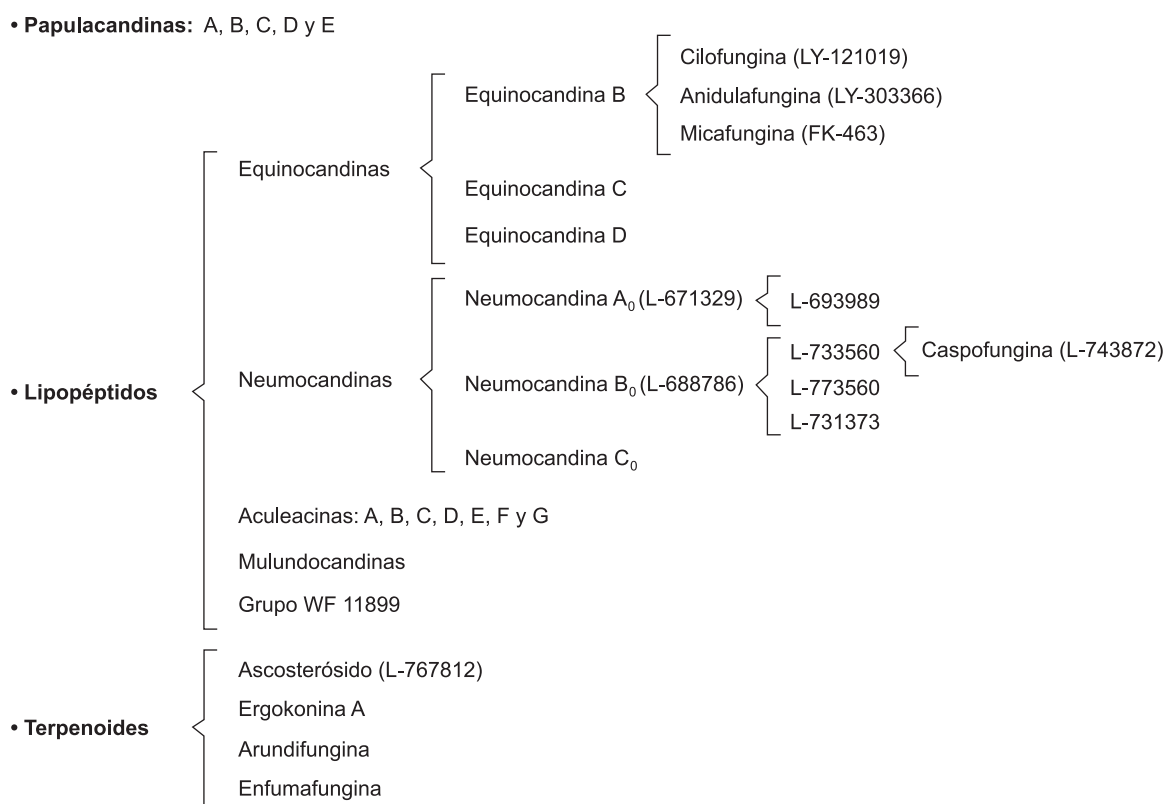


Figura 1. Estructura química de la papulacandina B.

Tabla 1. Inhibidores de la síntesis de glucano.



está constituida por un hexapéptido cíclico de aminoácidos con uno o más grupos alcohólicos, y el radical ácido graso es variable para cada tipo de antifúngico lipopeptídico, siendo posible obtener una gran variedad de análogos. El mecanismo de acción es común para todos ellos, aunque se sospecha la existencia de más de una diana de actuación. Mediante una interacción con la parte lipídica de la membrana celular, causan una alteración que la hace fácilmente lisible y se favorece el encuentro de la molécula activa con su diana particular. No obstante, el efecto fungicida sobre las levaduras se reduce a concentraciones elevadas, como consecuencia del carácter anfótero de las moléculas que tienden a formar micelas en medios acuosos, lo que les impide alcanzar su lugar de acción (10).

Terpenoides

Los terpenoides constituyen un nuevo grupo de inhibidores de la β -(1,3)-D-glucano sintasa con cuatro compuestos (Fig. 2), dos previamente descritos como antifúngicos y cuyo mecanismo de acción no se conocía, el ascosterósido (L-767812) y la ergokonina A, y otros dos nuevos an-

tifúngicos de origen natural, la arundifungina y la enfumafungina (4, 11-15).

El ascosterósido es un compuesto menos potente, que produce una inhibición incompleta del crecimiento a pesar de que inicialmente inhibe la síntesis de glucano. Ello se debe a que la descomposición metabólica del compuesto o su expulsión reducen su concentración en la diana, y por tanto su actividad antifúngica. Una excepción es su extraordinaria actividad sobre *Candida glabrata*.

La arundifungina fue aislada originalmente de una cepa de *Arthrinium arundis* procedente de Costa Rica, aunque posteriormente se ha aislado de otras nueve especies de hongos, incluyendo dos especies más de *Arthrinium*. Es, por tanto, un metabolito común, producido por hongos muy distantes, tanto taxonómica como ecológicamente, que tiene un espectro de actividad *in vitro* comparable al de los inhibidores de la síntesis de glucano conocidos hasta el momento, aunque es menos potente. No ha sido efectiva en los modelos animales de candidiasis sistémica empleados para el estudio de su actividad *in vivo*.

La enfumafungina, al contrario que la arundifungina, se ha aislado sólo en tres especies de *Homonema* recogidas en

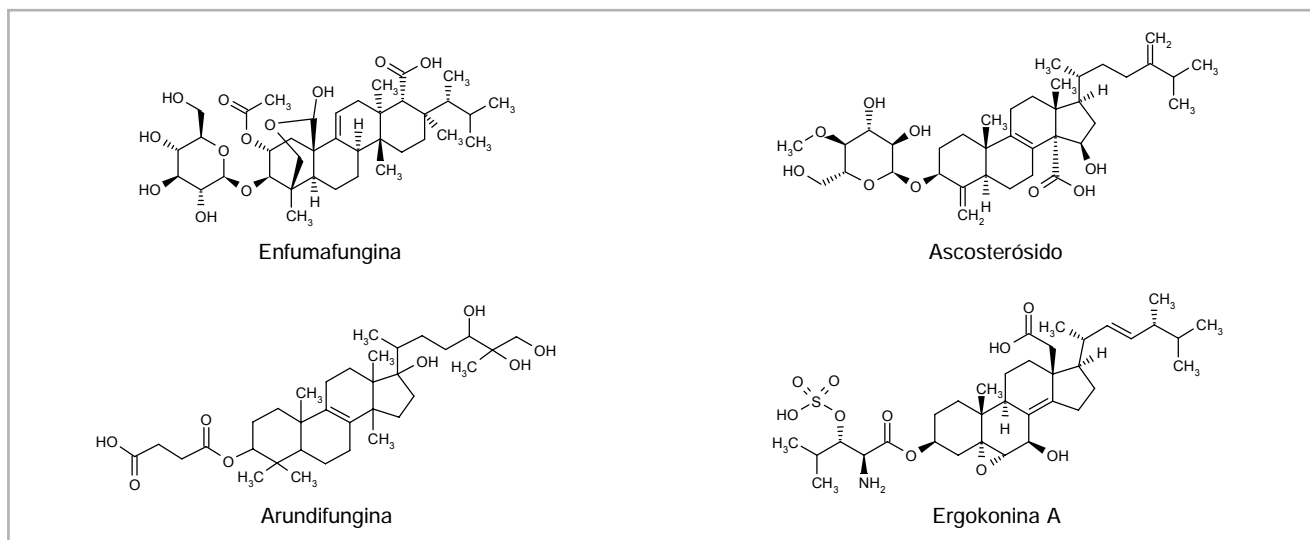


Figura 2. Estructura química de los terpenoides naturales.

la misma zona. Es el compuesto más potente del grupo, mostrando una actividad sobre *Candida* que puede ser detectada en los modelos animales.

LIPOPÉPTIDOS QUE INTERFIEREN CON LA BIOSÍNTESIS DEL GLUCANO: EQUINOCANDINAS

Efectos de las equinocandinas sobre las células fúngicas

Los primeros experimentos realizados con las equinocandinas pusieron de manifiesto que su mecanismo de acción era único. A diferencia de la amfotericina B, que produce un rápido efecto fungicida por la pérdida de integridad de la membrana plasmática, las equinocandinas tardan varias horas en producir la lisis de las células en crecimiento de *Candida albicans*. Cuando *C. albicans* se expone a concentraciones subletales de equinocandinas se observa que las células se vuelven más redondeadas y grandes. Más aún, la utilización de un protector osmótico, como el sorbitol, protege parcialmente frente a la actividad fungicida de las equinocandinas, pero no de la amfotericina B. El uso del microscopio electrónico ha permitido observar cambios estructurales en células tratadas con equinocandinas, confirmando así su efecto directo sobre la pared celular (3, 16-18).

Mientras diversos estudios han puesto de manifiesto la actividad fungicida de las equinocandinas sobre levaduras, sus efectos sobre los hongos filamentosos no están tan claros. Ninguno de los componentes del grupo produce una inhibición del crecimiento de *Aspergillus fumigatus* ni de

otros hongos miceliares en los ensayos de dilución en medio líquido (3, 19, 20). En cambio, producen cambios morfológicos que se traducen esencialmente en que las hifas se vuelven más cortas, gruesas y ramificadas. Este efecto es dependiente de la dosis, definiéndose la dosis más baja que produce este efecto como la concentración mínima efectiva (CME). La actividad de las equinocandinas sobre *A. fumigatus* también se ha estudiado mediante indicadores fluorescentes de la viabilidad de las células. Se observó que, mientras estos cambios morfológicos conducían a la muerte de las células en puntos activos para la síntesis de la pared (extremos de las hifas y ramificaciones), las células subapicales permanecían viables. Sin embargo, estas células fueron lisadas por las equinocandinas al iniciar un nuevo crecimiento en presencia del antifúngico (3, 21, 22).

Complejo de la β -(1,3)-D-glucano sintasa

La diana de las equinocandinas es la β -(1,3)-D-glucano sintasa, un complejo enzimático que forma polímeros de glucano en la pared celular. Está constituido por al menos dos subunidades, una catalítica en la membrana plasmática y otra fijadora de guanosín trifosfato (GTP) que activa a la anterior. En *Saccharomyces cerevisiae* ambas subunidades parecen estar codificadas por los genes *FKS1* y *FKS2*. En condiciones de crecimiento vegetativo, aproximadamente el 80% de la proteína total fks es fks1p. Una mutación experimental inducida en el gen que codifica la proteína fks1p condujo a su identificación como una subunidad de la glucano sintasa. La resistencia a las equinocandinas se puede adquirir por mutación en cualquiera de los genes de

la fks1p, aunque la sensibilidad de los productos a los inhibidores no es la misma. Se han descrito genes homólogos en muchos otros hongos, con un porcentaje de identidad que varía entre el 56% (*C. neoformans*) y el 83% (*C. glabrata*), y se ha observado que algunos son genéticamente esenciales, lo cual es compatible con la pérdida de viabilidad asociada a la inhibición por las equinocandinas (3, 23-26).

Cryptococcus neoformans, que no es sensible a las equinocandinas, posee un gen *FKS* distinto del de otras levaduras, a pesar de que la glucano sintasa es esencial para ella y puede ser inhibida por las equinocandinas. La falta de actividad podría explicarse por el bajo contenido en β -glucano de su pared celular, mientras que otros polímeros contribuirían a la integridad celular. Sin embargo, no se ha demostrado rigurosamente que el gen *FKS* codifique la subunidad catalítica de la glucano sintasa, no asociándose ningún motivo con la actividad glucosiltransferasa, ni se ha identificado una proteína fksp utilizando análogos del sustrato marcados que compitan con el propio sustrato. Además, tampoco se ha podido identificar la fks1p como subunidad de la glucano sintasa mediante azido-equinocandinas o ^{125}I -equinocandinas. No obstante, marcar las equinocandinas ha servido para identificar dos proteínas de unión de las equinocandinas de 40 y 18 kDa, cuyo papel en la síntesis de glucano todavía se desconoce (3, 27-30).

La transcripción del gen *FKS1* está regulada por el ciclo celular y va unida a la remodelación de la pared celular. La transcripción del *FKS2* es dependiente de la calcineurina. Una proteína reguladora clave parece ser el producto de *RHO1*, que interacciona no sólo con las proteínas fks sino también con la proteínasa C (31-33). Esta proteína es un regulador bien conocido de la cascada de la proteína activada por mitógeno (MAP) cinasa y de la ruta de formación del citoesqueleto de actina en las levaduras. Debido a su interacción con múltiples proteínas, parece que Rho1p actuaría inhibiendo o activando la síntesis de β -(1,3)-D-glucano. La proteína Rho1p parece depender de factores de intercambio de nucleótidos de guanina, que son proporcionados por las proteínas Rom1 y Rom2. Rom2p es activada por las glucoproteínas señal Wsc1p y Mid2p asociadas a la pared celular. La activación de Rho1p, además de activar la β -(1,3)-D-glucano sintasa, activa la cascada de la MAP cinasa y afecta a la síntesis de actina. Las interacciones de las proteínas reguladoras son complejas y no se conoce bien el mecanismo de formación de la pared celular. Esta complejidad se ve incrementada por la sobreexpresión de una proteína implicada en el transporte de componentes de la pared celular (*Sbe2p*) en los mutantes resistentes (31, 34).

Esta vía reguladora probablemente es importante para comprender la falta de actividad de las equinocandinas so-

bre *C. neoformans*. En esta levadura, el gen *FKS1* presenta sólo una copia y es esencial. La escasa unión de las equinocandinas actuales podría deberse a diferencias estructurales, aunque la actividad *in vitro* mejora cuando se combinan con inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimús (31, 35, 36). La unión del tacrolimús se produce a través de una proteína conocida como FKBP12, y cuando el gen que codifica esta proteína sufre una delección *C. neoformans* es sensible a la caspofungina. Este hecho indica la importancia de la vía de la calcineurina para la actividad de las equinocandinas.

Componentes del grupo de las equinocandinas

Durante la década de 1970 se descubrieron los primeros lipopéptidos, las equinocandinas. El nombre se aplicó originalmente a un pequeño grupo de compuestos naturales, todos ellos constituidos por un núcleo peptídico cíclico y una cadena lateral de ácido graso que los diferenciaba. Sin embargo, en la actualidad este nombre se utiliza a menudo para referirse a todo el grupo, incluyendo a las equinocandinas, las neumocandinas, las aculeacinas, la mulundocandina y el grupo WF 11899 (37-41).

Equinocandinas

Las equinocandinas, inhibidores no competitivos de la β -(1,3)-D-glucano sintasa, poseen un modo de acción similar al de los antifúngicos naturales papulacandinas y tienen actividad sobre *Pneumocystis carinii* (ahora *P. jirovecii*) y *C. albicans* (37, 42-50).

De los tres tipos de equinocandinas (B, C y D) el principal es el B, que fue aislado en 1974 de cultivos de *Aspergillus rugulosus* y *Aspergillus nidulans*. La cadena lateral de ácido graso presente en la equinocandina B (Fig. 3)

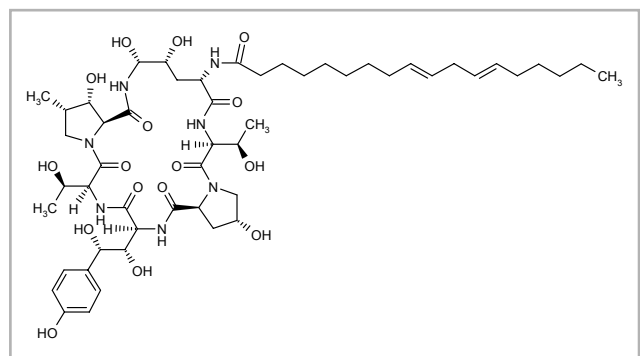


Figura 3. Estructura química de la equinocandina B.

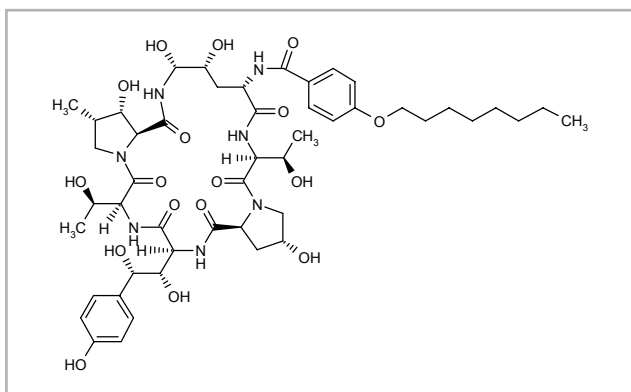


Figura 4. Estructura química de la cilofungina.

le confiere propiedades hemolíticas que impiden su utilización clínica (37, 40, 51-54). Esta actividad hemolítica se ha reducido en sus derivados enzimáticos (compuestos denominados LY): cilofungina (LY121019), anidulafungina (LY303366) y micafungina (FK463) (55).

La cilofungina (LY121019) (Fig. 4) presenta una capacidad hemolítica diez veces menor que la equinocandina B, pero mantiene su potente actividad fungicida, excelente sobre *Candida* spp. y *A. fumigatus*, tanto *in vivo* como *in vitro*, aunque en la neumonía por *P. jiroveci* su actividad es limitada (42, 56-63). Es activa en las candidiasis sistémicas producidas por especies comunes de *Candida*, con la excepción de *C. parapsilosis*, y es menos activa sobre *C. glabrata* y *C. krusei* (64). La introducción de una cadena lateral p-(n-octiloxi)benzil implica la pérdida de actividad sobre *P. jiroveci*. Además, presenta una elevada toxicidad asociada al polietilenglicol utilizado como vehículo solubilizante.

La anidulafungina (LY303366) (Fig. 5) es un derivado semisintético del núcleo de la equinocandina B, con una cabeza terfenilo y una cola de cinco átomos de carbono,

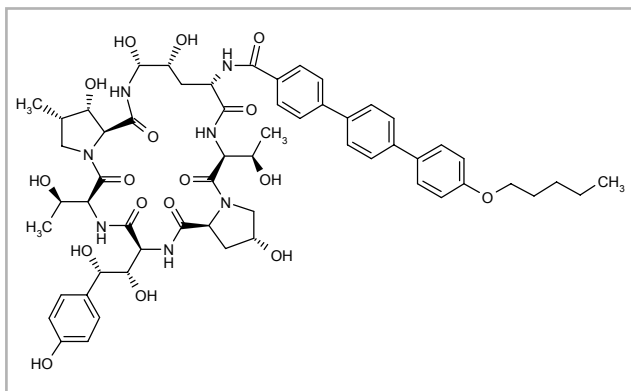


Figura 5. Estructura química de la anidulafungina.

que posee mayor potencia que la cilofungina (31). Es activa sobre las especies de *Candida* anteriormente citadas y sobre *C. albicans*, incluidas las cepas resistentes a los azoles. No obstante, las CMI para *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* son relativamente más altas que para otras especies (65-67). Es fungicida sobre *C. albicans* (cinco minutos a la CMI produce una reducción del 90%) y sobre *C. glabrata*. La actividad de la anidulafungina sobre especies de *Aspergillus* se ha estudiado mediante la determinación de la CMI y de la CME. Las CME de la anidulafungina para *Aspergillus* están dentro de un intervalo aceptable y más bajo que el de las CMI (64, 68, 69). Todos estos hallazgos han sido confirmados *in vivo*, pero la interpretación de los resultados *in vitro* es difícil debido al ligero crecimiento que se observa a concentraciones superiores a la CMI, que se denomina efecto de cola o *trailing* (64).

La micafungina (FK463) es un derivado semisintético obtenido por modificación del FR901370, un hexapéptido cíclico con una cadena lateral de ácido graso (Fig. 6). El FR901370 deriva a su vez del FR131531, que fue aislado de *Coleophoma empetri*. La modificación del FR901370 mejora su potencia antifúngica, dotando a la molécula de una excelente actividad sobre *Candida* spp., incluidas cepas resistentes a los azoles, y sobre *Aspergillus* spp. (70-73).

Neumocandinas

Producidas por *Glarea lozoyensis*, las neumocandinas son activas sobre *P. jiroveci* y poseen mayor potencia y espectro de actividad que las equinocandinas (50, 55).

Las neumocandinas (Fig. 7) se dividen en tres grupos según la identidad del residuo de prolina, que en la neumocandina A₀ es 3-hidroxi-4-metilprolina, en la neumocandina B₀ es 3-hidroxiprolinea y en la neumocandina C₀ es 4-hidroxiprolinea (74). El subíndice hace referencia al nú-

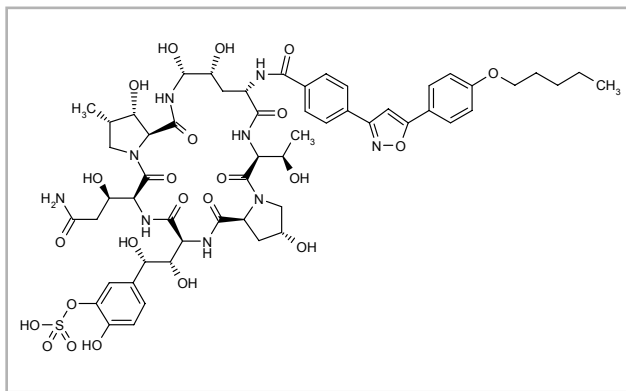


Figura 6. Estructura química de la micafungina.

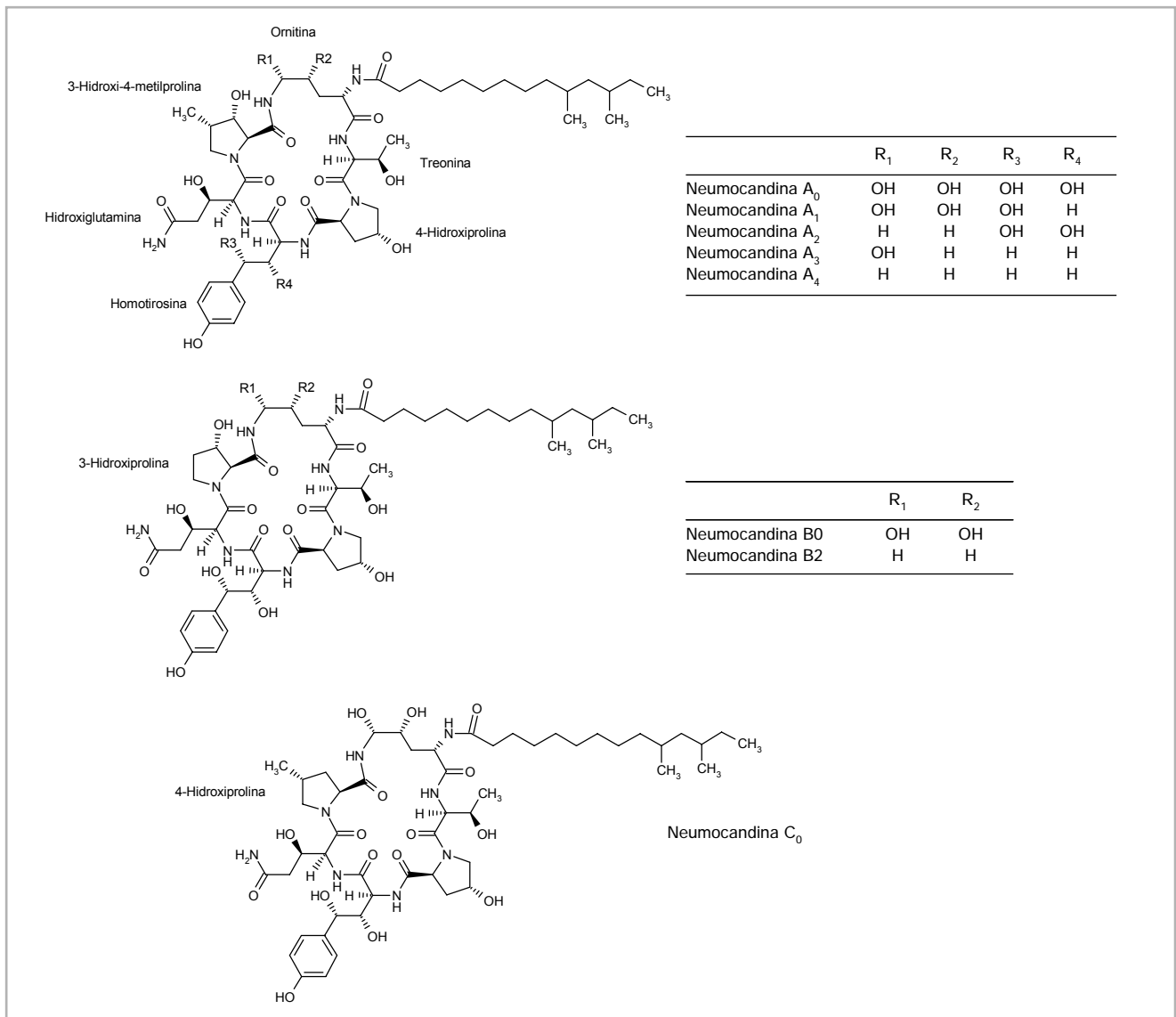


Figura 7. Estructura química de las neumocandinas.

mero de grupos hidroxilo ausentes. Estos dos factores condicionan las diferencias de actividad existentes entre los tres grupos. De este modo, la reducción en R₁ y R₂ y la ausencia de 3-hidroxirolina hacen que se pierda la actividad sobre *Candida*, pero no sobre *Pneumocystis*. Por el contrario, la reducción del grupo hidroxilo en R₃ implica la pérdida de la actividad frente a *Pneumocystis*, mientras que tiene menos influencia en la actividad sobre *Candida*.

La neumocandina A₀, el miembro más importante de este grupo, tiene una potente actividad sobre *Candida* y en general es más activa que los derivados de las equinocandinas, la tetrahydroequinocandina B y la cilofungina. Sin embargo, carece de actividad sobre *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *C. neoformans* y *Candida guilliermondii*. Presen-

ta actividad hemolítica a concentraciones (6,25 mg/l) muy superiores a las requeridas para su actividad. El éster fosfato de la neumocandina A₀ (L-693989) es 15 veces más potente que la cilofungina en los modelos animales de neumonía por *P. jiroveci*, y además produce hemólisis a concentraciones (400 mg/l) muy superiores a las necesarias para inhibir el crecimiento fúngico (47, 55, 75).

La neumocandina B₀ (L-688786) es uno de los pocos compuestos con actividad frente a *C. albicans* y *P. jiroveci*. Se diferencia de la equinocandina B en que la cadena lateral linoleol es reemplazada por 10,12-dimetilmiristol, la treonina adyacente a la homocisteína por 3-hidroxi-glutamina y la 3-hidroxi-4-metilprolina por 3-hidroxirolina (76).

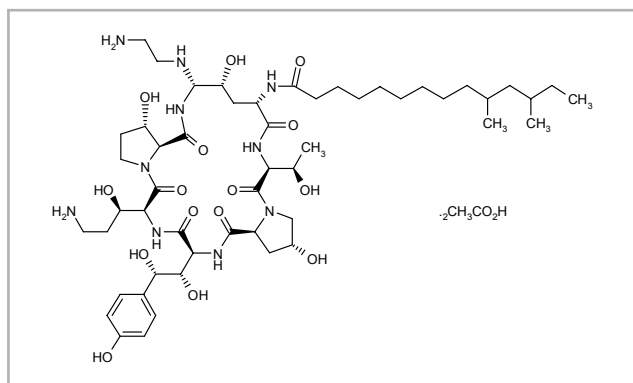


Figura 8. Estructura química de la caspofungina.

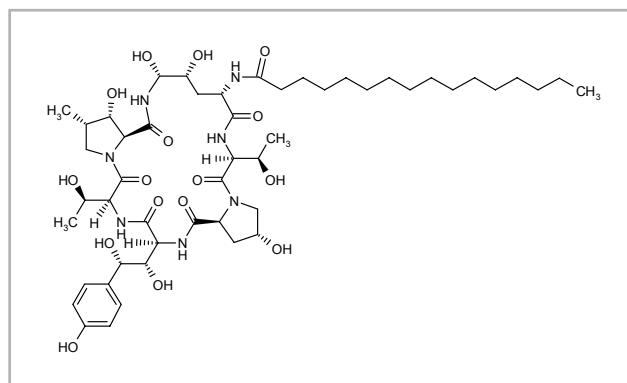


Figura 9. Estructura química de la aculeacina A.

Mediante modificaciones en la neumocandina B₀ (adición de aminos en el grupo peptídico) se obtuvieron derivados más potentes y solubles en agua. El más potente de ellos es L-733560, un derivado biaminado con un amplio espectro de actividad que se utilizó para estudiar el mecanismo de acción (77). De él procede la caspofungina (MK-0991 o L-743872), derivado aza-sustituido cuya estructura se muestra en la Fig. 8 y que presenta mejores propiedades farmacocinéticas y de tolerabilidad.

Los derivados semisintéticos de la neumocandina B₀, L-773560, L-731373, L-733560 y caspofungina (L-743872), son solubles en agua y presentan una actividad significativamente mayor que el compuesto del que derivan (78, 79). Estos compuestos, relativamente menos hemolíticos, son activos en la aspergilosis y la candidiasis diseminada en modelos animales. Sobre especies de *Candida*, los derivados tricatiónicos (L-731373, L-733560) son más potentes que los dicatiónicos, y éstos, a su vez, más que los monocatiónicos (63, 80).

La caspofungina, altamente soluble y bien tolerada en modelos animales, es muy activa sobre hongos de importancia clínica. Por vía oral es 300 veces menos activa que por vía parenteral. No se han encontrado diferencias entre la actividad *in vitro* de la caspofungina y la cilofungina (81-83).

Todos estos compuestos, junto con los derivados de la equinocandina B, la anidulafungina y la micafungina, poseen el mismo mecanismo de acción y constituyen una alternativa a los inhibidores de la síntesis del ergosterol. Su utilización queda limitada a la vía parenteral debido a que, a pesar de los esfuerzos por obtener derivados lipopeptídicos o formulaciones que mejoren su biodisponibilidad, la absorción oral sigue siendo baja, probablemente como consecuencia de su elevado peso molecular (4, 77).

Aculeacinas

Las aculeacinas (A, B, C, D, E, F y G) están producidas por *Aspergillus aculeatus*. La aculeacina A (Fig. 9) fue identificada como producto principal (90%) y la aculeacina D como el de mayor actividad. Con la excepción de la aculeacina E, todas ellas tienen buena actividad *in vitro* sobre *C. albicans* y *S. cerevisiae*, pero sólo reducen el crecimiento en algunos hongos filamentosos (43, 84, 85).

Mulundocandinas

Producidas por *Aspergillus sydowii* var. *mulundenis*, su estructura difiere de la de las equinocandinas en la sustitución de uno de los residuos de treonina por serina y de la cadena lateral lineol por 12-metilmiristol. La mulundocandina y sus compuestos relacionados, desoximulundocandinas, son activos sobre *C. albicans* y *Aspergillus niger* (86-88).

Grupo WF 11899

Este grupo incluye lipopeptidos solubles en agua producidos por *C. empetri* con actividad *in vivo* sobre *Candida*, más potentes que la cilofungina y el fluconazol en modelos animales. Sin embargo, *in vitro* producen hemólisis a concentraciones ≥ 62 mg/l (89).

Equinocandinas comercializadas o en desarrollo

Las equinocandinas que se encuentran ya comercializadas o en desarrollo son la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. Las dos primeras están ya comercializadas (la caspofungina en Estados Unidos y Europa, y la micafungina en Estados Unidos y Japón), mientras que la ani-

dulafungina se encuentra todavía en desarrollo. Todas ellas son hexapéptidos cíclicos anfifílicos que poseen un átomo de nitrógeno unido a una cadena lateral de carácter lipídico y cuyo peso molecular aproximado es de 1200. Poseen una composición de aminoácidos poco común, ya que la treonina del núcleo peptídico se complementa con dihidroxiornitina, 4-hidroxiprolina, dihidroxihomotirosina y 3-hidroxi-4-metilprolina. La cadena lateral está formada por un ácido graso en el caso de la caspofungina, un complejo aromático (3,5-difenil isoxazol) en la micafungina y alcoxitrifetil en la anidulafungina. Esta cadena se intercala en la bicapa de fosfolípidos de la membrana celular. La caspofungina acetato es soluble en agua y en etanol, y la micafungina sódica es soluble en agua, mientras que la anidulafungina es insoluble.

Las formulaciones de equinocandinas existentes hasta el momento son sólo para administración parenteral. La caspofungina se presenta como un polvo blanco liofilizado, que incluye como excipientes sacarosa, manitol, ácido acético e hidróxido sódico (31). Antes de su utilización se debe reconstituir y diluir, pudiendo conservarse refrigerada durante 24 horas. Tiene un pH de 6,6, que es incompatible con dextrosa. Se suele administrar en perfusión intravenosa lenta durante una hora. La micafungina se formula como un polvo preparado para su reconstitución e incluye como excipientes lactosa, ácido cítrico e hidróxido sódico. Esta solución posee un pH de 5-6 y es estable a temperatura ambiente durante 48 horas, si se protege de la luz. La anidulafungina también se presenta como un polvo liofilizado para infusión.

Farmacocinética

Las equinocandinas presentan características farmacocinéticas comunes (Tabla 2). Hasta el momento, su biodisponibilidad por vía oral es baja. Todas poseen una farmacocinética lineal. Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas por la caspofungina (70 mg) y la micafungina (75 mg) son similares y considerablemente más altas que las de la anidulafungina (31). La semivida plasmática β también es similar en la caspofungina y la micafungina, con escasas variaciones individuales. Esta semivida está determinada principalmente por el proceso de redistribución. El volumen de distribución de la anidulafungina es mucho mayor, así como su aclaramiento. Tras la administración de la dosis de choque se alcanza la fase estacionaria con una única dosis en el caso de la anidulafungina, a los cuatro días con la micafungina y a las dos semanas con la caspofungina. El área bajo la curva (AUC) en la fase estacionaria para la caspofungina y la micafungina es similar, mientras que para la anidulafungina es mucho menor, tras la administración de dosis equivalentes.

Una de las características que diferencia a las equinocandinas es su unión a las proteínas. Un grado de unión elevado puede limitar la cantidad de fármaco activo. La micafungina se une en alta proporción a la albúmina (99,8%), pero sólo una pequeña cantidad lo hace de forma covalente y la relevancia de este hecho no está todavía clara.

Las equinocandinas se eliminan principalmente en el hígado por hidrólisis y N-acetilación. Tras la fase inicial de distribución, la extracción hepática es lenta para la caspo-

Tabla 2. Variables farmacocinéticas de las equinocandinas.

Variable	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
C_{max} a 70-75 mg/día (mg/l) ^a	12,1 (11,1-13,2)	10,9 (1,5)	3,44
AUC ₀₋₂₄ (ss) $\mu\text{g h}^{-1} \text{ml}^{-1}$	100,5 (87,9-114,8)	111,3 (14,1)	44,4
β $t_{1/2}$ (h)	16,6 (1,1)	11-17	18,1
Aclaramiento (ml/min)	10-12,5	≈10,5	12,5-19,2
Volumen de distribución (l/kg)	*	0,26	0,57
$t_{1/2}$ en insuficiencia hepática (h)	ND (prolongada)	14,4 (0,8)	34-42
$t_{1/2}$ en insuficiencia renal grave (h) ^b	ND	14,2 (1,5)	33-42
Unión a proteínas	96%	99,8%	84%
Concentración en orina (% del plasma)	1-4%	0,7%	<0,1%
Concentración en LCR (% del plasma)	Baja (?)	Baja (?)	<0,1%

Datos expresados como media (DE), mediana (IQR), intervalo o porcentaje. Datos obtenidos de diferentes fuentes y ensayos, y por lo tanto no siempre directamente comparables.

ss: estado estacionario; ND: no disponible; C_{max} : concentración plasmática máxima; AUC: área bajo la curva; $t_{1/2}$: semivida biológica; LCR: líquido cefalorraquídeo.

^aAnidulafungina administrada en dosis de 75 mg/día tras dosis de choque de 150 mg; caspofungina administrada en dosis de 70 mg/día.

^bProbablemente similar a voluntarios sanos (31).

*Datos no disponibles debido a la compleja captación por los tejidos, todavía en investigación.

fungina y la micafungina, por lo que su vida media es larga. La micafungina se une a las células sanguíneas y presenta dos metabolitos activos, que se excretan lentamente por vía biliar. Los estudios realizados mediante marcaje radiactivo muestran que la mayor parte del fármaco residual y sus metabolitos se acumulan en el hígado, el córtex renal y la piel (31).

Ninguno de estos compuestos puede ser eliminado mediante diálisis, por lo que no se requiere ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal. En estos pacientes se produce un ligero incremento de las concentraciones de caspofungina, no relacionado con la excreción renal ni con la unión a las proteínas plasmáticas (31). Se recomienda la reducción de la dosis diaria en los pacientes con insuficiencia hepática (90), aunque esta recomendación no está respaldada por datos clínicos.

A pesar de que se han realizado estudios en humanos, no se ha podido establecer la dosis máxima para la anidulafungina ni para la micafungina. Con la caspofungina, en los estudios animales se ha observado necrosis hepática y elevación de las transaminasas con dosis de 5 y 8 mg/kg al día (31).

En el caso de la caspofungina, a pesar de que no hay experiencia, los datos sugieren que las dosis necesarias en niños podrían ser más elevadas que las requeridas en adultos (31, 91). La micafungina se ha utilizado en niños, pero no en neonatos prematuros, y no se han observado diferencias farmacocinéticas con los adultos (92). En los ancianos, la eliminación de la caspofungina es ligeramente más lenta, pero no se requiere modificar las dosis. No se han descrito diferencias en función de la raza, ni para la caspofungina ni para la micafungina.

Interacciones

Las equinocandinas son escasamente metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 y nada por la glucoproteína P intestinal, por lo que se han descrito menos interacciones con estos compuestos que con los azoles. En el caso de la caspofungina, los inductores del metabolismo hepático muy potentes, como el efavirenz, la fenitoína, la nevirapina, el nelfinavir, la carbamacepina y la dexametasona, producen ligeros incrementos en su aclaramiento, por lo que se recomienda incrementar la dosis diaria de 70 mg. También se ha descrito una interacción con la rifampicina, probablemente como consecuencia de la excreción biliar. En la administración con tacrolimús se recomienda la monitorización de éste, ya que la caspofungina reduce (20%) sus concentraciones plasmáticas (31). La caspofungina interacciona con la ciclosporina, observándose un aumento

de las concentraciones plasmáticas de caspofungina (elevación del 35% del AUC). El mecanismo de esta interacción no se conoce, pero los estudios en ratas sugieren que la ciclosporina limita la extracción hepática de la caspofungina. En ensayos con voluntarios, esta interacción se traduce en alteraciones de la función hepática, pero se desconoce su importancia clínica. No se han observado interacciones con otros antifúngicos, como el itraconazol, la amfotericina B o el micofenolato (31, 36).

No se han descrito interacciones de la micafungina y otros compuestos que se unen en elevada proporción a las proteínas plasmáticas, incluyendo la warfarina, el diazepam, el ácido acetilsalicílico y el metotrexato. La micafungina sólo modifica la concentración de bilirrubina libre a concentraciones entre 3 y 30 veces la plasmática. En los estudios realizados en voluntarios no se han observado efectos con la administración simultánea de micafungina y ciclosporina o tacrolimús (93).

La administración de anidulafungina con ciclosporina produce ligeros aumentos de la anidulafungina. El mecanismo de esta interacción no está claro, ya que no se han observado efectos de la anidulafungina sobre el metabolismo de la ciclosporina en los microsomas (31).

Espectro de actividad antifúngica

El espectro de la actividad antifúngica de las equinocandinas se restringe, con algunas excepciones, a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Los tres compuestos son fungicidas *in vitro* e *in vivo* sobre la mayoría de los aislamientos de *Candida* spp. y fungistáticos sobre *Aspergillus* spp. Las resistencias cruzadas con los polienos y los azoles no se han descrito y son poco probables, debido al mecanismo de acción de las equinocandinas (31).

Efectos adversos y efectos tóxicos

Un efecto biológico frecuente de los compuestos polipeptídicos es la liberación de histamina. En los animales tratados con dosis moderadas y altas de equinocandinas, administradas en *bolus* intravenoso, se han observado algunos signos evidentes de liberación de histamina. Con la caspofungina no se observaron estos efectos a las dosis de 2 mg/kg en ratas y 8 mg/kg en monos, y con la micafungina a una dosis de 10 mg/kg en ratas (31). Sin embargo, la duración de la perfusión, principal factor determinante de este efecto, no fue estándar en los diferentes laboratorios. Las reacciones similares a las causadas por la liberación de histamina, aunque no necesariamente producidas por ésta,

no han sido frecuentes en los pacientes que han recibido caspofungina o micafungina, pero pueden aparecer con la anidulafungina si se administra demasiado rápido.

En los pacientes tratados con caspofungina se ha observado irritación local en el sitio de infusión; sin embargo, estos efectos no se han observado con la micafungina.

La administración de equinocandinas produce toxicidad hepática con manifestaciones variables. En el caso de la micafungina, las pruebas de función hepática muestran alteraciones, aunque con menor frecuencia que con la caspofungina, y en muchos casos no se ha encontrado una relación clara con el tratamiento (31, 94, 95).

Aunque las equinocandinas producen hemólisis, tanto *in vitro* como en animales, en los ensayos clínicos raramente se ha observado anemia hemolítica clínicamente significativa. La aparición de fiebre tras el tratamiento con equinocandinas es un efecto variable según el compuesto que se considere, desde el 1% con la micafungina hasta el 35% con la caspofungina. La aparición de eritema es infrecuente (<5%) con los tres compuestos; sin embargo, la cefalea es un efecto secundario habitual con todos ellos (31, 96-99).

Por lo tanto, las equinocandinas presentan un perfil de toxicidad bajo y mucho mejor que el de la amfotericina B (incluidas las formulaciones lipídicas). Con respecto a la función hepática y el uso concomitante de ciclosporina, la caspofungina podría tener una ventana terapéutica más estrecha que la micafungina y probablemente también que la anidulafungina. La aparición de efectos adversos relacionados con la dosis no es probable, debido a que la farmacocinética en los distintos grupos de población es predecible.

CASPOFUNGINA

Estructura química

La caspofungina, identificada inicialmente como L-743872 y MK-0991 por los Laboratorios de Investigación Merck Sharp & Dohme en España, es un derivado semisintético de la neumocandina B₀, un producto de fermentación fúngica de *G. lozoyensis*. Este hongo es un hifomiceto dematiáceo, aislado en las riberas del río Lozoya, en el norte de Madrid. La sal de la caspofungina acetato es un polvo blanco, soluble en agua y con peso molecular de 1213,42 Da. Se comercializa como polvo liofilizado que debe ser reconstituido y diluido previamente a su administración intravenosa. A pesar de los esfuerzos realizados, no se dispone de una forma de administración oral debido a que su elevado peso molecular y su bajo coeficiente de reparto (log P) condicionan una baja biodisponibilidad por esta vía.

Mecanismo de acción

Al igual que el resto de los componentes del grupo de las equinocandinas, la caspofungina actúa impidiendo la síntesis del β -(1,3)-D-glucano mediante inhibición no competitiva de la β -(1,3)-D-glucano sintasa. Esta inhibición produce un doble efecto, fungistático y fungicida. El efecto fungistático es el resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular, reduciendo el crecimiento fúngico, mientras que el efecto fungicida se debe a los cambios en la integridad de la pared que le hacen perder su resistencia mecánica, siendo entonces más sensible a los cambios de presión osmótica, lo que conduce a la destrucción celular (100).

Espectro de actividad

El espectro de actividad teórico de la caspofungina lo constituirían todos aquellos hongos que posean β -(1,3)-D-glucano. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* se han realizado siguiendo las normas de los métodos de referencia M27-A2 y M38-A del NCCLS (ahora CLSI) (101, 102). Sin embargo, este método no ha sido estandarizado para las equinocandinas, no están definidos los puntos de corte para las CMI y se desconoce la correlación de los resultados *in vitro* y la eficacia clínica. Además, el método de referencia M38-A no parece ser muy adecuado para el estudio de la sensibilidad de los hongos filamentosos a la caspofungina, ya que, a diferencia de otros compuestos, actúa en las zonas de crecimiento de las hifas. Este efecto es difícil de visualizar y por lo tanto de cuantificar.

Así pues, dado que no existe un método de referencia estándar para valorar las CMI de la caspofungina sobre levaduras y hongos filamentosos, conviene ser cauto a la hora de extrapolar los resultados obtenidos *in vitro* a la actividad *in vivo*. Con esta limitación, la caspofungina parece ser activa sobre *Aspergillus* spp. y sobre otros hongos filamentosos como *Alternaria* spp., *Exophiala jeanselmei*, *Curvularia lunata*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Paecilomyces variotii* y *Scedosporium apiospermum*. Además, parece tener una potente actividad *in vitro* e *in vivo* sobre *Candida* spp., incluidas *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. dublinensis*. También es activa sobre algunos hongos dimórficos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* o *Blastomyces dermatitidis*. Por el contrario, no presenta actividad *in vitro* sobre *C. neoformans*, *Trichosporon beigeli*, hongos dematiáceos, *Rhizopus* spp. ni *Fusarium* spp. (103). La falta de actividad sobre *C. neoformans*, a pesar de que posee la enzima β -(1,3)-D-glucano sintasa, podría deberse a la pequeña cantidad de β -(1,3)-D-glucano que posee este hongo, a la

dificultad para acceder a la diana debido a la cápsula polisacáridica que rodea la pared celular y a la escasa inhibición de la β -(1,3)-D-glucano sintasa (100).

Farmacocinética

Distribución, metabolismo y excreción

El proceso metabólico de la caspofungina se ha estudiado en ratas, monos y humanos. Tras su administración, la caspofungina se une en gran proporción a la albúmina plasmática (97%) y escasamente a los eritrocitos. El mecanismo fundamental de aclaramiento del plasma es por distribución, no observándose apenas excreción ni biotransformación en la primeras 24 a 30 horas. La distribución desde el plasma al hígado y otros tejidos se produce por transporte activo, mediante un transportador todavía en estudio (3, 104).

El metabolismo gradual de la caspofungina se produce como resultado de la hidrólisis de péptidos, la N-acetilación y la degradación química espontánea por apertura del anillo peptídico. Un hecho destacable es que la caspofungina y sus metabolitos no son sustratos, ni tampoco inhibidores, del citocromo P450 ni de la glucoproteína P. Algunos metabolitos activos formados durante los procesos de degradación química se unen de forma covalente a las proteínas plasmáticas, pero se desconoce su significación clínica. Los metabolitos inactivos de la caspofungina se excretan en igual proporción en orina y heces. La excreción inicial de la caspofungina y sus metabolitos es inicialmente baja, con picos de excreción a los 6 a 7 días tras su administración. La recuperación del compuesto al mes de su administración es del 80%. La recuperación renal de compuesto activo es mínima (0,4 a 1,5 mg/l) con dosis diarias de 70 mg, lo que representa aproximadamente el 1% a 2% del fármaco total (3, 104).

Penetración en los tejidos

La mayoría de los datos disponibles sobre penetración en los tejidos se han obtenido de modelos animales murinos con caspofungina marcada (^3H). Las concentraciones más altas tras la administración intraperitoneal se obtuvieron en el hígado, seguido del riñón, el intestino grueso, el intestino delgado, el pulmón y el bazo; en el corazón, el músculo y el tejido cerebral se encontraron concentraciones más bajas. Existen dificultades importantes en la interpretación de estos datos, dado el grado de unión de la caspofungina a los tejidos y el nivel de flujo celular. Los modelos animales de candidiasis diseminada, tanto murinos como en conejos, demostraron esterilización o reducción

en el número de colonias en el tejido cerebral infectado (3, 105, 106). En los casos probados o sospechosos de aspergilosis en el sistema nervioso central se obtuvo una respuesta favorable al tratamiento con caspofungina, lo cual evidencia su penetración en el sistema nervioso central. De manera análoga, los estudios realizados en conejos demuestran la acumulación de las equinocandinas en el tejido vítreo en los casos de endoftalmitis por *Candida* (3, 107, 108).

Aunque se ha estandarizado la determinación de las concentraciones plasmáticas de caspofungina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), este ensayo no está disponible en la práctica clínica. En general, las concentraciones alcanzadas en plasma no han servido para predecir la respuesta clínica ni microbiológica, por lo que no se recomienda su monitorización (3, 108).

Farmacocinética en voluntarios sanos

Tras la administración de una dosis única en perfusión durante una hora, la concentración plasmática de caspofungina sigue un modelo tricompartmental. La distribución desde el plasma hacia el líquido intersticial coincide con una fase α relativamente corta (semivida de 60 a 90 minutos postinfusión). Una fase β más larga (semivida de 9 a 10 horas) explica la mayor parte del aclaramiento plasmático y más probablemente refleja la captación de la caspofungina por los tejidos celulares. Una fase γ (semivida de 40 a 50 horas) aparece tras la administración de dosis altas. La fase β relativamente larga permite la administración de caspofungina en dosis únicas diarias (3, 109).

A pesar de que la cinética en voluntarios sanos sigue un modelo logarítmico lineal con la administración de dosis únicas, la acumulación plasmática tras dosis múltiples produce una cinética no lineal que se aprecia en las concentraciones plasmáticas, y en menor grado en el AUC. La acumulación continúa durante las primeras semanas, alcanzándose el estado estacionario, en los individuos que reciben dosis de 70 mg, al cabo de tres semanas de tratamiento. No se ha observado acumulación aparente tras tratamientos prolongados (más de 28 días).

Los programas de desarrollo de la caspofungina se han centrado en alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a 1 mg/l, concentración que está por encima de la CMI de la mayoría de las especies de *Candida* y *Aspergillus* de importancia clínica. Los estudios iniciales en individuos sanos confirman que la administración de una dosis de choque de 70 mg, seguida de dosis de 50 mg/día, proporciona concentraciones plasmáticas por encima de 1 mg/l durante todo el intervalo posológico (3, 109).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de la caspofungina en hombres, mujeres, mayores de 65 años y adultos con diferentes grados de insuficiencia hepática o renal. En general, se han observado modestas elevaciones de las concentraciones plasmáticas, aunque clínicamente relevantes, en mujeres, ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática leve. La administración de dosis de mantenimiento de 35 mg/día en los pacientes con insuficiencia hepática moderada proporciona concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas en pacientes con función hepática normal que reciben dosis de mantenimiento de 50 mg/día. No se dispone de datos en el caso de la insuficiencia hepática grave.

En general, existe una mayor variabilidad en los parámetros farmacocinéticos observados en los pacientes incluidos en ensayos clínicos que en voluntarios sanos. El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos sugiere que no existen diferencias significativas entre las diferentes razas y pesos corporales (3, 109).

Los resultados preliminares de los estudios farmacocinéticos realizados en población pediátrica demuestran que la caspofungina es bien tolerada en los niños de edades comprendidas entre 2 y 18 años. Aunque no se ha establecido la dosis adecuada para este grupo, parece que su cálculo se debe realizar en función de la superficie corporal más que del peso.

En los mayores de 65 años, los estudios preliminares sugieren que no se requiere ajuste de la dosis, y tampoco se han observado efectos adversos graves que hayan obligado a suspender el tratamiento (3).

Interacciones con fármacos

Los resultados de las pruebas *in vitro* y los estudios clínicos de interacciones farmacológicas indican que, en el caso de la caspofungina, no son probables las interacciones basadas en la alteración del metabolismo mediado por el citocromo P450. Se han realizado estudios de interacción entre la caspofungina y otros fármacos, muchos de los cuales se administran con frecuencia en pacientes con infecciones fúngicas: itraconazol, amfotericina B, micofenolato, nelfinavir, ciclosporina A, tacrolimús y rifampicina. Algunos de estos compuestos son inductores o inhibidores del sistema citocromo P450, por lo que los estudios se diseñaron para confirmar los resultados *in vitro* que indican la baja probabilidad de interacción en este lugar. El resultado del análisis farmacocinético poblacional realizado sobre pacientes incluidos en ensayos clínicos (3, 109) aporta datos adicionales sobre posibles interacciones farmacológicas que se resumen a continuación.

Itraconazol, amfotericina B, micofenolato y nelfinavir

Los resultados de los estudios confirman que ninguno de estos fármacos modifica los parámetros farmacocinéticos de la caspofungina. De forma análoga, la caspofungina no modifica la farmacocinética del itraconazol, la amfotericina B ni el ácido micofenólico (metabolito activo del micofenolato). No se obtuvieron datos para el nelfinavir durante su estudio (3).

Ciclosporina A

La interacción de la caspofungina y la ciclosporina A se ha evaluado en dos estudios independientes realizados en adultos sanos. En ambos se ha observado que la ciclosporina produce un incremento en el AUC de la caspofungina del orden de un 35%. Se ha postulado que la ciclosporina produce este efecto mediante la inhibición de la captación de la caspofungina por los hepatocitos. Sin embargo, la caspofungina no produce efectos sobre las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A. En individuos sanos se ha observado también una elevación transitoria de las concentraciones de transaminasas (ALT y en menor grado AST). El mecanismo por el cual se produce esta elevación no se conoce, pero parece ser el resultado de una interacción farmacológica. No se recomienda la administración concomitante de estos dos compuestos hasta que se haya estudiado suficientemente el empleo de dosis múltiples en pacientes, a menos que los beneficios superen a los riesgos (3).

Tacrolimús

Los efectos observados tras el uso simultáneo de caspofungina y tacrolimús son similares a los hallados con la administración de ciclosporina A. Aunque no se observaron variaciones en las concentraciones plasmáticas de la caspofungina, el AUC del tacrolimús disminuyó en un 20% en los pacientes a los que se administró simultáneamente caspofungina en comparación con aquellos que no la recibieron. Esto hace que sea necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de tacrolimús. No se han detectado elevaciones de las transaminasas en individuos sanos, ni tampoco en el estudio no comparativo de pacientes con aspergilosis (3).

Rifampicina

El efecto de la rifampicina sobre la farmacocinética de la caspofungina se ha evaluado en dos estudios. Las concentraciones de caspofungina disminuyeron un 30% cuan-

do se administró simultáneamente rifampicina durante 14 días, y previa administración de la rifampicina sola, también durante 14 días. Por eso se recomienda modificar la dosis de caspofungina durante los tratamientos simultáneos (3). Es probable que la rifampicina ejerza su acción sobre los transportadores implicados en la captación de caspofungina.

Otros inductores del aclaramiento de fármacos

La revisión de los parámetros farmacocinéticos en pacientes sugiere que la administración simultánea de inductores del metabolismo podría reducir las concentraciones plasmáticas de caspofungina. De forma específica, en pacientes con candidiasis mucosa (esofágica u orofaríngea) se han producido reducciones del AUC y de la concentración, a las 24 horas, del orden del 30% a 40%, asociados al uso concomitante de ciertos inductores como el efavirenz, la nevirapina, la dexametasona, la fenitoína y la carbamapicina (3). Estos fármacos son inductores de otros procesos de disposición, más que de las enzimas del citocromo (CYP3A4). Se ha propuesto que estos fármacos, al igual que la rifampicina, inducen el aclaramiento de caspofungina actuando sobre la captación por los transportadores.

Eficacia clínica

Hasta el momento se han demostrado la seguridad y la eficacia de la monoterapia con caspofungina en casos probados de infección por *Candida* y *Aspergillus* mediante ensayos clínicos de fases II y III, que muestran que la caspofungina es una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones por estos hongos (3).

En cuanto a la terapia combinada de caspofungina y otros antifúngicos con dianas de actuación diferentes, como la amfotericina B o los azoles, los datos disponibles proceden de ensayos *in vitro* (método del tablero de ajedrez) e *in vivo* (modelos animales). Los estudios de fase I no demuestran interacciones farmacocinéticas significativas con el uso simultáneo de caspofungina y amfotericina B o itraconazol (3). Sin embargo, se desconoce la utilidad clínica de la terapia combinada, aunque su uso se está generalizando. No se dispone de estudios prospectivos que evalúen la combinación de antifúngicos como tratamiento primario o de rescate en la aspergilosis invasora. Los resultados de que se dispone provienen de estudios retrospectivos, por lo que serán necesarios estudios prospectivos comparativos de terapia combinada antes de que se pueda recomendar su uso sistemático.

La mayoría de los estudios se centran en la utilidad de la caspofungina en el tratamiento de las infecciones por

Candida o *Aspergillus* en pacientes adultos; no existen estudios sobre su aplicación en infecciones causadas por otras levaduras u hongos filamentosos más raros. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* en modelos animales sugieren que la caspofungina carece de actividad en las infecciones por *Cryptococcus* (3, 19, 110).

Los resultados en modelos animales sugieren un posible papel para la caspofungina en el tratamiento de las infecciones por hongos dimórficos y *Pneumocystis*, pero tampoco existe experiencia clínica (3, 111-114).

Un aspecto interesante que se está estudiando es el uso de caspofungina para el tratamiento empírico o profiláctico en pacientes con fiebre persistente y neutropenia, así como en poblaciones especiales de alto riesgo, como los pacientes receptores de trasplantes (3, 115-118).

Seguridad clínica y tolerabilidad

La caspofungina ha demostrado un excelente perfil de seguridad en los estudios realizados hasta el momento. Entre los efectos adversos descritos con más frecuencia en los pacientes se incluyen fiebre, flebitis/tromboflebitis y cefalea (3, 119). El estudio de fase III en candidiasis esofágica demuestra que el perfil de seguridad de la caspofungina es similar al del fluconazol. La incidencia de efectos adversos en el estudio de candidiasis invasora, incluyendo los relacionados con la perfusión, como fiebre y escalofríos, fue significativamente más baja en los pacientes tratados con caspofungina que en los tratados con amfotericina B (3, 94). La mayoría de los efectos adversos fueron moderados y muy pocos obligaron a suspender el tratamiento. Se han descrito efectos graves en cuatro pacientes, que presentaron infiltrados pulmonares, hipercalcemia, trombosis venosa y anafilaxia, respectivamente. En ocasiones, como consecuencia de la estructura lipopeptídica, se han descrito efectos relacionados con la liberación de histamina, incluyendo eritema, rubor facial, prurito y sensación de oleada de calor (3, 96, 98, 99).

Los efectos adversos bioquímicos más frecuentes incluyen elevación de las transaminasas (AST o ALT) o de la fosfatasa alcalina y descenso del potasio sérico. En los estudios de fase III de candidiasis esofágica, la incidencia de estos efectos en los pacientes tratados con caspofungina fue comparable a la observada en los tratados con fluconazol (3, 98, 119). En el estudio de candidiasis invasora, la incidencia de hipopotasemia fue significativamente menor en los pacientes tratados con caspofungina que en los tratados con amfotericina B. Destaca el hecho de que la incidencia de nefrotoxicidad en los pacientes que recibieron caspo-

fungina fue comparable a la de los pacientes tratados con fluconazol, y significativamente menor que la de aquéllos tratados con amfotericina B. De hecho, sólo se han descrito seis casos de elevación de la creatinina sérica en estos estudios (3, 94, 98).

La elevación reversible de las transaminasas, dos o tres veces por encima de los valores normales, se ha observado en cinco de los 12 individuos sanos incluidos en un estudio en el cual se administraron simultáneamente caspofungina y ciclosporina A. Esta elevación fue más pronunciada en el caso de la ALAT, al cabo de uno a dos días de tratamiento concomitante. La etiología de este efecto no está clara, pero no se recomienda el uso simultáneo de caspofungina y ciclosporina A, a menos que los beneficios superen a los riesgos (3).

Se han descrito casos raros de anafilaxia, incluyendo broncoespasmo, disfunción hepática clínicamente significativa, hipercalcemia y edema periférico (3).

Indicaciones y posología

En la actualidad, el uso de la caspofungina acetato por vía parenteral, en dosis únicas diarias, está aprobado para las siguientes indicaciones:

- Candidemia e infecciones por *Candida*: peritonitis, abscesos intraabdominales e infecciones del espacio pleural.
- Candidiasis esofágica.
- Aspergilosis invasora en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con otros antifúngicos.

La dosis diaria estándar para estas indicaciones es de 50 mg. En los casos de infecciones invasoras (candidemia, peritonitis por *Candida*, absceso intraabdominal por *Candida*, infecciones del espacio pleural por *Candida* y aspergilosis invasora) se debe administrar una dosis de choque inicial de 70 mg para asegurar la consecución de concentraciones plasmáticas adecuadas desde el inicio del tratamiento. El fármaco, disponible en viales de 50 y 70 mg, debe ser reconstituido con un diluyente que no contenga dextrosa y disuelto en solución salina para su administración en perfusión intravenosa lenta durante una hora. No se recomienda su administración en *bolus* para evitar el riesgo de liberación de histamina. Tampoco se recomienda el uso en menores de 18 años (3).

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad, el sexo, la raza ni el peso, y tampoco es necesario en caso de insuficiencia renal. La caspofungina se puede administrar a pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal sin que sea preciso modificar la dosis, ya que el compuesto no es dializable. El uso en pacientes en hemofiltración venosa conti-

nua o hemodiálisis continua no se ha evaluado convenientemente. No es necesario el ajuste de dosis en los casos leves de insuficiencia hepática, pero sí en los moderados, en los que se debe reducir a 35 mg/día, manteniendo la misma dosis de choque. No hay experiencia en casos graves de insuficiencia hepática.

La caspofungina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. No se recomienda el uso concomitante con ciclosporina por la posible elevación de las transaminasas hepáticas.

La administración simultánea de caspofungina con tacrolimús no requiere ajuste de la dosis de caspofungina, pero se deben monitorizar las concentraciones de tacrolimús para ajustar su dosis. En caso de utilización simultánea de caspofungina y rifampicina, se debe aumentar la dosis a 70 mg/día, al igual que con otros inductores del metabolismo como el efavirenz, la nevirapina, la fenitoína, la dexametasona o la carbamacepina.

Se desconoce la dosis máxima tolerada de caspofungina, aunque en estudios realizados con dosis desde 35 hasta 70 mg/día no se ha observado toxicidad asociada con el aumento de la dosis. La tolerabilidad a la caspofungina en sujetos sanos sigue siendo buena tras la administración de dosis únicas de hasta 210 mg/día y de dosis múltiples de hasta 100 mg/día. La utilización de dosis mayores de 100 mg/día en pacientes con infecciones invasoras está siendo evaluada en la actualidad (3, 96, 99).

A diferencia de los antifúngicos poliénicos, sólo se ha estudiado la administración de caspofungina a intervalos de dosificación diarios, por lo que no se recomienda el uso de otras pautas hasta disponer de más información clínica y microbiológica.

La escasa biodisponibilidad oral de la caspofungina impide su utilización por esta vía. Tampoco se recomienda la administración por vía tópica ni oftálmica, ya que no se dispone de estudios clínicos. Asimismo, tampoco se ha evaluado la administración intramuscular.

Aunque no se ha estudiado la administración de caspofungina a mujeres embarazadas ni durante la lactancia, los estudios realizados en ratas muestran su acumulación en la leche materna, por lo que se desaconseja su uso en estas pacientes, a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaqué, J., Roselló, J. (Eds.). Proyecto Epine. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Epine 1990-1999. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Madrid 2001.

2. Groll, A.H., Shah, P.M., Mentzel, C. y cols. *Trends in the post mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital*. *J Infect* 1996; 23: 23-32.
3. Kartsonis, N.A., Nielsen, J., Douglas, C.M. *Caspofungin: The first in a new class of antifungal agents*. *Drug Resistance Updates* 2003; 6: 197-218.
4. Onishi, J., Meinz, M., Thompson, J. y cols. *Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 368-377.
5. Traxier, P., Gruner, J., Auden, J.A.L. *Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. Isolation, chemical and biological characterization of papulacandins A, B, C, D and E*. *J Antibiot* 1977; 30: 289-296.
6. De Lucca, A.J., Walsh, T.J. *Antifungal peptides: Novel therapeutic compounds against emerging pathogens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1-11.
7. Traxier, P., Fritz, H., Fuhrer, H. y cols. *Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity*. *J Antibiot* 1980; 33: 967-978.
8. Hector, R.F. *Compounds active against cell walls of medically important fungi*. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 1-21.
9. Yeung, C.M., Klein, L.L., Lartey, P.A. *Preparation and antifungal activity of fusacandin analogs: C-6'sidechain esters*. *Bioorg Med Chem Lett* 1996; 6: 819-822.
10. Carrillo-Muñoz, A.J., Pemán, J., Gobernado, M. *Nuevos antifúngicos. Presente y futuro*. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 181-204.
11. Cabello, M.A., Platas, G., Collado, J. y cols. *Arundifungin, a novel antifungal compound produced by fungi: Biological activity and taxonomy of the producing organisms*. *Int Microbiol* 2001; 4: 93-102.
12. Gorman, J.A., Chang, L. P., Clark, J. y cols. *Ascosteroside, a new antifungal agent from *Ascotricha amphitricha*. 1. Taxonomy, fermentation and biological activities*. *J Antibiot (Tokyo)* 1996; 49: 547-552.
13. Leet, J.E., Huang, S., Kiohr, S.E. y cols. *Ascosteroside, a new antifungal agent from *Ascotricha amphitricha*. 2. Isolation and structure elucidation*. *J Antibiot (Tokyo)* 1996; 49: 553-559.
14. Kumeda, Y., Asao, T., Iida, A. y cols. *Effects of ergokonin A produced by *Trichoderma viridae* on the growth and morphological development of fungi*. *J Antibacteriol Antifungal Agents Jpn* 1994; 22: 663-670.
15. Liesch, J.M., Meinz, M., Onishi, G.J. y cols. 27 January 1998; U.S. Patent 5,712,109.
16. Cassone, A., Mason, R.E., Kerridge, D. *Lysis of growing yeast-form cells of *Candida albicans* by echinocandin: A cytological study*. *Sabouraudia* 1981, 19: 97-110.
17. Kurtz, M.B., Douglas, C., Marrinan, J. y cols. *Increased antifungal activity of L-733,560, a water-soluble, semisynthetic pneumocandin, is due to enhanced inhibition of cell wall synthesis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2750-2757.
18. Ernst, E.J., Klepser, M.E., Ernst, M.E., Messer, S.A., Pfaller, M.A. *In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 (L-743,872) determined by time-kill methods*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 75-80.
19. Bartizal, K., Gill, C.J., Abruzzo, K. y cols. *In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872)*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2326-2332.
20. Espinel-Ingroff, A. *Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY 303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeast*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2950-2956.
21. Kurtz, M.B., Heath, I.B., Marrinan, J., Dreikorn, S., Onishi, J., Douglas, C. *Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)- β -D-glucan synthase*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1480-1489.
22. Bowman, J.C., Hicks, P.S., Kurtz, M.B. y cols. *The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3001-3012.
23. Munro, C.A., Gow, N.A. *Chitin synthesis in human pathogenic fungi*. *Med Micol* 2001; 39 (Suppl. 1): 41-43.
24. Douglas, C.M., Marrinan, J.A., Li, W., Kurtz, M.B. *A *Saccharomyces cerevisiae* mutant with echinocandin resistant 1,3- β -D-glucan synthase activity*. *J Bacteriol* 1994; 176: 5686-5696.
25. Kondoh, O., Takasuka, T., Arisawa, M., Aoki, Y., Watanabe, T. *Differential sensitivity between *Fks1p* and *Fks2p* against a novel β -1,3-glucan synthase inhibitor, aerothricin 1*. *J Biol Chem* 2002; 277: 41744-41749.
26. Liu, J., Balasubramanian, M.K. *1,3- β -glucan synthase: A useful target for antifungal drugs*. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2003; 1: 159-169.
27. Thompson, J.R., Douglas, C.M., Li, W. y cols. *A glucan synthase FKS1 homolog in *Cryptococcus neoformans* is single copy and encodes an essential function*. *J Bacteriol* 1999; 181: 444-453.
28. Douglas, C.M. *Fungal beta-(1,3)-D-glucan synthesis*. *Med Micol* 2001; 29 (Suppl. 1): 55-56.
29. Campbell, J.A., Davies, G.J., Bulone, V., Henrissat, B. *A classification of nucleotide-diphospho-sugar glycosyltransferases based on amino acid sequence similarities*. *Biochem J* 1997; 326 (Pt. 3): 929-939.
30. Radding, J.A., Heidler, S.A., Turner, W.W. *Photoaffinity analog of the semisynthetic echinocandin LY303366. Identification of echinocandin targets in *Candida albicans**. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1187-1194.
31. Denning, D.W. *Echinocandin antifungal drugs*. *Lancet* 2003; 362: 1142-1151.
32. Kurtz, M.B., Rex, J.H. *Glucan synthase inhibitors as antifungal agents*. *Adv Protein Chem* 2001; 56: 423-475.
33. Popolo, L., Gualtieri, T., Ragni, E. *The yeast cell-wall salvage pathway*. *Med Micol* 2001; 39 (Suppl. 1): 111-121.
34. Oshero, N., May, G.S., Albert, N.D., Kontoyiannis, D.P. *Overexpression of *Sbe 2p*, a Golgi protein, results in resistance to caspofungin in *Saccharomyces cerevisiae**. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2462-2469.
35. Franzot, S.P., Casadevall, A. *Pneumocandin L-743,872 enhances the activities of amphotericin B and fluconazole against *Cryptococcus neoformans* in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 331-336.
36. Del Poeta, M., Cruz, M.C., Cárdenas, M.E., Perfect, J.R., Heitman, J. *Synergistic antifungal activities of baflomycin A(1), fluconazole and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK-506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans**. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 739-746.
37. Turner, W.W., Current, W.L. *Echinocandin antifungal agents*. En: Strohl, W.R. (Ed.). *Biotechnology of antibiotic*, 2nd ed. Marcel Dekker, Inc., New York 1997; 315-334.
38. Georgopapadakou, N.H., Walsh, T.J. *Antifungal agents: Chemotherapeutic targets and immunologic strategies*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 279-291.
39. Kurtz, M.B., Douglas, C.M. *Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase*. *J Med Vet Micol* 1997; 35: 79-86.
40. Keller-Jusien, C., Huhn, M., Loosli, H.R., Petcher, T.P., Weber, H.P., Von Varthurg, A. *Struktur des cyclopeptid antibiotikums SL-7810 (= echinocandin B)*. *Tetrahedron Lett* 1976; 46: 4147-4150.

41. Nyfeler, R., Keller, S.W. *Metabolites of microorganisms. 143. Echinocandin B, a novel polypeptide antibiotic from Aspergillus nidulans var. echinulatus: Isolation and structural components.* Helv Chim Acta 1997; 57: 2459-2477.
42. Beaulieu, A., Tang, D.J., Zeckner, D.J., Parr, T.R. *Correlation of cilofungin in vivo efficacy with its activity against Aspergillus fumigatus (1,3)- β -D glucan synthase.* Fems Microbiol Lett 1993; 108: 133-138.
43. Mizoguchi, J., Saito, T., Mizuno, K., Hayano, K. *On the mode of action of new antifungal antibiotic, aculeacin A: Inhibition of cell wall synthesis in Saccharomyces cerevisiae.* J Antibiot 1997; 30: 308-313.
44. Pérez, P., Varona, R., García-Acha, I., Durán, A. *Effect of papulacandin B and aculeacin A on β -(1,3) glucan synthase from Geotrichum latifolium.* FEBS Lett 1981; 129: 249-252.
45. Sawistowska-Schroder, E.T., Kerridge, D., Perry, H. *Echinocandin inhibition of (1,3)- β -D glucan synthase from Candida albicans.* FEBS Lett 1984; 173: 134-138.
46. Baguley, B.C., Rommele, G., Gruner, J., Wehrli, W. *Papulacandin B: An inhibitor of glucan synthesis in yeast spheroplasts.* Eur J Biochem 1979; 97: 345-351.
47. Bartizal, K., Abruzzo, G., Trainor, C. y cols. *In vitro antifungal activities and in vivo efficacies of (1,3)- β -D-glucan synthesis inhibitors L-671,329, L-646,991, tetrahydroechinocandin B and L-687,781, a papulacandin.* Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1648-1657.
48. Gruner, J., Traxler, P. *Papulacandin, a new antibiotic, active especially against yeast.* Experientia 1997; 33: 137.
49. Balkovec, J.M., Black, R.M., Hammond, M.L. y cols. *Synthesis, stability and biological evaluation of a new echinocandin lipopeptide. Discovery of a potential clinical agent for the treatment of systemic candidiasis and Pneumocystis carinii pneumonia.* J Med Chem 1992; 35: 194-198.
50. Schmatz, D.M., Romancheck, M.A., Pittarelli, L.A., Schwartz, R.E., Fromtling, R. *Treatment of Pneumocystis carinii pneumonia with (1,3)- β -D-glucan synthesis inhibitors.* Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5950-5954.
51. Benz, F., Knuesel, F., Knesch, J. y cols. *Echinocandin B, ein neuartiges polypeptid antibiotikum aus Aspergillus nidulans var echinulatus: Isolierung und bausteine.* Helv Chim Acta 1985; 57: 2459-2477.
52. Traher, R., Keller-Jusien, C., Loosli, H.R., Huhn, M., Von Varthurg, A. *Cyclopeptide-antibiotika aus Aspergillus arten Struktur der echinocandine C und D.* Helv Chim Acta 1979; 62: 1252-1267.
53. Debono, M.B., Abbott, J., Fukuda, D. y cols. *Synthesis of new analogs of echinocandin B by enzymatic deacylation and chemical reacylation of the echinocandin B peptid: Synthesis of the antifungal agent cilofungin (LY 121019).* J Antibiotic 1989; 42: 389-397.
54. Debono, M.B., Abbott, J., Turner, J.R. y cols. *Synthesis and evaluation of LY 12019, a member of a series of semisynthetic analogue of the antifungal lipopeptide echinocandin B.* Annu Rev NY Acad Sci 1988; 544: 152-167.
55. Fromtling, R., Abruzzo, G.K. *L-671,329, a new antifungal agent. In vitro activity, toxicology and efficacy in comparison to aculeacin.* J Antibiot 1989; 42: 174-178.
56. Gordee, R.S., Zeckner, D.J., Howard, L.C., Alborn, W.E., Jr., Debono, M. *Anti-Candida activity and toxicology of LY121019, a novel polypeptide antifungal antibiotic.* Ann NY Acad Sci 1998; 544: 295-301.
57. Taft, T.S., Stark, T., Selitrennicoff, C.F. *Cilofungin (LY121019) inhibits Candida albicans (1,3)- β -D-glucan synthase activity.* Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1901-1903.
58. Denning, D.W., Stephans, D.A. *Efficacy of cilofungin alone and in combination with amphotericin B in a murine model of disseminated aspergillosis.* Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1329-1333.
59. Pfaller, M., Gordee, R., Gerarden, T., Yu, M., Wenzel, R. *Fungicidal activity of cilofungin (LY121019) alone and in combination with amphotericin B or other antifungal agents.* Eur J Clin Microb Infect Dis 1989; 8: 564-567.
60. Rouse, M.S., Tallan, B.M., Steckelberg, J.M., Henry, N.K., Wilson, W.R. *Efficacy of cilofungin therapy administered by continuous intravenous infusion for experimental disseminated candidiasis in rabbits.* Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 56-58.
61. Spitzer, E.D., Travis, S.J., Kobayashi, G.S. *Comparative in vitro activity of LY121019 and amphotericin B against isolate of Candida species.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 80-81.
62. Walsh, T.J., Lee, J.W., Kelly, P. y cols. *Antifungal effects of the nonlinear pharmacokinetics of cilofungin, a (1,3)- β -D-glucan synthetase inhibitor, during continuous and intermittent intravenous infusions in treatment of experimental disseminated candidiasis.* Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1321-1328.
63. Zambias, R.A., Hammond, M., Heck, J.V. y cols. *Preparation and structure-activity relationships of simplified analogues of the antifungal agent cilofungin: Total synthesis approach.* J Med Chem 1992; 35: 2843-2855.
64. Denning, D.W. *Echinocandins and pneumocandins – A new antifungal class with a novel mode of action.* J Antimicrob Chemother 1997; 40: 611-614.
65. Debono, M., Gordee, R.S. *Antibiotic that inhibit fungal cell wall development.* Annu Rev Microbiol 1994; 48: 471-497.
66. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Coffman, S. *In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivate LY 303366, and other antifungal agents.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 763-766.
67. Uzun, O., Kocagoz, S., Cetinkaya, Y., Arıkan, S., Unal, S. *In vitro activity of a new echinocandin, LY203366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1156-1157.
68. Pfaller, M.A., Marco, F., Mecer, S.A., Jones, R.N. *In vitro activity of two echinocandins 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.
69. Oakley, K.L., Moore, C.B., Denning, D.W. *In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY303366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against Aspergillus spp.* Antimicrob Agents Chemother 1994; 42: 2726-2730.
70. Fromtling, R.A. *Micafungin sodium (FK-463).* Drugs Today 2002; 38: 245-257.
71. Mikamo, H., Sato, Y., Tamaya, T. *In vitro antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide.* J Antimicrob Chemother 2000; 46: 485-487.
72. Ikeda, F., Wakai, Y., Matsumoto, S. y cols. *Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 614-618.
73. Ito, M., Nozu, R., Kuramochi, T. y cols. *Prophylactic effect of FK 463, a novel antifungal lipopeptide, against Pneumocystis carinii infection in mice.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2259-2262.
74. Schwartz, R.E., Sesin, D.F., Joshua, H. y cols. *Pneumocandins from Zalerion arboricola. I. Discovery and isolation.* J. Antibiot 1992; 45: 1853-1865.
75. Gordee, R.S., Zeckner, D.J., Ellis, L.F., Thakker, A.L., Howard, L.C. *In vitro and in vivo anti-Candida activity and toxicology of LY121019.* J Antibiot 1984; 37: 1054-1065.

76. Schmatz, D.M., Abruzzo, G., Powles, M.A. y cols. *Pneumocandins from Zalerion arboricola. IV. Biological evaluation of natural and semi-synthetic pneumocandins for activity against Pneumocystis carinii and Candida species.* J Antibiot 1992; 45: 1886-1891.
77. Denning, D.W. *Echinocandins: A new class of antifungal.* J Antimicrob Chemother 2002; 49: 889-891.
78. Bartizal, K., Scott, T., Abruzzo, G.K. y cols. *In vitro evaluation of the pneumocandin antifungal agent L733560, a new water-soluble hybrid L705589 and L731373.* Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1070-1076.
79. Martínez-Suárez, J.V., Rodríguez-Tudela, J.L. *In vitro activities of semi-synthetic pneumocandin L-733560 against fluconazole-resistant and susceptible Candida albicans isolates.* Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1277-1279.
80. Zambias, R.A., James, C., Abruzzo, G.K. y cols. *Lipopeptide antifungal agents: Amine conjugates of the semi-synthetic pneumocandins L-731,373 and L-733,560.* Bioorg Med Chem Lett 1997; 7: 2021-2026.
81. Del Poeta, M., Schell, W.A., Perfect, J.R. *In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinical important molds.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1835-1836.
82. Merck & Co. Press release, business wire. Data on file. Merck & Co., White House Station N.J., May 21, 1996.
83. Krishnarao, T.V., Galgiani, J.N. *Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991 and fluconazole against Candida species and Cryptococcus neoformans.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1957-1960.
84. Mizuno, K., Yagi, A., Sato, S. y cols. *Studies on aculeacin. I. Isolation and characterization of aculeacin A.* J Antibiot 1977; 30: 297-302.
85. Sato, S., Yagi, A., Asano, K., Mizuno, K., Watanabe, T. *Studies of aculeacin. II. Isolation and characterization of aculeacins B, C, D, E, F and G.* J Antibiot 1977; 30: 303-307.
86. Mukhopadhyay, T., Ganguli, B.N. *Mulundocandin, a new lipopeptide antibiotic. II. Structure elucidation.* J Antibiot 1986; 40: 281-289.
87. Roy, K., Mukhopadhyay, T., Reddy, G.C.S., Desikan, K.R., Ganguli, B.N. *Mulundocandin, a new lipopeptide antibiotic. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and characterization.* J Antibiot 1986; 40: 275-280.
88. Mukhopadhyay, T., Roy, K., Bhat, R.G. y cols. *Deoxymulundocandin - A new echinocandin type antifungal antibiotic.* J Antibiot 1992; 45: 618-623.
89. Iwamoto, T., Fuji, A., Nitta, K., Hashimoto, S., Okuhara, M., Kohsaka, M. *WF11899A, B and C novel antifungal lipopeptides. II. Biochemical properties.* J Antibiot 1994; 47: 1092-1095.
90. Stone, J.A., Holland, S.D., Wickersham, P.J. y cols. *Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 739-745.
91. Walsh, T.J., Adamson, P.C., Seibel, N.L. y cols. *Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4536-4545.
92. Seibel, N.L., Schwartz, C., Arrieta, A. y cols. *Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3317-3324.
93. Hebert, M.F., Blough, D.K., Townsend, R.W. y cols. *Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers.* J Clin Pharmacol 2005; 45: 1018-1024.
94. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C. y cols. *Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.* N Engl J Med 2002; 347: 2020-2029.
95. Ratanatharathorn, V., Flynn, P., Van Burik, J. A., McSweeney, P., Niederwieser, D., Kontoyannis, D. *Micafungin in combination with systemic antifungal agents in the treatment of refractory aspergillosis in bone marrow transplant patients.* 44th Annual American Society of Hematology Meeting, Philadelphia, PA, USA 2002; Abstr. 722.
96. Villanueva, A., Arathoon, E.G., Gottuzzo, E., Berman, R.S., DiNubile, M.J., Sable, C.A. *A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of candidal esophagitis.* Clin Infect Dis 2001; 33: 1529-1535.
97. Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M. *Comparison of the antifungal susceptibility testing subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazol and caspofungin susceptibility testing of yeast species.* J Clin Microbiol 2002; 40: 3841-3844.
98. Villanueva, A., Gotuzzo, E., Arathoon, E.G. y cols. *A randomized double blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis.* Am J Med 2002; 113: 294-299.
99. Arathoon, E.G., Gotuzzo, E., Noriega, L.M., Berman, R.S., DiNubile, M.J., Sable, C.A. *Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 451-457.
100. Letscher-Bru, V., Herbrecht, R. *Caspofungin: The first representative of a new antifungal class.* J Antimicrob Chemother 2003; 51: 513-521.
101. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved standard, 2nd ed. NCCLS document M27-A2, NCCLS, Wayne, PA 2002.
102. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard. NCCLS document M38-A, NCCLS, Wayne, PA 2002.
103. Lumberas, C., Lizosain, M., Aguado, J.M. *Antifúngicos de uso sistémico.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 366-380.
104. Balani, S.K., Xu, X., Arison, B.H. y cols. *Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine.* Drug Metab Dispos 2000; 28: 1274-1278.
105. Hajdu, R., Thompson, R., Sundelof, J.G. *Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (743,872).* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2339-2344.
106. Bowman, J.V., Abruzzo, G.K., Anderson, J.W. y cols. *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.
107. Goldblum, D., Frueh, B.E., Sarra, G.M. y cols. *Topical caspofungin for treatment of keratitis caused by Candida albicans in a rabbit model.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1359-1363.
108. Schwartz, M., Kline, W., Matuszewski, B. *Determination of a cyclic hexapeptide, a novel antifungal agent, in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection.* Anal Chim Acta 1997; 352: 299-307.
109. Stone, J.A., Holland, S.D., Wickersham, P.J. y cols. *Single- and multiple-dose pharmacokinetics in healthy men.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 739-745.
110. Abruzzo, G.K., Flattery, A.M., Gill, C.J. y cols. *Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743872): Efficacies in mouse*

- models of disseminated aspergillosis, candidiasis and cryptococcosis*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2333-2338.
111. Powles, M.A., Liberator, P., Anderson, J. y cols. *Efficacy of MK-0991 (L-743,872), a semisynthetic pneumocandin, in murine models of Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1985-1989.
112. Graybill, J.R., Najvar, L.K., Montalbo, E.M. *Treatment of histoplasmosis with MK-0991 (L-743,872)*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 151-153.
113. Kohler, S., Wheat, L.J., Connolly, P. *Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1850-1854.
114. González, G.M., Tijerina, R., Najvar, L.K. y cols. *Correlation between antifungal susceptibilities of Coccidioides immitis in vitro and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1854-1859.
115. Mattiuzzi, G.N., Riehl, T.D., Pierce, S.R. y cols. *Itraconazole versus caspofungin for prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukaemia and myelodysplastic syndromes undergoing induction chemotherapy*. Blood 2003; 100: 332a.
116. Trenchel, R., Ditschkowski, M., Elmaagacli, A. y cols. *Caspofungin after allogeneic stem cell transplantation: A single centre experience of 21 patients treated for fever of unknown origin or invasive mycosis*. Blood 2003; 100: 439b.
117. Mattiuzzi, G.N., Kantarjian, H., O'Brien, S. y cols. *Intravenous itraconazole for prophylaxis of systemic fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy*. Cancer 2004; 100: 568-573.
118. Trenchel, R., Ditschkowski, M., Elmaagacli, A.H. y cols. *Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 583-586.
119. Sable, C.A., Nguyen, B.Y.T., Chodakewitz, J., Dinubile, M. *Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections*. Transpl Infect Dis 2002; 4: 25-30.