

Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos?

Systemic antifungals: which therapeutic options do we have?

ANA MARÍA RIVAS G¹, NORA CARDONA-CASTRO²

Forma de citar: Rivas AM, Cardona-Castro N. Antimicóticos de uso sistémico: ¿con que opciones terapéuticas contamos? Rev CES Med 2009; 23(1):61-76

RESUMEN

La prevalencia de infecciones fúngicas invasivas ha aumentado en las últimas tres décadas debido al aumento de huéspedes inmunocomprometidos. Durante muchos años la anfotericina B y la flucitosina fueron los únicos antifúngicos disponibles para el tratamiento de estas micosis. Afortunadamente, en la última década el arsenal de antifúngicos se ha ampliado, lo que provee nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes afectados. El objetivo de este artículo es resumir las características farmacológicas de los antifúngicos sistémicos tradicionales (anfotericina, flucitosina, itraconazol y fluconazol) y de los agentes antimicóticos de uso reciente: los nuevos triazoles (voriconazol, posaconazol) y las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulofungina).

PALABRAS CLAVE

Agentes antifúngicos

Anfotericina B

Flucitosina

Azoles

Equinocandinas

¹ Residente II de Especialización en Dermatología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. anirivas@hotmail.com

² MSc. Investigadora Instituto Colombiano de Medicina Tropical – Universidad CES. Grupo de investigación en Medicina Tropical CES-ICMT

Recibido: noviembre de 2008. Revisado: marzo de 2009. Aceptado: abril de 2009

ABSTRACT

The prevalence of invasive fungal infections has increased over the past three decades owing to the increasing numbers of immunocompromised hosts. For many years, amphotericin B and flucytosine were the only available antifungal agents for invasive fungal infections. Fortunately, the antifungal drugs has increased, providing new therapeutic options for these patients. The purpose of this article is to summarize the pharmacologic profile of traditional antifungal drugs (amphotericin, flucytosine, itraconazole, fluconazole) as well as the ones recently licensed: the new triazoles (voriconazole, posaconazole) and the echinocandins (caspofungin, micafungin, anidulafungin).

KEY WORDS

Antifungal agents

Amphotericin B

Flucytosine

Azoles

Echinocandins

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 30 años ha habido un aumento dramático en el número de pacientes inmunocomprometidos, que se ha asociado al incremento de trasplantes, los esquemas más agresivos de quimioterapia, el advenimiento del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y los avances en el cuidado crítico (1). Todo esto ha llevado a un aumento en la incidencia de micosis oportunistas causadas por especies de *Candida* no *albicans* y mohos, los cuales son menos susceptibles o resistentes a los antifúngicos tradicionales (2-3). De acuerdo con el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos, que reportó un total de 30 477 episodios de infecciones fúngicas entre 1980 y 1990, la tasa de

infecciones aumentó de 2/1 000 egresos en 1980 a 3,8/1 000 egresos en 1990 (4).

Afortunadamente, paralelo a este incremento de infecciones micóticas, en la última década ha habido grandes avances en la terapia antifúngica. Los nuevos agentes como las equinocandinas y los triazoles de segunda generación proveen de nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de los pacientes afectados (5,6). Este artículo resume las características farmacológicas de los antifúngicos sistémicos tradicionales y de los agentes antimicóticos más recientemente introducidos en el mercado.

CLASES DE AGENTES ANTIFÚNGICOS

La mayoría de antimicóticos interfieren con la biosíntesis o la integridad del ergosterol, el principal esteroide en la membrana celular de los hongos. Otros causan disrupción de la pared celular. De acuerdo a su mecanismo de acción los agentes antifúngicos pueden clasificarse en 5 grupos: polienos, azoles, equinocandinas, alilaminas y otros agentes que incluyen la griseofulvina y la 5 flucitosina (7), (Cuadro 1).

ANFOTERICINA

La anfotericina es un macrólido poliénico derivado del *Streptomyces nodosus* que ha sido la piedra angular de la terapia antimicótica desde su desarrollo en 1955. A pesar del advenimiento de nuevos agentes antifúngicos sigue siendo una droga de primera línea en el tratamiento de infecciones micóticas invasivas, debido a su amplio espectro de acción y bajos niveles de resistencia. El principal limitante para su uso es la nefrotoxicidad, lo que ha llevado a la introducción de preparados lipídicos menos tóxicos entre los cuales se encuentran la anfotericina B de dispersión coloidal, la anfotericina B liposomal y la anfotericina B complejo lipídico

Cuadro 1. ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

Grupo farmacológico	Antifúngico	Mecanismo acción
Polienos	Anfotericina B deoxicolato	Se fija al ergosterol de la membrana del hongo y forma poros por los que se pierde K ⁺ y otros cationes.
	Anfotericina B liposomas	
	Anfotericina B complejo lipídico	
	Anfotericina B de dispersión coloidal	
Azoles	IMIDAZOLES	Inhiben la enzima 14 α demetilasa bloqueando el paso de lanosterol a ergosterol para la síntesis de membrana.
	• Ketoconazol	
	TRIAZOLES 1ra GENERACION	Acumulación de 14 metilesteroles en la membrana del hongo que impiden la acción de las enzimas de membrana.
	• Fluconazol	
	• Itraconazol	
	TRIAZOLES 2da GENERACIÓN	
Equinocandinas	• Voriconazol	Inhibición no competitiva de la glucán sintetasa impidiendo la síntesis del polisacárido de pared 1,3- β glucán
	• Posaconazol	
	Caspofungina	
	Micafungina	
Alilaminas	Anidulofungina	Inhibición de la escualeno epoxidasa bloqueando el paso de escualeno a lanosterol que luego es convertido a ergosterol
	Terbinafina	
Otros	5 flucitosina	Pirimidina sintética que actúa como antimetabolito impidiendo la síntesis de DNA, RNA y proteínas.

(8). En Colombia todavía se utiliza la anfotericina deoxicolato convencional, puesto que las formulaciones lipídicas tienen un alto costo y son de difícil consecución en nuestro medio (9).

Su actividad antifúngica primaria está mediada por la unión al ergosterol de la membrana celular del hongo, que resulta en la formación de poros por los cuales hay pérdida de potasio y otros cationes, conduciendo a la muerte celular. Se le atribuyen propiedades oxidativas, inhibición de la actividad metabólica y propiedades inmunomoduladoras no muy bien definidas (8,9).

La anfotericina B es útil en el tratamiento de candidiasis, criptococosis, histoplasmosis,

blastomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, esporotricosis extracutánea, mucormicosis y algunos casos de hialohifomicosis y feohifomicosis. Su actividad es limitada contra protozoarios como *Leishmania braziliensis* y *Naegleria fowleri*. No tiene actividad contra dermatofitos. Dependiendo de las concentraciones la anfotericina puede ser fungicida o fungistática (10,11).

La resistencia adquirida a la anfotericina B es rara, y se presenta por disminución del ergosterol o por cambios en la composición lipídica de la membrana del hongo que disminuyen la afinidad de unión de la droga a su blanco. La resistencia intrínseca se ha reportado en aislamientos de *C. guilliermondi*, *C.*

lusitaniae, *Aspergillus terreus*, *S. prolificans*, *S. boydii* y especies de *Fusarium*, *Trichosporon* y *Scopulariopsis* (10).

La absorción oral de este antimicótico es mínima (5 %), y raramente se utiliza para disminuir la colonización del tracto gastrointestinal (GI) por *Candida*. La vía de administración de elección para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas es la intravenosa. En ocasiones se puede utilizar la vía intratecal en meningitis graves causadas por *Coccidioides*. Se une ampliamente a lipoproteínas del plasma (90-95 %) y se distribuye a través de todo el cuerpo con una alta unión a los tejidos. La inflamación favorece la penetración a varios líquidos corporales, sin embargo, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), humor vítreo y líquido amniótico son mínimas. Por su extensa unión a los tejidos la anfotericina B tiene una fase terminal de eliminación de aproximadamente 15 días. Es metabolizada parcialmente en hígado y eliminada por bilis (< 15 %) y por orina en escasa proporción (4-5 %). Su dosis para administración intravenosa oscila entre 0,3-1 mg/kg/día con una dosis acumulada recomendada máxima de 4 g (11-14).

La anfotericina B tiene un índice terapéutico estrecho. La mayoría de los pacientes presenta fiebre, escalofríos y temblores con la infusión intravenosa del medicamento, que van remitiendo con el tiempo a medida que se repiten las aplicaciones. Sin embargo, el principal factor limitante para el uso del fármaco es la nefrotoxicidad que se manifiesta con azoemia, elevación de la creatinina, hipocalemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta su normalización. Otros efectos adversos son la tromboflebitis en el sitio de inyección, la anemia normocítica normocrómica, las arritmias si se administra en infusiones rápidas y efectos neurológicos principalmente con la administración intratecal (10-13).

La anfotericina B deoxicolato está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia

hepática. La anfotericina B intravenosa está clasificada dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo y la suspensión oral dentro de la categoría C. Se desconoce si la anfotericina B se excreta en la leche materna, por lo que se debe discontinuar la lactancia si el fármaco va a ser administrado a la madre (13).

El principal aporte de las formulaciones lipídicas de la anfotericina es su mejor tolerancia y sobre todo su menor nefrotoxicidad lo que permite dosis diarias más elevadas y dosis totales mayores en un menor tiempo. No hay estudios que hayan demostrado superioridad terapéutica sobre la anfotericina deoxicolato (8).

5 FLUCITOSINA

La 5 flucitosina es un derivado fluorado de la citosina. Ingresa a la célula por una permeasa específica que no se encuentra en los mamíferos, y es convertida por la citosina deaminasa en ácido fluorodeoxiuridílico (5FdUMP). Este falso metabolito inhibe la timidilato sintetasa y depleta al organismo de ácido timidílico, un componente esencial para la síntesis de DNA. Además, el metabolismo del 5FdUMP genera un nucleótido no natural (5-FUTP) que se incorpora al RNA fúngico e interrumpe la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. La combinación de anfotericina B y flucitosina es sinérgica (11,15).

Su espectro antifúngico es reducido. Es efectiva para el tratamiento de candidiasis, criptococosis y cromoblastomycosis. Algunas cepas de *Aspergillus*, *Penicillium* y zigomicetos pueden ser sensibles in vitro, y las concentraciones inhibitorias mínimas son altas (16). Durante la terapia se puede desarrollar resistencia como resultado de la disminución de las enzimas implicadas en la conversión de 5 fluocitosina a 5FdUMP o por aumento de la síntesis de citosina. Esto hace que este medicamento siempre sea utilizado en conjunto con la anfotericina B, aunque se han reportado algunos casos de

cromoblastomicosis en los que se ha utilizado como agente único (12,17).

La flucitosina está disponible en presentaciones para uso oral o intravenoso. La absorción oral del medicamento es superior al 90 %. Su dosis habitual es de 50-150 mg/kg/día por vía oral en dosis divididas cada 6 horas. (18) Su posología se debe ajustar según la función renal así:

- Aclaramiento creatinina 20-40 ml/min: ampliar el intervalo entre dosis a 12 horas y reducir las dosis diarias a 75 mg/kg/día por vía oral.
- Aclaramiento creatinina 10-19 ml/min: ampliar el intervalo entre dosis a 24 horas y reducir las dosis a 37 mg/kg/día por vía oral.
- Aclaramiento creatinina < 10 ml/min: ampliar el intervalo entre dosis a más de 24 horas y ajustar las dosis del fármaco en función de los niveles plasmáticos de la flucitosina (18).

La unión a proteínas plasmáticas es pobre, y presenta una amplia distribución a los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC) donde puede lograr concentraciones hasta del 74 % de la concentración periférica. La vida media de eliminación es de 3 a 4 horas. Se elimina sin metabolizar en un 60 a 80 % a través de filtración glomerular, lo que obliga a ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal (18, 19).

Las reacciones adversas más severas con la fluocitosina son la leucopenia y trombocitopenia reversibles que aparecen generalmente luego de la segunda semana de tratamiento. La toxicidad en el tubo digestivo se manifiesta con náuseas, vómitos y diarrea. La hepatotoxicidad, la eosinofilia y los exantemas son otros efectos adversos de este medicamento (19).

AZOLES

Los antimicóticos azoles comprenden dos clases:

- Imidazoles: ketoconazol, miconazol, clotrimazol y econazol, que poseen 2 átomos de nitrógeno en el anillo azol.

- Triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, que poseen 3 átomos de nitrógeno en el anillo azol.

Los triazoles tienen un mejor perfil farmacológico que los imidazoles, son más específicos por el sistema enzimático del hongo y por lo tanto no inhiben significativamente la síntesis de esteroides humanos (9, 11).

El ketoconazol fue el primer azol introducido al mercado en 1978. A principios de la década de los 90, se comenzaron a comercializar el fluconazol y el itraconazol. Los triazoles de segunda generación conformados por el voriconazol y el posaconazol se desarrollaron en la última década para mejorar el espectro y el perfil farmacológico del fluconazol y el itraconazol (20).

Todos los azoles comparten el mismo mecanismo de acción. Actúan sobre el sistema enzimático citocromo p 450 (CIT P 450) del hongo, inhibiendo la enzima 14 α demetilasa, necesaria para la transformación de lanosterol a ergosterol, una molécula esencial en la membrana celular de los hongos. Además, la inhibición de esta enzima lleva a la acumulación de 14 metilesteroides en la superficie del hongo que pueden romper la unión estrecha de los fosfolípidos, afectando las funciones de las enzimas de membrana y produciendo un arresto en el crecimiento fúngico. En general, los azoles se consideran fungistáticos (17,20).

A continuación se describe el espectro, algunas indicaciones terapéuticas, farmacocinética, farmacodinamia y los efectos secundarios de los azoles de uso sistémico más frecuentemente utilizados en la práctica médica (Cuadro 2).

KETOCONAZOL

Fue el primer azol introducido al mercado. Aunque en nuestro medio todavía es frecuente la administración sistémica de este fármaco, en la literatura mundial se ha relegado mucho su uso, y

Cuadro 2. PERFIL FARMACOLÓGICO AZOLES

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Vía de administración y dosis	Oral/ IV 100-400 mg/día (*)	Oral/IV 100-400 mg/día (*)	IV: Dosis carga: 6mg/kg, cada 12 horas por 2 días. Mantenimiento: 4mg/k cada 12 horas. Oral: Dosis de carga: el doble de la dosis de mantenimiento por el primer día. Mantenimiento: < 40 kg: 100 mg cada 12 h >40 kg: 200 mg cada 12 h (*)	Oral 200 mg 4 veces al día. (*)
Biodisponibilidad oral	90 %	Variable. Solución cápsula Medioácido	96 % disminuye con comidas	Variable. Aumenta con comida grasa
Metabolismo y Excreción	Vida media 24 h Unión proteínas 12 %. Excreción renal 80% sin cambios	Vida media 30-40 h Unión proteínas 99 %. Metabolismo extenso CIT P 450. Excreción renal < 1 %.	Vida media < 24 h Unión proteínas 58 % Metabolismo CIT P 450. Excreción renal < 2 %.	Vida media 35 h Unión proteínas 98 %. Metabolismo < 30 %. UPD glucuronidación Excreción heces (77 %) renal (14%)
Concentración LCR	70 % periférica	Baja	50 %	Desconocida.
Ajuste de dosis en falla renal	Si	No	Oral: no venoso FG<30ml/m	No
Ajuste de dosis en falla hepática	No	Si	Si no recomendado en cirrosis severa	Faltan estudios
Categoría en embarazo	C	C	D	C
Efectos adversos	Malestar gastrointestinal GI Rash Hepatotoxicidad rara	Cefalea Malestar GI Rash Hepatotoxicidad Hipokalemia-HTA inotrópico (-)	Alteraciones visuales transitorias Alucinaciones Rash cutáneo/SJS Fotosensibilidad Hepatotoxicidad Prolongación QTc	Cefalea Malestar GI Hepatotoxicidad Rash cutáneo Prolongación QTc Hipokalemia

(*) Dosis utilizadas en diferentes estudios clínicos. Estas dosis pueden variar dependiendo de la indicación clínica.

se deja solo para aplicación tópica en el tratamiento de micosis superficiales (7,20). Esto se debe a sus múltiples interacciones medicamentosas (21), la inhibición de la esteroidogénesis en humanos (11) y el riesgo de hepatotoxicidad con tratamientos prolongados (22).

FLUCONAZOL

Es activo frente a la mayoría de especies de *Candida*. La *Candida krusei* es inherentemente resistente al fluconazol y gran parte de cepas de *Candida glabrata* son resistentes. Tiene buena actividad frente a *C. immitis*, *C. neoformans* y *P.brasiliensis*. Carece de actividad frente a *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. *Penicillium* spp y la mayoría de los otros hongos filamentosos que causan infecciones invasivas (14).

Su uso terapéutico está aprobado para:

- Candidiasis vaginal, orofaríngea, esofágica y del tracto genitourinario.
- Candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos (23). Se debe evitar su uso en casos en los cuales el paciente haya sido tratado previamente con azoles o si existe la posibilidad de que la cepa infectante sea *C. krusei* o *C. glabrata*.
- Profilaxis en pacientes con trasplante de células tallo hematopoyéticas que están siendo tratados con radio/quimioterapia (24,25).
- En pacientes con criptococosis (26) y coccidioidomycosis meníngea (27) por su buena penetración a SNC.

El fluconazol es una molécula hidrosoluble. Tiene una excelente absorción por el tracto gastrointestinal, que no se ve afectada por el pH gástrico ni por los alimentos. A diferencia de los demás azoles, su baja unión a proteínas le permite una amplia distribución a los fluidos corporales y al líquido cefalorraquídeo (LCR). Su alta tasa de excreción en la orina hace necesario ajustar la dosis

en pacientes con insuficiencia renal. El complejo enzimático CIT P 450 tiene un rol menor en su metabolismo, por lo que no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (28). El fluconazol es un fármaco bien tolerado. Los efectos secundarios más comúnmente reportados son náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y rash cutáneo. En pacientes con tratamientos prolongados la cefalea, alopecia, anorexia, eosinofilia y elevación de la aspartato amino transferasa (AST) son comunes (29). La toxicidad hepática es poco frecuente con este medicamento.

ITRACONAZOL

Tiene una excelente actividad frente a la gran mayoría de especies de *Candida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol. Es activo frente a *C. immitis*, *C. neoformans*, *P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Penicillium marneffeii*. No tiene actividad frente a zigomicetos ni a *Fusarium* (14).

Esta indicado en el tratamiento de aspergilosis invasiva sin compromiso del sistema nervioso central (30). Es de elección en pacientes con histoplasmosis y blastomycosis indolente (31). Es mejor que el fluconazol en el tratamiento de paracoccidioidomycosis y coccidioidomycosis no meníngeas (32). Por su mala penetración al SNC no es una buena opción en pacientes con criptococosis meníngea. Es útil en el tratamiento de dermatofitosis, incluidas las onicomycosis. Es una molécula insoluble en agua. Para su uso venoso requiere solubilizarse a través de la molécula hydroxypropyl beta cyclodextrina. La presentación en solución oral se absorbe mejor en ayunas y generalmente logra una mejor biodisponibilidad que la presentación en cápsulas, que requiere un medio ácido para optimizar su absorción. El itraconazol tiene metabolismo hepático por el complejo CIT P 450, es sustrato y potente inhibidor de la CYP3A. Su degradación genera numerosos metabolitos, de los cuales el principal es el hidroxí-itraconazol, que conserva las propiedades antifúngicas. Ambos

presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas (99 %), lo que no permite una adecuada penetración al SNC. Se requieren 3 a 4 días para lograr las concentraciones del estado estable. No es necesario ajustar la posología del fármaco para uso oral en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo sí debe ajustarse para el uso del fármaco por vía venosa para evitar la acumulación de hydroxypropyl-beta cyclodextrin (20).

Los efectos adversos más comunes del itraconazol son cefalea, malestar gastrointestinal y rash cutáneo. También se pueden presentar elevaciones asintomáticas de la aminotransferasas, sin embargo, la insuficiencia hepática secundaria a hepatotoxicidad severa es rara, y es más común en pacientes que reciben terapia continua por más de 4 semanas. Otros efectos adversos reportados con tratamientos prolongados y a altas dosis son la hipokalemia asociada a edemas y la hipertensión arterial. Este medicamento no se debe administrar en pacientes con insuficiencia cardíaca, por su efecto inotrópico negativo (33).

VORICONAZOL

Es activo frente a todas las especies de *Candida*, incluidas *C. glabrata*, *C. krusei*, *Candida parapsilosis* y *C. tropicalis*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp. (*A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Histoplasma* spp., *Blastomyces* y *Coccidioides* (34).

Su uso en aspergilosis invasiva fue aprobado desde el 2002 en Estados Unidos y en la Unión Europea, reemplazando a la anfotericina B como primera línea de tratamiento (35). También está aprobado como terapia de rescate en pacientes con fusariosis y scedosporiosis con tasas de respuesta de 30 % y 45 % respectivamente (36). Es segunda línea de tratamiento en pacientes con candidiasis esofágica, pues aunque su efectividad es comparable a la del fluconazol, con el voriconazol se presentan más efectos adversos (37). Ésta aprobado para el tratamiento de candidiasis invasivas en pacientes

no neutropénicos (38). No es activo frente a los agentes causantes de zygomycosis (34). Voriconazol es una molécula pobremente soluble a pesar de su similaridad estructural con el fluconazol. Tiene una biodisponibilidad oral del 96 %, que se disminuye un 22 % cuando se toma con comidas. La concentración del estado estable se logra luego de 5 a 6 días de tratamiento. La solubilidad en la presentación intravenosa se logra con la adición de sulfobutil éter b-ciclodextrina, que puede acumularse en los pacientes con insuficiencia renal, lo que obliga a tener mayor precaución en los casos en los cuales la filtración glomerular es inferior a 50 ml/min. Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 58 %, y penetra bien el LCR donde logra concentraciones hasta del 50 % de la concentración sérica. Este medicamento es metabolizado en el hígado por el sistema CYP 450 (CYP2C19 CYP3A4, CYP2C99). En pacientes con falla hepática moderada se debe disminuir en un 50 % la dosis usual de mantenimiento. Su uso no se recomienda en pacientes con cirrosis severa (20,34).

El voriconazol tiene una farmacocinética no lineal debido a la saturación de su metabolismo, por lo tanto pequeños aumentos en la dosis resultan en incrementos exponenciales a nivel sanguíneo. Aunque los niveles óptimos de voriconazol no están totalmente establecidos, los estudios han demostrado que los niveles elevados se correlacionan con una mayor toxicidad y los niveles bajos con progresión de la enfermedad, por lo que se ha sugerido la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco (39). Además la correlación entre la dosis y los niveles sanguíneos de voriconazol es pobre, lo que se podría explicar por la variabilidad genética en la concentración de la enzima CYP2C19 encargada del metabolismo del medicamento (40).

El efecto adverso más común con el voriconazol son los cambios visuales transitorios que se presentan 30 minutos a 1 hora después de tomar el medicamento. Distintos estudios han reportado fopsias, fotofobia, visión borrosa y cambios en los colores hasta en el 44,8 % de los pacientes tratados (35). Estos síntomas son transitorios y

reversibles. Las alucinaciones visuales y auditivas pueden ocurrir en menos del 5 % de los pacientes, principalmente con la formulación venosa. Al igual que con los demás azoles, con el voriconazol se puede desarrollar hepatotoxicidad que se manifiesta con aminotransferasas elevadas, sin embargo, esta complicación raramente es grave o fatal. Las erupciones cutáneas, la queilitis e incluso carcinomas escamocelulares multifocales pueden presentarse con tratamientos prolongados como consecuencia de la fotosensibilización, lo que obliga al médico tratante a recomendar una adecuada fotoprotección (36,41). Otros efectos adversos reportados son la prolongación del QTc (42) y la neuropatía periférica (43).

POSACONAZOL

Es el azol con el mayor espectro antifúngico. Su uso fue licenciado en septiembre de 2006 por la FDA. Tiene una potente actividad *in vitro* contra la mayoría de especies de *Candida* y *Aspergillus*. También es activo contra *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Histoplasma spp.*, *Coccidioides spp.*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Trichosporon spp.*, *Cryptococcus neoformans* y varios mohos dematiáceos. Es el único azol con actividad contra los zygomycetos (44).

Su uso está aprobado por la FDA para la profilaxis de infecciones por *Candida* y *Aspergillus* en pacientes severamente inmunocomprometidos (45) y en candidiasis orofaríngea resistente al tratamiento con fluconazol o itraconazol (46). Aunque no ha sido aprobado por la FDA como terapia de rescate en infecciones fúngicas refractarias, muchos estudios de casos no controlados muestran una buena respuesta en pacientes con zygomycosis, histoplasmosis, fusariosis y coccidioidomicosis (47-50).

Posaconazol está disponible como suspensión para uso oral. Su absorción aumenta cuando se consume con comidas grasas y en dosis diarias divididas (mejor absorción si se administran 4 tomas diarias). Tiene una alta unión a proteínas (98 %) y

un volumen de distribución que le permite una adecuada penetración a los tejidos. Su metabolismo hepático es a través de la glucuronidación, sin embargo en individuos sanos menos del 30 % de la dosis administrada es metabolizada. Aunque no es metabolizado a través de la enzima CIT P 450, es un inhibidor moderado de la CYP34A, lo que lleva a un aumento de los niveles de las drogas metabolizadas por esta vía cuando son coadministradas. No requiere ajuste de la posología en pacientes con enfermedad renal. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática no ha sido suficientemente estudiado, por lo que debe usarse con precaución en estos casos (20, 44).

El perfil de efectos secundarios del posaconazol parece ser más favorable que el del voriconazol. Los efectos adversos más comunes con este fármaco son el malestar gastrointestinal y la cefalea (46, 47). La hepatotoxicidad y la elevación de las enzimas hepáticas se ha reportado en menos de 2 a 3 % de los pacientes. Otros efectos adversos de este medicamento son la hipocalemia, rash cutáneo y prolongación del Q-Tc (1, 44).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS AZOLES

Los azoles tienen muchas interacciones medicamentosas clínicamente significativas. La mayoría se deben a la inhibición competitiva del metabolismo hepático oxidativo de las enzimas del complejo CIT P 450. Los triazoles inhiben principalmente la CYP3A4, CYP2C9 y la CYP2C19 con diferente afinidad (19, 20).

El itraconazol y el posaconazol, son además inhibidores de la glicoproteína P gástrica, una bomba transmembrana que limita la exposición a muchas drogas sistémicas al evitar su absorción gastrointestinal. Su inhibición conlleva al aumento en la concentración de fármacos afectados por este sistema de transporte (20).

La concentración sérica de terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida y quininas aumenta cuando se coadministran con azoles, causando prolongación del QTc y taquicardia de puntas torcidas. La coadministración de estos medicamentos está totalmente contraindicada puesto que puede ser fatal (14,17,20).

La carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoina, la rifampicina y la rifabutina pueden disminuir las concentraciones de los azoles al inducir la CIT P

450 y aumentar el metabolismo de estos antimicóticos (20). Por el contrario el omeprazol y la cimetidina inhiben la CIT P 450 aumentando los niveles de azoles (14,17,20).

En general el uso de azoles debe ser cuidadoso si se sospecha alguna interacción medicamentosa. La ausencia de datos para soportar las interacciones, no significa que haya ausencia de interacción, por lo tanto se debe ser muy cauto especialmente con los nuevos triazoles (Cuadro 3).

Cuadro 3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS AZOLES

Drogas que aumentan su concentracion cuando se dan con azoles	Drogas que disminuyen la concentracion de azoles
Terfenamida *	Rifampicina*
Astemizol *	Rifabutina
Cisaprida *	Ritonavir
Pimozida *	Carbamacepina*
Quinidina *	Fenitoina
Alcaloides ergotamínicos*	Barbitúricos de acción prolongada*
Ciclosporina	
Sirolimus	
Tacrolimus	
Estatinas	
Alcaloides de la vinca	
Benzodiacepinas	
Prednisona	
Bloqueadores del calcio	
Sulfonilureas	
Warfarina	

Drogas que aumentan la concentracion de azoles

Cimetidina
Omeprazol

* La combinación de estos medicamentos con azoles está contraindicada

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son lipopéptidos sintéticamente modificados, derivados originalmente de la fermentación de caldos de diferentes hongos. Su grupo está conformado por la caspofungina, micafungina y anidulofungina (51). Las equinocandinas actúan por la inhibición no

competitiva de la glucán sintetasa, una enzima que participa en la síntesis de 1,3-β glucán, un polisacárido fundamental para la formación de la pared fúngica de muchos de los hongos patógenos, que no está presente en las células de los mamíferos (52).

El espectro antifúngico de las equinocandinas está circunscrito a *Candida* spp y *Aspergillus* spp. Los tres antifúngicos son fungicidas *in vitro* e *in vivo*

contra la mayoría de las cepas de *Candida* y fungistáticos contra *Aspergillus* (51). Todas las equinocandinas están aprobadas por la FDA para el tratamiento de pacientes con candidiasis invasiva (53-55). Son una alternativa terapéutica para pacientes con candidiasis oroesofágica (56-58). La caspofungina es la única equinocandina aprobada como terapia de rescate en la aspergillosis invasiva en pacientes que no toleran o no responden a otros tratamientos (59). También está aprobada como terapia empírica en pacientes con neutropenia febril (60). La micafungina está aprobada para profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas (61).

La resistencia de *Candida spp.* a las equinocandinas es rara, a pesar de que últimamente se ha aumentado el uso de estos antifúngicos en la práctica clínica. Generalmente la resistencia está mediada por mutaciones en las regiones altamente conservadas del gen FKS 1 p que codifica la glucán sintetasa. Se han descrito casos de resistencia en cepas de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicales*. Varios estudios han demostrado que la fungemia persistente y la mala respuesta al tratamiento son más frecuentes con especies de *C. parapsilosis*. La resistencia entre especies de *Aspergillus* ha sido observada solamente en el laboratorio (52,62,63).

Las equinocandinas solo están disponibles para uso intravenoso, puesto que su biodisponibilidad oral es muy baja. Se distribuyen bien en la mayoría de los tejidos, pero logran concentraciones mínimas en el LCR y en el humor vítreo, lo que se pudiera explicar por su alta unión a proteínas y su alto peso molecular. Debido a su baja concentración en la orina las equinocandinas no son fármacos de elección en infecciones urinarias por hongos (52,62).

Las equinocandinas tienen una farmacocinética lineal. La caspofungina y la micafungina tienen metabolismo hepático no dependiente de CYP 450. El metabolismo de la anidulofungina se realiza casi completamente a nivel plasmático (1) (Cuadro 4).

Las equinocandinas son fármacos extremadamente seguros cuando se comparan con otras clases de

agentes antifúngicos, lo que puede explicarse porque su acción está dirigida específicamente contra las paredes de los hongos. Las reacciones infusionales por liberación de histamina se presentan en menos de 2 % de los pacientes con flushing, urticaria, edema facial, prurito y cefalea (53,54). Otro efecto adverso de las equinocandinas es la tromboflebitis en el sitio de infusión, sin embargo, esto puede evitarse si se utiliza un catéter venoso central. Aunque se ha reportado elevación de las transaminasas con todas las equinocandinas, la insuficiencia hepática es poco frecuente (51, 52).

Estos medicamentos no son metabolizados por la CYP 450, por lo tanto tienen pocas interacciones medicamentosas potencialmente serias. La caspofungina disminuye los niveles de tacrolimus, y por lo tanto los niveles de este último deben ser monitoreados cuando se coadministran estos dos medicamentos (64). La ciclosporina aumenta los niveles de caspofungina, por lo que estudios iniciales sugerían que estos fármacos no debían administrarse concomitantemente por el riesgo de elevación de enzimas hepáticas; sin embargo, esta recomendación ha cambiado, puesto que investigaciones posteriores no han demostrado un aumento de la hepatotoxicidad cuando se combinan estos medicamentos (65,65). La rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona y carbamacepina disminuyen los niveles de caspofungina, lo que hace necesario aumentar las dosis del antimicótico cuando estos fármacos se administran concomitantemente (64).

CONCLUSIONES

La introducción de nuevos medicamentos antifúngicos con mayor potencia y mejores perfiles de seguridad es un adelanto beneficioso para los pacientes con micosis superficiales e invasivas. Tanto los nuevos triazoles como las equinocandinas representan avances significativos en la terapéutica de las diferentes infecciones fúngicas:

Cuadro 4. PERFIL FARMACOLÓGICO EQUINOCANDINAS

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Vía de administración y dosis	IV Dosis carga: 70 mg/día el primer día, seguida por 50 mg/día.	IV No requiere dosis carga. 50-150 mg/día. (*)	IV Dosis carga: 150-200 mg/día el primer día, seguida por 75-100 mg/día. (*)
Biodisponibilidad oral	<10 %	<10 %	2-7 %
Vida media	9-11 h	11-17 h	24-26 h
Unión proteínas	97 %	99,8 %	84 %
Metabolismo	Metabolismo hepático lento no enzimático por hidrólisis de péptidos y N acetilación a metabolitos inactivos. No interviene CIT P 450	Metabolismo hepático por Arilsulfatasas, catechol-O-methyl-transferase, y en menor grado CYP3A	No se metaboliza, degradación en plasma a productos inactivos
Eliminación	35 % heces, 41% orina.	40 % heces <15 % orina	Principalmente en heces 1% en orina
Concentración LCR	Baja	Baja	<0,1 %
Ajuste de dosis en insuficiencia renal	No	No	No
Ajuste dosis en insuficiencia hepática	Child-Pugh A: no ajuste Child-Pugh B: reducir dosis Child-Pugh C: no datos	No requiere ajuste en disfuncion moderada. Severa: no datos	No requiere ningún tipo de ajuste
Categoría embarazo	C	C	C

(*) Dosis utilizadas en diferentes estudios clínicos. Estas dosis pueden variar dependiendo de la indicación clínica.

- Los triazoles de tercera generación son una opción para pacientes con candidiasis de las mucosas resistente al fluconazol.
 - El voriconazol es el primer antifúngico que ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes con aspergilosis invasiva, reemplazando así a la anfotericina como primera línea de tratamiento para esta enfermedad. Su uso está limitado por sus múltiples interacciones medicamentosas.
 - El posaconazol constituye una nueva opción terapéutica para el manejo de zygomycosis por vía oral.
 - Las equinocandinas han demostrado una excelente eficacia contra la *Candida* con un perfil de seguridad aceptable y pocas interacciones medicamentosas. Su uso está limitado por la falta de formulaciones orales.
- Sin embargo, todavía quedan múltiples preguntas por resolver con respecto a los nuevos antifúngicos

sistémicos, entre las cuales cobran especial importancia el rol de la terapia combinada y de la inmunoterapia en el manejo de estas infecciones.

Las respuestas a éstas y a muchas otras preguntas ayudarán a definir el direccionamiento futuro de la terapia antifúngica.

REFERENCIAS

1. Sable CA, Strohmaier KM, Chodakewitz JA. Advances in antifungal therapy. *Annu Rev Med* 2008; 59:361-79.
2. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(1): 48-66.
3. Pfaller MA, Diekma DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4419-4431.
4. Beck-Sague C, Jarvis WR, For the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial Fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-1251.
5. Kauffman CA. New antifungal agents. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 233-239.
6. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 40-79.
7. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust* 2007;187 (7):404-409.
8. Adler-Moore JP, Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: what are the differences? *Clin Microbiol Infect* 2008;14(4):25-36.
9. Tobon AM, De Bedout C. Antimicóticos. En: Diaz FJ, Estrada S, Franco L, Jaramillo JM, Maestre AE, Ospina S, Robledo C, Robledo J, eds. *Fundamentos básicos de medicina – Microbiología de las infecciones humanas*. Medellín. CIB; 2007: 647-656.
10. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(1): 7-10.
11. Malgor, Valsecia. Sección V. Capítulo 34. Agentes antimicóticos sistémico. Disponible en URL: http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen3/cap34_antimicot.pdf. Acceso 4 septiembre 2008.
12. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Antifungal Drugs. En: Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd Ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2000: 337-343.
13. Vademecum Amfotericina B. Disponible en URL: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a042.htm>. Acceso 13 febrero 2009.
14. Catalan M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. *Farmacodinamia y farmacocinética. Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 39-49.
15. Patel R. Antifungal agentes. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1205-1225.
16. Quindós G, Ruesga MT, Martín- Mazuelos E, Salesa R, Alonso-Vargas R, Carrillo-Muñoz AJ, Brena S, San Millán R, Pontón J. In vitro activity of 5-fluorocytosine against 1,021 Spanish clinical isolates of *Candida* and other medically important yeasts. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21:63-69.
17. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:501-517.
18. Vademecum. Flucitosina. Disponible en URL: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f069.htm>. Acceso 13 febrero 2009.
19. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Systemic antifungal agents. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(7):366-379;

20. Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(2):198-210.
21. Vademecum.es Ketoconazol. Ficha del principio activo. URL Disponible en: http://www.vademecum.es/principios_activos/ficha/J02AB02/Derivados%20del%20imidazol/?action=open. Acceso: 14 febrero 2009.
22. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis—epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol* 2008 Apr-Jun;26(2):108-16.
23. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–1330.
24. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545–1552.
25. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845–851.
26. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992; 326:83–89.
27. Ayala-Gaytán JJ, Condarco-Cortés BA, Pérez-Zuno JA, Moreno-Guevara P. Fluconazole in meningeal coccidioidomycosis. *Rev Invest Clin* 1997; 49(3):205-208.
28. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12(3):318–326.
29. Stevens DA, Diaz M, Negroni R, et al. Safety evaluation of chronic fluconazole therapy. Fluconazole Pan-American Study Group. *Chemotherapy* 1997; 43:371–377.
30. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135–144.
31. Dismukes WE, Bradsher RW Jr, Cloud GC, et al. Itraconazole therapy for blastomycosis and histoplasmosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 1992; 93:489–497.
32. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med* 2000;133: 676–686.
33. Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:561–566.
34. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole. A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-637.
35. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408–415.
36. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1122–1131.
37. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447–1454.
38. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin

- B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435–1442.
39. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 15; 46(2):201-211.
 40. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:587–588.
 41. McCarthy KL, Playford EG, Looke DF, Whitby M. Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:55–56.
 42. Philips JA, Marty FM, Stone RM, Koplan BA, Katz JT, Baden LR. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis* 2007;9:33–36.
 43. Tsiodras S, Zafiropoulou R, Kanta E, Demponeras C, Karandreas N, Manesis EK. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use. *Arch Neurol* 2005; 62:144–146.
 44. Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther* 2007 Sep; 29(9):1862-86.
 45. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348–359.
 46. Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:607–614.
 47. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42:61–65.
 48. Restrepo A, Tobon A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect* 2007; 54:319–327.
 49. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1398–1403.
 50. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, Berg D, Graybill JR. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1770–1776.
 51. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362:1142–1151.
 52. Kauffman CA, Carver PL. Update on echinocandin antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008 Apr;29(2):211-219.
 53. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020–2029.
 54. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519–1527.
 55. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472–2482.
 56. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:842–849.

57. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:770–775.
58. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529–1535.
59. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C, et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005; 50:196–205.
60. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391–1402.
61. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407–1416.
62. Zaas AK. Echinocandins: a wealth of choice—how clinically different are they? *Curr Opin Infect Dis* 2008 Aug;21(4):426–432.
63. Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS. Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):4181–4183.
64. Vademecum.es Caspofungina. Ficha de principio activo. Disponible en URL: http://www.vademecum.es/principios_activos/ficha/J02AX04/CASPOFUNGINA/?action=open. Acceso 14 febrero 2009.
65. Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporine A. *Transpl Infect Dis* 2004; 3:110–116.
66. Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporine A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:13–20.

