



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos

Mercedes Catalán-González* y Juan Carlos Montejo-González

Servicio de Medicina Intensiva, UCI-Polivalente, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de enero de 2009

Aceptado el 13 de febrero de 2009

Palabras clave:

Farmacocinética
Farmacodinamia
Micafungina
Seguridad

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones fúngicas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeficientes. A pesar que en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antifúngicos, el tratamiento de estas infecciones sigue siendo problemático.

Objetivos: Revisar la farmacodinamia y la farmacocinética de una nueva equinocandina: micafungina.

Métodos: Se ha realizado una revisión simple utilizando una búsqueda bibliográfica en las fuentes habituales (EBSCO Open Journals, Ovid Online, Proquest Medical Library, PubMed/Medline, Science Direct, Springer Links y Wiley Interscience) desde el año 2000 hasta 2008. Adicionalmente, se han incluido los libros de resúmenes de Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Infectious Diseases Society of America celebradas desde 1998 hasta 2008.

Resultados: La micafungina es una equinocandina con un potente mecanismo de acción: inhibe el enzima β -1,3-D-glucano sintasa e interfiere en la síntesis de la pared celular. Este fármaco comparte con la caspofungina un idéntico espectro in vitro frente a *Candida albicans*, especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* y *Aspergillus*. Debido a la limitada biodisponibilidad oral, la micafungina se administra únicamente por vía parenteral. Se caracteriza por una farmacocinética lineal y por presentar pocos efectos adversos. La micafungina se metaboliza mínimamente por el citocromo P-450 y presenta pocas interacciones farmacológicas. No requiere reducir dosis en fracaso renal, ni en fracaso hepático leve o moderado.

Conclusiones: La micafungina presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético que permite su administración de modo seguro, con mínimas interacciones medicamentosas y sin necesidad de ajuste de dosis en presencia de fracaso renal o hepático.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of micafungin in adults, children and neonate

ABSTRACT

Background: Invasive fungal infections are a significant cause of morbidity and mortality among immunocompromised patients. Although several new antifungal agents have been developed in the past few years, the management of serious fungal infections continues to be problematic.

Aims: To review the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new antifungal agent: micafungin.

Methods: A systematic review of biomedic databases (EBSCO Open Journals, Ovid Online, Proquest Medical Library, PubMed/Medline, Science Direct, Springer Links and Wiley Interscience) has been performed. Search was conducted from 2000 to 2008. Supplementary sources included abstracts from the Interscience Conference on Antimicrobial Agents (ICAAC) and Chemotherapy and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) from 1998 to 2008.

Results: Micafungin has a potent mechanism of action: inhibits β -1,3-D-glucan synthase interfering with fungal cell wall synthesis. This agent shares with caspofungin an identical spectrum of in vitro activity against *Candida albicans*, non-albicans *Candida* species, and *Aspergillus*. Due to the limited oral availability, micafungin is available for parenteral administration only. Micafungin is characterized by a linear pharmacokinetic profile and substantially fewer toxic effects. Micafungin is a poor substrate for the cytochrome P450 enzymes, and compared to azoles, fewer drug interactions have been described. No dose reduction is required in renal impairment or in mild to moderate liver failure.

Conclusions: The pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of micafungin imply that this drug is a safe alternative for the treatment of fungal infections. Micafungin can be safely co-administered with most drugs without the need for dosage adaptation even in patients with renal or liver function impairment.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Micafungin
Pharmacodynamics
Pharmacokinetics
Safety

provoca inestabilidad osmótica y lisis celular. La mayoría de la pared celular de los hongos contiene uniones α o β glucanos y una variedad de manoproteínas, aunque la cuantía y la importancia relativa de cada uno de los componentes difieren en relación con las diferentes especies de hongos⁸². Es el componente más importante de la pared celular de hongos tipo *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Paracoccidioides brasiliensis*. Los zigomicetos y *Cryptococcus* carecen de β -1,3-D glucano, lo que explicaría la pobre actividad de la micafungina contra este tipo de hongos⁸¹. Zigomicetos y *Cryptococcus* tienen valores bajos de β -1,3-D glucano, lo que explicaría la pobre actividad de la micafungina contra este tipo de hongos.

Micafungina presenta actividad fungicida frente a la mayoría de las especies de *Candida*⁸⁵ e inhibe de forma importante el crecimiento activo de las hifas de *Aspergillus*¹⁷.

Tiene efecto postantifúngico dependiente de la concentración frente a *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*²⁵ entre 0,27 y 20,1 h, y frente *Aspergillus fumigatus* \leq 0,5 h⁷¹.

Hay evidencia in vitro del efecto sinérgico de la micafungina con polienos frente a *Aspergillus* y *Fusarium*^{70,90} y con azoles frente a *A. fumigatus*⁸⁷.

Actividad antifúngica in vitro

La micafungina muestra un amplia actividad in vitro frente a una gran variedad de levaduras y hongos, como muestran los diferentes estudios referidos en las tablas 1 y 2; sin embargo, los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) deberían interpretarse con cautela, ya que todavía no están estandarizados los test de susceptibilidad para las equinocandinas¹⁵.

En la tabla 1 se muestran las CMI₅₀-CMI₉₀ de micafungina frente a los patógenos más relevantes en la práctica clínica. Datos proporcionados por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing¹¹⁸ (http://www.srga.org/eucastwt/WT_EUCAST.htm) y la tabla 2 muestra los datos aportados en diferentes estudios.

Micafungina es muy activa frente a la mayoría de las especies de *Candida*, incluidas las cepas resistentes a los azoles^{67,118,126}. La CMI frente a *Candida* es generalmente \leq 0,25 μ g/ml, y es más elevada para *Candida krusei*, *Candida parapsilopsis* y *Candida guilliermondii*.

dii^{67,126}. La actividad de micafungina frente a *C. albicans* \approx *C. glabrata* \approx *C. tropicalis* $<$ *C. lusitaniae* \approx *C. krusei* $<$ *C. parapsilopsis*. También muestra actividad frente a *Aspergillus*; sin embargo, no hay suficientes estudios comparativos que muestren las diferencias entre los diferentes grupos antifúngicos. Demuestra una moderada actividad frente a *Cladosporium trichoides*, *Exophiala dermatitidis*, *Exophiala spinifera* y *Fonsecaea pedrosoi*⁸¹. Únicamente presenta una actividad potente frente a las formas miceliales de *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*. No tiene ninguna actividad frente a *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium solani*, zigomicetos, *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium*), *Alternaria* y *Trichosporon*^{81,112,118,126}.

La micafungina tiene una actividad potente frente a *Pneumocystis jirovecii*, debido a que la forma quística de este microorganismo contiene β -1,3-D-glucano sintasa.

En la tabla 2 se muestran las diferencias de CMI de levaduras y hongos más relevantes en la práctica clínica respecto a los antifúngicos disponibles en la actualidad^{30,32,52,56,104,109,113,118,135,141}.

Mecanismos de resistencia

Como los inhibidores de la síntesis de β -1,3-D glucano actúan por un mecanismo diferente a los otros antifúngicos, hay pocas resistencias cruzadas^{27,43,97}. Las resistencias adquiridas a equinocandinas en especies de hongos y levaduras sensibles son raras. La mayoría de las mutaciones que confieren resistencias se han asociado con los genes *FKS*. Se han publicado el desarrollo de resistencias en la práctica clínica de micafungina frente a *C. parapsilopsis*⁷⁷. Se desconoce la aparición de resistencia de micafungina frente a *Aspergillus*.

Farmacocinética³⁷

Las características farmacocinéticas de la micafungina se han estudiado en animales^{34,116}, voluntarios sanos^{3,41,59,78,123}, en pacientes adultos^{3,46,47,78}, pacientes pediátricos^{44,51,110,111,114,120,140} receptores adultos de células hematopoyéticas^{47,69,83,120,123}, pacientes con fracaso renal grave⁴¹ y pacientes con insuficiencia hepática moderada⁴¹.

Absorción y distribución

La micafungina no se absorbe por vía oral. Presenta una cinética lineal dependiente de la dosis en todo el rango de dosis diarias desde 12,5 a 200 mg en adultos y de 3-8 mg/kg en niños⁴⁷. El área bajo la curva (AUC) es dependiente del tiempo-concentración y la concentración máxima alcanzada con micafungina es dependiente de la dosis³. No hay evidencia de acumulación de dosis con posología múltiple. El equilibrio estacionario se alcanza al cuarto o quinto días después de dosis repetidas. La vida media es de 14-15 h con una unión elevada a proteínas plasmáticas 99,85 \pm 0,02%. El volumen de distribución en el equilibrio estacionario es de 0,228 \pm 0,016 l/kg (18-19 l). Tras una dosis única de 50 mg en voluntarios sanos, la C_{máx} es de 4,949 \pm 0,562 μ g/ml y el aclaramiento total es de 11,1 \pm 1,2 ml/h/kg (tablas 4-6).

La micafungina alcanza concentraciones elevadas en pulmón, hígado, bazo y riñones. Nicasio et al⁸⁴ han realizado un estudio en voluntarios sanos en el que han analizado la farmacocinética broncopulmonar de micafungina. Quince voluntarios sanos recibieron una dosis diaria de 150 mg de micafungina intravenosa durante 3 días. Después de la tercera dosis, se realizó lavado broncoalveolar a las 4, 12 y 24 h (5 voluntarios sanos en cada punto) y determinación plasmática de micafungina basal después de finalizada la tercera dosis, a la 1, 4, 12 y 24 h. Se consiguió una C_{máx}: 19,1 mg/l; ABC₀₋₂₄: 219,7 mg/h/l; Vss: 0,19 l/kg y una t_{1/2 β} : 14,7 h. Las concentraciones alcanzadas en el líquido del revestimiento epitelial y en los macrófagos fueron a las 4, 12 y 24 h de 0,5 \pm 0,1; 0,4 \pm 0,1; 0,4 \pm 0,2 y 10,4 \pm 5,6, 8,4 \pm 5,5

Tabla 1

Rangos de CMI₅₀ (μ g/ml) y CMI₉₀ (μ g/ml) para la micafungina observados con diferentes especies de hongos

Microorganismo	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango CMI
<i>Candida</i>			
<i>C. albicans</i>	0,0078	0,0156	\leq 0,0039-0,0156
<i>C. glabrata</i>	0,0156	0,0156	0,0078-0,0156
<i>C. tropicalis</i>	0,0313	0,0313	0,0156-0,0313
<i>C. guilliermondii</i>	0,5	2	0,25-2
<i>C. dubliniensis</i>	-	-	-
<i>C. famata</i>	-	-	-
<i>C. inconspicua</i>	-	-	-
<i>C. kefyr</i>	-	-	-
<i>C. krusei</i>	0,125	0,125	0,125-0,25
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	-
<i>C. parapsilopsis</i>	1	1	0,5-2
<i>Aspergillus</i>			
<i>A. fumigatus</i>	0,0078	0,0156	0,0078-0,0313
<i>A. flavus</i>	0,0078	0,0156	0,0078-0,0156
<i>A. nidulans</i>	-	-	-
<i>A. niger</i>	0,0078	0,0078	\leq 0,0039-0,0156
<i>A. terreus</i>	\leq 0,0039	0,0078	\leq 0,0039-0,0078
<i>Cryptococcus</i>			
<i>C. neoformans</i>	> 64	> 64	> 64
<i>Fusarium</i>	-	-	-
<i>Histoplasma</i>	-	-	-
<i>Rhizopus</i>	-	-	-
<i>Scedosporium</i>	-	-	-

Datos proporcionados por EUCAST. http://www.srga.org/eucastwt/WT_EUCAST.htm¹¹⁸

Tabla 2
Relación de CMI de micafungina para diferentes levaduras y hongos^{67,75,76,79,91,92,94,115,117,118,126}

Microorganismo	N.º de cepas estudiadas	CMI	Referencia	
<i>Candida</i>				
<i>C. albicans</i>	208	0,015	92	
	733	0,03	94	
	218	0,016	117	
	24	0,0156	75	
	37	0,0156	118	
	85	0,5	67	
	NA	0,25	126	
	80	0,12	79	
	272	0,0125	91	
	3	≤ 0,0078	115	
	12	0,25	118	
	<i>C. glabrata</i>	20	0,0156	118
		17	0,0156	75
		458	0,06	94
		24	0,5	67
NA		< 0,06	126	
38		0,015	92	
94		0,015	91	
3		≤ 0,0078-0,0156	115	
15		0,0313	118	
22		0,5	67	
96		0,031	117	
<i>C. tropicalis</i>		1	0,0313	118
		20	0,0313	118
	307	0,06	94	
	11	0,0313	75	
	21	2	67	
	56	0,031	92	
	92	0,031	91	
	3	0,0313-0,0625	115	
	12	> 64	118	
	12	4	67	
	62	0,031	117	
	<i>C. guilliermondii</i>	1	0,125	118
12		2	118	
24		0,110	76	
3		0,0313-1	115	
<i>C. dubliniensis</i>	10	> 64	118	
	1	0,0156	115	
	18	0,03	94	
<i>C. krusei</i>	21	0,50	79	
	1	0,125	118	
	11	0,125	118	
	8	0,125	118	
	50	0,25	94	

(Continúa en la columna siguiente)

Tabla 2
Relación de CMI de micafungina para diferentes levaduras y hongos^{67,75,76,79,91,92,94,115,117,118,126} (continuación)

Microorganismo	N.º de cepas estudiadas	CMI	Referencia	
<i>Candida</i>				
<i>C. krusei (cont.)</i>	NA	0,25	126	
	24	0,25	92	
	32	0,25	91	
	8	0,06-2	67	
	3	0,0625-> 4	115	
	10	0,25	118	
	13	0,125	117	
	<i>C. lusitaniae</i>	1	0,125	118
		3	0,0313-0,06256	115
		20	2	94
		8	0,125	92
		11	0,062	91
	<i>C. parapsilopsis</i>	1	2	118
		17	1	118
		391	2	94
12		1	75	
16		> 8	67	
69		1	92	
13		2	126	
104		1	91	
3		0,25-2	115	
10		8	118	
123		2	117	
<i>Aspergillus</i>				
<i>A. fumigatus</i>		29	0,0156	118
	30	0,25	117	
	19	> 64	118	
	17	≤ 0,0078	115	
	4	≤ 0,0078	115	
	<i>A. flavus</i>	13	0,0156	118
		15	0,25	126
		3	≤ 0,0078	115
	<i>A. nidulans</i>	1	0,0078	118
		1	0,0078	81
<i>A. niger</i>	1	≤ 0,0078	115	
	15	0,0078	118	
	3	≤ 0,0078	115	
<i>Cryptococcus</i>				
<i>C. neoformans</i>	5	> 64	118	
	3	> 128	91	
<i>Histoplasma</i>	3	0,0313-0,0625	80	
<i>Rhizopus</i>	3	> 128	91	
	1	> 64	81	
	4	≤ 1	126	

y $14,6 \pm 8,6$, respectivamente, con una penetración en el líquido de revestimiento epitelial del 5% y en los macrófagos del 106%. Estos datos indican que la penetración de la micafungina en el ámbito pulmonar permite tratar las aspergilosis pulmonares con dosis de 150 mg.

Sin embargo, la concentración alcanzada en el sistema nervioso central es pobre^{9,34,50,88}. Okugawa et al⁸⁸ publicaron un caso de aspergilosis cerebral tratada con perfusión corta de una hora de 300 mg de micafungina intravenosa. La concentración sérica máxima y mínima en el valle de micafungina alcanzadas con esa dosis fue de 32,41 y 4,08 $\mu\text{g/ml}$; estas concentraciones se correspondían a unas concentraciones en líquido cefalorraquídeo de 0,017 y 0,007 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Aunque las concentraciones de micafungina fueron bajas 0,2-0,05% de la alcanzada en plasma, fue efectiva para la erradicación de la infección.

En experimentación animal, la micafungina penetra muy poco en humor vítreo y acuoso; sin embargo, la concentración que alcanza en retina y coroides es suficiente para tratar cualquier infección fúngica por *Candida* o *Aspergillus*¹¹⁶, datos que no se pueden extrapolar a los humanos.

Metabolismo y eliminación

La micafungina es metabolizada en el hígado no por el citocromo P-450 y excretada de manera inactiva por bilis y orina (< 1%). El porcentaje de fármaco eliminado por heces y orina es del 43,8 y el 7,4%, respectivamente¹²⁴. Se han identificado 3 metabolitos de la micafungina: forma catacol (M1), forma metoxi (M2) y forma de cadena hidroxilada (M5) en concentraciones plasmáticas bajas. El metabolito M5 es el más abundante y supone el 6,5% del total de micafungina¹²⁴.

En ancianos no varía la farmacocinética de la micafungina. En pacientes con insuficiencia hepática, no cambia la $C_{\text{máx}}$ ni el aclaramiento de micafungina; sin embargo, hay diferencias respecto al área sobre la curva concentración tiempo AUC_{0-72} ³⁵. La insuficiencia renal grave no afecta la farmacocinética de la micafungina, por lo que no es necesario ajustar la dosis.

La hemodiafiltración no cambia la farmacocinética de la micafungina, por lo tanto no es necesario ajustar las dosis en los pacientes sometidos a técnicas de depuración renal continua⁴⁹.

Tabla 3

Diferencias de concentración mínima inhibitoria (CMI) de levaduras y hongos más relevantes en la práctica clínica respecto a los antifúngicos disponibles en la actualidad^{30,56,104,109,113,141}

Microorganismo	N.º de cepas aisladas	5-fluocitosina			Anfotericina B			Fluconazol			Itraconazol			Voriconazol			Caspofungina			Micafungina		
		CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango
<i>Candida albicans</i>																						
Fluconazol S	100	0,12	0,25	0,12-4	0,5	1	0,25-1	0,25	0,5	0,12-4	0,06	0,06	0,03-0,25	0,015	0,03	0,008-0,06	0,5	0,5	0,12-0,5	0,008	0,015	0,004-0,03
Fluconazol R	30	0,12	0,25	0,12-0,5	0,5	1	0,5-1	> 64	> 64	> 64	> 16	> 16	> 16	> 16	16-> 16	0,5	1	0,25-1	0,008	0,015	0,004-0,015	
<i>Candida tropicalis</i>	50	0,12	0,25	0,12-0,5	0,5	1	0,5-1	0,5	2	0,25 - > 64	0,12	0,5	0,06-4	0,06	0,12	0,03-4	0,5	0,5	0,25-1	0,015	0,03	0,008-0,03
<i>Candida glabrata</i>	50	0,12	0,12	0,12-	0,5	1	0,25-1	4	8	2-8	0,5	1	0,12-1	0,12	0,5	0,06-0,5	1	1	0,5-2	0,015	0,015	0,004-0,015
<i>Candida parapsilopsis</i>	50	0,12	0,25	0,12-4	0,5	1	0,5-1	0,5	1	0,25-4	0,06	0,12	0,03-0,25	0,015	0,03	0,008-0,06	2	4	0,5-> 64	1	2	0,5-2
<i>Candida krusei</i>	50	4	8	2-16	1	1	0,25-2	16	32	8-64	0,5	0,5	0,25-0,5	0,12	0,25	0,06-0,5	2	2	1-2	0,25	0,25	0,12-0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	50	0,12	0,12	0,12-0,5	0,25	0,5	0,25-0,5	2	4	2-16	0,5	0,5	0,12-1	0,12	0,12	0,06-0,25	64	>64	1-> 64	2	8	0,25-8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	100	16	32	2-> 64	0,5	1	0,25-2	> 64	> 64	16-> 64	0,25	0,25	0,06-0,25	0,12	0,25	0,06-0,25	0,25	0,5	0,25-0,5	0,008	0,015	0,008-0,03
<i>Aspergillus niger</i>	50	2	4	0,5-8	0,5	0,5	0,25-1	> 64	> 64	16-> 64	0,25	0,25	0,12-0,5	0,12	0,25	0,06-0,5	0,25	0,25	0,12-0,5	0,004	0,015	0,002-0,03
<i>Aspergillus flavus</i>	50	4	16	1-32	0,5	1	0,5-1	> 64	> 64	8-> 64	0,25	0,5	0,06-0,5	0,25	0,5	0,06-0,5	0,25	0,25	0,12-0,5	0,015	0,015	0,004-0,015
<i>Aspergillus terreus</i>	50	8	> 64	1-> 64	0,5	1	0,25-2	> 64	> 64	8-> 64	0,12	0,25	0,06-0,25	0,25	0,5	0,12-0,5	0,25	1	0,25-1	0,008	0,015	0,002-0,015

R: resistente; S: sensible.

Tabla 3

Diferencias de concentración mínima inhibitoria (CMI) de levaduras y hongos más relevantes en la práctica clínica respecto a los antifúngicos disponibles en la actualidad^{30,56,141}

Microorganismo	N.º de cepas aisladas	Fluconazol			Itraconazol			Voriconazol			Posaconazol			Caspofungina			Anidulafungina			Micafungina		
		CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Rango
<i>Candida albicans</i>																						
Fluconazol S	100	0,25	0,5	0,12-4	0,06	0,06	0,03-0,25	0,015	0,03	0,008-0,06	0,03 ^g	0,06 ^g	0,007-≥ 8 ^g	0,5	0,5	0,12-0,5	0,125 ^a	0,25 ^a	≤ 0,03 - 0,25 ^a	0,008	0,015	0,004-0,03
Fluconazol R	30	> 64	> 64	> 64	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16	16-> 16	0,5	1	0,25-1	0,5	1	0,25-1	0,125 ^a	0,5 ^b	0,06-2 ^b	0,008	0,015	0,004-0,015
<i>Candida tropicalis</i>	50	0,5	2	0,25-> 64	0,12	0,5	0,06-4	0,06	0,12	0,03-4	0,06 ⁱ	0,12 ^j	0,015-2 ⁱ	0,5	0,5	0,25-1	0,25 ^b	0,5 ^b	0,06-2 ^b	0,015	0,03	0,008-0,03
<i>Candida glabrata</i>	50	4	8	2-8	0,5	1	0,12-1	0,12	0,5	0,06-0,5	1 ^h	4 ^h	0,015-≥ 8 ^h	1	1	0,5-2	0,25 ^d	0,5 ^c	≤ 0,03-1 ^c	0,015	0,015	0,004-0,015
<i>Candida parapsilopsis</i>	50	0,5	1	0,25-4	0,06	0,12	0,03-0,25	0,015	0,03	0,008-0,06	0,06 ⁱ	0,12 ⁱ	0,015-2 ⁱ	2	4	0,5-> 64	2 ^d	4 ^d	0,12-> 2,0 ^d	1	2	0,5-2
<i>Candida krusei</i>	50	16	32	8-64	0,5	0,5	0,25-0,5	0,12	0,25	0,06-0,5	0,5 ^l	0,5 ^l	0,12-0,5 ^l	2	2	1-2	0,25 ^e	0,5 ^e	0,12-1,0 ^e	0,25	0,25	0,12-0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	50	2	4	2-16	0,5	0,5	0,12-1	0,12	0,12	0,06-0,25	0,25 ^k	0,5 ^k	0,015-1 ^k	64	> 64	1-> 64	4 ^f	--	1-4 ^f	2	8	0,25-8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	100	> 64	> 64	16-> 64	0,25	0,25	0,06-0,25	0,12	0,25	0,06-0,25	0,125 ^m	0,5 ⁿ	0,25	0,5	0,25-0,5	0,25	0,5	0,25-0,5	≤ 0,03	0,008	0,015	0,008-0,03
<i>Aspergillus niger</i>	50	> 64	> 64	16-> 64	0,25	0,25	0,12-0,5	0,12	0,25	0,06-0,5	0,25 ⁿ	0,5 ⁿ	0,25	0,25	0,12-0,5	0,25	0,25	0,12-0,5	0,004	0,015	0,002-0,03	
<i>Aspergillus flavus</i>	50	> 64	> 64	8-> 64	0,25	0,5	0,06-0,5	0,25	0,5	0,06-0,5	0,25 ^o	0,5 ^o	0,25	0,25	0,12-0,5	0,25	0,25	0,12-0,5	0,015	0,015	0,004-0,015	
<i>Aspergillus terreus</i>	50	> 64	> 64	8-> 64	0,12	0,25	0,06-0,25	0,25	0,5	0,12-0,5	0,25 ^p	0,25 ^p	0,25	1	0,25-1	0,25	1	0,25-1	0,008	0,015	0,002-0,015	

R: resistente; S: sensible.

Número de cepas aisladas: ^a413; ^b58; ^c275; ^d28; ^e36; ^f9; ^g1992; ^h421; ⁱ468; ^j243; ^k20; ^l47; ^m1.119; ⁿ101; ^o89; ^p22.

Tabla 4
Características farmacocinéticas de micafungina^{2,16,46,78,110,11}

Parámetro	X ± DE	Dosis	Población	Referencia
C _{máx} (μg/ml)	4,949 ± 0,562*	Dosis simple 50 mg	Adultos; voluntarios sanos adultos (20-24 años)	78
	10,9	Dosis diaria 70-75 mg		16
AUC ₀₋₂₄ μg/h/ml	111,3±14,1	Equilibrio estacionario		16
T _{1/2β} (h)	14,6 ± 1,5*	Equilibrio estacionario	Voluntarios sanos adultos	2
	11,3-13,9	Dosis simple	Adultos, Trasplante de células hematopoyéticas	46
	10,7-13,5	Equilibrio estacionario	Adultos, Trasplante de células hematopoyéticas	46
	15,2 ± 0,9*	Dosis simple 50 mg	Voluntarios sanos adultos (20-24 años)	78
	12-13	Días 1 y 4 con 0,5 mg/kg	Niños con neutropenia febril	110,111
		Día 1 con 1 mg/kg	Niños con neutropenia febril	110,111
	20,8	Día 4 con 1 mg/kg	Niños con neutropenia febril	110,111
	11-17			16
T _{1/2β} (h)	14,4 ± 0,8		Fallo hepático moderado	16
T _{1/2β} (h)	14,2 ± 1,5		Insuficiencia renal grave	16
Cl _r (ml/h/kg)	11,1 ± 1,2*	Dosis simple 50 mg	Voluntarios sanos adultos (20-24 años)	78
Vd _{ss} (l/kg)	0,228 ± 0,016*	Dosis simple 50 mg	Voluntarios sanos adultos (20-24 años)	78
Unión a proteínas (%)	99,85 ± 0,02*	Dosis simple 50 mg	Voluntarios sanos adultos (20-24 años)	78
Eliminación orina (porcentaje respecto al plasma)	0,7			16

AUC: área bajo la curva; C: concentración; CL: aclaramiento; DE: desviación estándar; máx: máxima; ss: equilibrio estacionario; t_{1/2β}: vida media; Vd: volumen de distribución; X: media.

*Pacientes (n = 62), con un mínimo de 8 pacientes en cada grupo de dosis, que recibían 1 de los 7 niveles de dosis: 12,5, 25, 50, 75, 100, 150 o 200 mg/día.

Tabla 5
Características farmacocinéticas de micafungina en adultos con diferentes pautas posológicas^{46,47}

Dosis diaria (mg)	N.º de pacientes	Día de estudio	C _{máx} (μg/ml)	AUC ₀₋₂₄ (h. μg/ml)	AUC _{0-∞} (h. μg/ml)	T _{1/2β} (h)	CL (l/h)	Vss (l)
12,5	8	1	0,9	9	11,6	11,3	1,09	17,7
	8	7	1,1	11,9	16,7	11,5	1,11	16,4
25	9	1	1,6	16,6	24,2	14,6	1,14	23,1
	8	7	4,1	23,8	34,9	12,4	1,05	16,4
50	9	1	3,6	33,9	44,6	12,5	1,20	21,7
	9	7	4,4	44,3	64,0	12,2	1,06	18,0
75	9	1	5,4	47,0	64,3	12,7	1,26	21,8
	8	7	8,3	63,0	91,1	13,4	1,47	23,7
100	9	1	7,1	59,9	81,1	13,0	1,25	23,0
	8	7	22	101,6	126,2	12,0	1,08	17,3
150	10	1	11,7	103,6	144,6	13,0	1,12	21,0
	8	7	17,6	166,7	230,3	12,9	0,98	16,7
200	8	1	13,1	118,1	164,3	14,3	1,28	25,6
	8	7	22,6	210,6	438,0	20,1	0,96	23,4

AUC: área bajo la curva; C: concentración; CL: aclaramiento; DE: desviación estándar; máx: máxima; ss: equilibrio estacionario; t_{1/2β}: vida media; Vd: volumen de distribución.

Tabla 6
Parámetros farmacocinéticos de micafungina en diferentes poblaciones^{43,78,120}

Población	Dosis	C _{máx} (μg/ml)	Cl _{Total} (ml/h/kg)	Vd _{ss} (l/kg)	Proteínas totales (%)	T _{1/2β} (h)	Referencia
Prematuros	0,75 mg/kg dosis única	2,52		0,406		7,5	43
2-12 años	0,5-4 mg/kg/día		0,015-0,025	0,266-0,466			120
20-24 años	50 mg dosis única	4,95	0,011		99,85	15,2	78
66-78 años	50 mg dosis única	4,97	0,012	0,239	99,85	14,9	78
Adultos	12,5 -- 200 mg/día		0,012-0,015	0,246-0,271			120

C: concentración; CL: aclaramiento; máx: máxima; ss: equilibrio estacionario; t_{1/2β}: vida media; Vd: volumen de distribución; X: media.

Poblaciones especiales^{1,20,44,57,78,110,111,120,132,136,137}

La farmacocinética de dosis única de micafungina eran similares en adultos jóvenes sanos y ancianos sanos⁷⁸. Después de una dosis de 50 mg por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas medias alcanzadas fueron 4,95 y 4,97 mg/l en 10 adultos jóvenes entre 20 y 24 años y en 10 adultos entre 66 y 78 años, respectivamente. El aclaramiento total medio en ambos grupos fue de 0,011 y 0,012 l/h/kg, el volumen de distribución en el equilibrio estacionario fue de 0,228 frente a 0,239 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas, de 99,85% en ambos grupos de edad. La vida media de eliminación fue de 15,2 y 14,9 h, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos en niños con edades comprendidas entre los 2 y los 12 años con neutropenia fue similar a la de los adultos¹²⁰. La dosis que recibió el grupo pediátrico fue de 0,5-4 mg/kg/día y el grupo de adultos, de 12,5-200 mg/día. El AUC a las 24 h fue proporcional a la dosis recibida y aproximadamente un 25-30% superior al equilibrio estacionario en el grupo pediátrico y en el de adultos. El volumen de distribución en el equilibrio estacionario en el grupo de niños fue de 0,266-0,466 l/kg, comparado con el 0,246-0,271 l/kg en adultos, correspondiendo a un aclaramiento total de 0,015-0,025 l/h/kg y 0,012-0,015 l/h/kg, respectivamente¹²⁰.

En un estudio con 8 niños de edades comprendidas entre los 2 y los 12 años y 8 adolescentes de 13-17 años con neutropenia febril, los

parámetros farmacocinéticos fueron similares en ambos grupos. Ambos grupos recibieron dosis de micafungina de 0,5-4 mg/kg/día durante una media de 8 días^{110,111}.

En un estudio realizado en 8 prematuros que recibieron una dosis única de 0,75 mg/kg en perfusión de 30 min de micafungina la $C_{\text{máx}}$ fue de 2,52 $\mu\text{g/ml}$; C_{min} 20 $\mu\text{g/ml}$; volumen de distribución 0,406 l/kg; AUC 20,6 $\mu\text{g/h/ml}$ y una vida media de 7,5 h⁴⁴.

Heresi et al⁴⁴ publicaron un estudio fase I, dosis simple, multicéntrico, abierto y secuencial con 3 dosis intravenosas de micafungina (0,75 mg/kg, 1,5 mg/kg y 3 mg/kg) en 18 prematuros con peso superior a 1.000 g (6 en cada grupo) y 5 neonatos entre 500 y 1.000 g recibieron 0,75 mg/kg. Los parámetros farmacocinéticos de la micafungina se muestran en la tabla 7. La concentración sérica media de micafungina era menor en el grupo de neonatos más pequeños, la vida media más corta y el aclaramiento total del fármaco, más rápido. En el grupo de neonatos entre 500 y 1.000 g, la vida media de eliminación fue de 5,5 h, con un aclaramiento de 97,3 ml/h/kg. En los neonatos con peso superior a 1.000 g, la vida media de eliminación fue de 8 h, con un aclaramiento total disminuido de 55,9 ml/h/kg similar a los obtenidos en los niños de 2-8 años con una vida media de 12 h y un aclaramiento menor de 32,2 ml/h/kg (tabla 8).

Recientemente, se ha publicado un estudio en neonatos para evaluar la farmacocinética y la seguridad de micafungina⁷. Se incluyó a 13 neonatos con edades comprendidas entre > 48 h de edad y < 120 días de vida. Los neonatos que pesaban < 1.000 g recibieron una dosis diaria de micafungina de 10 mg/kg, mientras que los que pesaban \geq 1.000 g recibieron 7 mg/kg durante 4-5 días consecutivos. Del total de niños analizados, 6 pesaban menos de 1.000 g y 7 presentaban pesos superiores. Los datos farmacocinéticos obtenidos en ambos grupos se expresan en la tabla 9. Doce pacientes presentaron efectos adversos y solamente en 3 se relacionaron con el fármaco (incremento de fosfatasa alcalina, flebitis, hipopotasemia y elevación de la temperatura). No se produjo ningún fallecimiento en el grupo de estudio. Los autores demostraron que dosis elevadas de micafungina era bien tolerada y proporcionaba una cobertura adecuada en el ámbito del sistema nervioso central.

Pocos estudios con micafungina se han publicado en la población obesa. Van Wart et al¹³¹ han publicado recientemente un estudio de farmacocinética de micafungina en pacientes adultos afectados de candidiasis invasora, candidemia y candidiasis esofágica. La dosis utilizada de micafungina era de 12,5-200 mg intravenosa en perfusión de 1 h. Una de las conclusiones más reseñables es que la población con pesos inferiores a 45 kg el aclaramiento del fármaco era inferior al 30% del observado en la población y que en pacientes obesos por encima de 100 kg el aclaramiento de micafungina era superior al 30%. Consideraban que el peso del paciente es un factor predictivo del aclaramiento de micafungina estadísticamente significativo.

Tabla 7Parámetros farmacocinéticos de la micafungina en neonatos > 1.000 g⁴

Dosis diaria (mg/kg)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g/h/ml}$)	Cl (ml/h/kg)	T1/2 (h)	Vdss (l/kg)
0,75	2,5 \pm 0,9	19,0 \pm 7,3	39,0 \pm 18,0	8,0	0,40 \pm 0,12
1,5	4,2 \pm 1,1	34,5 \pm 5,6	38,6 \pm 8,9	7,8	0,44 \pm 0,06
3,0	9,3 \pm 5,3	69,0 \pm 19,2	39,1 \pm 10,6	8,2	0,47 \pm 0,15

AUC: área bajo la curva; Cl: aclaramiento; $C_{\text{máx}}$: concentración máxima; ss: equilibrio estacionario; Vd: volumen de distribución.

La farmacocinética de la micafungina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada con Child-Pugh 7-9 no difiere de la observada en voluntarios sanos⁴¹.

Kishino et al⁶¹ publicaron un estudio farmacocinético con micafungina en trasplantes hepáticos con injerto procedente de donante vivo y que precisaban técnicas de depuración extrarrenal por presentar clínica compatible con *small for size* injerto pequeño. Se incluyó a 6 pacientes y se administró como tratamiento profiláctico antifúngico una dosis diaria de micafungina de 40-50 mg en infusión corta durante 3 semanas después del trasplante. La concentración media \pm desviación estándar (DE) máxima y mínima plasmática de micafungina fue de 6,31 \pm 1,08 $\mu\text{g/ml}$ y 1,65 \pm 0,54 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. El volumen de distribución de la micafungina cuando se alcanza el equilibrio estacionario era de 11,53 \pm 1,38 l. La vida media \pm DE de eliminación fue de 13,63 \pm 2,77 h y la media del AUC fue de 50,05 \pm 6,48 $\mu\text{g/h/ml}$. El aclaramiento de micafungina fue de 0,597 \pm 0,084 l/h. Las concentraciones de micafungina en la sangre del circuito de entrada y salida del sistema de técnica de depuración extrarrenal eran similares. El cociente de la concentración de micafungina en las 2 ramas del circuito de diálisis era de 0,94 \pm 0,04 y el aclaramiento de micafungina, de 0,054 \pm 0,04 ml/min/kg. El total de micafungina obtenido en el ultrafiltrado era de 1 mg. Estos resultados muestran que la micafungina a dosis diaria de 40-50 mg es un antifúngico seguro y efectivo como profilaxis en pacientes trasplantados hepáticos con injerto de donante vivo y que puede administrarse en pacientes que precisan técnicas de depuración extrarrenal sin ajustar la posología.

La farmacocinética de dosis única de micafungina en pacientes con fracaso renal grave es similar a la de los voluntarios sanos⁴¹. Dosis única de 100 mg de micafungina en perfusión corta de 60 min en pacientes con fracaso renal grave (índice de filtración glomerular [GFR] < 30 ml/min) es similar a la de voluntarios sanos (GFR > 80 ml/min). En ambos grupos la $C_{\text{máx}}$ fue de 8,68 frente a 8,17 mg/l; la $t_{\text{máx}}$ fue de 1,2 frente a 1,1 h; AUC_{48h} 107,8 frente a 111,4 mg/h/l; ABC_∞ 118,8 frente a 123,8 mg/h/l; $t_{1/2\beta}$ 14,23 frente a 14,83 h y el Cl_{Total} es de 0,011 frente a 0,010 l/h/kg¹¹⁰. Nueve pacientes con fracaso renal grave con un aclaramiento de creatinina (GFR) < 1,8 l/h (< 30 ml/min) recibie-

Tabla 8Comparación de parámetros farmacocinéticos de micafungina en neonatos, niños y adultos^{44,45,111}

Población	Referencia	N.º pacientes	$t_{1/2\beta}$ (h)	Ke (l/h)	Vdss (l/kg)	Cl (ml/h/kg)
Neonatos > 1.000 g	43	15				
X \pm DE			8,3 \pm 1,8	0,088 \pm 0,02	0,435 \pm 0,111	38,9 \pm 12,1
IC del 95%			7,4-9,2	0,08-0,1	0,378-0,491	32,8-45,0
Niños 2-8 años	113	33				
X \pm DE			11,5 \pm 2,9	0,064 \pm 0,016	0,335 \pm 0,16	22,5 \pm 8,6
IC del 95%			10,5-12,4	0,059-0,069	0,28-0,39	19,6-25,4
Niños 9-17 años	113	32				
X \pm DE			13,4 \pm 3,8	0,056 \pm 0,018	0,243 \pm 0,074	15,1 \pm 6,3
IC del 95%			12,1-14,7	0,05-0,062	0,216-0,271	12,87-17,24
Adultos	45	48				
X \pm DE			13,1 \pm 3,0	0,055 \pm 0,01	0,256 \pm 0,051	14,6 \pm 3,4
IC del 95%			12,2-13,9	0,052-0,058	0,241-0,271	13,6-15,5

Cl: aclaramiento; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; Ke: constante de eliminación; ss: equilibrio estacionario; $t_{1/2\beta}$: vida media de eliminación; Vd: volumen de distribución; X: media.

Tabla 9
Datos farmacocinéticos de micafungina en neonatos

Dosis de micafungina (mg/kg/día)	AUC (µg/h/ml)	Clss (ml/min/kg)	C _{máx} (µg/ml)	Vdss (ml/kg)
10	291,2	0,57	24,9	542,8
7	258,1	0,45	23,3	341,4

AUC: área bajo la curva; CL: aclaramiento; C_{máx}: concentración máxima; ss: equilibrio estacionario; Vd: volumen de distribución.

ron una dosis única de 100 mg en infusión intravenosa corta de 60 min.

Hay pocos estudios clínicos en pacientes críticos, pero los datos publicados muestran que las técnicas de depuración extrarrenal continua no modifican la farmacocinética de la micafungina⁴⁹. Se analizaron los parámetros farmacocinéticos de micafungina en 4 pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos que precisaban de técnicas de depuración extrarrenal continua y en 9 pacientes críticos que no presentaban fallo renal. La dosis administrada de micafungina fue de 150-300 mg/día por vía intravenosa. En los pacientes que requerían técnicas de depuración extrarrenal, se analizó la concentración de micafungina a la entrada y salida del circuito de diálisis, en el líquido de ultrafiltración y en la orina, con lo que se demostró que con la utilización de la diálisis continua no se modifica la farmacocinética del fármaco. Las concentraciones medias ± DE de micafungina en la sangre de entrada y salida del hemofiltro; líquido de ultrafiltrado y orina eran de 12,7 ± 10,2 µg/ml; 12,3 ± 10,1 µg/ml; no se detecta y 0,2 ± 1,1 µg/ml, respectivamente. Asimismo, el volumen de distribución en equilibrio estacionario y el aclaramiento del fármaco eran similares en ambos grupos con o sin hemodiálisis 17,5 ± 4,4 l frente a 16,2 ± 6,8 l (p = 0,7361) y 1,4 ± 0,7 l/h frente a 1,4 ± 0,7 l/h (p = 0,9043), respectivamente. A pesar del pequeño número de pacientes analizados, los resultados parecen demostrar que las técnicas de depuración extrarrenal continua no interfieren en la farmacocinética de la micafungina.

No hay datos suficientes sobre la utilización de micafungina en mujeres embarazadas, aunque en estudios en animales micafungina pasó la barrera placentaria y se observó toxicidad reproductiva. Debido a que se desconoce el riesgo potencial en seres humanos, no debería utilizarse durante el embarazo, excepto si fuese claramente necesario.

Se desconoce si micafungina se excreta en la leche humana materna. Los estudios realizados en animales han demostrado la excreción de micafungina en la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en mujeres lactantes.

Correlación entre farmacocinética y farmacodinamia

En estudios experimentales se ha evaluado la correlación entre la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) de la micafungina. Presenta un efecto fungicida concentración dependiente frente a *Candida* con efecto postantifúngico^{6,25,33,98,100} y efecto fungistático dependiente del tiempo^{12,99}.

El análisis farmacodinámico indica que la actividad antifúngica no está influida por un incremento de concentración del fármaco, pero la intensidad de la actividad se incrementa con el tiempo¹¹⁹. Hay diferencias en el porcentaje de actividad antifúngica y la intensidad de la actividad de la micafungina frente a diferentes especies de *Candida* estudiadas²⁵. Los resultados de otros estudios dependientes del tiempo indican que la micafungina podría producir su efecto fungicida máximo contra *Candida* in vivo cuando la concentración de micafungina fuera ligeramente superior a la CMI en el sitio de la infección⁸².

La micafungina produce alteración de la pared celular y de las estructuras citoplasmáticas de *Aspergillus* dependiente del tiempo¹⁷.

Interacciones farmacológicas

Debido a que la micafungina no se metaboliza a través del citocromo P-450, hay pocas interacciones farmacológicas descritas⁸⁶. No hay interacciones con fluconazol^{47,124}, ciclosporina^{41,42,121}, tacrolimus^{40,122} y micofenolato mofetil.

En presencia de micafungina, el AUC de itraconazol, sirolimus y nifedipina se incrementa un 20%, lo que obliga al seguimiento de la toxicidad de estos fármacos en tratamientos concomitantes³⁰.

No se han observado interacciones farmacológicas entre micafungina y otros fármacos, como rifampicina, ritonavir, warfarina, diazepam y metotrexato.

Indicaciones y dosificación^{10,93,134}

En niños (neonatos incluidos) y adolescentes < 16 años, la micafungina está indicada en:

- Tratamiento de la candidiasis invasora.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/µl) durante 10 o más días.

En adolescentes ≥ 16 años, adultos y ancianos, la micafungina está indicada en:

- Tratamiento de la candidiasis invasiva.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica en los pacientes en los que el tratamiento intravenoso es adecuado.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas.
- Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/µl) durante 10 o más días.

En las tablas 10 y 11 se muestra la posología de la micafungina en edad pediátrica y adultos.

Efectos adversos

La micafungina es bien tolerada, independientemente de la dosis administrada y del tiempo de duración de tratamiento. El perfil de seguridad de micafungina se basa en los ensayos clínicos realizados con 3.028 pacientes tratados con micafungina: 2.002 pacientes con infecciones por *Candida*^{2,8,10,13,19,21,22,31,62,63,66,89,93,96,102,103,107}, 375 pacientes con aspergilosis pulmonar^{23,28,54,62,73,74,95,101,108,127,134,139} y 651 pacientes en profilaxis de infecciones sistémicas fúngicas^{38,48,64,128,129,130,138}.

Tabla 10
Posología de micafungina en edad pediátrica

Indicación	Dosis (mg/día) en función del peso corporal (kg)		Duración del tratamiento
	≤ 40 kg	> 40 kg	
Candidiasis invasiva	2 mg/kg/día	100 mg/día ^a	≥ 14 días ^b
Profilaxis de infección por <i>Candida</i>	1 mg/kg/día	50 mg/día	≥ 7 días ^c

^aSi la respuesta del paciente no es la adecuada la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesan > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesan ≤ 40 kg.

^bLa duración debe ser como mínimo de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de 2 hemocultivos negativos y después de la resolución de los síntomas y signos de la infección.

^cDebe administrarse al menos durante una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

Tabla 11

Posología de micafungina en adultos

Indicación	Dosis (mg/día) en función del peso corporal (kg)		Duración del tratamiento
	≤ 40 kg	> 40 kg	
Candidiasis invasiva	2 mg/kg/día	100 mg/día ^a	≥ 14 días ^b
Candidiasis esofágica	3 mg/kg/día	150 mg/día	≥ 7 días ^c
Profilaxis de infección por <i>Candida</i>	1 mg/kg/día	50 mg/día	≥ 7 días ^c

^aSi la respuesta del paciente no es la adecuada la dosis puede incrementarse a 200 mg/día en pacientes que pesan > 40 kg o a 4 mg/kg/día en pacientes que pesan ≤ 40 kg.

^bLa duración debe ser como mínimo de 14 días. El tratamiento antifúngico debe continuarse durante al menos una semana tras la obtención de 2 hemocultivos negativos y después de la resolución de los síntomas y signos de la infección.

^cDebe administrarse al menos durante una semana tras la recuperación del recuento de neutrófilos.

El 32,2% de todos los pacientes presentó reacciones adversas. Las más frecuentemente notificadas fueron náuseas 2,8%, incremento de la fosfatasa alcalina sérica 2,7%, flebitis 2,5%, vómitos 2,5% e incremento de aspartato aminotransferasa 2,3%, hiperbilirrubinemia 1,6%, fiebre 1%, cefalea 3%.

En el estudio realizado por Van Burik et al¹²⁹, en el que se analizan los efectos adversos más frecuentes con micafungina en 425 pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, se observó hiperbilirrubinemia en el 3,3%, náuseas en el 2,4% y diarrea en el 2,1% de los pacientes. El 4,2% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con micafungina por efectos adversos. Como

ocurre con la caspofungina, también puede aparecer eosinofilia con la administración de micafungina²⁹. Excepcionalmente se ha notificado erupción cutánea, prurito y urticaria⁵³. También se han descrito ocasionalmente flebitis con la administración intravenosa^{105,106}.

En la tabla 12 se enumeran las reacciones adversas en función de la clasificación por órganos y sistemas, y de acuerdo con el término preferido por el Medical Dictionary for Regulatory Activities. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad testicular con micafungina. Puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos.

Conclusiones

La micafungina presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético que permite su administración de modo seguro, con mínimas interacciones medicamentosas y sin necesidad de ajuste de dosis en presencia de fracaso renal o hepático.

Bibliografía

1. Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates. Issues and recommendations. *Pediatr Drugs*. 2007;9:311-321.
2. Arrieta AC, Telles Filho F, Berezin E. A randomized, double blind trial comparing micafungin (mcf) and liposomal amphotericin b (l-amb) in pediatric patients with invasive candidiasis. San Francisco, 46th ICAAC, 2006. Abstract n.º: M-1308b.

Tabla 12

Reacciones adversas de la micafungina en función de la clasificación por órganos y sistemas

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Desconocida
Hematológico y sistema linfático	Leucopenia Neutropenia Anemia	Pancitopenia Trombocitopenia Eosinofilia Hipoalbuminemia	Anemia hemolítica Hemólisis	
Sistema inmunitario		Reacción anafiláctica Hipersensibilidad		
Endocrino		Hiperhidrosis		
Metabolismo y nutrición	Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipocalcemia	Hiponatremia Hipertotasemia Hipofosfatemia		
Psiquiátricos		Anorexia Insomnio Ansiedad Confusión		
Neurológicos	Cefalea	Somnolencia Temblor Mareo Alteración del gusto		
Cardíacos		Taquicardia Palpitaciones Bradicardia		
Vascular	Flebitis	Hipotensión Hipertensión Sofocos		Shock
Respiratorio		Disnea		
Gastrointestinal	Náuseas Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Dispepsia Estreñimiento		
Hepaticobiliar	Hiperfosfatemia Hipertransaminasemia	Fracaso hepático Ictericia Colestasis Hepatomegalia Hepatitis		
Cutáneos	Exantema	Urticaria Prurito Eritema		
Genitourinaria		Creatinina Urea		Fracaso renal agudo

3. Azuma J, Yamamoto I, Ogura M, Mukai T, Suematsu H, Kageyama H. Phase I study of FK463, new antifungal agent, in healthy adult male volunteers. San Diego, 38th ICAAC, 1998. Abstract n.º: F-146.
4. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin N Am.* 2006;20:545-561.
5. Barrett D. From natural products to clinically useful antifungals. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1587:224-233.
6. Bartzal K, Gill CJ, Abruzzo GK, Flattery AM, Kong L, Scott PM, Smith JG, Leighton CE, Bouffard A, Dropinski JF, Balkovec J. In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2326-2332.
7. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sanchez P, Kaufman D, Arnold L, Kovanda L, Sawamoto T, Buell DN, Hope WW, Walsh TJ. Safety and Pharmacokinetics (PK) of repeat-dose Micafungin (MICA) in Neonates. Washington, 48th ICAAC, 2008. Abstract n.º: A012.
8. Betts RF, Rotstein C, Talwar D. Comparison of micafungin and caspofungin for candidemia or invasive candidiasis. San Francisco, 46th ICAAC, 2006. Abstract n.º: M-1308a.
9. Black KE, Baden LR. Fungal Infections of the CNS Treatment strategies for the immunocompromised Patient. *Drugs.* 2007;21:293-318.
10. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghans C, Karthaus M, Krüger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009;88:97-110.
11. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer Systemic Antifungal Agents. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy. *Drugs.* 2004;64:1997-2020.
12. Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB, Rosen H, Schmatz DM, Liberator PA, Douglas CM. The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3001-3012.
13. Buell D, Kovanda L, Drake T. Alternative day dosing of micafungin in the treatment of esophageal candidiasis. Washington, 45th ICAAC, 2005. Abstract n.º: M-719.
14. Carrillo-Muñoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quidó G. Antifungal agents: Mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter.* 2006;19:130-139.
15. Carver PL. Micafungin. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1707-1721.
16. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: A New Echinocandin *Clin Infect Dis.* 2006;42:1171-1178.
17. Chiou CC, Mavrogiorgos N, Tillem E, Hector R, Walsh TJ. Synergy, pharmacodynamics, and time-sequenced ultrastructural changes of the interaction between nikkomycin Z and the echinocandin FK463 against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3310-3321.
18. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Krüger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Ruhnke M, Sandherr M, Sieniawski M, Vehreschild JJ, Wolf HH, Ullmann AJ. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica.* 2009;94:113-122.
19. 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;68:2225-2255.
20. Frattarelli DAC, Reed MD, Giacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs.* 2004;64:949-968.
21. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della Negra M, Diekmann-Berndt H. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis.* 2004;39:842-849.
22. De Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, Filho F, Suleiman JM, Ticona E, Llanos EA, Fisco C, Lau W, Buell D. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:899-907.
23. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, Ullmann AJ, Seibel NL, Flynn PM, van Burik JA, Buell DN, Patterson TF. Micafungin (FK463) alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect.* 2006;53:337-349.
24. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003;362:1142-1151.
25. Ernst EJ, Roling EE, Petzold CR, Keele DJ, Klepser ME. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* spp.: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3846-3853.
26. Eschenauer G, DePestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:71-97.
27. Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: Yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam.* 2008;25:101-106.
28. Flynn PM, Seibel N, Arrieta A. Treatment of invasive aspergillosis (ia) in pediatric patients (pts) with micafungin (mica) alone or in combination with other systemic antifungal agents. San Francisco, 46th ICAAC, 2006. Abstract n.º: M-891.
29. Fromtling RA. Micafungin sodium (FK-463). *Drugs Today.* 2002;38:245-257.
30. Ikeda F, Tanaka S, Ohki H, Matsumoto S, Maki K, Katashima M, Barrett D, Aoki Y. Role of Micafungin in the antifungal armamentarium. *Curr Med Chem.* 2007;14:1263-1275.
31. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1011-1021.
32. Georgopapadakou NH. Update on antifungals targeted to the cell wall: focus on beta-1,3-glucan synthase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10:269-280.
33. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, Piscitelli SC, Walsh TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2845-2855.
34. Groll AH, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Ibrahim KH, Piscitelli SC, Bekersky I, Walsh TJ. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3322-3327.
35. Groll AH, Stergiopoulou T, Roilides E, Walsh TJ. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14:489-509.
36. Groll AH, Walsh TJ. FK-463 Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd. *Curr Opin Anti-Infect Invest Drugs.* 2000;2:405-412.
37. Gumbo T, Hiemenz J, Ma L, Keirns JJ, Buell DN, Drusano GL. Population pharmacokinetics of micafungin in adult patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60:329-331.
38. Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T, Fujisawa F, Kahata K, Izumiyama K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Asaka M. Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2008;87:91-97.
39. Hatano K, Morishita Y, Nakai T, Ikeda F. Antifungal mechanism of FK463 against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antibiot (Tokyo).* 2002;55:219-222.
40. Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018-1024.
41. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, Swan SK, Smith WB, Townsend RW, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1145-1152.
42. Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, Keirns J, Bekersky I. Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:954-960.
43. Hector RF. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:1-21.
44. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, Van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, Keirns JJ, Buell DN, Kearns GL. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1110-1115.
45. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, Lau W, Facklam D, Buell D. 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;49:1331-1336.
46. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N. Maximum tolerated dose and pharmacokinetics of FK463 in combination with fluconazole for the prophylaxis of fungal infections in adult bone marrow or peripheral stem cell transplant patients. San Francisco, 39th ICAAC, 1999. Abstract n.º 1648.
47. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D. Maximum tolerated dose and pharmacokinetics of FK463 in combination with fluconazole for the prophylaxis of fungal infections in adult bone marrow or peripheral stem cell transplant patients. San Francisco, 39th ICAAC, 1999. Abstract n.º 576.
48. Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M, Yano T, Asakura S, Sunami K, Tabayashi T, Miyata A, Matsuoka KI, Shinagawa K, Ikeda K, Matsuo K, Tanimoto M; for the West-Japan Hematology and Oncology Group (West-JHOG). Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2008;88:588-595.
49. Hirata K, Aoyama T, Matsumoto Y, Ogawa F, Yamazaki H, Kikuti A, Yamamoto Y. Pharmacokinetics of antifungal agent micafungin in critically ill patients receiving continuous hemodialysis filtration. *Yakugaku Zasshi.* 2007;127:897-901.
50. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelahe AM, Hughes JE, Cotton MP, Bacher J, Keirns JJ, Buell D, Heresi G, Benjamin DK Jr, Groll AH, Drusano GL, Walsh TJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis.* 2008;197:163-171.
51. Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns JJ, Buell DN, Gumbo T, Drusano GL, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3714-3719.
52. Ikeda F, Saika T, Sato Y, Suzuki M, Hasegawa M, Mikawa T, Kobayashi I, Tsuji A. Antifungal activity of micafungin against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. isolated from pediatric patients in Japan. *Med Mycol.* 2008;31:1-4.
53. Ikeda F, Tanaka S, Ohki H, Matsumoto S, Maki K, Katashima M, Barrett D, Aoki Y. Role of micafungin in the antifungal armamentarium. *Curr Med Chem.* 2007;14:1263-1275.
54. Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Tsuboi E, Homma S, Yoshimura K. Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* 2007;45:273-278.
55. Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs.* 2004;64:969-982.
56. Johnson EM, Goldstein BP, Davey KG, Fraser MA. Comparison of the in vitro activity of anidulafungin with amphotericin B, caspofungin, fluconazole, itraconazole and voriconazole against a panel of 780 yeasts obtained from five European centres Prague, 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2004. Poster n.º 513.
57. Joseph JM, Jain R, Danziger LH. Micafungin: a new echinocandin antifungal. *Pharmacotherapy.* 2007;27:53-67.

58. Karthaus M, Cornely OA. Treatment options in candidaemia. *Mycoses*. 2007;50(Suppl 1):44-9.
59. Keirns J, Sawamoto T, Holum M, Buell D, Wisemandle W, Alak A. Steady-state pharmacokinetics of micafungin and voriconazole after separate and concomitant dosing in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:787-790.
60. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1479-1492.
61. Kishino S, Ohno K, Shimamura T, Furukawatodo H. Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant*. 2004;18:676-680.
62. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, Niki Y, Ikemoto H. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:372-379.
63. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H. A multicenter, open-label clinical study of FK463 in patients with deep mycosis in Japan. Chicago, 41st ICAAC, 2001. Abstract n.º J-834.
64. Kubiak DW, Bryar JM, McDonnell AM, Delgado-Flores JO, Mui E, Baden LR, Marty FM. Evaluating the conversion of caspofungin (CAS) to micafungin (MIC) as empiric antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. Washington, 48th ICAAC, 2008. Abstract n.º M2168.
65. Kurtz MB, Douglas CM. Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. *J Med Vet Mycol*. 1997;35:79-86.
66. Kuse ER, Chetochisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-1527.
67. Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, Habel F. In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:119-123.
68. Lóránd T, Kocsis B. Recent Advances in antifungal agents. *Mini Rev Med Chem*. 2007;7:900-911.
69. 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;44:1728-1730.
70. Manavathu EK, Ganesan LT, Cutright PH. In vitro antifungal activity of voriconazole in two-drug combination with micafungin, caspofungin and amphotericin B. Chicago, 41st ICAAC, 2001. Abstract n.º J-125.
71. Manavathu EK, Ramesh MS, Baskaran I, Ganesan LT, Chandrasekar PH. A comparative study of the post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, triazoles and echinocandins on *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:386-389.
72. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-1554.
73. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive Aspergillosis. Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007;67:1567-1601.
74. Metcalf SC, Dockrell DH. Improved outcomes associated with advances in therapy for invasive fungal infections in immunocompromised hosts. *J Infect*. 2007;55:287-299.
75. Mikamo H, Sato Y, Tamaya T. In vitro antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandin-like lipopeptide. *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:485-487.
76. Moore CB, Denning DW. Tolerance and fungicidal activity of caspofungin, micafungin and anidulafungin against *Candida guilliermondii*. San Diego, 42nd ICAAC, 2002. Abstract n.º M-230.
77. Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:767-769.
78. Mukai T, Ohkuma T, Nakahara K, Takaya T, Uematsu T, Azuma J. Pharmacokinetics of FK463, a novel echinocandin analogue, in elderly and non-elderly subjects. Chicago, 41st ICAAC, 2001. Abstract n.º A-30.
79. Muller FM, Kurzai O, Hacker J, Frosch M, Muhlschlegel F. Effect of the growth medium on the in vitro antifungal activity of micafungin (FK-463) against clinical isolates of *Candida dubliniensis*. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:713-715.
80. Nakai T, Uno J, Ikeda F, Tawara S, Nishimura K, Miyaji M. In vitro antifungal activity of micafungin (FK463) against dimorphic fungi: comparison of yeast-like and mycelial forms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1376-1381.
81. Nakai T, Uno J, Otomo K, Ikeda F, Tawara S, Goto T, Nishimura K, Miyaji M. In vitro activity of FK463, a novel lipopeptide antifungal agent, against a variety of clinically important molds. *Chemotherapy*. 2002;48:78-81.
82. Nakai T, Watabe E, Otomo K, Hatano K, Ikeda F. In vitro pharmacodynamic characterization of micafungin against 5 different *Candida* species. San Diego, 42nd ICAAC, 2002. Abstract n.º A-494.
83. 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.
84. Nicasio AM, Tessier PR, Shore E, Russomanno J, Knauff RF, Nicolau DP, Kuti JL. Bronchopulmonary Pharmacokinetics (PK) of Micafungin (MICA) in healthy adult volunteers. Washington, 48th ICAAC, 2008. Abstract n.º A010.
85. 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;51:247-255.
86. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Drug-drug interaction of antifungal drugs. *Yakugaku Zasshi*. 2005;125:795-805.
87. O'Shaughnessy EM, Peter J, Walsh TJ. In vitro additive and synergistic effect of two echinocandins, caspofungin and micafungin with voriconazole against *Aspergillus fumigatus*. San Diego, 42nd ICAAC, 2002. Abstract n.º M-856.
88. 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;39:344-346.
89. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, Lipton J, Jacobs P, van Rensburg JH, Rex JH, Lau W, Facklam D, Buell DN. 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;24:654-661.
90. Ostrosky-Zeichner L, Matar M, Paetznick VL. In-vitro synergy testing of anidulafungin (AFG) and micafungin 30. (MFG) in combination with amphotericin B (AMB) against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. San Diego, 42nd ICAAC; 2002: Abstract n.º M-1816.
91. Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Mohr J, Rodriguez JR, Chen E, Sancak B. In vitro antifungal activity of FK-463 against *Candida* spp. Toronto, 40th ICAAC, 2000. Abstract n.º 197.
92. Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Sancak B, Rodriguez JR, Chen E, Rex JH. Correlation of minimum inhibitory concentrations (MIC) and disk diffusion inhibition diameters (DDID) for FK-463 in 403 blood stream isolates of *Candida* spp. Chicago, 41st ICAAC, 2001. Abstract n.º J-572.
93. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-863.
94. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, Powderly WG, Hyslop N, Kauffman CA, Cleary J, Mangino JE, Lee J. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3149-3154.
95. Ota S, Tanaka J, Kahata K, Toubai T, Kondo K, Mori A, Toyoshima N, Musashi M, Asaka M, Imamura M. Successful micafungin (fk463) treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia in a phase II study. *Int J Hematol*. 2004;79:390-393.
96. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883-893.
97. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat*. 2007;10:121-130.
98. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, Lyman CA, McMillian CL, Bacher J, Walsh TJ. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2148-2155.
99. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Francesconi A, Bacher J, Avila NA, Walsh T. Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:12-23.
100. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Roussillon K, Hemmings M, Lyman CA, Sein T, Bacher J, Bekersky I, Walsh TJ. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1857-1869.
101. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, Kelaher AM, Lyman CA, Casler HE, Sein T, Groll AH, Bacher J, Avila NA, Walsh TJ. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis*. 2003;187:1834-1833.
102. 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;20:475-481.
103. Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Simjee A, Baraldi E. A multicenter study of the echinocandin antifungal FK463 for the treatment of esophageal candidiasis in HIV positive patients. Toronto, 40th ICAAC, 2000. Abstract n.º 371.
104. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. In vitro activities of posaconazole (Sch 56592) compared with those of itraconazole and fluconazole against 3,685 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2862-2864.
105. Powles R, Sirohi B, Chopra R, Russel N, Prentice HG. Assessment of maximum tolerated dose (MTD) of FK463 in cancer patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. Chicago, 41st ICAAC, 2001. Abstract n.º J-676.
106. Powles R, Sirohi B, Chopra R, Russel N, Prentice HG. Use of FK 463, a novel echinocandin analog in patients undergoing autologous or allogeneic stem cell transplantation for haematologic malignancies, a matched pair comparison of biochemical toxicity with historical controls (abstract 867-1). *Blood*. 2001;98:867.
107. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitayasonndh T, Konja J, Diekmann-Berndt H, Koblinger S, Groll AH, Arrieta A. 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;27:820-826.
108. Ratanatharathorn V, Flynn P, Van Burik JA, McSweeney P, Niederwieser D, Kontoyiannis D. Micafungin in combination with systemic antifungal agents in the treatment of refractory aspergillosis (RA) in bone marrow transplant (BMT) patients. Philadelphia, 44th Annual American Society of Hematology meeting; 2002. Abstract n. 722.
109. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, Loeberberg D, Black TA, McNicholas PM. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole,

- voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2009-2015.
110. Seibel N, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E. A Phase 1 study to determine the safety and pharmacokinetics (pk) of FK463 (echinocandin) in febrile neutropenic pediatric patients. Toronto, 40th ICAAC, 2000. Abstract n.º 18.
 111. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns J, Lau WM, Facklam DP, Buell DN, Walsh TJ. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3317-3324.
 112. Serena C, Ortoneda M, Capilla J, Pastor FJ, Sutton DA, Rinaldi MG, Guarro J. In vitro activities of new antifungal agents against *Chaetomium* spp. and inoculums standardization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3161-3164.
 113. Sheng-Yuan Ruan, Chen-Chen Chu, Po-Ren Hsueh. In vitro susceptibilities of invasive isolates of *Candida* species: rapid increase in rates of fluconazole susceptible-dose dependent *Candida glabrata* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2919-2922.
 114. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates available data in pediatric and neonatal patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:484-489.
 115. Stevens DA. Susceptibility to micafungin (M) of isolates from clinical trials. San Diego, 42nd ICAAC; 2002. Abstract n.º M-1520.
 116. Suzuki T, Uno T, Chen G, Ohashi Y. Ocular distribution of intravenously administered micafungin in rabbits. *J Infect Chemother.* 2008;14:204-207.
 117. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:283-289.
 118. Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N, Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S. In vitro activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:57-62.
 119. Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:805-812.
 120. Townsend R, Bekersky I, Buell DN. Pharmacokinetic (PK) evaluation of echinocandin FK463 in pediatric and adult patients. Washington, 11th Focus on Fungal Infections Meeting; 2001. Abstract n.º 024.
 121. Townsend R, Hebert M, Wisemandle W, Bekersky I. Concomitant pharmacokinetics (PK) of micafungin, an echinocandin antifungal, and cyclosporine in healthy volunteers (abstract 15). *J Clin Pharmacol.* 2002;42:1055.
 122. Townsend R, Hebert M, Wisemandle W. Concomitant pharmacokinetics (PK) of micafungin, an echinocandin antifungal, and tacrolimus in healthy volunteers [abstract]. *Proceedings of the 31st Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology*; 2002 Sep 21-23; San Francisco *J Clin Pharmacol* 2002;42:1055.
 123. Townsend R, Terakawa M, Bekersky I. Pharmacokinetics of FK463, a novel echinocandin antifungal, in bone marrow or peripheral stem cell transplant patients [abstract]. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1049.
 124. Townsend R, Terakawa M, Bekersky I. PK/disposition of 14C/ FK463, a novel echinocandin antifungal, in male volunteers [abstract]. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1048.
 125. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis.* 2002;35:627-630.
 126. Uchida K, Nishiyama Y, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. *J Antibiot (Tokyo).* 2000;53:1175-1181.
 127. Ullmann AJ, Van Burik JA, McSweeney P. An open phase II study of the efficacy of micafungin (FK463) alone and in combination for the treatment of invasive aspergillosis (IA) in adults and children. Glasgow, 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2003. Abstract n.º 722.
 128. Van Burik JA. Role of new antifungal agents in prophylaxis of mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:479-483.
 129. Van Burik J, Ratanatharathorn V, Lipton J, Miller C, Bunin N, Walsh TJ. Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing haematopoietic stem cell transplant. San Diego 42nd ICAAC; 2002. Abstract n.º M-1238.
 130. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Satoi Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-1416.
 131. Van Wart SA, Iyer V, Forrest A, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes DR. Population pharmacokinetics (PPK) of Micafungin (MICA) in patients with invasive candidiasis, candidemia and esophageal candidiasis. Washington, 48th ICAAC; 2008. Abstract n.º A011
 132. Vehreschild JJ, Cornely OA. Micafungin sodium, the second of the echinocandin class of antifungals: theory and practice. *Future Microbiol.* 2006;1:161-170.
 133. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology.* 2006;78:161-177.
 134. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-360.
 135. Watabe E, Nakai T, Matsumoto S, Ikeda F, Hatano K. Antimicrob. Killing activity of micafungin against *Aspergillus fumigatus* hyphae assessed by specific fluorescent staining for cell viability. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1995-1998.
 136. Wiederhold NP, Lewis JS 2nd. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1155-1166.
 137. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:484-489.
 138. Yanada M, Kiyoi H, Murata M, Suzuki M, Iwai M, Yokozawa T, Baba H, Emi N, Naoe T. Micafungin, a novel antifungal agent, as empirical therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Intern Med.* 2006;45:259-264.
 139. Yokote T, Akioka T, Oka S, Fujisaka T, Yamano T, Hara S, Tsuji M, Hanafusa T. Successful treatment with micafungin of invasive pulmonary aspergillosis in acute myeloid leukemia, with renal failure due to amphotericin B therapy. *Ann Hematol.* 2004;83:64-66.
 140. Zautis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:592-597.
 141. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GA, Balko TV, Zelenitsky SA, Friesen M, Kabani A, Turik M, Hoban DJ. In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:863-865.