

M. Gobernado¹
E. Cantón²

Anidulafungina

¹Servicio de Microbiología
Hospital La Fe
Valencia

²Microbiología Experimental
C.I. Hospital La Fe
Valencia

La anidulafungina es una nueva equinocandina de aprobación reciente por la Agencia Española del Medicamento. Como otras equinocandinas, inhibe de manera selectiva la síntesis del 1,3-β-D-glucano, un importante componente estructural de la pared de la célula fúngica que no está presente en la de los mamíferos, lo que evita problemas de toxicidad. La actividad antifúngica frente a la mayoría de *Candida* spp. es fungicida, incluyendo las resistentes a fluconazol, y fungistática sobre *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos. Los ensayos clínicos han demostrado buena eficacia en candidiasis orofaríngeas y esofagitis, así como en candidiasis invasoras, incluyendo candidemias, con eficacia igual o superior al fluconazol. La anidulafungina es bien tolerada y cuenta con mínimos efectos adversos. El fármaco, con una semivida muy larga, se degrada en el organismo humano lentamente por medio de peptidasas y proteasas y tiene un perfil bajo de interacciones medicamentosas al no ser sustrato, inductor o interactuar con las isoenzimas del sistema citocromo P450. Por tanto, no es necesario su ajuste de dosis en función de edad, sexo, peso corporal, estado de la enfermedad, terapia concomitante o insuficiencia renal o hepática. Al no interactuar con amfotericina B, voriconazol, ciclosporina, tacrolimus y otros fármacos, la anidulafungina puede administrarse con otros agentes antifúngicos y fármacos inmunosupresores.

La anidulafungina es generalmente bien tolerada en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea moderada, elevación transitoria de las enzimas hepáticas y cefalea. Algunos de los enfermos presentan reacciones leves pasajeras, como rubor facial, náuseas y disnea, relacionadas con la perfusión rápida endovenosa.

La actividad antifúngica de la anidulafungina, eficacia clínica, perfil de seguridad y características farmacocinéticas le hacen un fármaco útil para la terapia de la candidiasis mucosa, candidemia y candidiasis invasora, sobre todo en enfermos con diferentes grados de insuficiencia hepática y renal.

Palabras clave:
Anidulafungina, *Candida* spp. *Aspergillus* spp.

Rev Esp Quimioter 2008;21(2):99-114

Anidulafungin

Anidulafungin is a new echinocandin antifungal agent recently approved in Spain by the Spanish Drug Agency. As other echinocandins, it inhibits a selective target, 1,3-β-D-glucan synthesis, a major structural component of the fungal cell wall which is not present in mammalian cells, this avoiding toxicity problems. It has fungicidal activity against many *Candida* spp., including fluconazole-resistant, and fungistatic activity against other yeast and moulds such as *Aspergillus* spp. Clinical trials have shown non-inferiority of anidulafungin to fluconazole for invasive, including candidemia, and non-invasive *Candida* infections. It is well-tolerated, and no drug-related serious adverse events have been reported. Anidulafungin, which has a very long half life, is slowly degraded by human peptidases and proteases and has a low drug-drug interaction profile based on its lack of interaction with the cytochrome P450 system. Thus, dosing adjustments of anidulafungin based on age, gender, body weight, disease status, concomitant therapy or renal or hepatic insufficiency is not necessary. As it does not interact with amphotericin B and voriconazole, cyclosporine, tacrolimus and other drugs, it can be used in combination with other antifungal agents and co-administered with immunosuppressant drugs.

It is generally well-tolerated in clinical trials. Its most frequent adverse events are nausea, vomiting, mo-

Correspondencia:
Miguel Gobernado Serrano
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario La Fe
Av. Campanar, 21
46009 Valencia
Correo electrónico: gobernado_mig@gva.es

derate diarrhea, transient elevation of hepatic enzymes and headache. Some of the patients have mild, passing reactions such as facial blushing, nausea and dyspnea related with rapid intravenous perfusion.

Its antifungal activity, clinical efficacy, safety profile, and pharmacokinetic characteristics make it a suitable alternative antifungal compound for therapy of mucosal candidiasis, candidemia and invasive candidiasis, above all in patients with some degree of renal and hepatic insufficiency.

Key words:

Anidulafungin. *Candida* spp. *Aspergillus* spp.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología de las infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los enfermos hospitalizados. Es sabido que el número de sujetos vulnerables a las infecciones por levaduras y hongos filamentosos oportunistas ha aumentado considerablemente en los últimos años y por tanto la enfermedad fúngica invasora¹⁻⁷. Son más susceptibles de adquirir infecciones fúngicas los sujetos con el sistema inmunitario deprimido por cualquier causa —leucémicos, linfomas, tumores sólidos, sida, fármacos citostáticos, radioterapia y trasplantes de órganos (principalmente hematopoyéticos)—, los que han recibido tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro, han tenido estancias largas en las unidades de tratamientos intensivos, están en edades extremas de la vida y los sometidos a catéteres endovasculares durante tiempo prolongado o los que han sufrido cirugía mayor⁸⁻¹³. Se puede decir que es principalmente un problema de infección nosocomial^{14,15}.

Los hongos patógenos oportunistas más comunes causantes de infección son especies de *Candida* y, menos frecuentemente, *Aspergillus*. Entre las candidas, *Candida albicans* representa alrededor del 50% de las especies aisladas en los enfermos con infección fúngica sistémica, seguida de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y otras, con una mortalidad atribuible de un 30%. *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* son las especies más resistentes a los antifúngicos^{3,5,7,14,16-18}.

Entre los *Aspergillus*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus* son los más frecuentes, con una tasa de mortalidad superior a la causada por las especies de *Candida*^{1,4}.

Hasta hace pocos años disponíamos de pocos antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones fúngicas, algunos, como la amfotericina B, con problemas de toxicidad; otros, como los primitivos azoles, con problemas de resistencia y efectos adversos o interacciones medicamentosas^{19,20}.

En la década actual han surgido nuevos antifúngicos de amplio espectro, como los triazoles voriconazol y posaconazol, y la familia de las llamadas candidinas, que incluye caspofungina (neumocandina), micafungina y anidulafungina (equinocandinas), todos ellos con buena actividad frente a la mayoría de las especies de *Candida* y *Aspergillus* causantes de infecciones en humanos y apenas toxicidad y efectos adversos^{21,27}.

Equinocandinas

La equinocandina B fue inicialmente aislada en 1974 de cultivos de *Aspergillus* spp.²⁸ y de ella derivó en la década de 1980 la cilofungina y en 1990 el LY-303366 (actualmente anidulafungina), de *Aspergillus nidulans*²⁹, estas dos últimas desarrolladas en su fase inicial por el laboratorio Lilly. A finales de 1980 el laboratorio Merck dio a conocer la neumocandina caspofungina (MK-0991), extraída de caldos de cultivo de *Zalerion arboricola* (ahora *Glarea lozoyensis*), y en 1990 se informó de otra equinocandina, la micafungina (FK463)³⁰⁻³².

Esta familia de antifúngicos está formada por compuestos cíclicos macrolipopeptídicos con la cadena lateral acil-lipídica unida al N, sujeta a distintos patrones de hidroxilación (caspofungina, un ácido graso; micafungina, un complejo aromático; y anidulafungina, una cadena alcoxitrifénilo).

Las equinocandinas en general, entre las que por razones prácticas incluiremos tanto la neumocandina caspofungina como las propiamente equinocandinas, como la anidulafungina y la micafungina, han demostrado en numerosos ensayos clínicos resultados favorables en infecciones sistémicas por *Candida* y *Aspergillus* y un buen perfil de seguridad^{26,33}.

Su mecanismo de acción antifúngico es la inhibición no competitiva e irreversible de la síntesis del homopolímero de la glucosa β -1,3-D-glucano, un componente necesario para mantener la integridad de la pared celular fúngica de *Candida* y *Aspergillus* al inhibir la β -1,3-D-glucano sintetasa. La acción es más directa por la rotura del gen *FKS1* y al fijarse al gen *ETG1* que se potencia con la acción sobre el *FSK2*³⁴⁻⁴².

El resultado final en las levaduras se manifiesta por rotura de la estructura de la pared celular, inestabilidad osmótica y lisis final de la célula fúngica. Las células de los mamíferos están exentas de este tipo de glucano, por lo que, considerando el tipo de diana selectiva, no hay posibilidad de toxicidad cruzada. Sobre *Candida* la acción fungicida es muy clara, con distintos valores de concentración mínima fungicida (CMF), dependiendo de las especies estudiadas⁴³.

En el caso de los *Aspergillus*, el principal lugar de acción se expresa en los puntos terminales y las ramas de las hifas donde se produce el crecimiento y la división celular, dando

lugar a formaciones aberrantes, probablemente con poder patógeno nulo o muy moderado⁴⁰.

Debido a su mecanismo de acción, las equinocandinas han sido consideradas por algunos las penicilinas antifúngicas.

ANIDULAFUNGINA

La anidulafungina es un nuevo antifúngico, lipopéptido semisintético del núcleo de la equinocandina B, obtenido, como hemos indicado, a partir de productos de la fermentación del hongo *A. nidulans*. El mecanismo de acción es similar al resto de las candinas ya expuesto. Está preparada para su comercialización por Pfizer Inc. Fue aprobada para uso clínico por la Food and Drug Administration (FDA) americana en febrero de 2006 para el tratamiento de infecciones invasoras causadas por *Candida* en enfermos sin neutropenia (esofágicas, candidemias, abscesos intraabdominales y peritonitis), por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en septiembre de 2007 y recientemente en España (febrero de 2008) sólo para el tratamiento de candidiasis invasora y candidemias, también en enfermos sin neutropenia.

Estructura química

La fórmula global de la anidulafungina es $C_{58}H_{73}N_7O_{17}$ y la estructura desarrollada 1-[[[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N2-[[4"-(pentiloxi)[1,1':4',1"-terfenil]-4-yl]carbonil]-L-ornitina] equinocandina B, con un peso molecular de 1.140,30 daltons (fig. 1)⁴⁴.

Actividad *in vitro*

Candida

La anidulafungina tiene excelente actividad fungicida *in vitro* sobre muchas *Candida* spp., como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. rugosa*, *C. ste-*

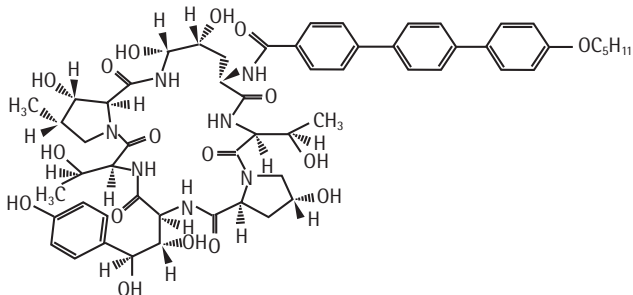


Figura 1

Fórmula estructural de la anidulafungina.

llatoidea, *C. krusei* y *C. lusitaniae*, incluyendo las resistentes a fluconazol (tabla 1), y buena sobre *C. tropicalis* y *C. lusitaniae*, y menor sobre *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*^{17,23,25,45-52}. La comparación de actividad entre diferentes equinocandinas se expone en la tabla 2.

Sobre *C. glabrata* la actividad es mayor que la caspofungina⁵⁵, aunque este hecho no se ha demostrado *in vivo* en un modelo experimental múdo, ya que ambos antifúngicos redujeron la misma cantidad de la carga de la levadura en los riñones de los animales⁵⁶.

La concentración mínima inhibidora (CMI) de anidulafungina para las especies de *Candida* está en el intervalo aproximado de 0,03 a 4 mg/l. Este intervalo se mantiene para las especies resistentes a los azoles (*C. krusei*), anfotericina B (*C. lusitaniae*) o caspofungina (*C. parapsilosis*)^{25,47,48,50,51,57-59}.

La acción de la anidulafungina, medida por curvas de letalidad, es fungicida (fig. 2). La tasa de letalidad aumenta con la concentración del antifúngico y con el tiempo de exposición y es específica de especie. El tiempo para conseguir una reducción del 99% de células viables con 2 mg/l es >48 h para *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, de 3 h para *C. glabrata*, de 13 h para *C. tropicalis* y de 24 h para *C. krusei*, tanto si son sensibles como resistentes al fluconazol, con acción similar a la de la anfotericina B⁶⁰⁻⁶².

Respecto a la actividad de la anidulafungina en combinación con otros antifúngicos, como fluconazol, itraconazol, ketoconazol, anfotericina B y 5-fluorocitosina, depende de la

Tabla 1

Actividad de la anidulafungina sobre diversas levaduras

Hongo	Intervalo CMI (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)
<i>C. albicans</i>	<0,01-2	0,06-0,25
<i>C. glabrata</i>	<0,03-4	0,12-0,25
<i>C. guilliermondii</i>	0,12-4	0,5-2
<i>C. krusei</i>	0,01-8	0,06-1
<i>C. lusitaniae</i>	<0,01-8	0,25-2
<i>C. parapsilosis</i>	0,03-8	2
<i>C. tropicalis</i>	<0,01-2	0,06-2
<i>C. kefyr</i>	0,01-0,12	0,12
<i>C. famata</i>	0,01-16	2-8
<i>C. dubliniensis</i>	0,06-8	0,06-4
<i>C. neoformans</i>	>16	>16
<i>T. beigeli</i>	>16	>16

Elaborado sobre >7.000 cepas. Tabla adaptada de^{17,53,54,121,122}. CMI: concentración mínima inhibitoria.

Especie (n.º)	CMI ₉₀ (mg/l)		
	CSF	MCF	ANF
<i>C. albicans</i>	0,06	0,03	0,06
<i>C. parapsilosis</i>	1	2	2
<i>C. glabrata</i>	0,06	0,01	0,12
<i>C. tropicalis</i>	0,06	0,06	0,06
<i>C. krusei</i>	0,25	0,12	0,06
<i>C. guilliermondii</i>	1	1	2

CMI: concentración mínima inhibitoria del 90% de las cepas; CSF: caspofungina; MCF: micafungina; ANF: anidulafungina. Tabla tomada de Pfaller MA, et al.⁵⁴.

conazol para cuatro cepas de *C. tropicalis*. La combinación de anidulafungina y amfotericina B demostró efecto aditivo para cada una de las 18 cepas de *Candida* probadas⁶³.

El fluconazol no tiene efecto postantifúngico (EPAF) solo o asociado a anidulafungina o caspofungina sobre *C. albicans* o *C. neoformans*, a diferencia de la combinación de ambas equinocandinas con amfotericina B, que muestran un EPAF mayor de 12 h sobre *Candida* spp. a concentraciones por encima de la CMI y de 0 a 2 h cuando la concentración está por debajo de la misma⁶⁴.

Se ha descrito crecimiento paradójico (efecto paradójico) en las equinocandinas. La frecuencia con la que aparece es diferente para cada equinocandina, más frecuente en la caspofungina, seguido de micafungina y anidulafungina, y no relacionado con la CMI de la equinocandina. Por especies es más frecuente en *C. dubliniensis*, *C. albicans* y *C. tropicalis* que en *C. glabrata* y *C. krusei*^{65,66}.

Aspergillus

La anidulafungina tiene buena actividad sobre *Aspergillus* (tabla 3), que inhibe, como otras equinocandinas, el crecimiento de los extremos de las hifas, incluyendo *A. fumigatus*, con CMI₉₀ ≤ 0,03 mg/l, más bajas que las de la amfotericina B y la caspofungina, CMI₉₀ de 0,25 y 1,0 mg/l, respectivamente, con actividad fungistática^{22,23,48,58,67}.

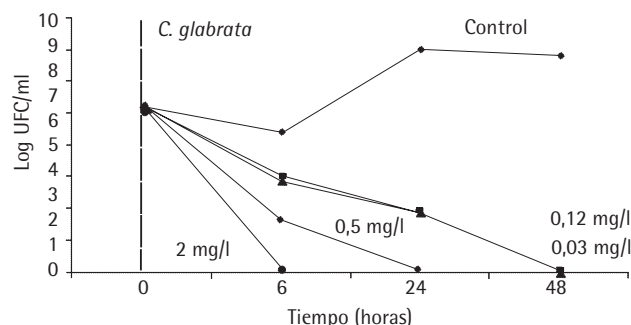
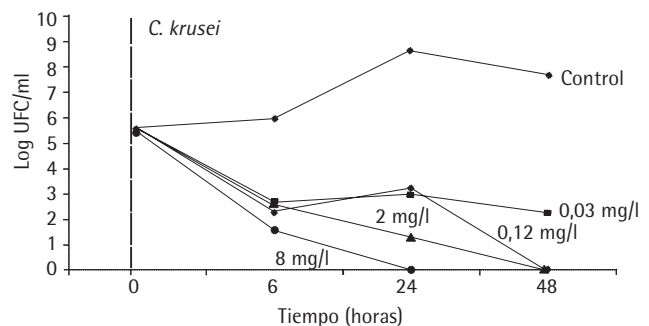
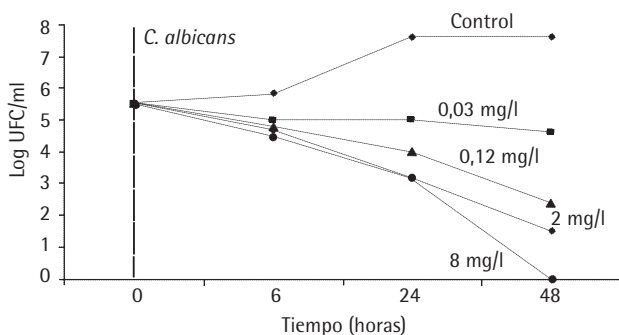


Figura 2

Acción fungicida de la anidulafungina sobre tres especies de *Candida*. Figuras tomadas de Cantón E, et al.⁶¹.

Hongo	Intervalo CMI (mg/l)
<i>Acremonium strictum</i>	> 16
<i>Aspergillus flavus</i>	<0,03-0,12
<i>Aspergillus fumigatus</i>	≤0,03-0,12
<i>Aspergillus terreus</i>	<0,03
<i>Aspergillus niger</i>	<0,03
<i>Aspergillus glaucus</i>	<0,03
<i>Bipolaris</i> spp.	1-4
<i>Cladophialophora bantiana</i>	1-4
<i>Fusarium oxysporum</i>	16->16
<i>Fusarium solani</i>	>16
<i>Phialophora</i> spp.	1->16
<i>Pseudallescheria boydii</i>	1-4
<i>Rhizopus arrhizus</i>	>16
<i>Scedosporium prolificans</i>	4
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	2-8
<i>Histoplasma capsulatum</i>	2-4
<i>Sporothrix schenckii</i>	0,25->16

CMI: concentración mínima inhibitoria. Tabla adaptada de^{22,23,48,58,67,123}.

La combinación de la anidulafungina con azoles (itraconazol y voriconazol) tiene efecto sinérgico sobre *A. fumigatus* y *A. flavus*. Combinada con amfotericina B es sinérgica para el 62,5% de *A. fumigatus* e indiferente sobre *Fusarium*. En cambio la combinación es antagonista sobre algunos aislados de *A. flavus* y *A. terreus*⁶⁸.

Se ha descrito que la anidulafungina sola o en cocultivo con neutrófilos o monocitos, a una concentración de 0,1 mg/l durante 24 o 48 h, inhibe el crecimiento de conidias de *A. fumigatus* y causa malformación de las hifas. La presencia de neutrófilos es aditiva, incluso previa retirada del antifúngico, y los monocitos colaboran en la inhibición del hongo en presencia de la anidulafungina⁶⁹.

Otras levaduras y hongos filamentosos

La anidulafungina también tiene actividad sobre hongos menos frecuentes, como *Mucor* spp., *Penicillium marneffeii*, *Bipolaris spicifera*, *Exophiala jeanselmei*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella* spp., *Phialophora verrucosa*, *Pseudallescheria boydii* y *Wangiella dermatitidis*⁵⁸, así como sobre la forma quística de *Pneumocystis jirovecii*, a la que causan una alteración en su citoarquitectura⁷⁰.

Como la mayor parte de las equinocandinas, la anidulafungina no tiene actividad significativa frente a *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* spp., *Trichosporon asahii*, *Trichosporo-*

ron beigelii, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Acremonium strictum*, *Rhizopus arrhizus*, *Phialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Cladophialophora bantiana*, *Pseudallescheria boydii* y *Bipolaris* spp., probablemente por el bajo contenido de estas especies de glucano en sus paredes celulares^{22,48,53,67}.

Anidulafungina y biopelículas

Se estima que un 65% de las infecciones humanas se relacionan con la formación de películas biológicas⁷¹.

Muchas de las manifestaciones de las candidiasis están asociadas con la formación de estas biopelículas, bien en la superficie, bien en el interior de estructuras orgánicas y biomateriales. Las células de *Candida* presentes en las biopelículas son recalcitrantes al tratamiento con los antifúngicos convencionales. Las especies que tienden a formar biopelículas con facilidad son *C. albicans* y *C. parapsilosis*. En un estudio *in vitro* se vio que el 62,5% de *Candida* spp. (*C. albicans* y *C. tropicalis*) aisladas de catéteres y el 56,3% de las aisladas de sangre eran capaces de producir biopelículas. La anidulafungina es activa sobre *Candida* spp. tanto en células planctónicas como en las biopelículas⁷². Mostró más actividad que la amfotericina B frente a *C. albicans* presente en biopelículas de 24 h de maduración (MG-CMI: 0,354 mg/l frente a 0,686 mg/l), aunque frente a *C. tropicalis* la amfotericina B fue más activa (MG-CMI: 11,285 frente a 0,476 mg/l). En las biopelículas de 48 h de maduración, la amfotericina B también fue más activa⁷³⁻⁷⁵.

La actividad de las distintas equinocandinas no es igual frente a las mismas especies de *Candida* integradas en las biopelículas (tabla 4 y fig. 3). En general ninguna tiene buena acción sobre *C. tropicalis*^{74,75}.

Especie	Actividad <i>in vitro</i> de tres equinocandinas sobre <i>Candida</i> spp. en biopelículas de 24 horas de maduración					
	Anidulafungina		Caspofungina		Micafungina	
	Intervalo (CMI/mg/l)	MG	Intervalo (CMI/mg/l)	MG	Intervalo (CMI/mg/l)	MG
<i>C. albicans</i>	0,03-≥16	0,325	0,003-4	2,37	0,006-8	0,61
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	2-256	5,27	0,12-2	0,49
<i>C. tropicalis</i>	0,06-≥16	12,2	2-256	8,97	>16	>16
<i>C. dubliniensis</i>	0,03-≥16	1,18	0,03-256	3,38	0,06->16	1,9

MG: media geométrica. CMI: concentración mínima inhibitoria. Tabla adaptada de Pemán J, et al.⁷⁵

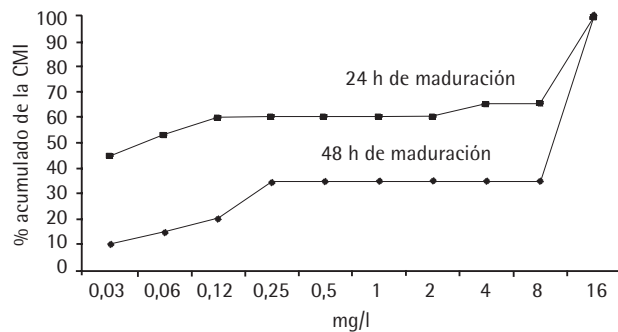


Figura 3 | Acción de la anidulafungina sobre *C. albicans* integrada en biopelículas⁷³. Figura tomada de Valentin A, et al.⁷³.

Pruebas de sensibilidad en el laboratorio

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en su documento M27-A2 establece las pautas para determinar la CMI de las equinocandinas en levaduras (medio estándar RPMI: 1,640; inóculo: $0,5-2,5 \times 10^3$ UFC/ml; incubación a 35 °C durante 24 h) por el método de microdilución. El método de difusión en disco no ha sido estandarizado; no obstante, algunos autores siguiendo las directrices del documento M44-A han ensayado la actividad de la anidulafungina sobre 75 cepas de *Candida* spp. usando discos con concentraciones de 1, 2, 5 y 10 µg con o sin dimetil sulfoxido (DMSO) (0,05-1%) y con o sin polisorbato 80 (P-80: 0,002-2%). La mejor correlación ($r=0,84-0,85$) la obtuvieron con discos de 2 µg de carga y con un 1% DMSO y un 0,1% P-80, obteniendo un punto de corte para las cepas con $CMI \leq 1$ mg/l y un halo de inhibición de ≥ 15 mm. Otros autores, utilizando discos de 2,5 µg, no observaron halo de inhibición en aquellos aislados con CMI_0 sea ≥ 2 mg/ml o $CMI_2 \geq 0,5$ mg/ml⁷⁶⁻⁷⁸.

El documento M38-A del CLSI para determinar la sensibilidad a los antifúngicos de los hongos filamentosos no describe guías para las equinocandinas. En un estudio multicéntrico en el que participaron ocho centros para evaluar la reproducibilidad inter e intralaboratorios de la actividad de la anidulafungina contra aislados de *Aspergillus*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium solani*, *Paecilomyces variotii* y *Scedosporium apiospermum* a distintas horas de lectura y considerando los parámetros CMI (inhibición $\geq 50\%$) y MCE (mínima concentración efectiva que produce cambios morfológicos en las hifas) se observó un 100% de reproducibilidad para los *Aspergillus* y *P. variotii* y entre el 94 y el 97,5% para *S. apiospermum* y *Fusarium*. Estas condiciones de ensayo es probable que sean introducidas en la nueva versión del documento M38⁷⁹.

Punto de corte de las equinocandinas para las levaduras

El CLSI, basándose en la distribución de las CMI de las equinocandinas, en los datos farmacocinéticos y farmacodi-

námicos, en el mecanismo de acción y de resistencia y en los trabajos de eficacia clínica correlacionada con las CMI observadas, ha asignado recientemente el punto de corte para las equinocandinas, clasificando como sensibles a aquellos aislados en los que la CMI de la equinocandina ≤ 2 mg/l y como «no sensibles» a aquellos en los que es > 2 mg/l (Meeting of the CLSI Antifungal Subcommittee, June 2007).

Presentación galénica, dosis y administración

La biodisponibilidad de la anidulafungina, al igual que la caspofungina y la micafungina, es baja (5-10%), y más si se administra con alimentos: por ello la formulación está preparada para la administración endovenosa (i.v.) en perfusión. Cada vial contiene 100 mg de anidulafungina en forma de polvo sólido liofilizado de color blanco-blanquecino. La solución reconstituida contiene 3,33 mg/ml de anidulafungina y la solución diluida 0,36 mg/ml. Como excipientes lleva 102,5 mg de fructosa y 6 g de etanol por vial⁸⁰.

Farmacocinética

Según distintos estudios, y para las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras, la anidulafungina debe administrarse en forma de una dosis única inicial de carga de 200 mg una vez al día el primer día y posteriormente a 100 mg/día, alcanzando la concentración del estado estacionario alrededor de las 24 h después de la primera dosis. La velocidad de perfusión no debe superar 1,1 mg/min (equivalente a 3 ml/min). La duración del tratamiento debe prolongarse hasta 14 días después del último cultivo positivo⁸⁰⁻⁸³.

La concentración máxima plasmática se alcanza a los 90 min aproximadamente y es de 8,6 mg/l después de la administración de una dosis de 200 mg, seguida de otra de 100 mg, con un aclaramiento plasmático medio de $0,93 \text{ l h}^{-1}$ (tabla 5). Estas concentraciones se mantienen generalmente con más de 1 mg/l durante el período de la dosis y son mayores de 2 mg/l durante más del 50% del tiempo. El área bajo la curva (ABC) es de 111,8 mg/l/h, la semivida plasmática de alrededor de 26 h y la tasa de depuración de 1,5 ml/min. El volumen de distribución del fármaco es aproximadamente de 35-50 l y se encuentra en la mayor parte de los compartimentos y tejidos. No atraviesa la barrera hematoencefálica. La unión a las proteínas plasmáticas es de un 99%^{81,84-86}.

Estos parámetros, con poca variabilidad intersujetos, muestran una curva sigmoide, dosis-eficaz o concentración dependiente tanto *in vitro* como *in vivo*⁸⁷.

No hay datos de la dosis máxima acumulada de anidulafungina. Hay estudios con casos de dosis de 100 mg/día durante más de 90 días sin efectos adversos adicionales. En voluntarios sanos dosis de 260 mg han sido bien toleradas⁸⁵.

Tabla 5	Parámetros farmacocinéticos de tres equinocandinas		
	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Dosis*	70 mg/50 mg	200 mg/100 mg	100 mg
C _{máx} (mg/l)	9,9	8,2	10,1
ABC (mg.h/l)	96	110,3	167
T _{1/2} (h)	9-11	26,5	15-17
UPP (%)	≈97	≈99	≈99
Depuración (ml/h)	12	1,5	0,3**
Eliminación	35% fecal, 40% urinaria	30% fecal, <1% urinaria	≈70% fecal

*Dosis inicial/dosis diaria; **ml/min/kg. ABC: área bajo la curva. UPP: unión a las proteínas plasmáticas. Tabla adaptada de Kim R, et al.⁸⁵.

Metabolismo y eliminación

La anidulafungina, a diferencia de otras equinocandinas, como caspofungina y micafungina, no es metabolizada en el hígado, sino degradada en más del 90% lentamente en el plasma mediante un proceso de biotransformación por peptidasas no específicas que abren el anillo de la molécula formando un sustrato que es degradado terciariamente por proteasas plasmáticas. La semivida media de los productos degradados es de aproximadamente 4 días. La eliminación de estos productos, junto con un 10% de anidulafungina sin metabolizar, se realiza por las heces, a través de la bilis, después de pasar por el hígado. Ni la anidulafungina ni sus metabolitos se detectan en la orina^{84,89}.

Otros datos que hay que considerar son que el aclaramiento renal es mínimo y que las enzimas de la saliva pueden digerir la anidulafungina, lo que explicaría algunas infecciones superficiales de brecha durante el tratamiento con la misma⁹⁰.

La anidulafungina no es sustrato inductor o inhibidor del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A), lo que favorece la falta de interacciones con otros fármacos; no obstante, teniendo en cuenta que se necesita etanol para reconstituir el fármaco, puede existir, aunque sea poco probable, una reacción tipo disulfurán con náuseas, emesis, rubor y cefalea, sobre todo en los sujetos que reciben concomitantemente metronidazol⁹¹.

Anidulafungina y poblaciones especiales

Debido al tipo de metabolismo de la anidulafungina y al modo de eliminación no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave ni tam-

poco en los que tengan cualquier grado de insuficiencia renal, incluidos los sometidos a hemodiálisis.

Dos estudios abiertos definieron los efectos de la insuficiencia hepática o renal en la farmacocinética de la anidulafungina. Se administró una dosis de 50 mg i.v. a sujetos con varios grados de insuficiencia hepática o renal y se compararon los parámetros resultantes con un grupo control de individuos sanos. La diferencia entre los valores del ABC, Cl, C_{máx}, T_{máx}, T_{1/2} y Vd para los distintos grados de insuficiencia, incluyendo la terminal renal que requería hemodiálisis, no fue estadísticamente significativa ($p > 0,005$). En todos ellos el antifúngico fue bien tolerado^{91,92}.

Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético se evaluó una dosis de 50 mg de anidulafungina en 24 sujetos entre 18 y 75 años. La C_{máx} fue de 2,9 mg/l (ABC: 70,0 mg/l/h) en los que tenían función hepática normal y de 2,2, 2,3 y 1,8 mg/l para la insuficiencia leve, moderada (Child-Pugh clase A) (AUC: 56, 68,6 y 46,6) y grave, respectivamente. Los valores obtenidos en los enfermos con insuficiencia hepática leve o moderada fueron similares a los de los sujetos sanos. Estos valores fueron más bajos en los casos de insuficiencia grave en comparación con los controles, aunque la diferencia no tuvo significación estadística ($p > 0,05$), probablemente debido a la ascitis y al edema presentes en los enfermos, pero dentro de los intervalos terapéuticos⁹²⁻⁹⁴.

Insuficiencia renal

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios farmacocinéticos de la anidulafungina en enfermos con alteración de la función renal, tampoco es necesario el ajuste de la dosis del antifúngico. En un estudio farmacocinético de dosis única de anidulafungina (50 mg) en 32 adultos de 18 a 75 años con función renal normal o alterada, la C_{máx} plasmática fue de 2,1 mg/l (ABC: 51,1 mg/l/h) en los que tenían función renal normal, de 2,2 mg/l (ABC: 52,5 mg/l/h) en los que tenían insuficiencia leve (CrCl: 51-79 ml/min), de 2,7 mg/l (ABC: 61,4 mg/l/h) en los que tenían insuficiencia moderada (CrCl: 31-50 ml/min), de 2,3 mg/l (ABC: 54,2 mg/l/h) en los que tenían insuficiencia grave (CrCl: <30 ml/min) y de 2,2 mg/l (ABC: 52,7 mg/l/h) en los enfermos con insuficiencia renal terminal^{93,95}.

Tampoco se requiere ajuste de dosis en enfermos adultos en función de sexo, peso o raza ni en la población geriátrica, como se demostró, por medio de un modelo de población, en cuatro estudios clínicos diferentes en las fases II/III en el que se determinaron las concentraciones del aclaramiento plasmático de anidulafungina en 600 muestras de plasma procedentes de 225 enfermos al tercer día de recibir el fár-

maco a dosis de 50, 75 o 100 mg/día para el tratamiento de esofagitis candidiásica, candidiasis invasora o aspergilosis invasora^{81,85}.

Anidulafungina en niños y embarazadas

La anidulafungina no se recomienda para su uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia, aunque en un estudio multicéntrico abierto usando dosis crecientes en 25 enfermos pediátricos neutropénicos divididos en dos grupos de 2 a 11 años y de 12 a 17 años que recibieron el antifúngico a dosis de 1,5 y 3 mg/kg inicial y de 0,75 y 1,5 mg/kg de mantenimiento al día se vio que el comportamiento de las concentraciones plasmáticas (3,83/7,23 mg/l) y el Vd (0,537/0,434 l/kg) era similar al de los adultos a los que se les administraron 50 o 100 mg al día. En ambos grupos las dosis fueron bien toleradas⁹⁶.

No se recomienda el uso de la anidulafungina durante el embarazo ya que se han observado leves efectos sobre el desarrollo en conejos a los que se les había administrado anidulafungina durante el embarazo y que se excreta en la leche de los animales. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos y si el antifúngico se excreta en la leche humana.

Interacciones

La anidulafungina no es sustrato, inductor ni inhibidor clínicamente relevante de ninguna isoenzima del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A). Cabe señalar que los estudios *in vitro* no excluyen completamente posibles interacciones *in vivo*. Se han realizado estudios de interacción de la anidulafungina con otros medicamentos susceptibles de ser administrados de forma concomitante. No se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra anidulafungina a la vez con ciclosporina, voriconazol o tacrolimus ni tampoco el ajuste de la dosis cuando se coadministra con amfotericina B o rifampicina, ya que no causa efectos tóxicos adicionales⁸⁵.

Voriconazol

La administración concomitante de anidulafungina con voriconazol carece de efectos en las propiedades farmacocinéticas de la anidulafungina. En una secuencia aleatoria, 17 sujetos entre 20 y 40 años recibieron anidulafungina endovenosa (200 mg el día 1 y después 100 mg/día hasta el día 4) junto con placebo o voriconazol oral (400 mg cada 12 h el día 1 y luego 200 mg cada 12 h hasta el día 4) con placebo y anidulafungina con voriconazol a las mismas pautas. Los parámetros farmacocinéticos determinados después de la cuarta dosis no se modificaron por la coadministración. Tampoco se observó toxicidad y los efectos adversos detec-

tados fueron leves y de acuerdo con lo esperado para cada uno de los fármacos⁹⁷.

Ciclosporina

La administración de ciclosporina con anidulafungina es probable en los enfermos con infecciones fúngicas graves. El potencial de la anidulafungina para inhibir el metabolismo de la ciclosporina se estudió *in vitro* en lotes de fracciones proteicas de microsomas humanos hepáticos incubando ³H-ciclosporina con diferentes concentraciones de anidulafungina y se vio que el antifúngico no tenía efecto en el metabolismo de la ciclosporina. Esta misma asociación también se estudió *in vivo* en un estudio clínico abierto de dosis múltiples en 12 voluntarios sanos (18-50 años). Los sujetos recibieron una dosis de carga de anidulafungina de 200 mg i.v., seguido de 100 mg/día del día 2 al 12, junto con una solución oral de ciclosporina a dosis de 1,25 mg/kg dos veces al día desde el día 5 al 8. Sólo se detectó un discreto aumento de la concentración de anidulafungina (ABC: 104,5 mg/l/h en monoterapia frente a 127,6 mg/l/h en coadministración) después del cuarto día de las dosis de ciclosporina. Por tanto no es necesario el ajuste de dosis de anidulafungina cuando se administra junto con ciclosporina, como sucede con otras candidinas^{98,99}.

Tacrolimus

La farmacocinética y seguridad de la anidulafungina fue estudiada en voluntarios sanos que recibieron 5 mg de tacrolimus por vía oral en los días 1 y 13 del estudio y anidulafungina, 200 mg i.v., en el día 4, seguido de 100 mg los días 5 al 13. Se determinaron diversos parámetros farmacocinéticos ($C_{máx}$, ABC, $T_{1/2}$, Cl y Vss). Los intervalos de confianza (IC) del 90% y la media de los parámetros farmacocinéticos de anidulafungina más tacrolimus para cada fármaco sólo estuvieron dentro del 80 al 125% de intervalo de bioequivalencia, lo que indica la ausencia de interacciones. El cociente fue de 101,6 (IC 90%: 92,77-111,22) para el ABC de tacrolimus y de 107,2 (IC 90%: 105,1-109,4) para el ABC de anidulafungina. Ambos fármacos fueron bien tolerados y no se produjeron efectos adversos¹⁰⁰.

Amfotericina B

La anidulafungina (100 mg/día) y la amfotericina B liposomal (5 mg/kg/día) fueron coadministradas en 30 enfermos (21-79 años) con aspergilosis invasora hasta la resolución de los signos o síntomas de la enfermedad o hasta después de 90 días de terapia. Los parámetros farmacocinéticos (aclaramiento de anidulafungina, Vd en el estado estacionario, ABC y $T_{1/2}$) fueron similares a los de los enfermos con candidiasis que no recibieron amfotericina concomitante, sin que se detectasen efectos adversos mayores de los esperados¹⁰¹.

Resistencias

La posibilidad de desarrollo de resistencias de los microorganismos a los antimicrobianos es una preocupación constante, y más cuando se trata de nuevos agentes de los que empieza a incrementarse su uso, como es el caso de las equinocandinas. La resistencia de los hongos a esta familia de antifúngicos es rara; no obstante, se han descrito casos de pérdida de actividad cruzada de las equinocandinas después de tratamientos prolongados.

Mutaciones específicas en los genes *FKS1* de *Saccharomyces cerevisiae*, *C. albicans* y *C. krusei* son necesarias y suficientes para reducir la actividad de la equinocandina caspofungina. Cambios en un grupo de aminoácidos en ScFks1p, ScFks2p y CaFks1p definen una región conservada en la familia de proteínas *FKS1*. La actividad de la glucano sintetasa de estos mutantes es menor y por tanto las cepas son menos sensibles¹⁰².

En un enfermo con endocarditis por *C. parapsilosis* en válvula protésica se detectó desarrollo de resistencia de la levadura a caspofungina y micafungina (CMI > 16 mg/l), pero no a anidulafungina (CMI: 2 mg/l)⁵⁹. Recientemente se ha descrito una candidemia de brecha por esta misma levadura¹⁰³ en enfermos con esofagitis por *C. albicans* tratados con caspofungina o micafungina^{104,105}, así como un aumento progresivo de las CMI de las tres candidinas (micafungina, caspofungina y anidulafungina) para *C. albicans* asociado a la adquisición de mutaciones en el gen *FKS1*¹⁰⁶. También en cepas de *C. krusei*, una de ellas en un enfermo con leucemia mieloide, se ha detectado menor sensibilidad a las equinocandinas debido a mutaciones en *FKS1* (T2080K)^{107,108}. Modificaciones en los aminoácidos por mutaciones en el mismo gen *FKS1* (sustitución S678P), a semejanza de lo que ocurre en las *Candida*, pueden conferir resistencia a las equinocandinas de *A. fumigatus*^{109,110}.

El riesgo potencial de pérdida de actividad de las candidas frente a los hongos después de su administración prolongada aconseja tanto con fines clínicos como epidemiológicos realizar habitualmente pruebas de sensibilidad.

Anidulafungina e infecciones en modelos animales

Candidemias

En un modelo animal de conejo con candidiasis diseminada en el que la infección fue tratada con anidulafungina (0,5 o 1 mg/kg/día), amfotericina B (1 mg/kg/día) o fluconazol (10 mg/kg/día), en todos los grupos se observó un grado similar de la eliminación de la *Candida* en hígado, bazo, riñón, pulmón, vena cava y cerebro. Las concentraciones plasmáticas de creatinina fueron mayores en los animales tratados con amfotericina B ($p < 0,001$) en comparación con

los tratados con fluconazol y anidulafungina. La actividad de la anidulafungina, que se comportó como fungicida, dependía de la concentración¹¹¹.

En un estudio de comparación de dosis en conejos inmunodeprimidos con candidiasis esofágica por *C. albicans* resistente al fluconazol se compararon anidulafungina, fluconazol y amfotericina B y se vio que el tratamiento con anidulafungina eliminó *C. albicans* de todos los lugares (lengua, orofaringe, esófago, estómago y duodeno) en comparación con la amfotericina B, que sólo redujo el número de unidades formadoras de colonias (UFC) en la lengua ($p < 0,05$)⁵⁷.

Las propiedades farmacocinéticas de la anidulafungina también se han evaluado en un modelo experimental de conejo con candidiasis diseminada subaguda, en el que se observó que la disminución de las UFC de *C. albicans* del riñón de los animales fue dosis-dependiente (0,5 mg/kg/día o mayor), aumentando significativamente la supervivencia a dosis de 20 mg/kg/día ($p < 0,05$)¹¹².

En ratones neutropénicos con candidiasis diseminada por cepas de *C. glabrata* se realizaron estudios farmacodinámicos de 24 h para comparar la eficacia de anidulafungina, fluconazol y amfotericina B. La anidulafungina produjo un efecto fungicida letal máximo ($E_{máx}$) de 1,4 a 1,9 log₁₀ UFC/g en el tejido renal sin ser influenciado por la resistencia de *C. glabrata* al fluconazol o a la amfotericina B. Sobre las cepas sensibles al fluconazol, la anidulafungina fue superior al mismo. Ésta mantuvo durante 96 h una disminución persistente de la carga fúngica renal después de una dosis ≥ 8 mg/kg/día¹¹³.

Recientemente otros autores han informado del curso de actividad de la anidulafungina en un modelo murino de infección diseminada por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* calculando los índices de farmacocinética-farmacodinamia (PK-PD), tales como porcentaje de tiempo que la concentración plasmática del fármaco está por encima de la CMI, cociente del ABC de 0 a 24 h y CMI y cociente de la $C_{máx}$ y la CMI y su correlación con la eficacia *in vivo* midiendo el número de levaduras en los cultivos de muestras renales después de 96 h de terapia. Las concentraciones máximas en el plasma y las ABC fueron lineales al aumento de dosis (2-16 log₂). En el estudio se sugiere que el índice $C_{máx}/CMI$ es el más predictivo de eficacia, siendo la anidulafungina igual de eficaz frente a las tres especies estudiadas e independiente de sus CMI para ella (0,015 a 2 mg/l). También se observó EPAF¹¹⁴.

Aspergilosis

La eficacia y tolerabilidad de la anidulafungina se estudió en un modelo experimental de aspergilosis pulmonar invasora en conejos con neutropenia persistente en los que me-

joraron las lesiones pulmonares y la supervivencia, sin pruebas de efectos adversos o toxicidad¹¹⁵.

En otro estudio, también en un modelo de conejo con aspergilosis diseminada, la administración de anidulafungina (5 o 10 mg/kg/día) se asoció con una supervivencia más prolongada, reducción de la antigenemia y menor tamaño de las colonias de *A. fumigatus* pulmonares y renales, de 0,5-1,5 cm antes del tratamiento a menos de 0,1 cm después del mismo¹¹⁶.

En el mismo tipo de modelo experimental, la anidulafungina asociada a voriconazol se comportó de manera sinérgica¹¹⁷.

Estudios clínicos

Estudios en humanos han demostrado buena respuesta al tratamiento con anidulafungina de las candidiasis esofágicas e invasoras con o sin candidemia y en infecciones de mucosas en las que habían fracasado otros antifúngicos, como el fluconazol (tabla 6).

En un estudio en fase I 30 voluntarios sanos recibieron dosis crecientes de anidulafungina, 75 mg de carga y 50 mg de mantenimiento, hasta 260 mg de carga y 130 mg de mantenimiento, durante 10 días para determinar la dosis máxima. Sólo se detectó elevación de las transaminasas con la dosis más alta⁸⁸.

Candidiasis esofágica

La anidulafungina se evaluó en un pequeño estudio abierto en fase II-III en el que se incluyeron 19 enfermos (17 tenían sida) con candidiasis orofaríngea o esofágica (confirmada por endoscopia), documentada microbiológicamente, sin respuesta a un tratamiento previo con fluconazol (>200 mg/día) durante 14 días o más¹¹⁸. La anidulafungina se administró a una dosis de carga de 100 mg, seguida de 50 mg/día durante 2 o 3 semanas. *C. albicans* se identificó al inicio en 18 enfermos, 5 con infección mixta por *C. albicans* y *C. glabrata*; en 11 enfermos eran resistentes al fluconazol. Al final del estudio 18 enfermos tuvieron respuesta favorable y el antifúngico fue bien tolerado.

La eficacia de la anidulafungina comparada con el fluconazol se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado en el tratamiento de esofagitis candidiásica probada endoscópicamente⁸². Se incluyeron 601 enfermos de 18 a 65 años, 504 de los cuales entraron en el análisis de evaluación. La anidulafungina se administró i.v. a razón de 100 mg de carga y 50 mg/día de mantenimiento y fluconazol oral 200 mg de carga y 100 mg/día de mantenimiento. Los enfermos se valoraron al inicio y al final de la terapia y 2 semanas después de finalizar la misma. En el grupo de anidulafungina 26 enfermos recibieron antirretrovirales y 58 en el de fluconazol. Se aislaron *C. albicans* (91%), *C. glabrata* (2%) y *C. tropicalis* (<1%). Al final de la terapia se evaluaron 249 enfermos en la rama de anidulafungina y

Tabla 6		Resumen de los principales estudios clínicos			
Autor	Tipo de estudio	Número de enfermos	Infección	Dosis (mg/día) inicial/siguientes días	Evolución favorable y comentarios
Thye ⁸⁸	Voluntarios sanos Estudio de dosis	30	—	Desde 75/50 hasta 260/130	Elevación de las transaminasas con la dosis más alta
Vázquez ¹¹⁸	Abierto	19 (17 con sida)	Orofaringea Esofágica	100/50, i.v.	97,4% (11 cepas eran resistentes a FNZ)
Krause ⁸²	ANF frente a FNZ Aleatorizado, doble ciego, controlado	601	Esofágica	ANF: 100/50, i.v. FNZ: 200/100, oral	Inicial: ANF, 97,2%; FNZ, 98% Seguimiento: ANF, 64,4%; FNZ, 89,5%
Krause ^{82,120}	Abierto	123	Candidemia	100/50, i.v. 150/75, i.v. 200/100, i.v.	Mejoría: 84, 90, 89% Cura: 75, 85, 83%
Reboli ⁸³	Aleatorizado, doble ciego, controlado	261	Candidemia y candidiasis invasora	ANF: 200/100, i.v. FNZ: 800/400, i.v. Posibilidad de seguir con FNZ oral, 400 mg/día	Final de la terapia i.v.: ANF: 75,6%; FNZ: 60,2% Seguimiento: ANF: 65%; FNZ: 44%

ANF: anidulafungina; FNZ: fluconazol.

250 en la de fluconazol; la respuesta endoscópica favorable fue similar en los dos grupos (97,2 y 98,9%). A las 2 semanas de seguimiento el mantenimiento de la respuesta endoscópica favorable fue menor en el grupo de la anidulafungina (64,4%) que en el de fluconazol (89,5%) ($p < 0,001$). Esto puede tener algunas explicaciones, como que en el grupo de fluconazol recibieron antirretrovirales más enfermos, lo que podría confundir los resultados, y, por otra parte, a las menores concentraciones las equinocandinas en la punta de los villi. Esta mayor tasa de recaída también se ha visto con caspofungina¹¹⁹.

Candidemia

En un estudio en fase II abierto para intervalo de dosis realizado en 24 centros de los EE. UU. se incluyeron 123 enfermos con candidemia e infección activa que recibieron anidulafungina a dosis de carga de 100, 150 y 200 mg al día, seguido de dosis de mantenimiento de 50, 75 o 100 mg/día; fueron seguidos hasta un máximo de 42 días^{82,120}. Especies de *Candida* se obtuvieron en 116 enfermos (*C. albicans*: 53%; *C. glabrata*: 31%; *C. parapsilosis*: 9%; *C. tropicalis*: 9%; y *C. krusei*: 4%). La evolución favorable inicial (cura o mejoría) de los 83 enfermos que completaron el estudio fue del 84, 90 y 89% con las dosis de 50, 75 y 100 mg/día, respectivamente, y la de los 68 enfermos con cura definitiva fue del 72, 85 y 83%, incluidos los que tenían una puntuación de APACHE-II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) elevada. Las tasas de erradicación de *Candida* fueron del 74, 85 y 89% para las dosis de 50, 75, y 100 mg de mantenimiento, respectivamente. No hubo tendencia de superioridad con las dos dosis más altas. La anidulafungina se toleró bien con todas las dosis, aunque se detectó hipopotasemia en un 10% en el grupo que recibió la dosis más baja.

Anidulafungina frente a fluconazol

En otro estudio clínico publicado en 2007 se ha demostrado la superioridad de la anidulafungina sobre el fluconazol en la candidiasis invasora⁸³. Se trataba de un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado 1:1 y doble ciego, diseñado para comprobar la no inferioridad de la anidulafungina frente al fluconazol. Los enfermos incluidos, adultos > 16 años, con candidemia y/o candidiasis invasora y estratificados según el índice APACHE, fueron asignados aleatoriamente para recibir anidulafungina endovenosa (200 mg el día 1 y después 100 mg al día) o fluconazol endovenoso (800 mg el día 1 y luego 400 mg diarios). Los fármacos en estudio se administraron de 14 a 42 días y por lo menos 14 días después de negativizarse el hemocultivo. Después de 10 días de terapia i.v., y a discreción de los investigadores, los enfermos podían recibir fluconazol oral (400 mg/día) si estaban afebriles, los hemocultivos eran negativos, tenían mejoría clínica y toleraban la vía oral. La dosis de fluconazol

se ajustó en los enfermos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml o en hemodiálisis).

La candidemia o candidiasis invasora se definió como al menos un hemocultivo positivo o cultivos obtenidos de lugares teóricamente estériles dentro de las 96 h previas a la inclusión en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: fiebre o hipotermia, hipotensión, signos y síntomas de candidiasis invasora o hallazgos radiográficos; los de exclusión incluían más de 48 h de terapia previa con antifúngicos sistémicos, administración profiláctica con azoles durante más de 1 semana en los 30 días antes de entrar en el estudio, candidiasis con fracaso terapéutico previo, infección por *C. krusei*, endocarditis, osteomielitis, meningitis y enzimas hepáticas elevadas. Se recomendó quitar el catéter central a todos los enfermos con candidemia. Los signos y síntomas de infección se evaluaron al inicio, diariamente durante el tratamiento, al final de la terapia i.v., al final de la terapia oral y a las 2 y 6 semanas después del final de toda la terapia.

Un total de 261 enfermos entraron en el estudio, 245 en la población modificada con intención de tratar (127 asignados a la anidulafungina y 118 al fluconazol); de estos 245 en el primer análisis el 89% sólo tenían candidemia. La distribución de las especies de *Candida* fue similar en los dos grupos. En la rama tratada con anidulafungina en un 62% la infección fue producida por *C. albicans* y un 5,7% por *C. glabrata*. En el grupo tratado con fluconazol un 59% fueron *C. albicans* y un 25,4% *C. glabrata*. Sólo el 3% de los pacientes eran neutropénicos (neutrófilos, ≤ 500 ml).

Al final de la terapia i.v. tuvieron buena evolución un 75,6% de los enfermos tratados con anidulafungina en comparación con el 60,2% de aquellos a los que se les administró fluconazol, es decir, una diferencia de 14,4 puntos porcentuales (CI 95%: 3,85-26,99). A la segunda semana del período de seguimiento la tasa de respuesta fue del 65 y 49%, respectivamente (CI 95%: 3,14-27,68) y del 56 y 44% a la sexta semana de seguimiento (CI 95%: -0,6-24,28). La tasa de mortalidad fue del 23% en la rama de la anidulafungina y del 31% en la del fluconazol ($p=0,13$).

Entre los enfermos con sólo candidemia (89%) la respuesta favorable al final de la terapia i.v. fue del 75,9% en el grupo de la anidulafungina y del 61,2% en el del fluconazol ($p=0,02$). En las otras formas de candidiasis invasora la proporción de enfermos con buena respuesta fue del 72,7% para la anidulafungina y del 53,3% para el fluconazol.

La erradicación de *C. albicans* fue del 81,1% para la anidulafungina y del 62,3% para el fluconazol ($p=0,02$). La erradicación de *C. parapsilosis* en el grupo de anidulafungina fue menor que la de las otras especies.

Los tipos de efectos adversos y su frecuencia fueron similares en ambos grupos: el 24,4% en el de anidulafungina y el 26,4% en el de fluconazol.

Las limitaciones de este estudio incluyen la pequeña proporción de enfermos con neutropenia, los pocos enfermos con candidiasis invasora no candidémica y la exclusión de niños.

Con este estudio se demostró por primera vez la superioridad de la anidulafungina sobre el antifúngico comparado, fluconazol.

En otro ensayo pequeño reciente¹⁰³ la anidulafungina se administró a 35 enfermos con varias clases de candidiasis. El antifúngico se administró más frecuentemente a los enfermos con insuficiencia hepática y a aquellos que recibieron fármacos con interacciones potenciales con caspofungina. En la mayoría de los enfermos la respuesta fue favorable y sin efectos adversos, salvo uno con reacción asociada a la infusión, incluidos los que llevaron concomitantemente metronidazol; no obstante, en un enfermo apareció una candidemia de brecha debida a *C. parapsilosis*.

Efectos adversos y contraindicaciones

Como hemos indicado, debido a que el mecanismo de acción de las equinocandinas se ejerce sobre la diana específica que es el complejo enzimático β -(1,3)-glucan sintetasa de la pared fúngica, la anidulafungina, de la misma manera que la caspofungina y la micafungina, evitan la toxicidad sobre las células de los mamíferos observadas con otros antifúngicos, como la amfotericina B³⁶.

Durante la fase de ensayos clínicos más de 900 sujetos recibieron dosis únicas o múltiples de anidulafungina por vía intravenosa: 672 en ensayos en fases II/III (287 pacientes con candidemia/candidiasis invasora, 355 pacientes con candidiasis oral/esofágica y 30 pacientes con aspergilosis invasora) y 257 en ensayos en fase I. En todos ellos los efectos adversos fueron poco frecuentes⁸¹⁻⁸³.

Durante la fase I, para el ajuste de la dosis, las reacciones relacionadas con la infusión (disnea, náuseas y vértigo) sólo se observaron en un enfermo, de 30 voluntarios sanos reclutados, que había recibido 130 mg/día de anidulafungina, y éstas desaparecieron a los pocos minutos del comienzo⁸⁸.

En el estudio en fase II de intervalo de dosis que evaluó la eficacia de la anidulafungina en 123 enfermos con candidemia sólo un 5% de los enfermos tratados en cada uno de los tres grupos (50, 75 y 100 mg/día) sufrió EA^{82,121}.

En los ensayos clínicos en fase III comparando anidulafungina (50 mg/día) con fluconazol (100 mg/día) en 601 enfermos con candidiasis esofágica, los efectos adversos por cualquier causa tuvieron una tasa similar en ambos grupos

Tabla 7

Principales efectos adversos (%) de la anidulafungina detectados en ensayos clínicos

Rubor/sofocos	2,3	Fiebre	0,7
Prurito	2,3	Aumento γ -GT	1,3
Cefalea	1,3	Aumento de ALT	2,3
Náuseas	1,0	Aumento de AST	0,8
Vómitos	0,7	Aumento de FA	1,5
Exantema	1,0	Hipopotasemia	3,1
Diarrea	3,1	Neutropenia	1,0
Flebitis	0,7	Leucopenia	0,7

Tabla tomada de Reboli AC, et al.⁸³

de tratamiento (anidulafungina, 9,3%, y fluconazol, 12%)⁸². La mayoría de los efectos adversos se relacionaron con la enfermedad subyacente y sólo se observaron dos casos graves en cada una de las ramas. Los efectos adversos bioquímicos fueron muy escasos e incluyeron elevación transitoria de las enzimas hepáticas, inferior al 1,5%. La anidulafungina no modificó el intervalo QT del ECG.

Durante el ensayo central⁸³ se notificaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión de anidulafungina que incluyeron rubor/sofocos (2,3%), prurito (2,3%), erupción (1,5%) y urticaria (0,8%). Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes durante el ensayo central incluyeron hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación del ALT (2,3%), enzimas hepáticas elevadas (1,5%), fosfatasa alcalina sérica elevada (1,5%) y bilirrubinemia elevada (1,5%). Parte de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco (MedDRA) incluidas en la base de datos de este ensayo (correspondiente a la dosis de 100 mg [n=204]) y que fueron notificadas como frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) se incluyen en la tabla 7. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En Pediatría en un estudio en fase II en el que se administró anidulafungina a 24 niños en dos grupos (2 a 11 años y 12 a 17 años) con dosis de 0,75 o 1,5 mg/kg de peso corporal por día se informó de efectos adversos leves o moderados en cada uno de los grupos, pero sólo cuatro pudieron posible o probablemente relacionarse con el fármaco. Estos efectos adversos incluían malestar, rubor y eritema facial, elevación del nitrógeno ureico, fiebre e hipotensión⁹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26: 781-803.

2. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001;33:641-7.
3. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl. 2): 1-7.
4. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32: 358-66.
5. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:485-506.
6. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl.):S3-14.
7. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.
8. Samaranyake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:171-80.
9. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998;27:781-8.
10. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
11. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;32:1319-24.
12. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1232-9.
13. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
14. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP, for the National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35:627-30.
15. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
16. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al., for the NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
17. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother* 2003;47:3149-54.
18. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Marshall Lyon G, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. 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;42:1519-27.
19. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1402-407.
20. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:686-93.
21. Fromtling RA. Human mycoses and advances in antifungal therapy. *Drug News Perspect* 2001;14:281-92.
22. Espinel-Ingroff A. *In vitro* antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:121-36.
23. Serrano MC, Valverde-Conde A, Chávez M, Bernal S, Claro R, Pemán J, et al. *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:131-5.
24. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 2009-15.
25. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. *In vitro* activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5425-7.
26. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362:1142-51.
27. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42:1171-8.
28. von Benz F, Knusel F, Nuesch J. Echinocandin B, ein neuartiges polipeptid-antibiotikum aus *Aspergillus nidulans* var. *echinatus*: Isolierung und Bausteine. *Helvetica Chimica Acta* 1974; 57:2459-77.
29. 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* 1974;57:2459-77.
30. Schwartz RE, Giacobbe RA, Boand JA, Monaghan RL L-671,329, a new antifungal agent. I. Fermentation and isolation. *J. Antibiot* 1989;42:163-7.
31. 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;45:1867-74.
32. 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;47:1084-91.
33. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007;27:369-88.
34. Cassone A, Mason RE, Kerridge D. Lysis of growing yeast-form cells of *Candida albicans* by echinocandin; a cytological study. *Sabouraudia* 1981;19:97-110.
35. Cabib E, Kang MS. Fungal 1,3- β -glucan synthase. *Methods Enzymol* 1987;138:637-42.

36. Hector RF. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:1-21.
37. Eng WK, Faucette L, McLaughlin MM, Cafferkey R, Koltin Y, Morris RA, et al. The yeast *FKS1* gene encodes a novel membrane protein, mutations in which confer FK506 and cyclosporin A hypersensitivity and calcineurin-dependent growth. *Gene* 1994;151:61-71.
38. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins A new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:611-4.
39. Debono M, Gordee RS. Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Annu Rev Microbiol* 1994;48:471-97.
40. Kurtz MB, Heath IB, 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;38:1480-9.
41. Kelly R, Register E, Hsu MJ, Kurtz M, Nielsen J. Isolation of a gene involved in 1,3-beta-glucan synthesis in *Aspergillus nidulans* and purification of the corresponding protein. *J of Bacteriol* 1996;178:4381-91.
42. Douglas C. Fungal beta (1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol* 2001;39(Suppl. 1):55-66.
43. Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME, Messer SA, Pfaller MA. *In vitro* pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:75-80.
44. United States Pharmacopeia. Anidulafungin. *Drug Standards Pharmacopeial Forum* 2000; 26. Available at: <http://www.usp.org/USPNF/pf/2602/f01.html>. Accessed July 14, 2006.
45. Ernst ME, Klepser ME, Wolfe EJ, Pfaller MA. Antifungal dynamics of LY 303366, an investigational echinocandin B analog, against *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;26: 125-31.
46. Uzun O, Kocagoz S, Cetinkaya Y, Arıkan S, Unal S. *In vitro* activity of a new echinocandin, LY-303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1156-7.
47. Pfaller MA, Messer SA, Coffman S. *In vitro* susceptibilities of clinical yeast isolates to a new echinocandin derivative, LY-303366, and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:763-6.
48. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GAJ, Balko TV, Zelenitsky SA, Friesen M, et al. *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: 863-5.
49. Zhanel GG, Karlowsky JA, Zelenitsky SA, Turik MA, Hoban DJ. Susceptibilities of *Candida* species isolated from the lower gastrointestinal tracts of high-risk patients to the new semisynthetic echinocandin LY-303366 and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2446-8.
50. Cuenca-Estrella M, Mellado E, Díaz-Guerra TM, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Susceptibility of fluconazole resistant clinical isolates of *Candida* spp. to echinocandin LY-303366, itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2000;46: 475-7.
51. Moore CB, Oakley KL, Denning DW. *In vitro* activity of a new echinocandin, LY-303366, and comparison with fluconazole, flucytosine and amphotericin B against *Candida* species. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:11-6.
52. Messer SA, Kirby JT, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Initial results from a longitudinal international surveillance programme for anidulafungin (2003). *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:2051-6.
53. 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 yeasts. *J Clin Microbiol* 1998;36:2950-6.
54. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. *In vitro* susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6.
55. Cota J, Carden M, Graybill JR, Najvar LK, Burgess DS, Wiederhold NP. *In vitro* pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3926-8.
56. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Molina D, Olivo M, Graybill JR. *In vivo* efficacy of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* and association with *in vitro* potency in the presence of sera. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1616-20.
57. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Lyman CA, et al. Dosage dependent antifungal efficacy of V-echinocandin (LY-303366) against experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 471-9.
58. 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;48:1912-5.
59. Moudgal V, Little T, Boikov D. Multiechinocandin and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:767-9.
60. Karlowsky JA, Harding GA, Zelenitsky SA, Hoban DJ, Kabani A, Balko TV, et al. *In vitro* kill curves of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against fluconazole-sensitive and resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2576-8.
61. Cantón E, Pemán J, Valentin A, Bosch M, Espinel-Ingroff A. Pharmacodynamics of anidulafungin against six *Candida* species. *J Chemother* 2007;19:42.
62. Cantón E, Pemán J, Viudes A, Espinel-Ingroff A, Valentin A, Bosch M, Gobernado M. Killing kinetics of caspofungin and anidulafungin against *Candida krusei*. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th Congress of Chemotherapy. Munich, 2007. Abstract 1955.
63. 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;27:174-77.
64. Ernst EJ, Klepser MF, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;44:1108-11.

65. Chamilos G, Lewis RE, Albert N, Kontoyiannis DP. Paradoxical effect of echinocandins across *Candida* species *in vitro*: evidence for echinocandin-specific and candida species-related differences. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2257-9.
66. Jacobsen MD, Whyte JA, Odd FC. *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* respond differently to echinocandin antifungal agents *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1882-4.
67. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN. *In vitro* activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus* and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:251-5.
68. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L. *In vitro* synergy testing of anidulafungin con itraconazole voriconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3572-4.
69. Brummer E, Chauhan SD, Stevens DA. Collaboration of human phagocytes with LY 303366 for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:491-6.
70. Bartlett MS, Current WL, Goheen MP, Boylan CJ, Lee CH, Shaw MM, et al. Semisynthetic echinocandins affect cell wall deposition of *Pneumocystis carinii* *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40: 1811-6.
71. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999;283:1837-9.
72. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitopoulou M, Dalakiouridou M, Diza-Mataftsi E, Tsantali C, et al. *Candida albicans* y *Candida dubliniensis* respond different to echinocandin antifungal agents *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:357-60.
73. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindos G. Actividad *in vitro* de la anfotericina B y la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:272-7.
74. Cantón E, Valentín A, Pemán J, Bosch M, Gobernado M. *In vitro* activity of anidulafungin and micafungin against *Candida albicans* and *Candida tropicalis* biofilms. *J Chemotherapy* 2007(Suppl. 3);19:41.
75. Pemán J, Cantón E, Valentín A. Actividad de la anidulafungina sobre biopelículas fúngicas. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:122-6.
76. Jones RN, Kirby JT, Messer SA, Sheehan DJ. Development of anidulafungin for disk diffusion susceptibility testing against *Candida* spp. *Diagn Microb Infect Dis* 2007;58:371-4.
77. Cantón E, Pemán J, Valentín A, Bosch, Gobernado M. Evaluación de dos métodos para determinar la actividad de anidulafungina. *Rev Iberoam Micol* 2006;23:S20.
78. Ostrosky-Zeichner L, Pfaller M, Diekma D. A Proposal for an antifungal susceptibility testing (AST) breakpoints for micafungin (MFG) and *Candida*: integration of AST surveys and correlation with clinical outcomes. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept 17-20, 2007 Chicago, IL. Abstract M-2020.
79. Espinel-Ingroff A, Fothergill A, Ghannoum M, Manavathu E, Ostrosky-Zeichner L, Pfaller MA, et al. Quality control and reference guidelines for CLSI broth microdilution method (M38-A document) for susceptibility testing of anidulafungin against molds. *J Clin Microbiol* 2007;45:2180-2.
80. Pfizer Inc. Eraxis (anidulafungin) package insert. New York, 2006.
81. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2021-4.
82. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;39: 770-5.
83. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356: 2472-82.
84. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Steinbach WJ, Smith PB. Anidulafungin: a new echinocandin for the treatment of fungal infections. *Drugs Today* 2006;42:533-44.
85. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. Comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1479-92.
86. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhada C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology* 2006;78:161-77.
87. Theuretsbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:805-12.
88. Thye D, Shepard B, White RJ. Anidulafungin: A phase 1 study to identify the maximum tolerated dose in healthy volunteers. Presented at: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, Ill. December 16-19, 2001. Abstract A-36.
89. Stogniew M, Pu F, Henkel T, Dowell J. Anidulafungin biotransformation in humans is by degradation not metabolism. Presented at: The 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 10-13, 2003, Glasgow, UK. Abstract 1223.
90. Kelley K, Chapman S, Cleary J. Digestion of echinocandins. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sep. 27-30, 2006, San Francisco, CA. Abstract M-366.
91. Gupta NK, Woodley CL, Fried R. Effect of metronidazole on liver alcohol dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 1970;19: 2805-8.
92. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004;44:590-8.
93. Dowell J, Stogniew M, Krause D. Anidulafungin dosage adjustments are not required for patients with hepatic and/or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007;47:461-70.
94. Thye D, Marbury T, Kilfoil T, Kilfoil G, Henkel T. Anidulafungin: pharmacokinetics in subjects with severe hepatic impairment. Presented at: The 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2002, CA, USA. Abstract 1392.
95. Thye D, Kilfoil T, Kilfoil G, Henkel T. Anidulafungin: pharmacokinetics in subjects receiving hemodialysis. Presented at: The 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2002, CA, USA. Abstract 1390.
96. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:632-8.
97. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1373-82.

98. Schranz J, Dowell J, Krause D, Henkel T. Anidulafungin and cyclosporin: safe coadministration without dosing adjustment. Presented at: The 15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, May 25-29, 2003, TX, USA.
99. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporin. *J Clin Pharmacol* 2005;45:227-33.
100. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Anidulafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation: treatment of esophageal candidiasis. Presented at: The 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, IL, USA. Abstract 1578.
101. Dowell J, Schranz J, Stogniew M. Assessment of the pharmacokinetics of anidulafungin in patients with invasive aspergillosis receiving concomitant liposomal amphotericin. Presented at: The 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 1-4, 2004, Prague, Czech Republic. Abstract 1036.
102. Park S, Kelly R, Nielsen Kahn J, Robles J, Hsu MJ, Register E, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3264-73.
103. Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzeborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care Medical Center. *Pharmacother* 2008;28:64-73.
104. Hernández S, López-Ribot JL, Najvar LK, McCarthy DI, Bocanegra R, Graybill JR. Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testings of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida* esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1382-3.
105. Baixench MT, Aoun N, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Bretagne S, Ramirez S, et al. Acquired resistance to echinocandins in *Candida albicans*: case report and review. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1076-83.
106. Laverdière M, Lalonde RG, Baril JG, Sheppard DC, Park S, Perlin DS. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:705-8.
107. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2522-4.
108. Kahn JN, García-Effron G, Hsu MJ, Park S, Marr KA, Perlin DS. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1876-8.
109. Rocha EM, García-Effron G, Park S, Perlin DS. A Ser678Pro substitution in Fks1p confers resistance to echinocandin drugs in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:4174-6.
110. Rogers TR, Johnson EM, Munro C. Echinocandin drug resistance. *J Invasive Fungal Infect* 2007;1:99-105.
111. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Calendario M, Sein T, Bell A, et al. Antifungal activity of LY-303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2148-55.
112. Groll AH., Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY-303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2845-55.
113. Gumbo T, Drusano GL, Liu W, Ma L, Deziel MR, Drusano MF, Louie A, et al. Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3695-700.
114. Andes D, Diekema DJ, Pffaler MA, Prince RA, Marchillo K, Ashbeck J, et al. *In vivo* pharmacodynamic characterization of anidulafungin in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52: 539-50.
115. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Francesconi A, et al. Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY-303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;2:2898-905.
116. Roberts J, Schock K, Marino S, Andriole VT. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3381-8.
117. Petraitis V, Petraitiene R, Hope W, Kelaher AM, Hughes JE, Cotton MO, et al. Combination therapy of voriconazole and anidulafungin improves outcome of experimental pulmonary aspergillosis. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006 (abstract M-882).
118. Vázquez J, Schranz JA, Krause D, Goldstein BP, Reboli A, Hernández J, et al. Efficacy from a Phase 2/3 study of anidulafungin (ANID) in patients (pts) with azole-refractory mucosal candidiasis (ARMC). Presented at: The 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 30-November 2, 2004, Washington, DC, USA. Abstract 1038 (2004).
119. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002;113: 294-9.
120. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4795-7.
121. Vázquez JA, for the Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. A Phase 2, randomized, doser ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48: 2021-4.
122. Arévalo MP, Carrillo-Muñoz AJ, Salgado J, Cárdenes D, Brió S, Quindós G, et al. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002-6, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003; 5:163-6.
123. Ghannoum M, D'Angelo M. Anidulafungin: A potent antifungal that targets *Candida* and *Aspergillus*. *Infect Dis Clin Pract* 2005;13:165-78.