



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Interacciones farmacológicas en el paciente crítico. ¿Un factor relevante para usar micafungina?

José Garnacho-Montero^{a,*} y Francisco Jiménez Parrilla^b

^aUnidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bUnidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:

Farmacocinética de antifúngicos
Interacción de fármacos
Micafungina
Equinocandinas

Actualmente disponemos de 3 grupos de fármacos principales para la prevención y tratamiento de la infección fúngica: polienos (anfotericina B deoxicolato o sus formulaciones lipídicas), azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol) y equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina). Una de las características importantes, además del espectro antifúngico, farmacocinética y efectos adversos, que se valora a la hora de elegir un antifúngico es la ausencia de interacciones farmacológicas significativas. Anfotericina B carece de interacciones, si bien puede ocasionar disfunción renal que puede causar acumulación de los fármacos con metabolismo renal. La nefrotoxicidad es significativamente menor con las formulaciones lipídicas, en especial con la anfotericina B liposomal. Por contra, los azoles modifican el metabolismo de muy diversos fármacos por inhibir su biotransformación o alterar su distribución y eliminación. Tienen un metabolismo hepático a través del citocromo P450 inhibiendo diversas isoenzimas, en especial CYP3A4, que es la principal enzima metabolizadora de fármacos. Además, itraconazol y posaconazol son sustratos e inhibidores de la proteína transportadora glucoproteína-P. Fluconazol es el azol que presenta menor número de interacciones medicamentosas. Las equinocandinas han supuesto un avance en nuestro arsenal terapéutico destacando la seguridad en su empleo, que se debe a la ausencia de efectos adversos graves y al escaso número de interacciones, siendo caspofungina la que presenta un número más elevado de interacciones. Micafungina es una equinocandina que no presenta interacciones relevantes, por lo que no es preciso el ajuste de su dosis en ningún caso y puede emplearse tanto en adultos como en población pediátrica, incluyendo los neonatos.

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

Drug interactions in critically-ill patients. An important factor in the use of micafungin?

ABSTRACT

Keywords:

Antifungal pharmacokinetics
Drug interactions
Micafungin
Echinocandins

Currently there are three main drug groups for the prevention and treatment of fungal infections: polyenes (amphotericin B deoxycholate or its lipid formulations), azoles (fluconazole, itraconazole or posaconazole) and echinocandins (caspofungin, micafungin and anidulafungin). However, a major characteristic to be evaluated when choosing an antifungal agent –apart from antifungal spectrum, pharmacokinetics and adverse effects– is the absence of significant drug interactions. Amphotericin B lacks interactions but may cause renal dysfunction, leading to the accumulation of renally metabolized drugs. Nephrotoxicity is significantly lower with lipid formulations, especially with liposomal amphotericin B. Azoles modify the metabolism of a wide range of drugs by inhibiting their biotransformation or altering their distribution and elimination. These drugs are metabolized in the liver through the P450 cytochrome complex, inhibiting several isoenzymes, especially CYP3A4, the main drug-metabolizing enzyme. Moreover, itraconazole and posaconazole are substrates and inhibitors of the transporter protein, P-glycoprotein. Fluconazole is the azole with the fewest drug-drug interactions. The echinocandins have increased the therapeutic arsenal and a particular feature of these drugs is their safety, due to the absence of severe adverse effects and the scarce number of interactions. The echinocandin with the highest number of interactions is caspofungin. Micafungin is an echinocandin lacking in relevant interactions and consequently its dosage requires no adjustment in any of its indications. This drug can be used both in adults and in the pediatric population, including neonates.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgarnachom@telefonica.net (J. Garnacho-Montero).

Introducción

Durante las últimas décadas, el aumento de la prevalencia de las infecciones fúngicas en los pacientes hospitalizados, en general, y en los ingresados en las unidades de cuidados intensivos, en particular, ha sido constante y afecta tanto a los adultos como a la población pediátrica. En esta última, los neonatos son una población especialmente vulnerable y que presenta una alta incidencia de infecciones fúngicas invasoras.

Este ascenso se relaciona fundamentalmente con el incremento de pacientes inmunodeprimidos, trasplantes de órganos, uso generalizado de antimicrobianos, mayor gravedad subyacente, maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas, e implantación de nutrición parenteral. Estos nuevos tratamientos y técnicas diagnósticas presentan, como efectos colaterales, la infección oportunista y entre ellas figura como una de las principales la de etiología fúngica. Las infecciones fúngicas más frecuentes en el paciente hospitalizado son las causadas por especies pertenecientes al género *Candida* seguidas a gran distancia por las producidas por *Aspergillus* spp.

En los últimos años se ha incrementado de forma notable nuestro arsenal terapéutico frente a las infecciones fúngicas, lo que ha ampliado nuestras opciones a la hora de elegir un antifúngico. Las características del antifúngico "ideal" se resumen en la tabla 1. Una de las cualidades importantes es, sin duda, la ausencia de interacciones farmacológicas significativas. A continuación se revisan las distintas interacciones descritas con los antifúngicos más comúnmente usados, sus mecanismos íntimos y las consideraciones prácticas que de este hecho se derivan.

Anfotericina B

La anfotericina B deoxicolato es un polieno producido a partir de *Streptomyces nodosus* y que puede emplearse exclusivamente por vía intravenosa (i.v.). A pesar de ser un fármaco eficaz frente a la mayoría de los hongos patógenos in vitro presenta el problema de su elevada toxicidad, especialmente el desarrollo de fracaso renal¹. Bates et al demostraron en 707 pacientes tratados con anfotericina B convencional por infección fúngica invasora por una mediana de 10 días, que el 30% de los pacientes desarrolló fracaso renal. La mortalidad fue significativamente superior en los enfermos con fracaso renal comparados con los que no lo desarrollaron (el 54 frente al 16%), generando un coste de casi 30.000 dólares por episodio². De igual modo, en un estudio que incluyó 239 pacientes tratados con anfotericina B convencional, se identificaron en el análisis multivariante de Cox 4 factores asociados independientemente con la mortalidad: necesidad de hemodiálisis (*hazard ratio* [HR]: 3,08); duración del uso de anfotericina B (HR: 1,03) y uso de agentes nefrotóxicos (HR: 1,96), mientras que el trasplante de órgano sólido fue un factor protector (HR: 0,46). La mortalidad de los pacientes que requirieron hemodiálisis fue del 60%³.

En la década de los noventa surgieron los derivados lipídicos, como la anfotericina B complejo lipídico o anfotericina B liposomal. Estas formulaciones disminuyen de forma muy importante la toxicidad y permiten administrar dosis más elevadas (3-5 mg/kg/día)⁴.

La anfotericina B se elimina lentamente por las heces y, en menor medida, por la orina sin sufrir metabolización. Ello explica la ausencia de interacciones clínicamente relevantes tanto de la anfotericina B deoxicolato como de las formulaciones lipídicas. No obstante, sí hay que considerar que el deterioro de la función renal que puede asociarse al empleo de anfotericina B, especialmente la forma deoxicolato, puede originar acumulación de otros fármacos de excreción renal originando incluso efectos adversos. Por ello, se debe monitorizar la función renal periódicamente durante toda la duración del tratamiento y ajustar la dosificación de los fármacos de eliminación renal. Además, esta nefrotoxicidad de la anfotericina B se ve potenciada por el empleo de otros fármacos que pueden deteriorar la fun-

Tabla 1

Características que debería poseer el "antifúngico ideal"

Amplio espectro antifúngico
Fungicida
Estable al desarrollo de resistencias
Potente actividad in vivo
Disponible por vía oral y parenteral
Baja toxicidad
Mínimas o nulas interacciones con otros fármacos
Buena farmacocinética
Buena penetración tisular
Estudios clínicos bien diseñados que demuestren su eficacia y seguridad
Coste-efectividad

ción renal como aminoglucósidos, colistina, inhibidores de la calcineurina o fosfocarnet^{1,5}.

Azoles

En la actualidad hay 4 triazoles aprobados para el tratamiento de la infección fúngica invasora: fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol. Todos están disponibles para administración por vía oral (v.o.) e i.v. a excepción de posaconazol, que hasta el momento sólo puede administrarse por v.o. Actúan inhibiendo la enzima 14- α demetilasa. Esta inhibición se produce al formarse un complejo del azol con una parte del citocromo P450 del hongo. La actividad de la demetilasa mamífera es mucho menos sensible a los azoles que la demetilasa fúngica. El bloqueo de esta enzima impide la conversión de lanosterol en ergosterol, que es un componente fundamental de la membrana citoplasmática del hongo¹.

Fluconazol

El fluconazol es un inhibidor no competitivo del sistema citocromo P450 humano, particularmente las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. En teoría, el fluconazol hace decrecer el metabolismo e incrementar la concentración de los fármacos metabolizados por dichas enzimas. De ellos hay que destacar la isoenzima CYP3A4, que es la principal enzima metabolizadora de fármacos en humanos. Por otro lado, su efecto potencial sobre el intervalo QT incrementa el riesgo de arritmia cardíaca si se usa concurrentemente con otros fármacos que prolongan el intervalo QT⁶.

Las interacciones medicamentosas de fluconazol son mucho menos importantes que las asociadas al uso de los otros azoles. En general, fluconazol a dosis > 200 mg/día puede ocasionar aumento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, dicumarínicos, losartan o ciclosporina⁷. Se ha descrito también toxicidad grave por fenitoína en pacientes que reciben 200 mg/día de fluconazol⁸.

Por otro lado, la rifampicina es un inductor no específico del citocromo P450 (especialmente de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4), por lo que puede incrementar el aclaramiento de los fármacos que sean metabolizados por este sistema⁹. Así, la rifampicina disminuye las concentraciones sanguíneas de fluconazol en alrededor de un 30%¹⁰.

Itraconazol

Es un antifúngico de amplio espectro insoluble en agua y que se administra por v.o. aunque recientemente se ha introducido la fórmula i.v. Sufre una extensa metabolización (98%) que es catabolizada por CYP3A4, produciéndose 3 esteroisómeros que a su vez son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4. Además, itraconazol interacciona con diversas proteínas transportadoras, siendo un potente inhibidor de la glucoproteína-P (bomba extractora dependiente de energía que se encuentra localizada principalmente en la superficie luminal de las células del intestino delgado y grueso, pero también en túbulos proximales del riñón, glándula adrenal, placenta y en las

células endoteliales del sistema nervioso central)^{9,11}. Es frecuente que los fármacos inhibidores del citocromo P450 interaccionen también con la glucoproteína-P y otras proteínas transportadoras, incrementándose así los efectos sobre los valores de otros fármacos¹².

Todo ello explica las numerosas interacciones de este azol que pueden dificultar su empleo. Rifampicina, rifabutina, isoniacida, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y cisaprida disminuyen los valores sanguíneos de itraconazol.

El itraconazol, a su vez, reduce las concentraciones sanguíneas de rifampicina y aumenta las concentraciones de antihistamínicos (terfenadina y astemizol), cisaprida, dicumarínicos, benzodiazepinas, bloqueadores de los canales del calcio, digoxina, quinidina, ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona e inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (ritonavir, indinavir)^{5,6,13}.

Voriconazol

Es un azol de amplio espectro que es metabolizado por varias enzimas del citocromo P450 incluyendo CYP2C19 (principal vía metabólica), 2C9 y 3A4, formándose al menos 8 metabolitos distintos sin actividad antifúngica. Voriconazol no es sustrato ni inhibidor de la glucoproteína-P^{5,14}.

En la práctica clínica, la farmacocinética de este azol es impredecible dado que depende de las características genéticas de CYP2C19, que puede traducirse en un metabolismo más lento con el consiguiente incremento de los valores séricos¹⁵. Además, voriconazol puede aumentar los valores de otros fármacos metabolizados a través de las enzimas CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A¹⁶. Así, diversos estudios han documentado que voriconazol reduce sustancialmente el aclaramiento de varios fármacos, incluyendo warfarina, fenitoína, midazolam, diazepam, inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus y tacrolimus), efavirenz, metadona, ibuprofeno, diclofenaco, fentanilo y alfentanilo omeprazol y estatinas metabolizadas por CYP3A4¹⁷. Desde un punto de vista práctico, está contraindicado el uso de voriconazol con rifampicina, dosis altas de ritonavir, carbamacepina y fenobarbital por disminuir los valores séricos del antifúngico. Está también contraindicado junto con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus y alcaloides ergotamínicos por incrementarse los valores de estos fármacos que puede conllevar la aparición de efectos adversos. De igual modo, debe estrecharse la monitorización si se emplea junto a dicumarínicos dado que sus valores también se incrementan, pudiendo incrementarse las complicaciones hemorrágicas¹⁴.

Posaconazol

A diferencia del resto de los azoles, posaconazol se elimina por heces y orina sin sufrir prácticamente metabolización y sólo el 17% de éste sufre biotransformación (principalmente glucoronización), siendo sólo una pequeña proporción a través del citocromo P450. A pesar de ello, posaconazol inhibe el sistema CYP3A4, con escasa interacción con otras enzimas de este sistema. Además, se ha demostrado que es sustrato e inhibidor de la glucoproteína-P¹⁸. Todo ello explica el elevado número de interacciones que se resumen en la tabla 2. A ello hay que unir que debe evitarse su uso concomitante con fármacos que pueden interferir con su absorción por v.o., lo que ocasiona la reducción de sus valores plasmáticos, lo cual incrementa su trascendencia el hecho de que este azol solo está disponible por v.o. (tabla 2)⁵.

Equinocandinas

La familia de lipopéptidos conocidos como equinocandinas emerge como las nuevas “penicilinas antifúngicas”, capaces de destruir la pared celular micótica al inhibir la síntesis del glucano, fundamental constituyente de la estructura fúngica. Las equinocandinas han mos-

Tabla 2
Interacciones de posaconazol y fármacos con los que no se debe utilizar

Fármacos que disminuyen los valores de posaconazol Por disminuir su absorción (se favorece con gástrico pH ácido): antiácidos, anti-H ₂ , inhibidores de bomba de protones Porque aceleran el metabolismo: rifampicina, carbamacepina o fenitoína
Fármacos que aumentan los valores de posaconazol (por enlentecer su metabolismo): ritonavir, indinavir, macrólidos
Fármacos que aumentan sus valores si se toman conjuntamente: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, digoxina
Combinaciones que causan efectos adversos (deben ser evitadas) Por aumento del riesgo de arritmias: astemizol, cisaprida, quinidina y terfenadina Por riesgo de rabdomiólisis: estatinas metabolizadas por CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina y sinvastatina) Por aumento de sedación: benzodiazepinas (midazolam)

Tabla 3
Comparación de las interacciones que presentan las equinocandinas

	Se reduce la concentración de la equinocandina por los siguientes fármacos	Se aumenta la concentración de la equinocandina por los siguientes fármacos	Aumentan la concentración de los siguientes fármacos
Caspofungina	Tacrolimus Carbamacepina Rifampicina Fenitoína Dexametasona Efavirenz Nelfinavir Nevirapina	Rifampicina (transitorio) Ciclosporina	
Micafungina			Sirolimus Nifedipino Itraconazol
Anidulafungina		Ciclosporina	

trado in vitro e in vivo ser fungicidas contra la mayoría de las especies de *Candida* y fungistáticas contra *Aspergillus* spp., sin exhibir acción sobre células de mamíferos. Tres agentes emergen como los principales representantes de esta clase: caspofungina, micafungina y anidulafungina. Su óptimo perfil de seguridad, con baja incidencia y gravedad de los efectos adversos, cómoda posología junto con la eficacia clínica probada hacen que hoy en día constituyan un grupo de fármacos de primera línea, especialmente en las formas graves de candidiasis invasora¹⁹. A ello se une que dada su escasa o nula metabolización por el sistema del citocromo P450 y al no ser en general sustratos o inhibidores de la glucoproteína-P, las equinocandinas presentan muy pocas interacciones medicamentosas (tabla 3), especialmente comparadas con los azoles. No obstante, es necesario que deban ser conocidas por los clínicos y las tengan presentes a la hora de tomar la decisión de su utilización.

Caspofungina

Fue la primera equinocandina en introducirse en la práctica clínica. Caspofungina se distribuye ampliamente por los tejidos, incluyendo el hígado, utilizando un transportador activo denominado OATP (*organic anion transport proteins*) incluyendo el OATP1B1. A nivel hepático sufre N-acetilación e hidrólisis a diversos metabolitos inactivos excretándose posteriormente en la bilis y las heces. Caspofungina no es sustrato del citocromo P450 y puede inhibir a la glucoproteína-P, si bien se requieren concentraciones más elevadas que las que se alcanzan en su uso clínico⁵.

A pesar de ello, presenta mayor número de interacciones que las otras equinocandinas disponibles. Así, el aclaramiento de la caspofungina se ve aumentado por fármacos como carbamacepina, dexa-

metasona, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína y rifampicina. Por ello, el empleo de caspofungina junto a alguno de ellos puede producir una reducción de los valores séricos de esta equinocandina, recomendándose en estos casos la dosis de 70 mg al día^{20,21}.

Por otro lado, la administración conjunta de rifampicina junto con caspofungina produce un aumento transitorio de la concentración plasmática de caspofungina durante los primeros días de tratamiento concomitante con este antibiótico, observándose con posterioridad un descenso de los valores séricos de la candina²². El mecanismo de esta interacción no se entiende completamente. Sin embargo, la caspofungina y la rifampicina son sustratos de OATP1B1 y rifampicina es un inhibidor de este transportador. La inhibición de la OATP1B1 podría conducir a incrementos transitorios en las concentraciones de caspofungina^{23,24}. En pacientes pediátricos, el uso concomitante de rifampicina y caspofungina debe estar especialmente justificado y monitorizado.

Se produce un aumento en los valores plasmáticos de la caspofungina por el uso simultáneo con ciclosporina que retarda el aclaramiento de ésta. El mecanismo de esta interacción no es bien conocido, pero los estudios en ratas sugieren que la ciclosporina limita la extracción hepática de la caspofungina. En ensayos con voluntarios, esta interacción se traduce en alteraciones de la función hepática, pero posteriores estudios retrospectivos no han hallado aumento significativo de las enzimas hepáticas^{25,26}. No obstante, el uso concomitante de caspofungina y ciclosporina debe limitarse a pacientes en los que el beneficio justifica el riesgo potencial, especialmente considerando que tenemos otras alternativas similares. Por otro lado, en caso de uso conjunto de caspofungina con tacrolimus se recomienda la monitorización de éste, ya que la caspofungina reduce (20%) sus concentraciones plasmáticas, pero sin que se haya encontrado datos de toxicidad hepática²⁷.

Anidulafungina

Esta molécula tiene la particularidad de presentar metabolismo hepático y en plasma sufre degradación química no enzimática. En general, esta molécula es bien tolerada, sin que los distintos estudios revisados hayan demostrado una interacción medicamentosa significativa ni ser necesario un ajuste de dosis cuando se utiliza junto a otro agente terapéutico²⁸. Como excepción, hay que destacar que la administración conjunta de ciclosporina con anidulafungina puede producir ligeros aumentos de esta última tras 4 días de tratamiento (hasta el 22%), cuya trascendencia clínica parece nula, no recomendándose el ajuste de dosis de anidulafungina²⁹. El mecanismo de esta interacción no está claro, ya que no se han observado efectos de la anidulafungina sobre el metabolismo de la ciclosporina en los microsomas.

Al reconstituirse la anidulafungina con un excipiente que contiene etanol, hay preocupación por la administración conjunta de esta equinocandina con metronidazol dada la posibilidad teórica de que se presente una reacción tipo disulfiram. Sin embargo, un estudio observacional prospectivo de 50 pacientes y otro retrospectivo de 12 no observaron este efecto adverso con la administración de anidulafungina^{30,31}, que no se presentaría en caso de utilizar un excipiente sin etanol.

Micafungina

Presenta un metabolismo no bien conocido que incluye transformación hepática mediante sulfatasa, catecol-O-metiltransferasa y, en mucha menor medida, hidroxilación vía citocromo P450. Es la única equinocandina que tiene indicación en población adulta y en pacientes pediátricos, incluyendo neonatos. En ningún caso es necesario modificar la dosis pediátrica o de adultos²⁸.

Numerosos estudios han examinado la posible interacción de la micafungina con otros medicamentos, tanto en voluntarios sanos³²⁻³⁴

como en pacientes con trasplante hepático³⁵ o enfermedades hematológicas³⁶. Los resultados de estos estudios mostraron que la farmacocinética de micafungina no fue alterada de forma clínicamente significativa cuando se administró junto a distintos fármacos como anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, prednisolona, rifampicina, nifedipina, ritonavir, ciclosporina, sirolimus y tacrolimus. Por ello, la dosis de micafungina no debe ser ajustada cuando estos fármacos se administran concomitantemente. Sin embargo, cuando la micafungina se administra en combinación con itraconazol, nifedipino o sirolimus, puede originar un incremento de los valores séricos de dichos fármacos en torno al 20%. Por tanto, los pacientes que reciban micafungina junto con itraconazol, nifedipino o sirolimus deben ser monitorizados ante la posibilidad de toxicidad, si bien hasta la fecha ningún estudio ha constatado traducción clínica de estas interacciones^{5,37}. Además, un estudio reciente confirma que no hay interacción entre micafungina y posaconazol³⁸.

En los estudios realizados en voluntarios, no se han observado efectos en la administración simultánea de micafungina con tacrolimus o ciclosporina^{32,33}. Tampoco se han descrito interacciones de micafungina con otros fármacos que se unen con una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, incluyendo warfarina, diazepam, ácido acetilsalicílico y metotrexato.

Por otro lado, es interesante resaltar que micafungina es la equinocandina en la que más se ha estudiado su farmacocinética y efectos adversos en población pediátrica con una excelente tolerancia^{39,40}, incluso a dosis elevadas (15 mg/kg)⁴¹. No existen en estos estudios datos sobre posibles interacciones de micafungina en esta población. Micafungina tiene indicación aprobada para los casos de candidiasis invasora, tanto en niños como en neonatos, tras un ensayo clínico que la comparó con anfotericina B liposomal⁴².

Conclusiones

Las equinocandinas han supuesto realmente un avance en nuestro arsenal terapéutico frente a la infección fúngica invasora. Uno de los aspectos positivos y relevantes de esta familia de antifúngicos es la seguridad en su empleo, que se debe a la ausencia de efectos adversos graves y al escaso número de interacciones. La existencia de interacciones dificulta y en ocasiones desaconseja el empleo de algunos azoles en determinadas situaciones. En el caso de las equinocandinas, caspofungina es la que presenta un número más elevado de interacciones. Por el contrario, micafungina apenas presenta interacciones y sólo puede ocasionar ligeras elevaciones de los valores séricos de ciertos fármacos (itraconazol, nifedipino o sirolimus), cuyo significado clínico es posiblemente irrelevante siendo, por tanto, la ausencia de interacciones un factor a favor del empleo de micafungina. Por otro lado, no hay estudios de interacción específicos en la edad pediátrica, debiendo realizarse extrapolaciones de los estudios en adultos, dado que los estudios de efectividad y seguridad llevados a cabo en pediatría y en neonatología no estaban diseñados para la evaluación de posibles interacciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:366-80.
- Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:686-93.
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1402-7.
- Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49 Suppl 1:31-6.

5. Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses.* 2009;53:95-113.
6. Gubbins PO, Amsden JR. Drug-drug interactions of antifungal agents and implications for patient care. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:2231-43.
7. Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:111-80.
8. Cadle RM, Zenon GJ 3rd, Rodríguez-Barradas MC, Hamill RJ. Fluconazole-induced symptomatic phenytoin toxicity. *Ann Pharmacother.* 1994;28:191-5.
9. Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med.* 2010;38:S126-35.
10. Panomvana Na Ayudhya D, Thanompuangserree N, Tansuphaswadikul S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of fluconazole in patients with AIDS. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:725-32.
11. Fernández Águila J, Crombert Ramos O, Billares Álvarez I, Pons Vázquez R. Resistencia a drogas mediadas por la glicoproteína-P. *Rev Cubana Oncol.* 1998;14:111-20.
12. Yasuda K, Lan LB, Sanglard D, Furuya K, Schuetz JD, Schuetz EG. Interaction of cytochrome P450 3A inhibitors with P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:323-32.
13. Saad AH, DePestel D, Carver P. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole fungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1730-44.
14. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2003;36:630-7.
15. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008;46:201-11.
16. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:541-51.
17. Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:226-34.
18. Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3543-53.
19. 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.
20. Bennet JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med.* 2006;355:1154-9.
21. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1647-57.
22. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4306-14.
23. Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48: 815-23.
24. Sandhu P, Lee W, Xu X, Leake BF, Yamakazi M, Stone JA, et al. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:676-82.
25. Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. *Transpl Infect Dis.* 2004;6:110-6.
26. Sanz-Rodríguez C, Arranz R, Cisneros JM, García-Sánchez PJ, Jurado M, López J, et al. Absence of clinically relevant effect of caspofungin on cyclosporin pharmacokinetics. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:658-9.
27. Holland S, Stone J, Wickersham P, Deutsch P, Winchell G, Herney M, et al. Drug interactions between caspofungin and tacrolimus. Program and Abstracts of the 41th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, American Society of Microbiology; December 16-19, 2001. Abstract A-13.
28. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003;362:1142-51.
29. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:227-33.
30. Brielmaier BD, Casabar E, Kutzeborn CM, Mckinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy.* 2008;28:64-73.
31. Hurren JR, Davis SL, Vázquez JA. What is the risk of disulfiram-like reaction with anidulafungin and metronidazole administration?. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Annual Meeting. Chicago, IL, 2007.
32. Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018-24.
33. Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, et al. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:954-60.
34. Krishna G, Vickery D, Ma L. Effect of posaconazole on pharmacokinetics (PK) of caspofungin and micafungin [abstract no. A-015]. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and. 46th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Washington DC, 2008 Oct25-28.
35. Muraki Y, Iwamoto T, Kagawa Y, Sakurai H, Usui M, Isaji S, et al. The impact of total bilirubin on plasma micafungin levels in living-donor liver transplantation recipients with severe liver dysfunction. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:750-4.
36. Shimoeda S, Ohta S, Kobayashi H, Saitou H, Kubota A, Yamato S, et al. Analysis of the blood level of micafungin involving patients with hematological diseases: new findings regarding combination therapy with acrolimus. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:477-80.
37. Sakaeda T, Iwaki K, Kakumoto M, Nishikawa M, Niwa T, Jin JS, et al. Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57:759-64.
38. Krishna G, Vickery D, Ma L, Yu X, Noren C, Power E, et al. Lack of pharmacokinetic drug interaction between oral posaconazole and caspofungin or micafungin. *J Clin Pharmacol.* 2010 May 20 [Epub ahead of print].
39. Kawada M, Fukuoka N, Kondo M, Okazaki K, Kusaka T, Kawada K, et al. Pharmacokinetics of prophylactic micafungin in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:840-2.
40. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:93-9.
41. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, Arrieta A, Takada A, Kovanda LL, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:412-5.
42. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitayapunondh T, et al; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. 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.