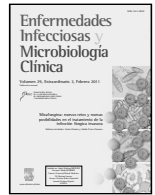




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Evidencias científicas que respaldan el uso de micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora

Miguel Montejo^{a,*} y Guillermo Quindós^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, y Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, España

^bDepartamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Bilbao, España

RESUMEN

Palabras clave:

Micafungina
Candida
Candidiasis
Candidemia
Neonatos
Actividad
Indicaciones
Biopelículas

La micafungina es un lipopéptido semisintético desarrollado a partir de *Coleophoma empetri*, que bloquea la síntesis de β -1,3-D-glucano, componente esencial de la pared fúngica, mediante la inhibición no competitiva de la β -1,3-D-glucano sintetasa. La micafungina es candidacida dependiente de la dosis con una eficacia in vitro excelente contra la gran mayoría de las especies de *Candida*, incluyendo especies resistentes a anfotericina B, como *Candida lusitanae*, a diferentes azoles, como *C. glabrata* o *C. krusei*, y a aislamientos no sensibles a otras equinocandinas. Además, es activa contra las biopelículas de *Candida*. La micafungina es una indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y candidiasis invasoras en adultos y niños (incluidos los neonatos). Su empleo está autorizado en el tratamiento de las candidiasis invasoras y las esofagitis candidiásicas, y en la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas o que puedan sufrir períodos de neutropenia prolongados. Micafungina puede utilizarse tanto en el tratamiento como en la prevención de la candidiasis en neonatos, niños, adolescentes, adultos o ancianos. Este hecho la convierte en una herramienta de gran valor en grupos de pacientes donde no está aprobado el uso de otros fármacos antifúngicos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Scientific evidence supporting the use of micafungin in the treatment of invasive candidiasis

ABSTRACT

Keywords:

Micafungin
Candida
Candidiasis
Candidemia
Neonates
Activity
Indications
Biofilms

Micafungin is a semisynthetic lipopeptide developed from *Coleophoma empetri*, which blocks the synthesis of β -1,3-D-glucan, an essential component of the fungal wall, through non-competitive inhibition of β -1,3-D-glucan synthetase. Micafungin is a dose-dependent candidacidal agent with excellent *in vitro* efficacy against most *Candida* spp. including species resistant to amphotericin B, such as *Candida lusitanae*, several azoles, such as *C. glabrata* or *C. krusei*, and isolates not susceptible to other echinocandins. Moreover, this drug is active against *Candida* biofilms. Micafungin is a first-line drug for the treatment of candidemias and invasive candidiasis in adults and children (including neonates). This drug is approved for use in the treatment of invasive candidiasis and *Candida* esophagitis, as well as in the prophylaxis of *Candida* infections in hematopoietic stem cell transplant recipients or those at risk of prolonged neutropenia. Micafungin can be used both in the treatment and prevention of candidiasis in neonates, children, adolescents, adults, and the elderly, making it highly useful in patient groups in which the use of other antifungal drugs has not been authorized.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemiguelmontejo@hotmail.com (M. Montejo).

Introducción

Las candidiasis invasoras (CI) constituyen un problema médico importante que afecta de forma grave a los receptores de trasplantes de órganos, enfermos de sida y otros pacientes inmunodeficientes, recién nacidos de bajo peso y enfermos críticos en unidades de cuidados intensivos (UCI), posquirúrgicos o con neoplasias. En los últimos años se ha producido una importante modificación epidemiológica que ha ensombrecido el pronóstico, con la disminución de las CI causadas por *Candida albicans* y el aumento de las provocadas por especies menos sensibles a los antifúngicos, como *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. krusei*¹⁻³. La mayoría de estos pacientes están sometidos a múltiples acciones diagnósticas y terapéuticas, son tratados con antibióticos de amplio espectro o con antivirales, o son portadores de catéteres u otros dispositivos intravasculares. Muchas de las candidiasis más recalcitrantes al tratamiento se asocian con la formación de biopelículas en estos catéteres y dispositivos biomédicos. Tumbarello et al⁴ observaron que la producción de biopelícula se asociaba con una mortalidad más elevada, probablemente por impedir la erradicación completa de *Candida* del torrente circulatorio. Las biopelículas pueden convertirse en un reservorio y fuente de infección humana y el crecimiento microbiano sobre los dispositivos biomédicos puede alterarlos, disminuir su funcionalidad o inhabilitarlos⁵.

Durante muchos años, la única opción terapéutica de las CI ha sido la anfotericina B (AmB), posteriormente complementada por fluconazol (FLC) e itraconazol (ITC), que son indicaciones aceptables en pacientes estables y sin neutropenia. En los últimos años se han comercializado varias formulaciones lipídicas de AmB, 2 triazoles con un espectro antifúngico extendido (voriconazol [VRC] y posaconazol [PSC]) y 3 equinocandinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) para intentar solucionar este importante reto clínico⁶⁻⁸.

El objetivo de este trabajo ha sido revisar y discutir las principales evidencias científicas que respaldan el tratamiento de las CI con micafungina. Estas evidencias se han clasificado dependiendo de su carácter básico o si proceden de la experiencia clínica. Entre los aspectos básicos se ha resaltado el amplio espectro candidicida de micafungina, su acción contra las biopelículas y su potencial sinergia combinada con otros antifúngicos. De las evidencias clínicas destacan su especial farmacocinética con escasas interacciones farmacológicas y reacciones adversas, así como la eficacia clínica observada en estudios multicéntricos con pacientes pediátricos y adultos que sufrían candidemias o CI.

Evidencias científicas básicas

La micafungina es un lipopéptido semisintético desarrollado a partir del hongo *Coleophoma empetrii*⁹, cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la síntesis de β -1,3-D-glucano, componente esencial que da rigidez a la pared celular fúngica, mediante la inhibición no competitiva de la β -1,3-D-glucano sintetasa. Esta enzima presenta 2 subunidades, Fksp y Ro1p. La subunidad activa, Fksp, está codificada por 3 genes (*fks1*, *fks2* y *fks3*)^{6,8}. La micafungina es candidicida dependiente de la dosis, que actúa de forma selectiva contra la estructura de la pared, que se ve alterada y con inestabilidad osmótica que conduce a la muerte del hongo: las células de *Candida* aumentan de tamaño o se deforman gradualmente y se pueden observar diferentes alteraciones de la pared celular, con alteración de su contorno, formación de septos anómalos y una disminución importante de su capa intermedia. Además, se producen alteraciones de la membrana y de diferentes organelas celulares¹⁰⁻¹².

Actividad antifúngica in vitro

La eficacia in vitro de la micafungina es excelente contra la gran mayoría de las especies de *Candida*, incluyendo especies resistentes

a AmB, como *C. lusitanae*, a diferentes azoles, como *C. glabrata* o *C. krusei*, y a aislamientos no sensibles a otras equinocandinas¹³⁻¹⁶. Se considerarían sensibles todos los aislamientos inhibidos in vitro por concentraciones ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ de anidulafungina, caspofungina o micafungina¹⁷. Con estos puntos de corte, entre el 95 y el 99% de los aislamientos clínicos del género *Candida* son sensibles a micafungina¹⁵⁻¹⁸. Las mutaciones en un gen *fks* pueden inducir resistencia a las equinocandinas. Aunque estas mutaciones son escasas, una en Ser645 de *fks1* se asocia estrechamente con una sensibilidad disminuida a caspofungina. Sin embargo, muchos de estos mutantes son más sensibles a anidulafungina y caspofungina⁸.

La mayoría de las CI (> 90%) son producidas por 5 especies de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*¹⁵⁻¹⁸. En el estudio multicéntrico FUNGEMYCA, realizado en España¹⁸, en un período de 13 meses entre 2009 y 2010, se han estudiado más de 1.300 episodios de fungemia en 43 hospitales. Los resultados preliminares muestran que casi 1.200 fueron candidemias cuya etiología más frecuente fue *C. albicans* (43% de los casos), seguida de *C. parapsilosis* (30%) y *C. glabrata* (11%). Sin embargo, destacaba que la etiología variaba según el centro hospitalario y los diferentes servicios, con un número mayor de episodios en UCI y en los servicios quirúrgicos. Mientras que la micafungina era activa in vitro contra > 98% de los aislamientos estudiados, entre el 2 y el 8% eran resistentes a los azoles.

Esta excelente actividad in vitro de la micafungina se ha reseñado en otros estudios^{13,15,16}. Ostrosky-Zeichner et al¹³ comprobaron que la micafungina tenía buena actividad antifúngica contra los aislamientos resistentes a FLC (6% de los aislamientos) e ITC (18% de los aislamientos) dentro de los 2.000 aislamientos de *Candida* de hemocultivo procedentes de 2 estudios clínicos del National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Las especies más sensibles a micafungina fueron *C. albicans* y *C. dubliniensis* (concentraciones mínimas inhibitorias [CMI] 90 = 0,03 $\mu\text{g/ml}$), seguidas de *C. glabrata* y *C. tropicalis* (CMI90 = 0,006 $\mu\text{g/ml}$), y *C. krusei* y *C. lusitanae* (CMI90 = 0,25 $\mu\text{g/ml}$). Los 391 aislamientos de *C. parapsilosis* resistentes a los azoles tuvieron una CMI90 de micafungina ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$. Anidulafungina mostraba CMI similares a las de micafungina pero las CMI de caspofungina eran 2 o más diluciones más altas.

Pfaller et al¹⁵ evaluaron 5.346 aislamientos de sangre y otras muestras clínicas estériles, recogidos durante 6 años en 90 centros médicos de diferentes países. El 94% de los aislamientos pertenecía a 4 especies: *C. albicans* (54%), *C. glabrata* (14%), *C. parapsilosis* (14%) y *C. tropicalis* (12%). Más del 99% de los aislamientos eran inhibidos con ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ de micafungina. Además, no se encontraron diferencias significativas en la actividad de micafungina a lo largo de los 6 años ni según el origen geográfico. La eficacia in vitro de anidulafungina y caspofungina era similar aunque se encontraban variaciones de 1 o 2 diluciones entre las 3 equinocandinas en algunas especies. Por ejemplo, en 6 aislamientos (0,1%) se observaron CMI > 4 $\mu\text{g/ml}$ de anidulafungina o caspofungina, de estos aislamientos 3 eran *C. guilliermondii* (CMI de caspofungina ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$), 1 *C. glabrata* (CMI de caspofungina ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$), 1 *Candida rugosa* (CMI de anidulafungina ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$) y 1 *C. tropicalis* (CMI de caspofungina ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$). Las CMI de micafungina eran ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ para todos estos aislamientos. Además, Pfaller et al¹⁵ observaron que todos los aislamientos de *C. parapsilosis* de CI del programa ARTEMIS se inhibían con ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ de micafungina, pero con las mismas concentraciones de anidulafungina y caspofungina se inhibían el 92 y el 99% de los aislamientos, respectivamente. Estos autores han propuesto clasificar a las especies de *Candida* en 2 grandes grupos en función de su sensibilidad a las equinocandinas (tabla 1).

Los datos sobre aislamientos de *Candida* obtenidos de niños con CI son más limitados, pero varios autores han observado una actividad excelente de la micafungina. Ikeda et al¹⁹ describieron su excelente actividad contra *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*, y una actividad in vitro algo menor frente a *C. parapsilosis* (CMI entre 0,125 y

Tabla 1

Actividad antifúngica de micafungina contra las especies más comunes de *Candida* en clínica¹³⁻²³

Actividad in vitro de micafungina		
Especies		
Muy sensibles (CMI 90 < 0,25 µg/ml)	Sensibles (CMI 90 = 0,25-2 µg/ml)	Poco sensibles (CMI 90 > 2 µg/ml)
<i>Candida albicans</i> <i>Candida dubliniensis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida fermentati</i> <i>Candida haemulonii</i> <i>Candida inconspicua</i> <i>Candida kefyr</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida metapsilosis</i> <i>Candida norvegensis</i> <i>Candida orthopsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida famata</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida lusitanae</i> <i>Candida parapsilosis</i>	Ninguna especie de <i>Candida</i> está incluida

CMI: concentración mínima inhibitoria.

2 µg/ml). Esta variabilidad observada en *C. parapsilosis* podría ser debida a que esta especie es en realidad un complejo de especies, incluyendo *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis* y *C. orthopsilosis*. Las 2 últimas especies son más sensibles in vitro a micafungina pero representan menos del 11% de los aislamientos de *C. parapsilosis* (0,7% en África, 2-3% en España, 11% en América)²⁰⁻²³.

Las diferencias en la actividad candidicida entre las 3 equinocandinas es más llamativa: la concentración mínima fungicida (MFC) de micafungina contra *C. glabrata* oscila entre 0,01 y 0,03 µg/ml en comparación con la MFC de anidulafungina (0,12-2 µg/ml) o la de caspofungina (0,5-8 µg/ml)⁸. No se sabe si estas diferencias pueden tener una traducción clínica, pero se han descrito CI de brecha en pacientes tratados con caspofungina causadas por especies con MIC y MFC de equinocandinas más altas como *C. parapsilosis* (4-8 µg/ml) y *C. guilliermondii* (8 µg/ml)^{24,25}. Forrest et al²⁶ describieron que el incremento en la utilización de caspofungina estaba asociado con una selección epidemiológica de *C. parapsilosis*.

Se han descrito CI producidas por aislamientos de *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii* con una sensibilidad menor a anidulafungina, caspofungina o micafungina²⁷⁻³⁰. Moudgal et al²⁷ han descrito el aislamiento de *C. parapsilosis* en un paciente con endocarditis candidiásica de válvula aórtica tratado inicialmente con AmB y 5-fluorocitosina, y posteriormente con caspofungina y FLC. Después de la curación inicial, volvió a ingresar 3 meses después con un cuadro de CI de brecha por *C. parapsilosis*, durante el tratamiento con FLC, que no respondió al tratamiento con caspofungina. Hakki et al²⁸ describieron un fracaso terapéutico con caspofungina en una candidemia por *C. krusei* con posterior endoftalmitis en una paciente con leucemia mieloblástica aguda. Un segundo aislamiento de sangre mostró un aumento de 8 veces en la CMI de caspofungina comparada con la del aislamiento obtenido antes de comenzar el tratamiento con este fármaco. Dos aislamientos orales obtenidos de la misma paciente mostraron también este incremento de las CMI (1 y 8 µg/ml, respectivamente). Sin embargo, estos aislamientos eran sensibles a anidulafungina (0,25 µg/ml) y micafungina (0,5 µg/ml). También Pelletier et al²⁹ y Khan et al³⁰ describieron CI por *C. krusei* en pacientes tratados con caspofungina. Krogh-Madsen et al³¹ describieron aislamientos seriados de *C. glabrata* con resistencia a AmB y caspofungina en los hemocultivos de un receptor de un trasplante hepático ingresado en UCI. Esta sensibilidad reducida a caspofungina se asociaba a mutaciones en el gen *FKS1*.

Se ha descrito un efecto paradójico de las equinocandinas en su actividad in vitro frente a los aislamientos de *Candida* representado por la observación de un crecimiento celular a concentraciones supe-

riores a la CMI. Este efecto es más frecuente con caspofungina y menos en anidulafungina y micafungina, con una variación importante según la especie de *Candida*: es más frecuente en *C. albicans*, mucho menor en *C. dubliniensis* y prácticamente ausente en *C. glabrata*³²⁻³⁴. Este efecto no parece tener repercusiones terapéuticas en pacientes con CI tratados con equinocandinas³⁵.

La combinación de equinocandinas con otros antifúngicos está adquiriendo importancia como alternativa terapéutica en aquellas candidiasis refractarias a la monoterapia. Varios estudios in vitro han mostrado una actividad sinérgica in vitro combinando micafungina con AmB, FLC, ITC o VRC³⁶⁻³⁸. La mayoría de estas actividades in vitro han sido corroboradas en modelos experimentales en animales y se han publicado algunos casos de tratamiento con éxito de CI con una combinación de antifúngicos^{39,40}.

Actividad in vitro contra las biopelículas candidiásicas

Las biopelículas de *Candida*, donde las células sésiles se encuentran inmersas en una matriz extracelular polimérica (MEP), son entre 30 y 2.000 veces más resistentes a 5-fluorocitosina, AmB, FLC, ITC, PSC y VRC que las células planctónicas de vida libre. La resistencia de las biopelículas de *Candida* a estos antifúngicos es un fenómeno multifactorial en el que parecen intervenir mecanismos como la barrera física formada por la MEP, distintos fenotípicos celulares, sobreexpresión de diferentes genes relacionados con bombas de expulsión (CDR y MDR1) o la síntesis de ergosterol (*ERG11*) y un microambiente pericelular poco propicio para la actividad de los antifúngicos^{5,41,42}. La expresión de bombas de expulsión de fármacos se ha asociado a la resistencia a los antifúngicos azólicos de las biopelículas inmaduras, pero parece improbable que sea un factor importante en la resistencia observada en biopelículas maduras en las que se ha descrito una disminución del contenido de ergosterol y una reducción de la expresión de *ERG11*, provocando que los azoles (FLC, PSC o VRC), que actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, y los polienos (AmB y nistatina), cuyo mecanismo de acción implica la unión del antifúngico a esta molécula de la membrana celular, vean disminuida su actividad antifúngica^{5,43}.

Anidulafungina, caspofungina y micafungina han mostrado una actividad excelente contra las biopelículas de *C. albicans* (tabla 2). Su acción es eficaz tanto en las fases iniciales de adhesión y desarrollo de la biopelícula como en la erradicación de las biopelículas ya formadas. Esta actividad es comparable e incluso mayor que la obtenida con las formulaciones lipídicas de AmB y hay estudios que refieren la actividad de las equinocandinas contra biopelículas de otras especies de *Candida*^{5,44-50}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios se ha realizado con un número limitado de cepas o aislamientos clínicos y la especie más estudiada ha sido *C. albicans*. La actividad contra las biopelículas requiere concentraciones de equinocandina superiores a las que inhiben el crecimiento de las células planctónicas (entre 10 y 100 veces superiores) y varía entre especies y entre aislamientos dentro de una misma especie. La mayor actividad de las equinocandinas se relaciona con su mecanismo de acción contra el β-1,3-D-glucano, esencial en la pared celular y con un papel importante en la adhesión a las superficies^{51,52}. Los mecanismos por los que se produce la acción contra las biopelículas no son completamente conocidos, pero puede asociarse tanto a su acción contra la matriz polimérica extracelular como a su actividad reductora del metabolismo de las células sésiles y a su mejor difusión y alcance de la diana terapéutica, el β-1,3-D-glucano de la pared^{5,49,52-54}.

Hay varios estudios que resaltan la importancia de la actividad antibiopelícula de las equinocandinas. Así, Seidler et al⁵² observaron que la micafungina era activa frente a las biopelículas desarrolladas en poliestireno o secciones de catéter venoso central por diferentes aislamientos clínicos de 6 especies diferentes de *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*). Tam-

Tabla 2Actividad antifúngica in vitro de micafungina y otros antifúngicos utilizados en el tratamiento de las candidiasis invasoras⁴¹⁻⁵⁵

Especie	Células	Antifúngico							
		ABD	ABL	FLC	VCR	PSC	ANI	CAS	MICA
<i>Candida albicans</i>	Planctónicas	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sésiles (biopelícula)	-	+	-	-	-	+	+	+
<i>Candida glabrata</i>	Planctónicas	+	+	¿?	+	+	+	+	+
	Sésiles (biopelícula)	?	- (+)	-	-	?	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	Planctónicas	+	+	-	+	+	+	+	+
	Sésiles (biopelícula)	?	- (+)	?	?	?	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	Planctónicas	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sésiles (biopelícula)	-	+	-	-	-	+	+	+

ABD: anfotericina B desoxicolato; ABL: formulaciones lipídicas de anfotericina B; ANI: anidulafungina; CAS: caspofungina; FLC: fluconazol; MICA: micafungina; PSC: posaconazol; VCR: voriconazol; +: activo; -: inactivo; ?: contradictorio.

bién Katragkou et al⁴⁸ han descrito el efecto inhibitorio de las equinocandinas sobre el metabolismo de las biopelículas de *C. albicans* y *C. parapsilosis* que eran resistentes a AmB desoxicolato, FLC, nistatina, ravuconazol o VRC. Cateau et al⁴⁶ comprobaron que la micafungina tiene una excelente actividad inhibidora de la adhesión de *C. albicans* a los catéteres de silicona impidiendo el desarrollo de biopelículas sobre este sustrato y erradicando las biopelículas ya desarrolladas de 12 h a 5 días manteniendo este efecto durante 48 h, lo que permite considerar su utilidad potencial para el sellado de catéteres intravasculares. La actividad antibiopelícula de las equinocandinas también se ha podido comprobar en diversos modelos animales o celulares^{5,55}.

Evidencias científicas clínicas

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de micafungina se ha estudiado en modelos animales⁵⁶, en adultos voluntarios sanos⁵⁷, adultos y niños hospitalizados⁵⁸, pacientes con insuficiencia hepática o renal⁵⁹ y trasplantados de precursores hematopoyéticos⁶⁰⁻⁶². Micafungina tiene una PK lineal a lo largo del rango de dosis diaria de 12,5-200 mg y de 3-8 mg/kg. No se absorbe por vía oral y se administra por vía intravenosa sin requerir una dosis de carga. Con la administración repetida no hay evidencia de acumulación sistémica, alcanzando el estado estable en 4-5 días. Tras su administración se distribuye rápidamente en los tejidos, uniéndose en más del 99% a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, aunque esta unión es independiente de la concentración sérica de micafungina (entre 10 y 100 µg/ml)⁶³. El área bajo la curva (AUC) es dependiente del tiempo de concentración y la concentración máxima que se logra con micafungina es dependiente de la dosis. El pico medio de concentración en plasma al séptimo día es 2,46 (± 0,27) µg/ml^{57,64}. Se metaboliza en el hígado, por la vía de la arilsulfatasa y no a través del sistema P450. La semivida media es aproximadamente de 10-17 h, tras la administración repetida se mantiene consistente entre dosis de hasta 8 mg/kg y no se ve afectada por la edad, sexo o peso⁵⁹. La micafungina logra concentraciones elevadas en pulmón, riñones, hígado y bazo, pero las alcanzadas en el humor acuoso y vítreo no han sido buenas en modelos experimentales animales. Aunque no sucede lo mismo en la retina y coroides, donde la concentración es aceptable^{40,65}. En el sistema nervioso central (SNC) se dispone de escasos datos, pero la alta unión a las proteínas sugiere que la concentración que alcanza es baja; por tanto, en las candidiasis oculares así como en las del SNC debe tenerse en cuenta antes de instaurar el tratamiento que las concentraciones alcanzadas por las equinocandinas en estas localizaciones anatómicas son más bajas y no se recomienda su empleo como monoterapia⁶⁶⁻⁶⁸.

En pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada no es preciso el ajuste de dosis de micafungina. La C_{max} y el aclaramiento no

han presentado diferencias estadísticas respecto a los grupos control, pero se encontraron diferencias significativas en el AUC₀₋₇₂⁵⁶. La insuficiencia renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min) no altera los parámetros PK de micafungina, por lo que no es necesario ajustar la dosis^{59,63}, como tampoco lo es en los pacientes que precisan hemodiálisis o hemofiltración⁶⁹. Asimismo, en ancianos no es necesario el ajuste de la dosis porque cuando se ha administrado una única perfusión de 50 mg a lo largo de 1 h, la PK en adultos de 66-78 años ha sido similar a la de los de 20-24 años⁶³. En menores de 18 años con neutropenia febril se ha observado un perfil PK lineal, pero con una relación inversa entre el aclaramiento y la edad: en niños de 2-8 años era 1,3-1,5 veces mayor que en niños mayores de 9 años. En los niños de 9-17 años, los valores del aclaramiento son similares a los del adulto^{63,70}. En neonatos prematuros (< 1.000 g) la vida media es más corta y el aclaramiento es más rápido que en niños mayores^{63,71}.

Interacciones farmacológicas

Micafungina presenta escasas interacciones farmacológicas porque, a diferencia de los azoles, es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450 y no inhibe a la glucoproteína P. No existen interacciones clínicamente significativas, ni es necesario un ajuste de la dosis de micafungina con tacrolimus, micofenolato mofetilo, ciclosporina, prednisona, rifampicina, ritonavir, AmB, FLC y VRC. Es necesario monitorizar la toxicidad de sirolimus, nifedipino e ITC, y reducir la dosis cuando se administran simultáneamente con micafungina, pues la exposición (AUC) de ITC, sirolimus y nifedipino aumenta ligeramente en presencia de micafungina: 22, 21 y 18%, respectivamente⁶³.

Efectos adversos

Micafungina se tolera bien y tiene pocos efectos adversos. La selectividad de su acción contra la pared del hongo hace que tenga una toxicidad mínima para los pacientes. Los datos de seguridad obtenidos del estudio de más de 3.000 pacientes que recibieron micafungina entre 1998 y 2006⁷² han mostrado que el 2-3% presentó efectos adversos. Los más comunes fueron náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, elevación de la aspartatoaminotransferasa, aminotransferasa, fosfatasa alcalina, hipopotasemia y flebitis. No se observó una relación entre la dosis y la duración de la exposición, y el porcentaje de efectos adversos fue similar en todos los grupos de edad y la retirada del tratamiento con micafungina fue insignificante⁷³⁵.

Estudios en modelos animales

Micafungina se ha estudiado en varios modelos en animales de CI^{40,73}. En un modelo en ratón con infección diseminada por *C. albicans* resistente a los azoles, la supervivencia y la carga fúngica residual en los riñones fueron similares con micafungina y AmB⁷⁴. En los

estudios preclínicos se ha observado la presentación de focos de alteración hepatocitaria y de tumores hepáticos en ratas, por lo que la European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA) ha recomendado un control y seguimiento de los pacientes tratados con micafungina.

Tratamiento de la candidiasis invasora neonatal

La CI representa en la actualidad una de las principales causas de sepsis tardía en los recién nacidos prematuros (< 1.500 g) ingresados en las UCI de neonatos. La incidencia está relacionada con el peso del recién nacido y la edad gestacional. En recién nacidos con peso inferior a 1.000 g, la incidencia de CI se sitúa entre el 5,5 y el 9,1%^{75,76}. La alteración del sistema inmunitario (anomalías en la función y número de los neutrófilos, alteración en las células T), la interrupción de las barreras mucosas, el tratamiento esteroideo, la antibióticoterapia de amplio espectro prolongada, la nutrición parenteral, la estancia prolongada en UCI y el ser portador de un catéter de vía central son los principales factores de riesgo⁷⁷. La forma más común de candidiasis es la candidemia, pero la infección puede diseminarse a cualquier órgano⁷⁸. *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuente, pero también se está observando un incremento de *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*⁷⁹. En este grupo de pacientes, la mortalidad afecta al 15-60% de los niños, siendo mayor cuanto más prematuro es el recién nacido^{76,80}.

Hay pocos datos acerca del tratamiento de la CI en el neonato. La mayoría de los estudios han sido retrospectivos y con un número pequeño de pacientes. Un estudio multinacional, prospectivo, abierto y no comparativo incluyó a 126 pacientes tratados con micafungina, de los cuales 20 eran niños menores de 16 años: 11 neonatos de los que 5 eran prematuros⁸¹. En el 83% de los pacientes se obtuvo respuesta satisfactoria, siendo completa en el 75%. La respuesta en las CI causadas por *C. albicans* fue del 75% (con respuesta completa en 8 de los 11 neonatos). Los resultados fueron mejores en las CI por *C. glabrata* (94%), *C. parapsilosis* (86%) y *C. tropicalis* (83%). Los principales efectos adversos fueron erupción cutánea, alteración de las pruebas hepáticas, fallo renal y plaquetopenia. En el 7% de los pacientes fue preciso retirar el tratamiento con micafungina.

Arrieta et al⁸² realizaron un estudio con 296 niños menores de 16 años a los que se administró al menos 1 dosis de micafungina. La tolerancia y seguridad de micafungina fueron buenas y la tasa de algunos de los efectos adversos, como la elevación de transaminasas hepáticas y/o fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia, fue similar a la descrita en los pacientes adultos. Queiroz-Telles et al⁸³ compararon, en un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, el tratamiento con micafungina (2 mg/kg/día) y con AmBL (3 mg/kg/día) de la CI en 98 niños menores de 15 años (niños entre 0 y 4 semanas: 16,7% con AmB liposómica [AmBL] y 15,4% con micafungina). El 75% de los pacientes desarrolló CI por especies de *Candida* no *C. albicans*. En el análisis por intención de tratar, el éxito global (respuesta clínica y microbiológica) fue similar en las 2 ramas terapéuticas: el 73% con micafungina y el 76% con AmBL. En los niños, la respuesta fue superior para los tratados con micafungina: el 100 frente al 57% en los pacientes de 0-4 semanas y el 70 frente al 67% en los prematuros. Los pacientes tratados con micafungina tuvieron menos efectos adversos y la necesidad de suspensión del tratamiento fue significativamente mayor con la AmBL (el 17 frente al 4%; p = 0,05).

La micafungina es la única equinocandina con indicación en la ficha técnica para el tratamiento de la CI en neonatos y presenta características que la hacen atractiva para su empleo en este grupo de pacientes, ya que parece un fármaco eficaz y seguro, respaldado por un amplio desarrollo clínico, con un mecanismo de acción selectivo, un buen perfil farmacocinético (no precisa dosis de carga ni ajuste de dosis en insuficiencia renal), con escasas interacciones con otros fármacos y con un amplio espectro de actividad frente a especies de *Candida* que pueden ser resistentes a los azoles. Micafungina es útil

en el tratamiento de las CI causadas por *C. parapsilosis* y *C. lusitanae*, en las cuales las CMI son más altas⁸⁴, si bien los resultados han sido mejores cuando se han utilizado dosis de 100 mg/día o 2-2,5 mg/kg/día^{35,85}. Sin embargo, debe establecerse de forma clara la dosis de micafungina para las diferentes edades, ya que en los prematuros se ha observado una vida media más corta con aclaramiento mayor y concentración máxima menor que llevaría al empleo de mayores dosis cuanto menores son los niños⁸⁶. Al ser la hiperbilirrubinemia uno de los efectos adversos de la micafungina, la ictericia en los prematuros podría ser un inconveniente aunque en los estudios comparativos publicados no se ha observado que este efecto adverso sea mayor con micafungina que con AmBL⁸³.

Candidiasis esofágica

La seguridad y eficacia de micafungina en el tratamiento de la candidiasis esofágica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha analizado en un estudio dosis-variable, 2 estudios aleatorizados doble ciego y una revisión general⁸⁷⁻⁹⁰. El primer estudio incluyó 120 pacientes con candidiasis esofágica confirmada por endoscopia que fueron tratados con dosis de micafungina de 12,5, 50, 75 y 100 mg/día. Todos los pacientes presentaron mejoría clínica, pero los que recibieron 75 o 100 mg/día tuvieron una mejor evolución clínica y endoscópica⁸⁷. La respuesta era rápida (3-5 días) e independiente del número de linfocitos CD4. En otro estudio⁸⁸, aleatorizado, dependiente de la dosis y doble ciego, se comparó la eficacia de micafungina con la de FLC, ambos administrados por vía intravenosa durante 14-21 días en 245 pacientes con sida y candidiasis esofágica. La tasa de curación endoscópica fue dependiente de la dosis: 69, 77 y 90% con 50, 100 y 150 mg/día, respectivamente, de micafungina. Con las 2 dosis más altas de micafungina se obtuvo una tasa de curación parecida a la obtenida con 200 mg/día de FLC (el 84 frente al 87%). Todos los aislamientos fueron sensibles a micafungina, mientras que 2 de *C. albicans* fueron resistentes a FLC.

Posteriormente se ha publicado otro estudio multinacional, doble ciego, de no inferioridad, realizado en 523 pacientes en el cual predominaban los adultos con infección por el VIH y candidiasis esofágica⁸⁹. Se comparó una dosis única de 150 mg/día de micafungina con 200 mg/día de FLC. *C. albicans* fue el patógeno responsable del 98% de las candidiasis. Tras una media de tratamiento de 14 días, la eficacia en la endoscopia y la cura clínica con micafungina o FLC fueron similares (el 88 frente al 88% y el 94 frente al 95%, respectivamente). Las recidivas después de 2 y 4 semanas de finalizar el tratamiento fueron comparables (el 15% con micafungina y el 11% con FLC). Estos resultados contrastaban con los obtenidos en los estudios comparativos de anidulafungina o caspofungina con FLC en el tratamiento de pacientes con candidiasis esofágica, donde las tasas de recidiva han sido más elevadas (caspofungina [28%] frente a FLC [17%], y anidulafungina [36%] frente a FLC [11%]), sin estar claras las razones de estas discrepancias.

Candidemia

La eficacia clínica de micafungina en el tratamiento de la candidemia y CI está bien documentada, con evolución favorable de 11 de 12 pacientes (92%) con cáncer y candidemia, del 83-100% de los pacientes con candidemia y del 62% en pacientes con candidiasis diseminada⁹³. En un estudio abierto, no comparativo, con micafungina para el tratamiento de candidemia en 119 pacientes (101 adultos y 18 niños) se observó un éxito terapéutico en el 83% de los pacientes⁹¹. De los 68 pacientes, 60 (88%) con diagnóstico de candidemia reciente y 39 de 51 pacientes (77%) con candidemia refractaria fueron tratados satisfactoriamente con 50-100 mg/día de micafungina en adultos y 1-2 mg/kg/día en niños. La dosis y duración media fueron de 71 mg y 20 días. Se obtuvieron tasas de éxito similares, el 73 frente al 86% en

pacientes con y sin neutropenia. La respuesta obtenida según la especie implicada fue del 85% para *C. albicans* (39 de 46 pacientes), el 93% para *C. glabrata* (28 de 30 pacientes) y el 86% para *C. parapsilosis* (18 de 21 pacientes).

En un estudio abierto, no aleatorizado, que utilizó micafungina en el tratamiento de 126 pacientes (muchos con enfermedades oncohematológicas y el 23% neutropénicos), en monoterapia o en combinación con AmB, azoles o ambos, que sufrían candidemia de nuevo diagnóstico o candidemia refractaria se obtuvo una respuesta completa o parcial en el 83% de los casos⁸⁸. Se obtuvo una respuesta global en 90 de 106 adultos (85%) y 15 de 20 niños (75%). El 76% de los pacientes presentaba candidemia refractaria. Administrando 75-100 mg/día, la evolución fue buena en el 90% de los casos: el 85% de las causadas por *C. albicans*, el 94% por *C. glabrata*, el 86% por *C. parapsilosis* y el 83% por *C. tropicalis*. Las tasas de fallo y éxito fueron comparables con las diferentes pautas de combinación y la terapia combinada no ofreció mejores resultados que la monoterapia. La retirada del catéter venoso central favoreció el éxito (61 de 73 pacientes, 84%, frente a 25 de 32, 78%, cuando se mantuvo).

En fase III se han realizado 2 estudios comparativos que han demostrado que micafungina no es inferior a otros antifúngicos considerados estándar en el tratamiento de la CI. El primero es un estudio multinacional (115 centros), doble ciego, comparativo y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de micafungina (100 mg/día) frente a AmBL (3 mg/kg/día) en el tratamiento de la candidemia y la CI³⁵. Se consideró una variable primaria de eficacia el porcentaje de respuesta clínica y microbiológica al finalizar el tratamiento. En el grupo de micafungina completaron el tratamiento 38 pacientes (73%) y en el de AmBL 36 (67%). La duración mínima del tratamiento fue de 14 días (con un máximo de 4 semanas), excepto en los pacientes con candidiasis crónica diseminada y osteomielitis o endocarditis, en que se podía prolongar hasta 8 semanas. En ambos grupos, aproximadamente el 85% de los pacientes presentaba candidemia y neutropenia, el 13% en la rama de micafungina y el 10% en el grupo de AmBL. En el análisis global por intención de tratar no hubo diferencias entre ambos grupos (el 74 frente al 70%, respectivamente) ni tampoco en el análisis por protocolo (el 90 frente al 90%). Los resultados fueron comparables al estratificarse las tasas de éxito del tratamiento según el grado de neutropenia, edad, especie de *Candida* responsable de la infección o estado del catéter. Sin embargo, el grupo de AmB tuvo una incidencia significativamente mayor de efectos adversos.

En el segundo estudio, doble ciego, multinacional (128 centros), de no inferioridad, que es el más extenso hasta la fecha en CI, se comparó la seguridad y eficacia de micafungina con dosis de 100 y 150 mg/día con caspofungina 70 mg de carga seguidos de 50 mg/día en adultos con candidemia y otras formas de CI⁸⁵. Se distribuyeron, aleatoriamente por ramas terapéuticas, 595 pacientes que recibieron por lo menos una dosis del fármaco en estudio: 191 pacientes recibieron 100 mg/día de micafungina, 199 recibieron 150 mg/día de micafungina y 188 caspofungina. Las características demográficas y enfermedades subyacentes fueron comparables en los 3 grupos y 40 pacientes estaban neutropénicos. El 85% de los pacientes presentaba candidemia y el resto CI sin candidemia. En el análisis de eficacia no se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos (76, 71 y 72%, respectivamente). Tampoco se hallaron diferencias significativas en la mortalidad, recidivas, infecciones emergentes o efectos adversos.

Pacientes trasplantados

La micafungina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de candidemia y CI en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos⁹² y ser superior a FLC en la prevención de infecciones fúngicas invasoras en estos pacientes⁹³. En trasplantados de órgano sólido (TOS) la experiencia es escasa. En los estudios comparativos con

AmBL y caspofungina, el número de pacientes con TOS que recibieron micafungina fue de 36 y 16, respectivamente, y en ninguno se realizó un subgrupo de análisis con estos pacientes^{35,85}. En un estudio⁹⁴ se ha analizado la seguridad y eficacia de la micafungina en 18 pacientes trasplantados, de los que 7 habían recibido un TOS. Se utilizó una dosis de 100 mg/día de micafungina en el tratamiento de las CI (5 candidemias y 2 peritonitis) causadas por *C. parapsilosis* (4), *C. glabrata* (2) y *C. albicans* (1). Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, con una mediana de 11 días (rango: 3-35 días), finalizando el tratamiento la mayoría de los pacientes con FLC. El régimen inmunosupresor que recibieron consistió en: tacrolimus (7 pacientes), sirolimus (3) y ciclosporina (1). Las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus se mantuvieron en el rango terapéutico normal en el 100, 97 y 75% de los casos, respectivamente. En la actualidad se está realizando un estudio (TEMPIN) multinacional, aleatorizado, doble ciego, con micafungina frente a un comparador en la profilaxis de la infección fúngica invasora en trasplantados hepáticos de riesgo alto para desarrollar infección fúngica invasora, en el que participan varios hospitales españoles.

Conclusiones

La micafungina es una indicación terapéutica de primera línea para el tratamiento de las candidemias y CI en adultos y niños (incluidos los neonatos) como reflejan diferentes guías terapéuticas^{95,96}. La EMA y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios han autorizado su empleo en el tratamiento de las CI y las esofagitis candidiásicas. También han aprobado su uso en la profilaxis de las infecciones por *Candida* en pacientes receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas o que puedan sufrir períodos de neutropenia prolongados. La actividad de micafungina tiene un amplio espectro contra las especies de *Candida* resistentes a otros fármacos y una acción contra las biopelículas. Micafungina puede utilizarse tanto en el tratamiento como en la prevención de la candidiasis en neonatos, niños, adolescentes, adultos o ancianos. Este hecho la convierte en una herramienta de gran valor en grupos de pacientes donde no está aprobado el uso de otros fármacos antifúngicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Del Palacio A, Villar J, Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:2-7.
2. Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: the change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2005). *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:184-8.
3. Quindós G. Candidemias nosocomiales y candidiasis invasoras. *Med Clin (Barc).* 2010;134:17-9.
4. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1843-50.
5. Quindós G, Villar-Vidal M, Eraso E. Actividad de la micafungina contra las biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:35-45.
6. Aperis G, Myriounis N, Spanakis EK, Mylonakis E. Developments in the treatment of candidiasis: more choices and new challenges. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15:1319-36.
7. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1171-8.
8. Bal AM. The echinocandins: three useful choices or three too many? *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:13-8.
9. Mikamo H, Sato Y, Tamaya T. In vitro antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:485-7.
10. Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Morphological changes of *Candida albicans* induced by micafungin (FK463), a water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Electron Microscop.* (Tokyo). 2002;51:247-55.
11. Angiolella L, Maras B, Stringaro AR, Arancia G, Mondello F, Girolamo A, et al. Glucan-associated protein modulations and ultrastructural changes of the cell wall in

- Candida albicans* treated with micafungin, a water-soluble, lipopeptide antimycotic. *J Chemother.* 2005;17:409-16.
12. Pontón J. La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:78-82.
 13. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3149-54.
 14. Messer SA, Diekema DJ, Boyken L, Tendolcar S, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2006;44:324-6.
 15. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol.* 2008;46:842-9.
 16. Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2620-9.
 17. Quindós G, Eraso E, Carrillo-Muñoz AJ, Cantón E, Pemán J. Actividad antifúngica in vitro de la micafungina. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:35-45.
 18. Pemán J. Epidemiología de las candidemias. III Congreso de Microbiología Clínica. Sociedad Española de Microbiología. Ávila 2010.
 19. Ikeda F, Saika T, Sato Y, Suzuki M, Hasegawa M, Mikawa T, et al. Antifungal activity of micafungin against *Candida* and *Aspergillus* spp. isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol.* 2009;47:145-8.
 20. Lockhart SR, Messer SA, Pfaller MA, Diekema DJ. Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2659-64.
 21. Gómez-López A, Alastruay-Izquierdo A, Rodríguez D, Almirante B, Pahissa A, Rodríguez-Tudela JL, et al. Prevalence and susceptibility profile of *Candida metapsilosis* and *Candida orthopsilosis*: results from population-based surveillance of candidemia in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1506-9.
 22. Miranda Zapico I, Eraso E, Hernández Almaraz JL, Carrillo Muñoz AJ, Hernández Molina JM, Quindós G. Prevalence of *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* among *Candida parapsilosis* clinical isolates from a Spanish yeast stock collection during 12. *Mycoses.* 2009;52 Suppl 1:66.
 23. Ghannoum MA, Chen A, Buhari M, Chandra J, Mukherjee PK, Baxa D, et al. Differential in vitro activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:274-9.
 24. Cheung C, Guo Y, Gialanella P, Feldmesser M. Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection.* 2006;34:345-8.
 25. Kabbara N, Lacroix C, Peffalt de Latour R, Socié G, Ghannoum M, Ribaud P. Breakthrough *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii* blood stream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term caspofungin therapy. *Haematologica.* 2008;93:639-40.
 26. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect.* 2008;56:126-9.
 27. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vázquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:767-9.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Pelletier R, Alarie I, Lagace R, Walsh TJ. Emergence of disseminated candidiasis caused by *Candida krusei* during treatment with caspofungin: case report and review of literature. *Med Mycol.* 2005;43:559-64.
 31. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis.* 2006;42:938-44.
 32. 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.
 33. Melo AS, Colombo AL, Arthington-Skaggs BA. Paradoxical growth effect of caspofungin observed on biofilms and planktonic cells of five different *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3081-8.
 34. Fleischhacker M, Radecke C, Schulz B, Ruhnke M. Paradoxical growth effects of the echinocandins caspofungin and micafungin, but not of anidulafungin, on clinical isolates of *Candida albicans* and *C. dubliniensis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:127-31.
 35. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519-27.
 36. Mariné M, Serena C, Pastor J, Quindós G, Carrillo AJ, Guarro J. In vitro activity of micafungin combined with itraconazole against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:463-5.
 37. Rodríguez MM, Ruiz M, Pastor FJ, Quindós G, Carrillo A, Guarro J. In vitro interaction of micafungin and fluconazole against *Candida*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:188-90.
 38. Serena C, Mariné M, Quindós G, Carrillo AJ, Cano JF, Pastor FJ, et al. In vitro interactions of micafungin with amphotericin B against clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1529-32.
 39. Pai MP, Samples ML, Mercier RC, Spilde MN. Activities and ultrastructural effects of antifungal combinations against simulated *Candida* endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2367-76.
 40. Pastor FJ, Guarro J. Micafungina en el tratamiento de la infección fúngica en modelos animales. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:42-8.
 41. Al-Dhaheer RS, Douglas LJ. Absence of amphotericin B-tolerant persister cells in biofilms of some *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1884-7.
 42. Al-Fattani MA, Douglas LJ. Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. *J Med Microbiol.* 2006;55:999-1008.
 43. Bizerra FC, Nakamura CV, De PC, Estivaler Svidzinski TI, Borsato Quesada RM, Goldenberg S, et al. Characteristics of biofilm formation by *Candida tropicalis* and antifungal resistance. *FEMS Yeast Res.* 2008;8:442-50.
 44. Bachmann SP, Vandewalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3591-6.
 45. Shuford JA, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against *Candida albicans* biofilms in an experimental intravascular catheter infection model. *J Infect Dis.* 2006;194:710-3.
 46. Cateau E, Rodier MH, Imbert C. In vitro efficacies of caspofungin or micafungin catheter lock solutions on *Candida albicans* biofilm growth. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:153-5.
 47. Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2242-3.
 48. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Dalakouridou M, Dizaza-Matafsi E, Tsantali C, et al. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:357-60.
 49. Pemán J, Cantón E, Valentín A. Actividad de la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:124-8.
 50. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindós 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.
 51. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Massey R, Holoyda K, Hoff B, et al. Putative role of beta-1,3 glucans in *Candida albicans* biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:510-20.
 52. Seidler M, Salvenmoser S, Muller FM. In vitro effects of micafungin against *Candida* biofilms on polystyrene and central venous catheter sections. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28:568-73.
 53. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1773-80.
 54. Choi HW, Shin JH, Jung SI, Park KH, Cho D, Kee SJ, et al. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1520-3.
 55. Shuford JA, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro biofilm characterization and activity of antifungal agents alone and in combination against sessile and planktonic clinical *Candida albicans* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:277-81.
 56. Groll AH, Stergiopoulou T, Roilides E, Walsh TJ. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications Expert Opin Investig Drugs. 2005;14:489-509.
 57. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:739-45.
 58. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1331-6.
 59. 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.
 60. Nakagawa Y, Ichii Y, Saeki Y, Kodaka M, Suzuki K, Kishino S. Plasma concentration of micafungin in patients with hematologic malignancies. *J Infect Chemother.* 2007;13:39-45.
 61. Townsend R, Terakawa M, Bebersky I. Pharmacokinetics of FK 463, a novel echinocandin antifungal, in bone marrow or peripheral stem cell transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1049.
 62. Catalán-González M, Carlos Montejo-González J. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:23-34.
 63. Astellas Pharma. Summary of product Characteristics of Mycamine 50 mg/100 mg. Astellas, April 2008.
 64. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:329-31.
 65. Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y. Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother.* 2008;14:204-7.
 66. Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:344-6.
 67. 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.

68. Pérez-Blázquez E. Importancia de la vigilancia oftalmológica durante el tratamiento de la enfermedad invasora por *Candida*. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:78-80.
69. 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.
70. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3317-24.
71. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, Van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1110-5.
72. Cornely OA. Pooled analysis of safety for micafungin. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Poster M-1175
73. Ninomiya M, Mikamo H, Tanaka K, Watanabe K, Tamaya T. Efficacy of micafungin against deep-seated candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:587-90.
74. Maesaki S, Hossain MA, Miyazaki Y, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Efficacy of FK463, a (1,3)-Beta-D-glucan synthase inhibitor, in disseminated azole-resistant candida albicans infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1728-30.
75. Chapman RL, Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Semin Perinatol.* 2003;27:352-6.
76. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F188-92.
77. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:319-24.
78. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol.* 2003;27:375-83.
79. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:224-229.
80. Benjamin DK Jr, Stoll BJ. Infection in late preterm infants. *Clin Perinatol.* 2006;33:871-82.
81. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vázquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:654-61.
82. Arrieta A. Micafungina in pediatric patients: assessment of safety in clinical trials. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007. Poster M.1162.
83. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitayanondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820-6.
84. Nakamura T, Takahashi H. Epidemiological study of *Candida* infections in blood: susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents, and clinical features associated with the candidemia. *J Infect Chemother.* 2006;12:132-8.
85. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883-93.
86. Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3714-9.
87. Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Lau W, Facklam D, Buell D; FK463 South African Study Group. Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:475-81.
88. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della NM, 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;39:842-9.
89. De Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, Filho F, Suleiman JM, Ticona E, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:899-907.
90. Cross SA, Scott LJ. Micafungin: a review of its use in adults for the treatment of invasive and oesophageal candidiasis, and as prophylaxis against *Candida* infections. *Drugs.* 2008;68:2225-55.
91. Anaissie E. 13 th Focus on Fungal Infections Meeting. Maui, Hawaii, 2003.
92. Tamura K, Urabe A, Yoshida M, Kanamaru A, Koda Y, Okamoto S, et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. *Leukemia & Lymphoma.* 2009;50:92-100.
93. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-16.
94. Forrest GN, Rasetto F, Akpek G, Philosophe B. Safety and efficacy of micafungin in transplantation recipients. *Transplantation.* 2006;82:1549.
95. Mensa J, De la Cámara R, Carreras E, Cuenca Estrella M, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc).* 2009;132:507-21.
96. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.