



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Micafungina en el tratamiento de la infección fúngica en modelos animales

Francisco Javier Pastor y Josep Guarro*

Unitat de Microbiologia, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Reus, Tarragona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de enero de 2009

Aceptado el 12 de febrero de 2009

Palabras clave:

Aspergilosis
Candidiasis
Infección experimental
Micafungina
Modelos animales

Keywords:

Animal models
Aspergillosis
Candidiasis
Experimental infection
Micafungin

RESUMEN

Antecedentes: Micafungina es un antifúngico del grupo de las equinocandinas aprobado recientemente para el tratamiento de la candidiasis. La posibilidad de su uso clínico en otras micosis invasoras ha suscitado el interés de varios grupos de investigadores en el estudio de su eficacia en el tratamiento de éstas en distintos modelos animales.

Objetivos: Revisar el estado actual de las aportaciones científicas al tratamiento experimental de las micosis invasoras en modelos animales.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/Medline de la National Library of Medicine desde enero de 2005 hasta diciembre de 2008, acerca de la eficacia de la micafungina en el tratamiento experimental de la infección fúngica.

Resultados y conclusiones: De los 18 artículos revisados, 7 se refieren a estudios realizados en modelos animales de candidiasis, y en 6 se evalúa la eficacia de este antifúngico en modelos de aspergilosis pulmonar invasora o del sistema nervioso central. Respecto a los principales hongos patógenos investigados, al igual que sucede con las otras equinocandinas, caspofungina y anidulafungina, la micafungina parece tener una actividad fungicida frente a *Candida albicans* y *Candida glabrata*, y fungistática frente a *Aspergillus fumigatus*. El efecto paradójico en tejido pulmonar observado en el tratamiento experimental de la aspergilosis con caspofungina no se ha observado en el tratamiento con micafungina. Los datos indican una eficacia mayor de la micafungina respecto al fluconazol en el tratamiento experimental de las infecciones producidas por cepas de *C. albicans* sensible in vitro a ambos antifúngicos. En el caso de *C. glabrata* y de *A. fumigatus*, para mejorar la eficacia de la monoterapia, en varios trabajos se evalúan los tratamientos combinados, entre los cuales la combinación de micafungina y anfotericina B es el que ha mostrado mejores resultados. © 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Micafungin: experimental therapy of fungal infections in animal models

ABSTRACT

Background: Micafungin is an echinocandin antifungal drug recently approved for the treatment of candidiasis. The possibility of its clinical use against other invasive mycoses, has aroused the interest of numerous investigators in evaluating its efficacy in different animal models.

Objectives: To critically review the current data on the use of micafungin in the treatment of invasive mycoses in animal models.

Methods: We searched the PubMed/Medline data base (*National Library of Medicine*) from 2005 to 2008, both inclusive, on the use of micafungin in the experimental treatment of the fungal infection.

Results and conclusions: Seven, of a total of 18 articles reviewed, were done in animal models of candidiasis and six in animal models of pulmonary or SNC aspergillosis. Similarly to the other echinocandins, caspofungin and anidulafungin, micafungin seems to exert a fungicidal activity against *Candida albicans* and *Candida glabrata* and a fungistatic activity against *Aspergillus fumigatus*. The paradoxical effect observed in lung tissue the experimental caspofungin treatment of aspergillosis has not been seen in the case of micafungin. The available data demonstrate a higher efficacy of micafungin versus fluconazole in the experimental treatment of *C. albicans* infections caused by strains susceptible in vitro to both drugs. To improve the efficacy of micafungin in the treatment of *C. glabrata* and *A. fumigatus* infections, several authors have tested different combined therapies, the combination of micafungin with amphotericin B being that showed the best results.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.guarro@urv.cat (J. Guarro).

La micafungina es un antibiótico antifúngico que pertenece al grupo de la equinocandinas, cuyo uso clínico ha aprobado recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Las situaciones en las que se ha autorizado su uso son: a) el tratamiento de la candidiasis invasora; b) la profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas, o en pacientes que vayan a presentar neutropenia, y c) el tratamiento de la candidiasis esofágica en pacientes adolescentes de 16 años o más y en adultos para los que el tratamiento intravenoso (i.v.) se considere apropiado¹⁸.

La mortalidad alta de las infecciones diseminadas producidas por *Candida*, especialmente *Candida glabrata*, y por *Aspergillus*, y la frecuencia de los fracasos con los antifúngicos aceptados para su tratamiento, ha llevado al estudio de nuevas opciones. Hemos revisado los datos existentes acerca de la eficacia de la micafungina en el tratamiento de las infecciones fúngicas en modelos animales. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/Medline de la National Library of Medicine desde enero de 2005 hasta diciembre de 2008. Se han publicado 18 estudios, la mayoría de los cuales se refieren al tratamiento de la candidiasis y de la aspergilosis, si bien también hay publicaciones acerca del tratamiento de otras micosis, como la trichosporonosis, la blastosquizomicosis, la fusariosis y la zigomicosis. En esta revisión de los datos, se han agrupado los trabajos en apartados según la etiología de la infección experimental. En el caso de la candidiasis y de la aspergilosis, se han desglosado los resultados de las monoterapias y de los tratamientos combinados obtenidos en los estudios en que se realizaron ambas pautas terapéuticas.

Las dosis del antifúngico que se han ensayado han oscilado entre 1 y 10 mg/kg, administrados en ocasiones por vía i.v. y en otras por vía subcutánea (s.c.) o intraperitoneal (i.p.).

Candidiasis

Se han publicado 7 artículos sobre el tratamiento experimental de la candidiasis con micafungina, 5 de los cuales correspondían a infecciones diseminadas y 2, a localizadas (tabla 1). *Candida albicans* fue el agente etiológico en 3 estudios y *C. glabrata* en los 4 restantes. En las 5 publicaciones en las que se usaron modelos murinos, todos se establecieron en el ratón inmunodeprimido. En 2 de los artículos revisados, se han evaluado los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del tratamiento, y se ha demostrado una farmacocinética plasmática lineal a partir de 0,25 mg/kg en el conejo y de 5 mg/kg en el ratón.

La eficacia del tratamiento experimental de la peritonitis por *C. albicans* con micafungina se ha estudiado en un modelo murino¹⁷. Se inoculó a los ratones *C. albicans* i.p. y se les trató durante 4 días con fluconazol (8 o 16 mg/kg/día una vez al día [q.d.]) o micafungina (0,8 o 1,6 mg/kg/día q.d.), administrados por vía s.c. La eficacia de los tratamientos se evaluó por el número de abscesos peritoneales producidos y la recuperación fúngica a partir de éstos, en grupos de ratones sacrificados a las 24 h o a los 8 días de finalizar los tratamientos con los antifúngicos. A las 24 h de finalizar los tratamientos, ambos antifúngicos fueron eficaces, sin diferencias significativas entre ellos. A los 8 días, la micafungina fue significativamente más eficaz que el fluconazol. Los autores indican que la micafungina actúa como fungicida frente a *Candida*, mientras que el fluconazol es fungistático, lo cual justificaría la infección recurrente en los animales tratados con este azol. Los autores concluyen que la micafungina, por su carácter fungicida, podría ser útil para el tratamiento de la peritonitis fúngica, especialmente en pacientes inmunodeficientes. Sin embargo, los autores no establecen si la eficacia superior de la micafungina es dependiente de la dosis. Otra crítica es que en sus conclusiones generalizan la eficacia de la micafungina en el tratamiento de la peritonitis fúngica, cuando en el modelo estudiado la infección se debió a *C. albicans*.

Tabla 1

Modelos animales de candidiasis y micafungina

Modelo animal	Especie	Tratamiento	Eficacia (S/R)	Referencia
Ratón (IL)	<i>C. albicans</i>	Simple	-/Sí	17
Conejo (IL)	<i>C. albicans</i>	Simple	-/Sí	10
Conejo (ID)	<i>C. albicans</i>	Simple	-/Sí	11
Ratón (ID)	<i>C. glabrata</i>	Simple	-/Sí	19
		Combinado ^a	-/Sí	
Ratón (ID)	<i>C. glabrata</i>	Simple	Sí/No	15
Ratón (ID)	<i>C. glabrata</i>	Simple	Sí/No	16
		Combinado ^b	Sí/Sí	
Ratón (ID)	<i>C. glabrata</i>	Simple	-/Sí	9

ID: infección diseminada; IL: infección localizada; R: recuperación fúngica en tejidos; S: supervivencia.

^aMicafungina + anfotericina B liposomal.

^bMicafungina + anfotericina B desoxicolato.

La eficacia de la micafungina también se ha evaluado en el tratamiento experimental de la queratitis por *C. albicans* en el conejo¹⁰. Tras la inoculación del hongo en la cornea, se trató a los animales con micafungina o con fluconazol por vía subconjuntival. La eficacia de los tratamientos se evaluó con la lámpara de hendidura, por histopatología y por recuperación fúngica. El tratamiento con micafungina fue significativamente mejor que con fluconazol. Los autores concluyen que la administración tópica de micafungina podría constituir una buena pauta de tratamiento de las queratitis por *Candida*. Las recomendaciones del uso de la micafungina no incluyen su administración tópica; sin embargo, los datos obtenidos por los autores indican la necesidad de realizar más estudios experimentales para apoyar esta posible aplicación.

También se ha estudiado la farmacocinética y la farmacodinamia de la micafungina en un modelo experimental de meningoencefalitis hematogena por *C. albicans* en el conejo¹¹. Los autores observan una farmacocinética plasmática lineal de la micafungina entre 0,25 y 16 mg/kg, con una penetración en compartimentos del sistema nervioso central a partir de 2 mg/kg, pero sin detectarse en líquido cefalorraquídeo. La mayor eficacia antifúngica en el cerebro se obtuvo con dosis de 8 mg/kg. Al utilizar el modelo de simulación de Monte Carlo, los autores calculan que el máximo efecto antifúngico clínico en neonatos se produciría con dosis de 12-15 mg/kg. Los propios autores señalan la necesidad de confirmar la farmacocinética lineal y la seguridad de la micafungina administrada a dosis tan elevadas.

La mayor limitación de las 3 publicaciones referentes a *C. albicans* es el uso de una sola cepa en la infección de los modelos animales. A pesar de ello, cabe resaltar que los datos comparativos entre micafungina y fluconazol, pertenecientes a 2 de las publicaciones, indican una eficacia mayor de la micafungina en el tratamiento experimental de las infecciones producidas por *C. albicans* sensible in vitro a ambos antifúngicos.

Olson et al¹⁹ compararon la eficacia de la micafungina con otra equinocandina, la caspofungina, y con la anfotericina B liposomal, en un modelo experimental de infección diseminada por *C. glabrata* en el ratón. Para el estudio de la eficacia de las monoterapias, se trató a distintos grupos de animales por vía i.v. con micafungina a dosis entre 2,5 y 10 mg/kg, caspofungina a dosis entre 1 y 5 mg/kg, o anfotericina B liposomal a dosis comprendidas entre 3 y 20 mg/kg. Los tratamientos se iniciaron a las 24 h de la infección y se prolongaron durante 6 días. Tras 21 días de seguimiento, se sacrificó a los animales y se realizó el estudio de recuperación fúngica en riñón. La anfotericina B liposomal demostró una eficacia dependiente de la dosis, y todas las dosis superiores a 3 mg/kg dieron lugar a una disminución significativa de la carga fúngica en riñón, respecto al grupo control tratado con dextrosa. Con la dosis más elevada (20 mg/kg), los autores obtuvieron un recuento de colonias 100 veces inferior al obtenido en el grupo control. Las 2 equinocandinas, caspofungina y micafungina, demostraron una eficacia similar no dependiente de la dosis, y

redujeron la carga fúngica 1.000 veces respecto al grupo control. Ninguno de los tratamientos consiguió la esterilización del tejido renal. Una crítica importante sería que los autores emplearon una sola cepa de *C. glabrata* en el estudio y no se realizó un estudio comparativo con la eficacia del fluconazol.

Mariné et al¹⁵ han evaluado la eficacia de la micafungina y la han comparado con la de la anfotericina B, la flucitosina y el fluconazol, en el tratamiento de la infección producida por *C. glabrata* en el ratón. Los autores utilizaron 3 cepas de *C. glabrata*. Se trató a los animales con anfotericina B (1,5 mg/kg/día i.p.), micafungina (10 mg/kg/día s.c.), flucitosina (240 mg/kg/día por vía oral [p.o.]), o fluconazol (80 mg/kg/día p.o.) durante 5 días. A excepción de la flucitosina, todos los tratamientos prolongaron significativamente la supervivencia de los ratones infectados con una de las cepas, siendo la anfotericina B el antifúngico con el que se obtuvieron los mejores resultados, aunque no espectaculares, en supervivencia y en recuperación del hongo en riñón y bazo. La micafungina no fue eficaz en la reducción de la carga fúngica en los tejidos de los animales infectados con cualquiera de las 3 cepas de *C. glabrata*.

El tratamiento basado en la farmacocinética y en la farmacodinamia de la micafungina se ha evaluado en un modelo experimental de infección diseminada por *C. glabrata* en el ratón⁹. Los autores ensayaron dosis únicas comprendidas entre 0 y 100 mg/kg i.p. y llevaron a cabo estudios de recuperación fúngica en riñón a los 7 días. Se demostró una farmacocinética lineal entre 5 y 100 mg/kg. La mayor reducción de carga fúngica se produjo en los ratones tratados con una dosis semanal ≥ 50 mg/kg, sin que se produjeran reagudizaciones durante el período de 7 días. Posteriormente, se trataron grupos de ratones con las dosis que dieron lugar al 35 y al 50% de máxima mortalidad fúngica ($DE_{35} = 5$ mg/kg y $DE_{50} = 20$ mg/kg), administradas en dosis única el día 0, o repartidas en 2 dosis iguales administradas el día 0 y el día 3, o en 7 dosis diarias. Se trató a algunos ratones con una dosis única de 100 mg/kg. Los estudios de recuperación fúngica a los 3 días demostraron que la eficacia del tratamiento diario con 5 mg/kg de micafungina era inferior a las otras pautas de dosificación. Sin embargo, a los 5 días la eficacia del tratamiento diario fue superior. Los estudios de recuperación fúngica realizados a los 7 días en los ratones tratados con 20 mg/kg de micafungina demostraron una eficacia equivalente de todas las pautas de tratamiento, y se produjeron reagudizaciones con todas ellas. El tratamiento con dosis única de 100 mg/kg dio lugar a la máxima eficacia, sin que se produjeran reagudizaciones en ninguno de los animales. Los autores señalan las limitaciones del estudio debidas a la utilización de una sola cepa de *C. glabrata* y a la carencia de datos acerca de la aparición de resistencias con las distintas pautas de administración de la micafungina.

Los resultados obtenidos en las 3 publicaciones precedentes son contradictorios, si bien debe tenerse en cuenta que en cada uno de los estudios los ratones fueron infectados con inóculos de distinta concentración. En los trabajos de Olson et al¹⁹ y Gumbo et al⁹ se emplearon inóculos de 1×10^7 y 2×10^7 UFC de *C. glabrata*, respectivamente. Mariné et al¹⁵ emplean un inóculo de 2×10^8 UFC que da lugar a una infección aguda con una mortalidad del 60-100% de los animales en el término de 10 días, condiciones necesarias para establecer el estudio de supervivencia. Teniendo en cuenta estas circunstancias, parece deducirse que la monoterapia con micafungina no resulta eficaz si la concentración del inóculo infectante es elevada.

Dada la ineficacia de la monoterapia con micafungina en la obtención de la esterilización de los tejidos de los animales infectados con *C. glabrata*, se han realizado diversos estudios con las combinaciones de micafungina con otros antifúngicos (como la anfotericina B desoxicolato y sus preparaciones lipídicas), el fluconazol o la flucitosina, todos ellos con blancos de acción distintos al de las equinocandinas, con el fin de investigar su posible interacción sinérgica.

En el mismo trabajo citado anteriormente, Olson et al¹⁹ estudiaron la eficacia de los tratamientos con micafungina y anfotericina B lipo-

somal (2,5, 5,0 o 7,5 mg/kg), en pauta secuencial o concomitante, y lo compararon también con la administración de caspofungina y anfotericina B liposomal en las mismas pautas. Las dosis de micafungina y caspofungina fueron de 2,5 mg/kg, dada, según los autores, su eficacia independiente de la dosis. La dosis máxima de anfotericina B liposomal correspondía a la mínima dosis que redujo significativamente el recuento fúngico en riñón en los estudios de eficacia de la monoterapia. La caspofungina o la micafungina se administraron durante los primeros 3 días de tratamiento y la anfotericina B liposomal, los 3 días siguientes. El tratamiento secuencial con caspofungina seguida de anfotericina B liposomal produjo la eliminación del hongo en el tejido renal. La administración inicial de la anfotericina B, y posteriormente de la caspofungina, a las dosis citadas dio lugar a la curación del 85% de los ratones, mientras que la pauta secuencial de caspofungina seguida de anfotericina dio lugar a la curación de todos los animales. Con el tratamiento secuencial de micafungina seguido de anfotericina B liposomal, no se obtuvo la curación de los animales. La recuperación fúngica en el riñón no fue diferente a la obtenida en los animales tratados con las monoterapias respectivas o no tratados. La administración secuencial de anfotericina B liposomal seguida de micafungina no produjo una disminución de la presencia del hongo en riñón, en comparación con los controles. Los autores estudiaron también la eficacia del tratamiento combinado. La administración concomitante de anfotericina B y caspofungina o micafungina durante 6 días redujo a valores indetectables la concentración del hongo en el riñón en el 85 y el 57% de los animales, respectivamente. La pauta combinada de anfotericina B y micafungina administrada durante 3 días redujo a valores indetectables la concentración del hongo en riñón en la mitad de los ratones. Los autores concluyen que la administración combinada de anfotericina B liposomal y micafungina o caspofungina puede constituir una pauta terapéutica para el tratamiento de la candidiasis diseminada producida por *C. glabrata*. Los datos obtenidos contrastan con los estudios de Gumbo et al⁹ y Andes et al¹ acerca de los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del tratamiento con micafungina de la candidiasis diseminada causada por *C. albicans* o por *C. glabrata* en el ratón neutropénico. En estos estudios queda demostrada la farmacocinética plasmática lineal de la micafungina, con aumento lineal de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y del área bajo la curva (ABC) del antifúngico después de la administración de dosis escaladas de éste. La eficacia de las equinocandinas está determinada por el índice $C_{m\acute{a}x}/CMI$ (concentración mínima inhibitoria del antifúngico para la cepa) o por el índice ABC/CMI. Las dosis recomendadas de micafungina y la anidulafungina en clínica son aproximadamente el doble que las de caspofungina y, por ello, aunque el comportamiento de las 3 equinocandinas en uso sea el mismo, resulta evidente que los resultados obtenidos no se pueden comparar con la micafungina y la caspofungina a la misma dosis. Por otra parte, otras críticas al estudio ya se han expresado en el comentario correspondiente a las monoterapias.

Dada la ineficacia de la monoterapia con micafungina, observada por los autores en un estudio comentado anteriormente, Mariné et al¹⁶ evalúan la eficacia de las combinaciones micafungina/anfotericina B, micafungina/fluconazol, micafungina/flucitosina, y anfotericina B/fluconazol, en el mismo modelo de infección diseminada por *C. glabrata* en el ratón usado para la evaluación de las monoterapias. Para el estudio de los tratamientos combinados, se realizaron 3 experimentos. En el primero, se evaluó la eficacia de la combinación de micafungina (10 mg/kg) con anfotericina B (1,5 mg/kg), fluconazol (80 mg/kg), o flucitosina (250 mg/kg), y la de la anfotericina B (1,5 mg/kg) combinada con fluconazol (80 mg/kg), en el que se compararon los resultados de recuperación fúngica en bazo y riñón, con los obtenidos con las respectivas monoterapias. La combinación de micafungina y anfotericina B fue el único tratamiento capaz de reducir de forma significativa la recuperación del hongo en ambos órganos, respecto al grupo control y a las monoterapias. A partir de los resul-

tados obtenidos, se realizó un segundo experimento, en el que se ensayaron los tratamientos con anfotericina B (0,75, 1,5, o 3 mg/kg) y micafungina (10 mg/kg) combinada con anfotericina B (0,75, 1,5, o 3 mg/kg). Todos los tratamientos combinados prolongaron de forma significativa la supervivencia de los animales respecto a los grupos control y a las monoterapias. La combinación de micafungina (10 mg/kg) y anfotericina B (1,5 mg/kg) fue el tratamiento más eficaz en la reducción de la concentración de hongo en tejidos. En el tercer experimento, se evaluó la eficacia del tratamiento con la combinación de anfotericina B (1,5 mg/kg) y micafungina (5 o 20 mg/kg). Los resultados obtenidos con las combinaciones fueron significativamente mejores que los de las respectivas monoterapias. En conclusión, la combinación de micafungina y anfotericina B puede constituir un pauta terapéutica eficaz en el tratamiento de las infecciones diseminadas producidas por *C. glabrata*. Cabe resaltar que en este estudio se empleó un inóculo con una concentración de UFC 20 veces superior al empleado por Olson et al¹⁹ en el estudio comentado anteriormente. Como crítica, cabe señalar el uso de una sola cepa de *C. glabrata*.

Aspergilosis

Los 6 trabajos publicados en el período indicado acerca de la eficacia del tratamiento con micafungina de la aspergilosis experimental se refieren a la infección causada por *Aspergillus fumigatus* en modelos de ratón sometido a tratamiento inmunodepresor, con excepción de uno en que se utilizó un modelo de ratón con enfermedad granulomatosa crónica. Dos de los estudios se realizaron en modelos de infección del sistema nervioso central, y los 4 restantes, en modelos de aspergilosis pulmonar invasora, en uno de los cuales se evaluó la eficacia del antifúngico en la profilaxis de esta infección (tabla 2).

La eficacia de la micafungina en el tratamiento experimental de la aspergilosis cerebral se ha estudiado en el ratón². Los autores ensayaron las monoterapias con micafungina (1, 5 o 10 mg/kg i.p. 2 veces al día [b.i.d.]), caspofungina (1, 5 o 10 mg/kg i.p. b.i.d.), anfotericina B (1 mg/kg i.v. q.d.), anfotericina B liposomal (1, 5 o 10 mg/kg i.v. q.d.), anfotericina B complejo lipídico (1 o 10 mg/kg i.v. q.d.), y voriconazol (5, 10, o 40 mg/kg p.o. q.d.), administrando zumo de pomelo en lugar de agua a los animales tratados con este último antifúngico, con el fin de evitar su rápida metabolización⁸. La micafungina a dosis de 5 mg/kg demostró ser el tratamiento más eficaz en la prolongación de la supervivencia de los ratones; sin embargo, los estudios de recuperación fúngica en cerebro y riñón demostraron que el antifúngico más eficaz en reducir la concentración tisular del hongo fue la anfotericina B. En la segunda parte del estudio, se evaluó la eficacia de las monoterapias con dosis subóptimas de 1 mg/kg de micafungina, caspofungina, anfotericina B y anfotericina B liposomal, y 40 mg/kg de voriconazol, dosis que, según los autores, es la mínima que da lugar a concentraciones plasmáticas clínicamente útiles de este antifúngico. Todos los tratamientos, con excepción de la monoterapia con anfotericina B liposomal, prolongaron significativamente la supervivencia respecto a los controles. Los tratamientos no produjeron una recuperación fúngica en el cerebro significativamente distinta a la de los controles no tratados. Los resultados parecen indicar la actividad fungistática de la micafungina frente a *A. fumigatus*. Los autores usaron una sola cepa del hongo en el estudio.

En la misma línea de trabajo, los mismos autores publicaron un estudio similar al anteriormente citado sobre el tratamiento experimental de la aspergilosis del sistema nervioso central en el ratón³. Se evaluó la eficacia de los tratamientos con micafungina (1 mg/kg/día i.p.), caspofungina (1 mg/kg/día i.p.), anfotericina B (1 mg/kg/día i.v.), anfotericina B complejo lipídico (4, 10 o 12 mg/kg/día i.v.), itraconazol (100 mg/kg/día p.o.), o voriconazol (40 mg/kg/día p.o.). Los ratones se infectaron por vía intracerebral con *A. fumigatus*. Todos los tratamientos prolongaron significativamente la supervivencia de los

Tabla 2

Modelos animales de aspergilosis (*A. fumigatus*) y micafungina

Modelo animal	Tratamiento	Eficacia (S/R)	Referencia
Ratón (SNC)	Simple	Sí/No	2
	Combinado ^{a,e}	Sí/No	
Ratón (SNC)	Simple	Sí/No	3
	Combinado ^{b,e}	Sí/No	
Ratón (API)	Simple	Sí/No	7
	Combinado ^c	Sí/No	
Ratón (API)	Simple	Sí/-	5
	Combinado ^c	Sí/-	
Ratón (API)	Simple	-/Sí	14
Ratón (API)	Simple ^d	Sí/Sí	13

API, infección pulmonar invasora; R: recuperación fúngica en tejidos; S: supervivencia; SNC: infección del sistema nervioso central.

^aMicafungina + anfotericina B liposomal.

^bMicafungina + anfotericina B complejo lipídico.

^cAnfotericina B desoxicolato.

^dTratamiento profiláctico.

^eEficacia no superior a las monoterapias.

animales respecto al grupo control, pero sin diferencias significativas entre ellos. Los estudios de recuperación fúngica en cerebro y riñón en los ratones supervivientes indicaron que ningún tratamiento consiguió la esterilización de los órganos. Como críticas cabe señalar el estudio de una sola cepa de *A. fumigatus* y la utilización de la micafungina a dosis bajas. Este estudio no supone ninguna aportación original respecto al anteriormente realizado por los mismos autores, con excepción de la evaluación de la eficacia del itraconazol.

En un modelo murino de enfermedad granulomatosa crónica, se ha realizado el estudio comparativo de la eficacia entre la micafungina y la anfotericina B en el tratamiento experimental de la aspergilosis pulmonar invasora⁷. La originalidad del trabajo reside en la utilización de un modelo de ratón defectivo en la nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato oxidasa por la disrupción del gen *p47^{phox}*. Se inoculó a los animales por vía intratraqueal un inóculo letal de *A. fumigatus* y se trató a distintos grupos diariamente con micafungina (10 mg/kg i.v.) o anfotericina B (1 mg/kg i.p.) durante 4 días. Para los estudios histopatológicos y de recuperación fúngica, se añadieron grupos de ratones inoculados con una dosis subletal y tratados durante los días 7-11 de la postinfección. El tratamiento con anfotericina B fue significativamente superior al efectuado con micafungina, y éste superior al grupo control. El estudio histopatológico del tejido pulmonar puso de manifiesto la aparición de múltiples infiltrados de leucocitos polimorfonucleares e invasión parenquimatosa por hifas, y la ausencia de la necrosis y de la angioinvasión típicas de la aspergilosis invasora en modelos animales neutropénicos. Según los autores, la presencia o la ausencia de necrosis afectaría la respuesta inflamatoria local, la presión de oxígeno y el pH tisular, así como la liberación de antifúngico en el tejido infectado, lo cual podría afectar la eficacia del tratamiento. Las lesiones no diferían entre los distintos grupos de tratamiento, si bien en los tratados con micafungina aparecía una hinchazón de los extremos de las hifas. La recuperación fúngica se evaluó por PCR cuantitativa a partir de tejido pulmonar y por los valores séricos de galactomanano. A diferencia de los resultados obtenidos en el estudio de la supervivencia, no se observaron diferencias significativas en la recuperación fúngica de los distintos grupos de tratamiento respecto a los controles. Asimismo, los valores séricos de galactomanano fueron mínimos en todos los grupos. Para los autores, el modelo ofrece las ventajas de establecer la infección con inóculos de concentración baja y permite el estudio de la supervivencia y de la recuperación fúngica en períodos prolongados. Los propios autores señalan la limitación del trabajo al utilizar una dosis única para cada antifúngico.

La eficacia de la micafungina en el tratamiento experimental de la aspergilosis pulmonar se ha estudiado en el ratón⁵. Se infectó a los

animales con *A. fumigatus* por vía intranasal. Se establecieron distintos grupos de tratamiento con micafungina (1, 3, o 10 mg/kg s.c. b.i.d.). La micafungina a dosis de 1 mg/kg prolongó significativamente la supervivencia respecto al grupo control tratado con solución salina, pero no respecto a los controles no tratados. La dosis de 3 mg/kg no prolongó significativamente la supervivencia. La dosis más elevada provocó la muerte temprana de los ratones, probablemente por interacción tóxica con la triancinolona usada en la inmunodepresión. Los autores indican que la micafungina tiene una eficacia moderada en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar. Los autores no evaluaron la recuperación fúngica en tejidos, lo cual no permite establecer la actividad fungistática o fungicida del tratamiento. Por otra parte, en este estudio se empleó una pauta de inmunodepresión que ya había demostrado una interacción deletérea con dosis altas de anidulafungina⁴ y que parece reproducirse con la micafungina. A pesar de ello, aparentemente, la eficacia de la micafungina en el tratamiento experimental de la aspergilosis pulmonar es inferior a la obtenida en la aspergilosis cerebral comentado anteriormente, y en el que se utilizó otra pauta de inmunodepresión².

Recientemente, se ha publicado un trabajo en el que se comparan la actividad y el efecto paradójico de la micafungina y la caspofungina, en un modelo experimental de aspergilosis pulmonar invasora en el ratón¹⁴. Se inoculó *A. fumigatus* a los animales por vía intranasal, y a las 12 h de la infección se inició el tratamiento con micafungina o con caspofungina, ambas a dosis de 0,25, 0,5, 1, 4, o 10 mg/kg/día i.p. La duración del tratamiento fue de 4 días, después de los cuales se sacrificó a los ratones, y se evaluó la eficacia de los tratamientos por el estudio de recuperación fúngica en tejido pulmonar. Los estudios in vitro demostraron una actividad en la reducción de la actividad metabólica de las hifas, dependiente de la concentración para ambas equinocandinas. Sin embargo, la caspofungina a concentraciones elevadas (16 mg/l) demostró un efecto paradójico, con aumento de la actividad metabólica de las hifas cuando se realizó la prueba en RPMI sin suero. El efecto paradójico no se observó para la micafungina. Los estudios de recuperación fúngica en tejido pulmonar demostraron una eficacia dependiente de la dosis de ambas equinocandinas, con una eficacia máxima de la micafungina a dosis de 10 mg/kg/día, y de la caspofungina a dosis de 4 y 10 mg/kg/día. No se demostró el efecto paradójico de aumento de carga fúngica en los pulmones de los ratones tratados con micafungina, pero sí, aunque de modo no significativo, en los tratados con caspofungina. Los autores hallan ligeras diferencias farmacodinámicas entre las 2 equinocandinas. La curva de respuesta a la dosis de la micafungina es homogénea, mientras que la de la caspofungina es escalonada, lo cual explicaría que a dosis cercanas a la dosis efectiva 90% (DE₉₀) la caspofungina mostrara una ligera disminución de su eficacia. Los autores señalan las limitaciones de su estudio por haber utilizado una sola cepa de *A. fumigatus*, dada la variabilidad del efecto paradójico entre cepas de la misma especie.

El uso de la micafungina en la profilaxis de aspergilosis pulmonar invasora se ha evaluado en un modelo murino¹³. Los autores compararon la eficacia de la micafungina con la de la anfotericina B liposomal administradas a dosis únicas de 5, 10, o 20 mg/kg, 24 h antes de la infección intranasal con *A. fumigatus*. La micafungina (10 mg/kg) y la anfotericina B liposomal (10 y 20 mg/kg) prolongaron de forma significativa la supervivencia de los ratones (~ 90% a los 7 días) respecto a los controles no tratados. La micafungina a 5 y 20 mg/kg mostró menor eficacia (supervivencia ~ 50% a los 7 días). La PCR cuantitativa demostró una disminución significativa de la concentración del hongo en tejido pulmonar de los ratones tratados con dosis únicas de 5 y 10 mg/kg de micafungina y 10 y 20 mg/kg de anfotericina B liposomal. El estudio histológico del tejido pulmonar mostró cambios degenerativos en los extremos de las hifas en los casos tratados con micafungina. Los autores señalan la posible utilidad de la micafungina y de la anfotericina B liposomal en la profilaxis de la aspergilosis pulmonar invasora.

Al igual que sucede con el tratamiento de la candidiasis, la monoterapia con micafungina se ha mostrado ineficaz a la hora de obtener la esterilización de los tejidos de los animales infectados, lo que ha llevado a realizar estudios acerca de la eficacia de las combinaciones con otros antifúngicos en el tratamiento experimental de la aspergilosis.

En el estudio citado anteriormente acerca de la eficacia de la micafungina en el tratamiento experimental de la aspergilosis cerebral en el ratón², los autores ensayaron, además de las monoterapias, las combinaciones de dosis subóptimas de anfotericina B liposomal (1 mg/kg), caspofungina (1 mg/kg), micafungina (1 mg/kg), o voriconazol (40 mg/kg). Las combinaciones de anfotericina B con caspofungina o micafungina no fueron significativamente más eficaces que las respectivas monoterapias con estas equinocandinas. Los autores concluyen que la combinación de anfotericina B liposomal (1 mg/kg) con micafungina o caspofungina (1 mg/kg) no parece ser superior a las respectivas monoterapias en el tratamiento experimental de la aspergilosis cerebral. Como crítica, cabe señalar que el hecho de que dosis subóptimas de micafungina combinada con anfotericina B no sean más eficaces que las monoterapias respectivas, no significa que con dosis más elevadas no se obtuviera un efecto sinérgico.

En un estudio anteriormente citado, Clemons et al³, los autores evaluaron las combinaciones de micafungina (1 mg/kg) o caspofungina (1 mg/kg) con anfotericina B complejo lipídico (4 mg/kg) en el tratamiento experimental de la aspergilosis del sistema nervioso central en el ratón. Las combinaciones prolongaron significativamente la supervivencia de los ratones respecto a las respectivas monoterapias. Los estudios de recuperación fúngica en cerebro y riñón demostraron que la concentración de hongo en los órganos de los animales tratados con las combinaciones era ligeramente inferior a la de los tratados con las monoterapias, pero sin diferencias significativas. Los autores concluyen que las combinaciones de micafungina o caspofungina con anfotericina B complejo lipídico no suponen un aumento de la eficacia del tratamiento experimental de la aspergilosis del sistema nervioso central. De nuevo cabe señalar como críticas el uso de una sola cepa de *A. fumigatus* en el estudio y la utilización de la micafungina a dosis bajas.

La administración combinada de micafungina y anfotericina B en la aspergilosis pulmonar también se estudió en el modelo murino de enfermedad granulomatosa ya citado⁷. La combinación de ambos antifúngicos prolongó de forma significativa la supervivencia de los ratones respecto a las monoterapias. Al igual que ocurría con las monoterapias, no se observaron diferencias significativas en la recuperación fúngica respecto a los controles. Asimismo, los valores séricos de galactomanano fueron mínimos en todos los grupos.

En el estudio de la eficacia de la micafungina en el tratamiento experimental de la aspergilosis pulmonar en el ratón, Clemons y Stevens⁵ evaluaron la eficacia de los tratamientos con micafungina (1 mg/kg b.i.d.) combinada con anfotericina B (0,8 mg/kg i.v. q.d.), itraconazol (100 mg/kg p.o. q.d.), o nikomicina (200 mg/kg s.c. b.i.d.). Las combinaciones de micafungina con anfotericina B o con nikomicina prolongaron de forma significativa la supervivencia de los animales respecto a los controles. Los autores concluyen que la combinación de micafungina y anfotericina B puede ser de utilidad en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasora. El estudio debiera haberse completado con la evaluación del uso de la micafungina a dosis de 3 mg/kg b.i.d. en la combinación, ya que fue la única concentración de antifúngico que demostró eficacia en el estudio de las monoterapias.

A pesar de la escasez de datos y de la limitación de éstos por el empleo de dosis bajas de micafungina, los estudios indican que la combinación de ésta con anfotericina B puede constituir una pauta terapéutica para el tratamiento de la aspergilosis invasora. Sin embargo, son necesarios más estudios con combinaciones de micafungina a distintas dosis y otros antifúngicos, como el voriconazol o el posaconazol.

Otras micosis

Aunque la mayoría de estudios experimentales con micafungina se han llevado a cabo frente a *Candida* o *Aspergillus*, también se ha evaluado su actividad frente a otros hongos filamentosos menos frecuentes, como *Fusarium* o mucorales, o frente a levaduras, como *Trichosporon* o *Blastoschizomyces* (tabla 3).

Trichosporonosis

El tratamiento con micafungina de la infección diseminada experimental por *Trichosporon asahii* se ha evaluado en un modelo de ratón inmunodeprimido²¹. Los autores compararon la eficacia de las monoterapias con micafungina (5 mg/kg s.c. b.i.d.), anfotericina B (1 mg/kg i.p. q.d.), o fluconazol (20 mg/kg p.o. b.i.d.), y de las combinaciones de micafungina con anfotericina B o con fluconazol, administradas durante 4 días. En el estudio se utilizaron 2 cepas de *T. asahii*. La combinación de micafungina con anfotericina B prolongó de forma significativa la supervivencia de los ratones respecto a las respectivas monoterapias y a los controles no tratados, mientras que la combinación de micafungina con fluconazol sólo mejoró la supervivencia respecto a los controles. Los estudios de recuperación fúngica demostraron que el riñón fue el órgano más afectado. Las 2 combinaciones de micafungina redujeron de forma significativa la concentración del hongo en riñón respecto a las monoterapias y a los controles no tratados. La combinación de micafungina con anfotericina B y la monoterapia con este antifúngico redujeron significativamente la concentración de hongo en el hígado respecto a los controles no tratados. La micafungina y las 2 combinaciones de ésta redujeron de forma significativa la concentración de hongo en el bazo respecto al grupo control. El estudio histológico puso de manifiesto la presencia de infiltrados difusos de conidios e hifas en los tejidos de los animales tratados con monoterapias o no tratados, y la práctica ausencia de infiltrados en los tratados con las combinaciones de antifúngicos. Los resultados obtenidos tienen una especial relevancia, dado que se considera a la micafungina como intrínsecamente inactiva frente a *Trichosporon*⁶.

Blastosquizomicosis

La eficacia de la micafungina en combinación con otros antifúngicos se ha evaluado en el tratamiento de la infección diseminada producida por *Blastoschizomyces capitatus* en un modelo experimental de ratón inmunodeprimido²². Los autores usaron 2 cepas de *B. capitatus*. En el estudio se evaluó la eficacia de los tratamientos con las combinaciones de anfotericina B (1 mg/kg i.p. q.d.) y micafungina (5 mg/kg s.c. b.i.d.), voriconazol (40 mg/kg p.o. q.d.), o flucitosina (60 mg/kg p.o. en agua de bebida), comparada con la de las respectivas monoterapias y con fluconazol (40 mg/kg p.o. b.i.d.). Los tratamientos se administraron durante 6 días y a los animales tratados con voriconazol se les sustituyó el agua de bebida por zumo de pomelo. Para las 2 cepas, el fluconazol prolongó de forma significativa la supervivencia respecto al resto de monoterapias y al grupo control no tratado. La monoterapia con micafungina no fue eficaz, pero para una de las 2 cepas la combinación de micafungina y anfotericina B prolongó significativamente la supervivencia respecto a las monoterapias respectivas y a los controles no tratados. Los estudios de recuperación fúngica pusieron de manifiesto la ineficacia de la monoterapia con micafungina; sin embargo, la combinación de micafungina y anfotericina B redujo de forma significativa la concentración del hongo en hígado, bazo y riñón de los animales infectados con cualquiera de las 2 cepas, respecto a las respectivas monoterapias y a los controles no tratados, pero no respecto al fluconazol. El tratamiento combinado con anfotericina B y micafungina puede constituir una alternativa terapéutica en los casos de blastosquizomicosis causadas por cepas resistentes al fluconazol.

Tabla 3

Micafungina en otras micosis experimentales

Modelo animal	Especie	Tratamiento	Eficacia (S/R)	Referencia
Ratón (ID)	<i>T. asahii</i>	Simple Combinado ^a	No/No Sí/Sí	21
Ratón (ID)	<i>B. capitatus</i>	Simple Combinado ^a	No/No Sí/Sí	22
Ratón (ID)	<i>B. capitatus</i>	Simple Combinado ^b	No/No Sí/Sí	23
Ratón (ID)	<i>F. solani</i>	Simple Combinado ^c	No/No Sí/No	20
Ratón (ID)	<i>R. orizae</i>	Simple Combinado ^d	No/No Sí/Sí	12

ID: infección diseminada; R: recuperación fúngica en tejidos; S: supervivencia.

^aMicafungina + anfotericina B.

^bMicafungina + fluconazol.

^cMicafungina + voriconazol.

^dMicafungina + anfotericina B liposomal.

A partir de los resultados obtenidos en el estudio anteriormente citado, los autores evaluaron la eficacia del tratamiento combinado de micafungina y fluconazol en el mismo modelo experimental de blastosquizomicosis diseminada²³. Los autores usaron 3 cepas de *B. capitatus* y se trató a los animales con fluconazol (20 o 40 mg/kg p.o. b.i.d.), micafungina (5 mg/kg s.c. b.i.d.), o las combinaciones de ambos antifúngicos a las dosis citadas. La duración del tratamiento fue de 6 días. La combinación de micafungina con fluconazol (40 mg/kg/día) prolongó de forma significativa la supervivencia respecto a los controles no tratados. La combinación de micafungina y fluconazol (80 mg/kg/día) dio lugar a una tasa de supervivencia del 100% de los animales infectados con cualquiera de las 3 cepas. Los estudios de recuperación fúngica demostraron que la combinación de micafungina y fluconazol (40 mg/kg/día) daba lugar a una reducción significativa de la concentración del hongo en todos los órganos, respecto al grupo control no tratado, y en riñón y bazo respecto a las respectivas monoterapias, en los animales infectados con cualquiera de las 3 cepas. La combinación de micafungina y fluconazol a dosis altas (80 mg/kg/día) redujo de forma significativa la concentración del hongo en todos los órganos respecto a los controles y a las monoterapias, con excepción del hígado de los animales infectados con una de las cepas. Los resultados demostraron una buena correlación con los estudios realizados in vitro. Los autores señalan la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan relacionar sus resultados con la aplicación clínica de éstos en el tratamiento de la blastosquizomicosis.

Fusariosis

Las infecciones diseminadas causadas por *Fusarium* spp. plantean serios problemas terapéuticos, dada la práctica resistencia de este hongo a todos los tratamientos.

La eficacia del tratamiento experimental con micafungina de la fusariosis diseminada se ha estudiado en el ratón inmunodeprimido²⁰. Los autores utilizaron 2 cepas de *Fusarium solani*. Se trató a los ratones infectados con micafungina (10 mg/kg/día s.c.), anfotericina B (3 mg/kg/día i.p.), voriconazol (60 mg/kg/día p.o.), o las combinaciones de micafungina y anfotericina B, micafungina y voriconazol, o anfotericina B y voriconazol a las dosis establecidas en las monoterapias. La duración del tratamiento fue de 10 días. La combinación de micafungina y voriconazol prolongó de forma significativa la supervivencia de los animales infectados con una de las 2 cepas, respecto a los controles no tratados. Solamente la combinación de anfotericina B y voriconazol redujo la concentración del hongo en riñón y bazo de los animales infectados con una de las cepas. Los autores señalan la dificultad de establecer un modelo experimental de fusariosis para evaluar la eficacia de los tratamientos.

Zigomicosis

A pesar de la resistencia in vitro de los hongos zigomicetos a las equinocandinas, los estudios experimentales in vivo parecen demostrar la eficacia de estos antifúngicos frente a *Rhizopus oryzae*.

Recientemente, se ha evaluado la eficacia de la micafungina combinada con anfotericina B en el tratamiento experimental de la infección diseminada por *R. oryzae* en el ratón diabético¹². Se trató a los animales por vía i.v. durante 4 días con anfotericina B liposomal (5 mg/kg), micafungina (1 o 3 mg/kg), anidulafungina (1 o 10 mg/kg), o con las combinaciones de anfotericina B liposomal y micafungina o anidulafungina. La combinación de micafungina (1 mg/kg) y anfotericina B liposomal produjo efectos sinérgicos, prolongó la supervivencia de los animales y redujo la concentración del hongo en riñón, respecto a las monoterapias. Los resultados fueron semejantes a los obtenidos con anidulafungina a dosis de 10 mg/kg o caspofungina a dosis de 1 mg/kg (datos de una publicación anterior) en combinación con anfotericina B liposomal. El trabajo abre nuevas perspectivas en la investigación del tratamiento de las zigomicosis causadas por *Rhizopus*.

Conclusiones

Se ha estudiado la eficacia, la farmacocinética y la farmacodinamia de la micafungina en modelos experimentales en el ratón y en el conejo. Al igual que sucede con las otras equinocandinas, la anidulafungina y la caspofungina, la micafungina tiene una actividad fungicida frente a *C. albicans* y *C. glabrata*, y da lugar a una reducción de la recuperación fúngica en los tejidos y a una prolongación significativa de la supervivencia tratados, especialmente cuando se administra en combinación con la anfotericina B. Asimismo, la administración tópica ha demostrado ser eficaz en un modelo de queratitis experimental en el conejo. La micafungina ha demostrado tener una actividad fungistática en la aspergilosis pulmonar invasora o en la infección del sistema nervioso central, y ha dado lugar a prolongaciones significativas de la supervivencia, sin conseguir reducciones significativas de la concentración de hongo en los tejidos. Administrada a dosis única de 10 mg/kg, ha demostrado su eficacia en la profilaxis de la aspergilosis invasora en el ratón neutropénico. Al igual que sucede con la candidiasis, los mejores resultados en el tratamiento experimental de la aspergilosis se han obtenido con la administración combinada de micafungina y anfotericina B convencional, o en formulaciones lipídicas. Las combinaciones de micafungina y anfotericina B desoxicolato o en formulación lipídica han resultado eficaces en el tratamiento experimental de la trichosporonosis diseminada en el ratón inmunodeprimido y de infección diseminada por *R. oryzae* en el ratón diabético, y la combinación de micafungina y fluconazol ha demostrado su actividad en la blastosquizomicosis y en la trichosporonosis experimentales diseminadas. El tratamiento combinado con micafungina y voriconazol prolongó la supervivencia de los ratones infectados con una cepa de *F. solani*. La farmacodinamia de la micafungina ha permitido establecer que una dosis semanal resulta igualmente efectiva que el tratamiento diario en la candidiasis experimental diseminada. En un modelo experimental de meningoencefalitis hematogena por *Candida* en el conejo, se ha establecido una farmacocinética plasmática lineal y la penetración de la micafungina en tejido cerebral a partir de dosis de 2 mg/kg, sin que se detecte en líquido cefalorraquídeo. Asimismo, en un modelo de aspergilosis pulmonar invasora en el ratón neutropénico, se ha demostrado la eficacia dependiente de la dosis de la micafungina, con una respuesta a la dosis homogénea y con ausencia del efecto paradójico de aumento de la concentración del hongo en tejido pulmonar en los animales tratados con las dosis más elevadas de antifúngico. Es de resaltar la posible interacción deletérea entre la micafungina a dosis altas y los glucocorticoides, ya descrita anteriormente con la anidulafungina.

Declaraciones de los autores

Los autores no tienen nada que declarar.

Bibliografía

- Andes DR, Diekema DJ, Pfaller MA, Marchillo K, Bohrmueller J. In vivo pharmacodynamic target investigation for micafungin against *Candida albicans* and *C. glabrata* in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3497-3503.
- Clemons KV, Espiritu M, Parmar R, Stevens DA. Comparative efficacies of conventional amphotericin B, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin, and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4867-4875.
- Clemons KV, Parmar R, Martinez M, Stevens DA. Efficacy of Abecet alone, or in combination therapy, against experimental central nervous system aspergillosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:466-469.
- Clemons KV, Sobel RA, Stevens DA. Toxicity of LY303366, an echinocandin antifungal, in mice pretreated with glucocorticoids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:378-381.
- Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of micafungin alone or in combination against experimental pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* 2006;44:69-73.
- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003;362:1142-1151.
- Dennis CG, Greco WR, Brun Y, Youn R, Slocum HK, Bernacki RJ, Lewis R, Wiederhold N, Holland SM, Petratiene R, Walsh TJ, Segal BH. Effect of amphotericin B and micafungin combination on survival, histopathology, and fungal burden in experimental aspergillosis in the p47^{phox-/-} mouse model of chronic granulomatous disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:422-427.
- Graybill JR. The role of murine models in the development of antifungal therapy for systemic mycoses. *Drug Resist Updat.* 2000;3:364-383.
- Gumbo T, Drusano GL, Liu W, Kulawy RW, Fregeau C, Hsu V, Louie A. Once-weekly micafungin therapy is as effective as daily therapy for disseminated candidiasis in mice with persistent neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:968-974.
- Hiraoka T, Kaji Y, Wakabayashi T, Nanbu PN, Okamoto F, Oshika T. Comparison of micafungin and fluconazol for experimental *Candida* keratitis in rabbits. *Cornea.* 2007;26:336-342.
- Hope WW, Mickiene D, Petratis V, Petratiene R, Kelaher 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.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE Jr, Spellberg B. Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1556-1558.
- Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Efficacy of single-dose of liposomal amphotericin B or micafungin prophylaxis in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:4178-4180.
- Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Comparison of the dose-dependent activity and paradoxical effect of caspofungin and micafungin in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1140-1144.
- Mariné M, Serena C, Fernández-Torres B, Pastor FJ, Guarro J. Activities of flucytosine, fluconazole, amphotericin B, and micafungin in a murine model of disseminated infection by *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4757-4759.
- Mariné M, Serena C, Pastor FJ, Guarro J. Combined antifungal therapy in a murine infection by *Candida glabrata*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1295-1298.
- Ninomiya M, Mikamo H, Tanaka K, Watanabe K, Tamaya T. Efficacy of micafungin against deep-seated candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:587-590.
- Nuevos principios activos con dictamen positivo para su autorización. Micafungina sódica. Mycamine. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios 2008. Disponible en: [http://www.agemed.es/actividad/nota Mensual/febrero 2008/ nota_medicamentos.htm](http://www.agemed.es/actividad/nota%20Mensual/febrero%202008/nota_medicamentos.htm)
- Olson JA, Adler-Moore JP, Smith PJ, Proffitt RT. Treatment of *Candida glabrata* infection in immunosuppressed mice by using a combination of liposomal amphotericin B with caspofungin or micafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4895-4902.
- Ruiz-Cendoya M, Mariné M, Guarro J. Combined therapy in treatment of murine infection by *Fusarium solani*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:543-546.
- Serena C, Pastor FJ, Gilgado F, Mayayo E, Guarro J. Efficacy of micafungin in combination with other drugs in a murine model of disseminated trichosporonosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:497-502.
- Serena C, Rodríguez MM, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. Combined therapies in a murine model of blastoschizomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2608-2610.
- Serena C, Rodríguez MM, Mariné M, Pastor FJ, Guarro J. Micafungin combined with fluconazole, an effective therapy for murine blastoschizomycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:877-879.