

F Alvarez-Lerma<sup>1</sup>,  
S Grau<sup>2</sup>,  
Y Díaz<sup>1</sup>,  
J Fernández<sup>2</sup>

# Experiencia de micafungina en pacientes con técnicas de depuración extrarrenal

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

## RESUMEN

**Introducción.** La utilización de técnicas de depuración extrarrenal es cada vez más frecuente entre los pacientes ingresados en UCI. El uso de estas técnicas se ha relacionado con una disminución de las concentraciones plasmáticas de varios antimicrobianos, entre ellos el fluconazol. La actividad de los antifúngicos viene determinada por lograr una concentración adecuada en plasma y en el lugar de la infección. Micafungina es un nuevo antifúngico recientemente introducido en nuestro país.

**Objetivo.** Revisar la experiencia publicada de parámetros farmacocinéticos (FC) de micafungina en pacientes que precisan de alguna técnica de depuración extrarrenal durante su estancia en UCI.

**Resultados.** Se han identificado tres estudios con datos FC de micafungina durante el empleo de hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC) (2 publicaciones) y hemodiafiltración continua (HDFC) (1 publicación). En todos ellos se demuestran mínimas variaciones de la concentración plasmática de micafungina a la entrada y la salida del hemofiltro y nula o mínima presencia de micafungina en el líquido ultrafiltrado.

**Conclusiones.** No es necesario el ajuste de dosis o intervalo de administración de micafungina durante la utilización de técnicas de depuración extrarrenal en pacientes críticos ingresados en UCI

**Palabras clave:** micafungina, técnicas de depuración extrarrenal, UCI

## Experience of micafungin in patients requiring extrarenal depuration

## ABSTRACT

Correspondencia:  
Francisco Alvarez Lerma  
Servicio de Medicina Intensiva  
Hospital del Mar  
Paseo Marítimo 25-29  
08003-Barcelona  
Email: Falvarez@hospitaldelmar.cat

**Introduction.** The use of extrarenal depuration techniques is increasingly frequent in patients admitted to the ICU. The use of these procedures has been related to a decrease in plasma concentrations of several antimicrobials, among which fluconazole. The activity of antifungal agents depends on achievement on adequate concentrations in plasma and at the site of infection. Micafungin is a new antifungal drug recently introduced in our country.

**Objective.** To review the published experience of pharmacokinetic (PK) parameters of micafungin in patients requiring some type of extrarenal depuration procedures during their stay in the ICU.

**Results.** Three studies with data on PK parameters of micafungin during the use of this drug in continuous venovenous hemodialysis (2 publications) and continuous hemodiafiltration (1 publication) were retrieved. In all of them, minimal variations in the plasma concentration of micafungin at the entry and exit sites of the hemofilter and a negligible or minimal presence of micafungin in the ultrafiltration fluid were demonstrated.

**Conclusions.** Adjustment of the doses or the interval between doses of micafungin during the use of extrarenal depuration techniques in critically ill patients admitted to the ICU is not necessary.

**Key words:** micafungin, extrarenal depuration techniques, ICU.

## INTRODUCCIÓN

La eficacia de un antimicrobiano depende, entre otros factores, de su capacidad para conseguir en el lugar de la infección una concentración suficiente para inhibir el crecimiento de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. La concentración de un antimicrobiano en los tejidos viene determinada por un gran número de factores entre los que destacan su volumen de distribución, su metabolismo y la cinética de excreción lo que da origen a un conjunto de variables farmacocinéticas (FC) que se utilizan para determinar las características diferenciales con otros fármacos de la misma o de otras familias de antimicrobianos<sup>1,2</sup>

Con frecuencia los pacientes que desarrollan una infección fúngica tributaria de tratamiento con antifúngicos presentan un elevado nivel de gravedad con fracaso de varios órganos o sistemas que precisan de su sustitución mecánica o farmacológica. Una de las complicaciones más frecuentes es la insuficiencia renal por lo que los pacientes precisan para su tratamiento de sistemas de depuración extrarrenal. Con este nombre se incluyen un conjunto de técnicas de gran complejidad y variabilidad funcional que tienen por objeto sustituir la función renal alterada mediante sistemas de filtración que eliminan los productos tóxicos acumulados en la sangre<sup>3</sup>. Durante la aplicación de estas técnicas se extraen también alguno de los fármacos administrados para el tratamiento, modificando su concentración plasmática, lo que puede tener repercusión en su eficacia.

Micafungina es un nuevo antifúngico aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos para el tratamiento de candidemias y candidiasis invasoras y esofagitis por *Candida* spp y para la profilaxis de pacientes con trasplantes hematopoyéticos<sup>4,5</sup>. Su efectividad viene determinada por un conjunto de relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Tabla 1	Parámetros farmacocinéticos de micafungina
Cmax	10,1 mg/l (100 mg/día) 16,4 mg/l (150 mg/día)
ABC	115 mg h/l (100 mg/día) 167 mg h/l (150 mg/día)
Aclaramiento	- 0,3 ml/min/Kg
Vida media (t <sub>1/2</sub> )	15-17 h
Volumen de distribución	0,39 l/Kg
Unión a proteínas	> 99%
Peso molecular	1.292,26
Metabolismo	Hepático
Eliminación fecal	71%
Eliminación orina	1%

Cmax : Concentración máxima ; ABC ; Area bajo la curva

(FC/FD) que están bien establecidas<sup>6,8</sup> (tabla 1) y que podrían modificarse durante la aplicación de técnicas de depuración extrarrenal.

En este trabajo se revisan las diferentes técnicas utilizadas en depuración extrarrenal, los factores que influyen en la eliminación de fármacos durante su aplicación y, en concreto, el impacto de las diversas técnicas de depuración extrarrenal en los niveles plasmáticos de micafungina.

## CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Las técnicas de depuración extrarrenal (TDE) tienen como objetivo suplir las dos funciones básicas del riñón: la eliminación de sustancias tóxicas o innecesarias y controlar el

balance de fluidos. A través de un catéter venoso y mediante una bomba peristáltica, se extrae la sangre del paciente haciéndola circular por un circuito extracorpóreo, retornándola finalmente al paciente, después de haber pasado por el auténtico "glomérulo" del sistema que es el filtro. El filtro se compone de una membrana semipermeable que permite paso libre al agua y a todas aquellas moléculas con peso molecular (PM) < 60.000 Daltons (Da).

Para realizar el intercambio de solutos y agua a través de la membrana se pueden utilizar distintos principios físicos: a) *Ultrafiltración*, también llamado transporte conectivo que consiste en el paso simultáneo de agua y solutos a través de la membrana bajo el efecto de un gradiente hidrostático de presión. Se eliminan moléculas con peso molecular medio-alto (ultrafiltrado). b) *Difusión* o transporte difusivo es el movimiento pasivo de solutos a través de la membrana por la diferencia del gradiente de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis hasta igualar las concentraciones entre la sangre y el líquido. Se eliminan moléculas con peso molecular bajo. c) En ambos casos puede actuar otro mecanismo físico que es la *absorción* por lo que ciertos solutos se adhieren a la membrana del dializador. La absorción es más evidente en membranas de polisulfona y acrilonitrilo que no en las celulósicas

En función del tipo de membrana, las soluciones de diálisis, el principio físico de depuración y el tiempo empleado en la técnica, obtenemos las distintas técnicas de depuración: Hemodiálisis intermitente (HDI), Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal (TCDE)

En la HDI se aplica el principio físico de la difusión, siendo un tratamiento muy eficaz, por lo que es factible realizar la depuración en periodos cortos de tiempo, pero muy agresivo y mal tolerado por el paciente crítico.

Las TCDE se basan en métodos de ultrafiltración continua, utilizando como principal mecanismo de depuración la convección (hemofiltración), pudiendo aplicar también la difusión si infundimos el líquido de diálisis a contracorriente (hemodiafiltración). Según la combinación que utilicemos dentro de las TCDE podemos realizar distintas terapias: Ultrafiltración lenta continua (SCUF), Hemofiltración de alto volumen (HVHF), Hemodiálisis continua (HDC), Hemodiafiltración continua (HDFC) y Hemodiálisis de alto flujo (HFD)<sup>3</sup>.

Las características de la membrana que se utiliza son fundamentales para conseguir las máximas prestaciones de permeabilidad y biocompatibilidad. Es muy importante que la membrana sea biocompatible, sobre todo en las TCDE, ya que el tiempo que la sangre pasa en contacto con la misma puede favorecer la activación de diferentes sistemas biológicos, como la del complemento, la agregación leucocitaria, estimulación de la producción de citocinas y otros mediadores proinflamatorios, todo ello puede ocasionar una intolerancia al proceso de depuración<sup>9</sup>.

Al mismo tiempo se pueden clasificar las membranas en cuanto a sus características intrínsecas de permeabilidad al agua y los solutos. La permeabilidad al agua se expresa según el coeficiente de ultrafiltración (CUF), considerándose de baja

permeabilidad las membranas con CUF < 10 ml/h/mmHg y de alta permeabilidad si el CUF > 10 ml/h/mmHg. En cuanto a la permeabilidad a los solutos, dependerá del tamaño del poro de la membrana.

## FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS DURANTE LAS TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Los principios fundamentales de la eliminación de moléculas y fármacos a través de la membrana en las TDE se correlacionan con los fundamentos del transporte convectivo y difusivo.

Los factores intrínsecos de las propias moléculas son: a) el PM, ya que para que se le permita el paso a través de la membrana tiene que ser de tamaño inferior al punto de corte del poro de la misma; b) la fracción de molécula unida a proteínas, ya que será limitante para atravesar la membrana; c) el volumen de distribución (Vd) que refleja la cantidad de fármaco que se administra al paciente para obtener una determinada concentración en sangre, de manera que cuanto mayor sea el Vd menor será la proporción de fármaco en el compartimento central y menos significativa será la cantidad eliminada mediante circuitos extracorpóreos<sup>10</sup>; y d) finalmente será la fracción de aclaramiento (FCI) de la molécula, la que determinará si la TDE puede implicar un cambio en la dosificación de un determinado fármaco.

Por tanto, las moléculas con potencial eliminación significativa mediante las TDE, son aquellas con bajo PM, baja unión a proteínas, bajo volumen de distribución, y escasa eliminación por otras vías de excreción.

La eliminación de las moléculas también variará en función del principio físico de depuración que se utiliza en la técnica de depuración. a) Difusión: La tasa de difusión es directamente proporcional al producto del gradiente de concentración y al área de la superficie de membrana, la constante de proporcionalidad es conocida como coeficiente de difusión. El coeficiente de difusión aumenta con la temperatura y disminuye con la viscosidad y con el PM. Las moléculas que se transportan, con facilidad, mediante este mecanismo son las de PM < 500 Da. b) Convección: Mediante la creación de un gradiente de presión transmembrana (PTM), se consigue la extracción de una cantidad del agua plasmática que se acompaña de las moléculas que están por debajo del tamaño de los poros de la membrana (40.000-50.000 Da). Las moléculas de pequeño y mediano calibre se pueden transportar mediante este mecanismo. Para medir la hemofiltración se debe conocer el concepto de Fracción de Filtración (FF) que es el porcentaje de suero que ultrafiltramos del total de plasma y que pasa por el filtro en un tiempo determinado. La FF recomendada es inferior al 25%.

## TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL EN UCI

No existe un registro específico de uso de TDE en los pacientes ingresados en UCI. Sin embargo, el registro ENVIN-UCI realizado con la finalidad de controlar las infecciones

adquiridas en UCI y el consumo de antimicrobianos durante la estancia en dichos servicios, incluye desde el año 2006, entre su variables, la utilización de depuración extrarrenal. En la tabla 2 se puede observar la evolución en los últimos 4 años, en donde se demuestra un incremento constante en la utilización de dichas técnicas<sup>11</sup>.

Tabla 2

Evolución de técnicas de depuración extrarrenal en pacientes ingresados en UCI más de 24 horas (Datos ENVIN 2006-2009)<sup>11</sup>

	2006	2007	2008	2009	TOTAL
Pacientes UCI, nº	11.684	12.453	13.824	14.983	52.944
Pacientes con TDER	407	540	668	769	2.384
Tasa de uso de TDER	3,48	4,34	4,83	5,13	4,50

TDER : Técnicas de depuración extrarrenal

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE MICAFUNGINA

Se trata de un derivado cíclico semisintético de un compuesto natural (FR901379) producido por el hongo *Coleophoma empetri*<sup>12</sup>. Concretamente, es un hexapéptido anfifílico cíclico con una cadena lipófila N-acil que parece conferir a micafungina una mayor potencia antifúngica que el resto de equinocandinas). Asimismo, posee un grupo amino que enlaza el radical 3-hidroxi-4-metilprolina con el grupo amino en posición delta del grupo dihidroxiornitina hasta formar un anillo<sup>14</sup>. Tiene un peso molecular elevado (1.292,26 Da). Se presenta en forma de polvo fotosensible, higroscópico, similar al acetato de caspofungina y con una buena solubilidad en agua y en suero fisiológico<sup>15</sup>.

Micafungina actúa inhibiendo la formación del enzima  $\beta$ -1,3-D glucano sintasa que es el enzima necesario para la síntesis del  $\beta$ -1,3-D glucano, polímero de glucosa preciso para mantener la integridad de la pared celular de la mayoría de hongos patógenos. Micafungina presenta actividad fungicida, concentración dependiente, frente a la mayoría de especies de *Candida* y de *Aspergillus*.

Sus parámetros farmacocinéticos se han estudiado en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes con fracaso renal grave<sup>6</sup>. Sus valores de referencia se incluyen en la tabla 1<sup>16,17</sup>. Micafungina no se absorbe por vía oral, presenta una cinética lineal dependiente de la dosis, se alcanza el equilibrio estacionario entre el 4º-5º día después de dosis repetidas y se distribuye ampliamente por pulmón, hígado, bazo y riñones, pero no en el sistema nervioso central. Su unión a proteínas es superior al 99%. Se metaboliza en el hígado pero por una vía que no incluye el citocromo P-450 y se elimina inactiva por bilis, llegando al 43,8% el porcentaje de fármaco encontrado en heces.

En base a diversas experiencias descritas en la literatura, se ha propuesto que las propiedades FC/FD de las equinocandinas, incluyendo micafungina, permiten instaurar regímenes de dosificación de estos antifúngicos con ampliación del intervalo<sup>17</sup>. Esta situación permitiría la administración de las equinocandinas a días alternos o, incluso, semanalmente. Sin embargo, estas propuestas se han basado en resultados procedentes de estudios *in vitro* que deberían confirmarse con experiencias en humanos.

Un estudio basado en curvas de letalidad demostró que micafungina tiene una actividad esencialmente fungicida<sup>18</sup>. Este antifúngico generó una reducción superior al 99,9% en el número de ufc de aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Sin embargo, el efecto fue fungistático frente a *C. tropicalis*. Micafungina ha mostrado una actividad fungicida concentración y dosis dependiente frente a cepas de *C. albicans* en conejos neutropénicos con candidiasis diseminada, con una reducción significativa de la carga de *C. albicans* en varios tejidos<sup>19</sup>. Algunas experiencias han demostrado que el aumento de dosis de micafungina se traduce en una reducción de la mortalidad en modelo animal de candidiasis y aspergilosis<sup>15</sup>. Sin embargo, no ha podido demostrarse una reducción de la carga fúngica tisular con el incremento de dosis de micafungina.

Un estudio tuvo como objetivo efectuar un análisis FC/FD, con el fin de valorar varias pautas de dosificación de micafungina en el tratamiento de infecciones por *Candida* y *Aspergillus* en pacientes hematológicos<sup>20</sup>. Para la modelización FC/FD se obtuvieron muestras de sangre de pacientes tratados con dosis de micafungina que oscilaron entre 50 y 300 mg. Los resultados demostraron que, en el caso de infecciones por *Candida*, las dosis aprobadas para micafungina en profilaxis y en tratamiento alcanzan sobradamente los objetivos FC/FD considerados óptimos. Concretamente se obtuvo un ratio ABC/CMI de fracción libre de micafungina igual a 10 (efecto fungistático) y de 20 (efecto fungicida) con una probabilidad superior al 95%. En el caso de *Aspergillus*, se considera que el efecto de micafungina es concentración dependiente. En esta experiencia y en base a estudios previos, parece necesario obtener concentraciones plasmáticas libres de 0,05 mg/L (atendiendo a una unión a proteínas plasmáticas del 99%). La probabilidad de alcanzar este objetivo fue del 80% cuando se utilizaron dosis de 200 mg.

## EXPERIENCIAS CLÍNICAS DE MICA FUNGINA EN PACIENTES CON TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL.

Micafungina es la equinocandina de la que se dispone de más información sobre la influencia de la utilización de técnicas de depuración extrarrenal en los parámetros FC/FD.

En el año 2004, Kishino S et al<sup>21</sup> estudiaron el efecto de la hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) en receptores de trasplante de hígado que recibían micafungina de forma profiláctica con el objetivo de optimizar su dosificación. Se incluyeron seis pacientes trasplantados de hígado e ingresados en

una UCI en Japón. Se administraron 40-50 mg/día de micafungina en infusión continua de 60 minutos durante 3 semanas. La HDVVC fue realizada mediante un dializador de celulosa triacetato de 1,5 m<sup>2</sup>. El flujo de filtrado fue de 100 mL/min y se obtuvo un ultrafiltrado constante de 2.000 mL/hora. Se tomaron muestras para la determinación de las variables FC/FD en el tercer día después de iniciada su administración. Los parámetros fueron calculados asumiendo un modelo abierto de doble compartimento. Las concentraciones máxima (C<sub>max</sub>) y en el valle (C<sub>min</sub>) fueron de 6,31 ± 1,08 y de 1,65 ± 0,54 mg/L, respectivamente. En estudios previos con animales de experimentación<sup>22</sup> se ha comunicado que las concentraciones plasmáticas mínimas asociadas con la efectividad terapéutica en candidiasis y aspergilosis invasivas oscilaron entre 0,16-0,26 mg/L y 0,55-0,80 mg/L, respectivamente. La semivida biológica fue de 13,63 horas y el área bajo la curva de 50,04 mg h/L. Las concentraciones de micafungina a la entrada y salida del filtro de hemodiálisis fueron muy similares (figura 1). El ratio medio de la concentración de micafungina en la entrada y en la salida fue de 0,96 ± 0,4 y el aclaramiento de micafungina fue de 0,054 ± 0,04 mg h/L. La cantidad total de micafungina recuperada en el ultrafiltrado fue de 1,0 mg. Paralelamente a estos hallazgos farmacocinéticos micafungina fue efectiva para prevenir infecciones fúngicas sistémicas en pacientes con trasplante de hígado. No fue necesario realizar ajuste de dosis ni modificación de los intervalos de administración de micafungina durante la aplicación de la HDVVC.

Micafungina se ha utilizado para el tratamiento de una peritonitis por *Candida parapsilosis* en una paciente sometida a técnicas de hemodiálisis veno-venosa<sup>23</sup>. Se trataba de una paciente de 49 años de edad con fallo renal crónico secundario a un síndrome de Goodpasture y en diálisis peritoneal ambulatoria continua. Ingresó en el hospital por fiebre y dolor abdominal, siendo diagnosticada por clínica y analítica de peritonitis. El tratamiento inicial con antibióticos no mejoró el cuadro clínico y cuando se identificó en el líquido dializado una *C. parapsilosis* se inició tratamiento con fluconazol (400 mg/día) con mala respuesta clínica, por lo que se cambió el antifúngico a micafungina y se retiró el catéter de la diálisis peritoneal. La respuesta clínica fue excelente disminuyendo el marcador beta-D glucano desde 106 a 12,6 pg/ml y lográndose la curación de la paciente. Aunque no se dispone de estudios de farmacocinética de fluconazol y de micafungina, es posible que los niveles plasmáticos y secundariamente en cavidad abdominal de fluconazol no fueran lo suficientemente elevados para lograr la erradicación del patógeno responsable de la peritonitis.

Más tarde en el año 2006, Hirata et al.<sup>24</sup> diseñaron un estudio para evaluar el impacto de la HDVVC en los parámetros farmacocinéticos de micafungina en pacientes críticos ingresados en UCI. Para ello incluyeron cuatro pacientes con HDVVC y otros 9 que no recibieron HDVVC. Se administraron dosis de 150-300 mg/día siendo la elección de la dosis decisión del médico responsable de los pacientes y no de los investigadores del estudio. Para la HDVVC se utilizó un cartucho con membrana compuesta por polimetil metacrilato. La velocidad de perfusión de la sangre a través de la membrana fue de 1,5 ml/Kg/minuto. El

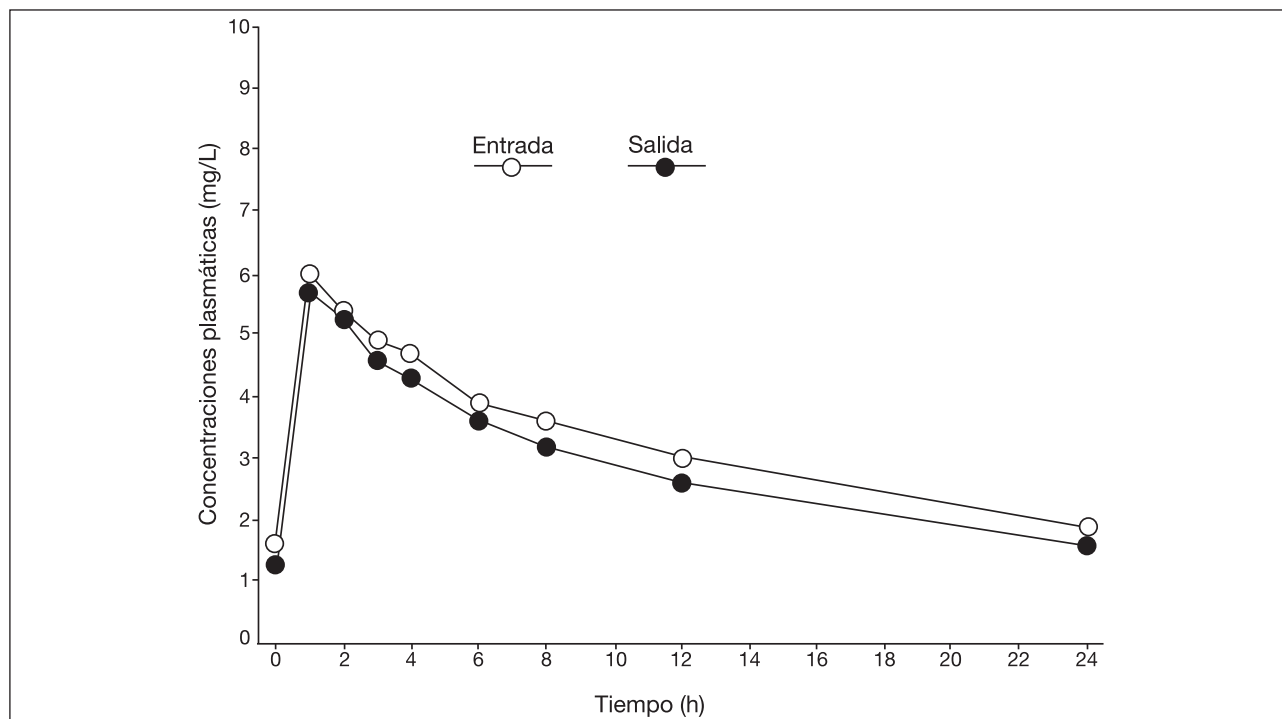


Figura 1

Concentraciones de micafungina en la entrada y salida del filtro de hemodiálisis (tomada de Kishino S, et al.<sup>21</sup>)

líquido de diálisis estándar fue bombeado a una velocidad de 500-1.000 ml/hora. Se consiguió un flujo de ultrafiltrado entre 800 y 1.300 ml/hora. Como criterio de valoración se ha empleado el ratio de la concentración de micafungina en el suero dividido por el peso corporal (C/D). Las concentraciones plasmáticas de micafungina a la entrada y salida del circuito de filtrado, en el líquido de ultrafiltrado y en orina fueron  $12,7 \pm 10,2$  mg/L,  $12,3 \pm 10,1$  mg/L, no detectado y  $0,2 \pm 0,1$  mg/L, respectivamente. Los resultados de su estudio demostraron que no hubo acúmulo progresivo o eliminación de micafungina en los pacientes que utilizaron HDFC. La tasa media de extracción de micafungina, expresada en porcentaje, durante la HDFC fue del  $3,6 \pm 3,9$ . No hubo diferencias significativas en la concentración plasmática de micafungina expresada mediante la relación C/D entre los pacientes que recibieron y no recibieron HDFC, concluyendo que no es necesario el ajuste de la dosis de micafungina durante la utilización de esta técnica.

En conclusión los datos clínicos conocidos hasta el momento demuestran que micafungina puede administrarse en pacientes críticos que precisan de hemodiálisis o de hemodiafiltración continua sin necesidad de modificar las dosis o los intervalos recomendados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:1009-34
2. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 32:294-301
3. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morguera S, Schetz M, Tan I et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. Kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33:1563-70
4. Micafungina. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008042543110/anx\\_43110\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008042543110/anx_43110_es.pdf). (Última consulta 15 de julio 2010)
5. Bormann AM, Morrison VA. Review of the pharmacology and clinical studies of micafungin. *Drug Design Develop Ther* 2009; 3:295-302
6. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:1145-52
7. Catalán-Gonzalez M, Montejo-Gonzalez JC. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26:23-34
8. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1479-92
9. Opatrný K. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 suppl 5:v41-4

10. Bressolle F, Gonçalves F, Gouby A, Galtier M. Clinical pharmacokinetics during continuous haemofiltration. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26:45-471
11. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN-UCI). Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Informe de los años 2006, 2007, 2008 Y 2009. En: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/> (Última consulta 15 de julio del 2010)
12. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N et al. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:57-62
13. Borman AM, Morrison VA. *Drug Design Develop Ther* 2009; 3:295-302
14. Debono M, Gordee RS. Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Ann Rev Microbiol* 1994; 48:471-97
15. Wiederhold NP, Lewis II JS. The echinocandin micafungin : a review of the pharmacology, Spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1155-66
16. Joseph JM, Jain R, Danziger LH. Micafungin : a new echinocandin antifungal. *Pharmacotherapy* 2007; 27:53-67.
17. Sucher AJ, Chachine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1647-57
18. Ernst E, Roling E, Petzold CR, Keele DJ, Klepser ME. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp : microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3846-53
19. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Roussillon K, Hemmings M, Lyman CA et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK 463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1857-69
20. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K, Taniwaki M. Assessment of micafungin regimens by pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis : a dosing strategy for *Aspergillus* infections. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:840-4
21. Kishino S, Ohno K, Shimanura T, Furukawa H, Todo S. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant* 2004; 18:676-80
22. Wakai Y, Ushitani T, Matsumoto S, et al. Minimum effective concentrations of micafungin for the treatment of disseminated *Candida albicans* infection and pulmonary *Aspergillus fumigatus* infection in mouse. *Jpn J Chemother* 2002; 50:43
23. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A et al. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127:897-901.
24. Hasimoto H, Moriya R, Kamata K, Higashilara M, Yoshida K, Kume H. Successful treatment with micafungin (MCFG) of severe peritonitis due to *Candida parapsilosis* with chronic renal failure patient on hemodialysis. *Kansenshogaku Zasshi J Jap Assoc Infect Dis* 2005; 79:195-200