

Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos

Javier Pemán^a y Benito Almirante^b

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La candidiasis invasiva se ha convertido en un problema de salud pública debido a las altas tasas de morbimortalidad asociadas. Al igual que otras infecciones sistémicas, es esencial realizar un diagnóstico lo más certero y precoz posible. A pesar de su escasa sensibilidad (50%), el hemocultivo sigue siendo la mejor técnica para el diagnóstico de la candidemia. Para aumentar el rendimiento diagnóstico se han comercializado nuevas técnicas independientes del cultivo, entre las que destacan la detección de anticuerpos antimicelio y la de antígeno (1-3)- β -D-glucano. La combinación de 2 técnicas que detecten antígeno, anticuerpos, (1-3)- β -D-glucano o ADN parece ser la mejor alternativa para optimizar el diagnóstico de la candidiasis invasiva. El fluconazol y, en ocasiones, la anfotericina B, continúan siendo los antifúngicos de elección para el tratamiento de las candidiasis. En los últimos años se han introducido nuevos antifúngicos con el objetivo de mejorar el pronóstico de algunas formas clínicas de esta enfermedad. Las equinocandinas y los triazoles de segunda generación tienen una actividad antifúngica superior al fluconazol, y en los ensayos clínicos de candidiasis de diferentes localizaciones han mostrado un excelente perfil de eficacia y seguridad. Las posibles interacciones medicamentosas de alguno de estos compuestos son relevantes. La aportación de los nuevos antifúngicos para la terapéutica de las candidiasis se ha de definir en los próximos años.

Palabras clave: Candidiasis. Anticuerpos antimicelio. (1-3)- β -D-glucano. Equinocandinas. Triazoles.

Advances in the diagnosis and treatment of yeast infections: role of the new antifungal agents

Invasive candidiasis has become a public health problem due to the high associated rates of morbidity and

mortality. As in other systemic infections, accurate and early diagnosis is essential. Despite its limited sensitivity (50%), blood culture continues to be the most effective technique for the diagnosis of candidemia. New culture-independent techniques have been marketed with the aim of improving diagnostic yield. Among these techniques, the most notable are (1-3)- β -D-glucan and anti-germ-tube antibody detection. However, the best option to optimize the diagnosis of invasive candidiasis seems to be the combination of two techniques that detect antigen, antibodies, (1-3)- β -D-glucan or DNA. Fluconazole, and sometimes amphotericin B, remain the antifungal agents of choice for the treatment of candidiasis.

In the last few years, new antifungal agents have been introduced with the aim of improving the prognosis of some clinical presentations of this disease. The echinocandins and second-generation triazoles show greater antifungal activity than fluconazole. Moreover, clinical trials of candidiasis in different localizations have shown that these drugs have excellent efficacy and safety profiles. The potential for drug interactions with some of these antifungal agents is considerable. The contribution of the new antifungal drugs in the treatment of candidiasis should be defined in the near future.

Key words: Candidiasis. Anti germ-tube antibodies. (1-3)- β -D-glucan. Echinocandins. Second-generation triazoles.

Introducción

En los últimos años, la candidiasis invasiva se ha convertido en un problema de salud pública debido a las altas tasas de mortalidad y morbilidad asociadas; sobre todo en enfermos inmunodeprimidos o con graves enfermedades subyacentes¹. Las especies de *Candida* constituyen la cuarta causa (7,6%) de aislamientos en hemocultivo en Estados Unidos, con una mortalidad cruda relacionada del 40%². Esta elevada mortalidad no ha variado significativamente en los últimos 15 años, como muestran los estudios de cohortes retrospectivas³. Además, la candidemia origina una importante carga asistencial y económica para el sistema sanitario, estimándose los costes asociados con un episodio de candidemia de entre 34.000 y 45.000 dólares, prolongando la hospitalización una media de 34 días⁴.

Correspondencia: Dr. J. Pemán.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: peman_jav@gva.es

Al igual que otras infecciones sistémicas, en la candidemia es esencial realizar un diagnóstico lo más certero y temprano posible que permita instaurar un tratamiento antifúngico precoz para limitar al máximo sus consecuencias. Aunque en micología el diagnóstico de laboratorio es más laborioso, los avances conseguidos en los últimos años en este campo permiten ver el futuro con optimismo.

Diagnóstico convencional

Las herramientas tradicionales de diagnóstico microbiológico (observación microscópica, cultivo, aislamiento e identificación) continúan siendo las técnicas de referencia en el diagnóstico micológico.

Observación microscópica

Aunque la mayoría de los hongos se tiñen con las tinciones empleadas en bacteriología, incluidas la tinciones de Gram y naranja de acridina, habitualmente empleadas en los hemocultivos positivos, la observación de estructuras fúngicas se ve facilitada con tinciones especiales, como la metenammina de plata (Gomori-Grocott), el PAS o el blanco de calcoflúor⁵.

Cultivo

El cultivo sigue siendo la técnica recomendable para el diagnóstico de una micosis invasiva, ya que permite la identificación del agente causal y la posibilidad de realizar estudios de sensibilidad antifúngica. Actualmente, el hemocultivo sigue siendo la mejor técnica para el diagnóstico de una candidemia, a pesar de su escasa sensibilidad general (~ 50%). Para la recuperación de levaduras en la sangre se recomienda el uso de los mismos sistemas automatizados de monitorización continua utilizados para bacterias, pero si se sospecha una infección sistémica por un hongo dimórfico, la técnica de lisis-centrifugación (Isolator[®], Oxoid Ltd., Cambridge, Reino Unido) parece ofrecer mayores ventajas. Los sistemas automatizados integran el sistema de detección, el incubador y el mecanismo de agitación en una sola unidad. Los diferentes sistemas automatizados se diferencian en el tipo de metabolito detectado, en el sistema de detección o en el tipo de agitación, pero todos ellos son útiles para el aislamiento de levaduras en los frascos de hemocultivo. Algunos fabricantes han comercializado frascos de hemocultivo especialmente concebidos para la recuperación de patógenos fúngicos de la sangre como el Mycosis-IC/F[®] (Becton Dickinson, Madrid, España) pero, hasta el momento, su utilidad sólo se ha demostrado en los casos de septicemias mixtas por bacterias y hongos. El crecimiento de la mayoría de las especies de levaduras se detecta por los sistemas automatizados en las primeras 72 h de incubación; no obstante, los frascos deben incubarse un mínimo de 7 días y, al término de la incubación, se realiza un examen microscópico con tinción de Gram o naranja de acridina antes de ser descartados como negativos. El procesamiento de los tubos de lisis-centrifugación es más complejo y no está exento de contaminaciones externas, por lo que deben extremarse al máximo todas las medidas indicadas por el fabricante⁶.

Identificación

Cuando el sistema automatizado detecta crecimiento microbiano en un frasco de hemocultivo, debe realizarse un examen microscópico de éste mediante tinción (Gram o naranja de acridina) y, en el caso de observarse células levaduriformes, se subcultivará en los medios apropiados para proceder a su identificación y estudio de sensibilidad. La identificación de las especies más habituales puede hacerse utilizando diferentes metodologías⁷:

– *Medios de cultivo cromógenos.* Permiten la identificación presuntiva de diversas especies en función del color que desarrollan sus colonias en el medio. Los que más especies identifican son: CHROMagar Candida[®] (CHROMagar Company, París, Francia), *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*; Colorex Candida[®] (Biomedics, Madrid), *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, y Candida ID2[®] (BioMérieux, Madrid), *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* y *C. kefyr*.

– *Sistemas enzimáticos.* Hay varios sistemas enzimáticos comercializados para la identificación rápida de *C. albicans* a partir de una colonia aislada mediante la detección de 1 o 2 enzimas (β -galactosaminidasa y L-prolina aminopeptidasa) propias de esta especie: Bactiscard Candida[®] (Remel, Lenexa, EE.UU.); Albicans-Sure[®] (Clinical Standards Labs, Rancho Dominguez, EE.UU.); Albistrip[®] (Lab M. Ltd., Bury, Reino Unido), y MUAG test[®] (Bioline, Milán, Italia). Para la identificación de *C. glabrata* también puede utilizarse un sistema enzimático GLABRATA RTT[®] (Fumouze Diagnostics, Levallois Perret, Francia) que actualmente es la técnica comercializada más rápida para la identificación de *C. Glabrata*⁸. Por su parte, el RapID Yeast Plus System[®] (Remel) es un panel que permite identificar hasta 43 especies de levaduras.

– *Asimilación de nutrientes.* Se fundamenta en la aplicación por separado de diferentes nutrientes, generalmente hidratos de carbono, para apreciar el crecimiento selectivo de una levadura en la cercanía de esos nutrientes. Para ello pueden utilizarse diferentes técnicas que se diferencian en el tipo de lectura y en el número de especies identificables: a) lectura manual: la galería Auxacolor[®] (Bio-Rad, Madrid) permite identificar 26 especies diferentes de levaduras, mientras que el sistema RapID Yeast Plus System[®] (Remel) detecta la asimilación de carbohidratos, ácidos orgánicos o aminoácidos, urea y ácidos grasos, identificando un total de 43 especies de levaduras; b) lectura semiautomática: la galería API 20 C AUX[®] (bioMérieux) permite identificar un total de 34 especies diferentes; la galería ID 32 C[®] (bioMérieux) identifica hasta 63 especies diferentes de organismos levaduriformes y se puede utilizar manualmente o bien de forma automatizada mediante los sistemas ATB Expression o mini API, y c) lectura automática: el sistema Vitek 2[®] (bioMérieux) es un sistema totalmente automático para la detección del metabolismo fúngico que puede identificar en tan sólo 15 h 51 especies diferentes, incluida *C. dubliniensis*; el Rapid Yeast Identification Panel MicroScan[®] (Siemens, Barcelona) es un método automatizado capaz de identificar 40 especies de levaduras y otros microorganismos afines en 4 h.

– *Métodos inmunológicos.* Estos métodos permiten, mediante sencillas técnicas de aglutinación de partículas de látex, la identificación rápida de *C. albicans* (Bichro-latex al-

bicans[®], Fomouze), *C. krusei* (Krusei color[®], Fomouze) o *C. dubliniensis* (Bichro-dubli[®], Fomouze) a partir de colonia.

Detección de anticuerpos, antígenos y moléculas no antigénicas

En este campo es donde se han obtenido los avances más importantes en los últimos años, resaltando las pruebas de detección de anticuerpos contra antígenos fúngicos y las que detectan marcadores fúngicos (antígenos, ADN y otras moléculas no antigénicas)^{9,10}.

Detección de anticuerpos

Durante años, este tipo de diagnóstico micológico ha estado limitado por sus problemas de especificidad y sensibilidad. La detección de anticuerpos contra los mananos de *C. albicans* mediante el ELISA Platelia Candida Ac/Ak/Ab[®] (Bio-Rad) muestra una pobre eficacia diagnóstica (sensibilidad, 50% y especificidad, 94%) ya que se detectan en la mayoría de las personas sin candidiasis. Sin embargo, la detección de anticuerpos contra el micelio de *C. albicans*, con la prueba *Candida albicans* IFA IgG[®] (Vircell, Granada), ha mostrado buenos valores diagnósticos en pacientes críticos con candidiasis invasiva (sensibilidad, 70-89% y especificidad, 91-100%). Además, se ha observado una disminución de los títulos de estos anticuerpos cuando el tratamiento antifúngico es eficaz¹¹. Aunque los pacientes con infección por otras especies suelen tener títulos más bajos de anticuerpos antimicelio que los infectados por *C. albicans*, también se han detectado estos anticuerpos en pacientes con candidemia por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* y *C. krusei*.

Detección de antígenos

Dentro de los marcadores fúngicos de potencial utilidad en el diagnóstico de las candidiasis invasivas se encuentra el (1-3)- β -D-glucano, componente de la pared celular de la mayoría de los hongos, con la excepción de *Cryptococcus* y de los zigomicetos. El método Fungitell[®] (Cape Cod Inc., East Falmout, EE.UU.) permite la detección de (1-3)- β -D-glucano y se ha utilizado con éxito en el diagnóstico de la candidemia, con una sensibilidad del 75-90% y una especificidad del 85-100%¹²⁻¹⁴. Sin embargo, es una técnica muy laboriosa y plantea problemas de puesta a punto, por lo que se utiliza en muy pocos laboratorios clínicos. Esta técnica panfúngica puede detectar infecciones invasivas por *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis jiroveci*, etc., pero todo resultado positivo se ha de confirmar por otras técnicas micológicas para identificar la especie causal. Por su parte, la detección del antígeno manano de *C. albicans* mediante el ELISA Platelia Candida Ag[®] (Bio-Rad) en pacientes con candidiasis invasiva no ha aportado datos satisfactorios (sensibilidad y especificidad del 40-60 y el 90-95%, respectivamente). No obstante, estos valores mejoran si se combina la detección de manano y de anticuerpos antimanano (sensibilidad, 80% y especificidad, 93%)¹⁵.

Detección de ácidos nucleicos

La detección de ADN fúngico por PCR es una aproximación diagnóstica prometedora de gran interés para

las micosis con grandes dificultades diagnósticas por los métodos tradicionales o de detección de antígenos y anticuerpos. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados utilizan técnicas desarrolladas en cada laboratorio (*in house*) que hacen difícil la comparación entre resultados. Actualmente no hay ninguna técnica comercializada o estandarizada mediante estudios multicéntricos, pero su desarrollo en un futuro próximo supondrá un importante avance en el diagnóstico de la candidiasis invasiva^{16,17}.

Combinación de técnicas

Además de la utilidad ya comentada del uso combinado de la detección de antígeno y anticuerpos en pacientes con candidemia¹⁵, la detección conjunta de anticuerpos y componentes no antigénicos también puede dar buenos resultados en estos pacientes. Pazos et al¹⁸ observaron que la detección combinada de anticuerpos antimicelio y (1-3)- β -D-glucano aumentaba la especificidad y el valor predictivo positivo al 100%; además, ambos marcadores se anticiparon al diagnóstico clínico y microbiológico de la candidiasis invasiva y sus títulos disminuyeron en los pacientes que respondieron al tratamiento antifúngico. Por su parte, White et al¹⁹ compararon 3 métodos y sus combinaciones: detección de ADN por PCR, detección de manano con el ELISA Platelia[®] Candida Ag (Bio-Rad) y detección de manano con la técnica de aglutinación de partículas de látex Pastorex[®] Candida (Bio-Rad); la combinación de PCR y ELISA permitió detectar todas las candidiasis probables, por lo que estos autores recomiendan esta estrategia diagnóstica. Por lo tanto, los estudios publicados en los últimos años sobre el diagnóstico de las candidiasis invasivas utilizando técnicas independientes del cultivo, indican la combinación de 2 técnicas que detecten antígeno, anticuerpos, (1-3)- β -D-glucano o ADN para la necesaria optimización de este diagnóstico.

Nuevas terapias antifúngicas

Desde el año 2001 se ha aprobado un número importante de antifúngicos por las entidades reguladoras del uso de medicamentos en humanos. A pesar de sus diferentes indicaciones, hay una dificultad importante para evaluar su eficacia clínica y su seguridad basadas en los resultados de ensayos clínicos comparativos. Los diferentes estudios realizados se han limitado a la comparación entre el nuevo fármaco y una de las opciones terapéuticas disponibles desde hace tiempo, sobre todo con distintas formulaciones de anfotericina B y con fluconazol. Asimismo, la mayoría de ensayos clínicos no son comparables debido a diferentes diseños, poblaciones de pacientes y criterios de inclusión distintos, y definiciones de puntos de evaluación final sin homogeneidad entre ellos. Otra característica importante que hay que tener en cuenta es la ausencia de validación clara de los puntos de corte de sensibilidad de los nuevos antifúngicos en relación con datos clínicos relevantes y la dificultad en la estandarización de los sistemas empleados para obtener estos datos de actividad *in vitro* (en especial para las equinocandinas).

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos comparativos de las equinocandinas^{33,60-62}

Variable	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Dosis (mg)	70	75	200
C _{máx} (µg/ml)	12	7,1	7,5
ABC0-24 h (mg/h/l)	93,5	59,9	104,5
t _{1/2β} (h)	10	13	25,6
Aclaramiento renal (ml/min/kg)	0,15	0,185	0,26
Vd (l/kg)	9,5	14	33,4
Unión proteínas plasmáticas (%)	96-97	99,8	84
Metabolismo	Hepático	Hepático	Degradación
Penetración LCR (% del plasma)	Baja	Baja	< 0,1
Ajuste dosis insuficiencia renal	No	No	No
Ajuste dosis insuficiencia hepática	Sí o evitar	No	No

ABC: área bajo la curva; C_{máx}: concentración plasmática máxima; LCR: líquido cefalorraquídeo; t_{1/2β}: vida media de eliminación; Vd: volumen de distribución.

Equinocandinas

Las equinocandinas son una nueva clase de lipopéptidos con un mecanismo de acción único entre los antifúngicos, ya que inhiben la síntesis del 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica, sin afectar a las células de los mamíferos. Actualmente, hay 3 compuestos comercializados denominados caspofungina, micafungina y anidulafungina. Estos fármacos muestran una potente actividad fungicida, dependiente de la concentración, frente a especies del género *Candida*, y un espectro de actividad que abarca a la casi totalidad de las especies con capacidad patógena para el hombre. Todos los compuestos se han de utilizar de forma exclusiva por vía parenteral en dosis única diaria, aunque presentan un buen perfil farmacocinético, excelente tolerancia y escasas interacciones medicamentosas²⁰⁻²².

Farmacocinética y farmacodinamia

Las equinocandinas exhiben una farmacocinética de tipo lineal, una fuerte unión a las proteínas plasmáticas y no son dializables. Las concentraciones en la orina y en el líquido cefalorraquídeo son relativamente bajas. La caspofungina y la micafungina se degradan en el hígado y sus metabolitos, generalmente inactivos, se excretan lentamente por la vía biliar durante varios días²³. La anidulafungina se elimina de forma casi exclusiva por degradación química lenta en la sangre y en los tejidos; asimismo, alcanza unas concentraciones séricas máximas inferiores, una menor unión a las proteínas plasmáticas y una vida media de eliminación superior a las otras equinocandinas^{24,25}. Ninguna de las equinocandinas sirve como sustrato, inductor o inhibidor, del citocromo P450 o del sistema de transporte P-glucoproteína²³. El perfil farmacocinético de las diferentes equinocandinas se especifica en la tabla 1.

Las equinocandinas no requieren ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal²⁰⁻²². Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7-9) se recomienda una reducción del 50% de la dosis de caspofungina, mientras que su uso no es recomendable en casos de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh > 9). La micafungina y la anidulafungina pueden utilizarse a las dosis habituales en pacientes con cualquier grado de función hepática^{21,22}.

La caspofungina, administrada a dosis de 50 mg/m²/día en niños y adolescentes con neutropenia, ha demostrado tener un perfil farmacocinético similar al observado en

adultos con la dosis de 50 mg/día²⁶. En la población neonatal, la dosis aconsejada de la caspofungina es de 2 mg/kg/día o 25 mg/m²/día²⁷. En niños neutropénicos se ha comprobado la necesidad de administrar una dosis de micafungina 1,5 veces superior a la de los adultos²⁸. Las concentraciones de anidulafungina en población pediátrica con neutropenia que recibió 0,75 o 1 mg/kg/día fueron similares a las observadas en pacientes adultos tratados con 50 o 100 mg, respectivamente²⁹.

En el modelo murino de candidiasis sistémica se ha demostrado que el parámetro farmacodinámico que mejor predice la eficacia de las equinocandinas sería el cociente entre el área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima inhibitoria (CMI). La actividad de estos fármacos se mantiene posteriormente a la caída de la concentración sérica por debajo de la CMI gracias a su actividad a nivel tisular^{30,31}. Por lo tanto, las características farmacodinámicas más relevantes de las equinocandinas son su actividad dependiente de la concentración y su prolongado efecto postantifúngico frente a especies de *Candida*.

Interacciones medicamentosas con las equinocandinas

Las equinocandinas tienen un bajo grado de interacciones medicamentosas, dado que son un sustrato poco importante para la familia del sistema enzimático del citocromo P450. Asimismo, debido a su escasa eliminación por el riñón, las interacciones que pudieran haber por mecanismos competitivos de aclaramiento renal son muy infrecuentes. La ausencia de metabolismo hepático de la anidulafungina hace que carezca de interacciones con otros fármacos.

La caspofungina puede reducir los valores plasmáticos de tacrolimus, que se han de monitorizar y corregir. La ciclosporina aumenta un 35% el ABC de la caspofungina, y la rifampicina reduce sus concentraciones plasmáticas mínimas un 30%, por lo que el uso simultáneo con este antibiótico obliga a aumentar la dosis de caspofungina a 75 mg/día. El aclaramiento de la caspofungina se aumenta cuando se administra con efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona y carbamazepina, por lo que se ha de valorar aumentar la dosis a 70 mg/día^{20,32}.

La micafungina aumenta un 21% el ABC del sirolimus, por lo que precisa ajuste de dosis y monitorización de la posible toxicidad causada por dicho fármaco. Asimismo, este antifúngico es un inhibidor moderado del metabolismo de la ciclosporina^{20,33}.

TABLA 2. Estudios clínicos comparativos publicados acerca de la eficacia y la seguridad de los nuevos antifúngicos en candidiasis orofaríngea

Antifúngico	Número de pacientes	Dosis diaria (mg)	Tratamiento (días)	Antifúngico comparador	Eficacia terapéutica
Caspofungina	128	50-70	14	Anfotericina B deoxicolato	74-89% frente a 63%
	140	35-50-70	7-14	Anfotericina B deoxicolato	74-91% frente a 63%
	177	50	7-21	Fluconazol	85 frente a 86%
Micafungina	245	50-100-150	14-21	Fluconazol	69-77-90% frente a 87%
	523	150	14	Fluconazol	88 frente a 88%
Anidulafungina	601	50	14-21	Fluconazol	97 frente a 99%
Voriconazol	391	200	14-42	Fluconazol	98 frente a 95%
Posaconazol	329	100	14	Fluconazol	92 frente a 93%

Uso clínico de las equinocandinas

– *Candidiasis orofaríngea y esofágica.* La afectación de la cavidad oral y del tracto digestivo superior sigue siendo una localización frecuente de la infección por *Candida* en los pacientes inmunodeprimidos. La eficacia y la seguridad de las equinocandinas han sido evaluadas en diferentes ensayos clínicos controlados (tabla 2), y todas las preparaciones están aprobadas en esta indicación terapéutica.

La eficacia clínica de las equinocandinas para el tratamiento de la candidiasis esofágica (CE) supera el 80% en la mayoría de ensayos clínicos y es comparable a la obtenida con sus comparadores, anfotericina B y fluconazol. Sin embargo, es necesario señalar que las tasas de recaídas de la infección fueron superiores en la totalidad de los estudios en los pacientes tratados con equinocandinas. En uno de ellos, utilizando anidulafungina a dosis de 50 mg/día frente a fluconazol a dosis estándar³⁴, esta diferencia a las 2 semanas de finalizar el tratamiento fue estadísticamente significativa (el 53 frente al 19%; $p < 0,001$). Las posibles explicaciones de este fenómeno podrían ser la utilización de dosis bajas de alguno de los preparados (anidulafungina), la existencia de problemas potenciales con la penetración en las células mucosas observados en el modelo animal³⁵ y el posible papel de factores del huésped, como serían la utilización de tratamiento antirretroviral de gran actividad (la mayoría de los pacientes incluidos en los

ensayos clínicos eran portadores de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 [VIH-1]). Se ha especulado con la posible digestión de las equinocandinas por parte de las enzimas salivares, circunstancia que podría explicar, al menos en parte, la tasa elevada de recaídas en la CE tratada con estos fármacos³⁶.

Tanto la caspofungina como la anidulafungina han mostrado su eficacia en estudios abiertos, con escaso número de casos incluidos, de pacientes con CE refractaria a los azoles. A pesar de que la eficacia inicial en estas situaciones es muy elevada, la tasa de recaídas alcanza el 50% durante el seguimiento^{37,38}. Basado en la bibliografía existente, no hay una clara distinción entre las equinocandinas para el tratamiento de la CE, ya que los 3 antifúngicos disponibles han demostrado una eficacia no inferior al tratamiento estándar con fluconazol y una tasa significativa de recaídas o reinfecciones. Considerando esta tasa elevada de recaídas, el hecho de que las equinocandinas sólo pueden administrarse por vía intravenosa y su coste superior al fluconazol, el papel de estos antifúngicos en la terapia de la candidiasis orofaríngea y esofágica debería limitarse a los pacientes con enfermedad refractaria o con problemas de intolerancia con otros fármacos por parte del fluconazol.

– *Candidiasis invasiva y candidemia.* La candidiasis invasiva constituye un espectro de procesos clínicos que pueden afectar a la mayor parte de órganos y tejidos. La can-

TABLA 3. Estudios clínicos comparativos publicados acerca de la eficacia y la seguridad de los nuevos antifúngicos en candidiasis invasiva

Antifúngico	Número de pacientes	Dosis diaria (mg)	Tratamiento (días)	Antifúngico comparador	Eficacia terapéutica
Caspofungina	224	50	> 14	Anfotericina B deoxicolato	73 frente a 62%
Micafungina	392	100	14-28	Anfotericina B liposomal	90 frente a 90%
	578	100-150	14-28	Caspofungina	76-74% frente a 74%
Anidulafungina	24	100	≥ 10*	Fluconazol	76 frente a 60%
Voriconazol	370	200	> 14-56	Anfotericina B/fluconazol	66 frente a 71%

*Seguidos de fluconazol oral, a criterio de los investigadores, hasta completar el tratamiento.

y esofágica

Efectos adversos	Referencia
Superiores en comparador (p = 0,01)	63
Superiores en comparador (p < 0,001)	
Sin diferencias	64 65
Sin diferencias	66
Sin diferencias	67
Sin diferencias	34
Superiores en voriconazol (30 frente a 14%)	52
Sin diferencias	54

didemia es la forma de la enfermedad que se diagnostica más a menudo, aunque muchos autores únicamente la consideran como la punta del iceberg de la candidiasis invasiva³⁹. Sin embargo, dada la objetividad del diagnóstico de la candidemia, la práctica totalidad de estudios acerca de la eficacia de los antifúngicos en la candidiasis invasiva incluyen, casi exclusivamente, a pacientes afectados de candidemia, que pueden ser una población muy heterogénea, y la extrapolación de los resultados a todas las posibles localizaciones de la infección candidiásica es muy difícil.

En el momento actual, todas las equinocandinas disponibles se han evaluado en ensayos clínicos de eficacia y seguridad para el tratamiento de las candidiasis invasivas⁴⁰⁻⁴², aunque únicamente la caspofungina y la anidulafungina están aprobadas por las agencias reguladoras para esta indicación clínica. Estas últimas están aprobadas, además, para el tratamiento de la peritonitis y de los abscesos intraabdominales causados por especies de *Candida*.

La eficacia clínica de las equinocandinas para el tratamiento de la candidiasis invasiva, evaluada en diferentes ensayos clínicos controlados (tabla 3), es superior a sus comparadores, a pesar de que el diseño de los estudios no era adecuado para evaluar esta diferencia. La eficacia clínica de la micafungina se ha comparado con la de la caspofungina en un ensayo clínico controlado en el que no se

y candidemia

Efectos adversos	Referencia
Superiores en comparador (p = 0,003)	40
Superiores en comparador (p = 0,082)	41
Sin diferencias	42
Sin diferencias	68
Superiores en comparador (p = 0,048)	53

ha podido demostrar diferencias significativas entre ambos fármacos. Las recomendaciones actuales de la Infectious Diseases Society of America⁴³ consideran a las equinocandinas como un tratamiento de primera elección en la candidiasis invasiva de pacientes no neutropénicos en los que no se conoce la especie de *Candida* causante y con una situación clínica grave. La toma previa de azoles, para profilaxis o tratamiento, la existencia de intolerancia a la anfotericina B o a la alergia a los azoles y la posibilidad o demostración de infección por *C. glabrata* o *C. krusei* serían también indicaciones para el uso de una equinocandina para el tratamiento inicial de la candidiasis. La elección de una de las equinocandinas ha de basarse en factores relacionados con las posibles interacciones medicamentosas y con el coste final de cada una de éstas. Una estrategia basada en una terapéutica inicial con una equinocandina, seguida de una transición a un azol por vía oral (si la especie causante es sensible) podría ser adecuada en muchos pacientes con candidemia u otras formas de candidiasis invasiva.

La caspofungina y la anidulafungina han demostrado su eficacia para el tratamiento de candidiasis invasivas refractarias a otros antifúngicos^{44,45}. La micafungina se utilizó en estos pacientes, en ocasiones, combinada con otros antifúngicos. La eficacia de estas equinocandinas para el tratamiento de la candidiasis invasiva refractaria supera el 70%, tanto en población adulta como pediátrica. Aunque se incluyeron algunos pacientes neutropénicos, la eficacia en este tipo de enfermos no fue diferente de la observada en los no neutropénicos.

Triazoles de segunda generación

Los triazoles de segunda generación, como el voriconazol y el posaconazol, bloquean la síntesis del ergosterol mediante la inhibición del lanosterol 14 α -demetilasa dependiente del sistema enzimático del citocromo P450, ocasionando una destrucción de la membrana celular fúngica y una acumulación de precursores tóxicos del esterol. Ambos fármacos tienen una excelente actividad in vitro frente a numerosas especies de *Candida*, incluyendo algunas cepas resistentes al fluconazol.

Farmacocinética

El voriconazol, disponible en formulaciones oral e intravenosa, tiene una farmacocinética no lineal y se absorbe de forma rápida y completa. La absorción sistémica del voriconazol oral se reduce alrededor del 22% con el ayuno, aunque no está afectada por la toma concomitante de fármacos que aumenten la acidez gástrica. Este fármaco se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente el 58% y se distribuye de forma extensa a los tejidos. Posee un importante metabolismo hepático a través de diferentes enzimas del citocromo P450^{46,47}. El voriconazol está aprobado en la Unión Europea para su uso pediátrico en niños de edad igual o superior a los 2 años. En esta población se utiliza una dosis superior a la de los adultos⁴⁸. No precisa de ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, aunque se recomienda no utilizar la formulación intravenosa en casos de aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min. La dosis de voriconazol se ha de ajustar en casos de insuficiencia hepática grave^{46,47}.

El posaconazol solamente está disponible en una formulación oral en solución, y muestra una farmacocinética

ca proporcional a la dosis, hasta alcanzar una dosis de 800 mg/día. La absorción se incrementa por la administración simultánea de alimentos y la biodisponibilidad está significativamente aumentada cuando se administra en dosis diarias fraccionadas. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 95%. El posaconazol se metaboliza de forma primaria por la vía de la glucuronidación y puede ser sustrato para la P-glucoproteína. No precisa de ajustes de dosis en casos de insuficiencia hepática o renal^{49,50}. En un estudio abierto con posaconazol, a dosis de 800 mg/día, se comprobó que los valores plasmáticos del fármaco fueron similares en la población de entre 8 y 17 años y en los mayores de 17 años⁵¹.

Interacciones medicamentosas

Los triazoles de segunda generación tienen un amplio número de interacciones medicamentosas. El voriconazol no puede usarse simultáneamente con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de actividad prolongada, ritonavir a dosis elevadas, efavirenz, rifabutina o alcaloides de la ergotamina. La administración de fenitoína, inhibidores de las proteasas o fármacos antirretrovirales no análogos de la transcriptasa inversa puede hacer necesario el ajuste de las dosis del voriconazol. La dosis de numerosos fármacos (ciclosporina, tacrolimus, fenitoína, omeprazol, metadona, anticonceptivos orales, warfarina, inhibidores de las proteasas y no análogos de la transcriptasa inversa frente al VIH-1, benzodiazepinas, estatinas, bloqueadores de los canales del calcio, sulfonilureas y alcaloides de la vinca) necesitan de ajustes si se administran de manera concomitante con voriconazol.

El posaconazol no puede usarse en pacientes que reciban alcaloides de la ergotamina, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina. Se debería evitar el uso concomitante con cimetidina, rifabutina o fenitoína. Puede aumentar los valores plasmáticos de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, midazolam, alcaloides de la vinca, estatinas y bloqueadores de los canales del calcio.

Uso clínico de los triazoles de segunda generación

El voriconazol se encuentra aprobado por las autoridades reguladoras para el tratamiento de la CE, de la candidemia en pacientes sin neutropenia y de la candidemia diseminada. La eficacia clínica de este antifúngico se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos controlados (tablas 2 y 3). La eficacia clínica del voriconazol fue similar a la del fluconazol para el tratamiento de la CE⁵². Asimismo, una pauta de voriconazol intravenoso seguida del mismo fármaco por vía oral fue igual de eficaz que la anfotericina B seguida de fluconazol oral para el tratamiento de la candidiasis invasiva de pacientes sin neutropenia⁵³.

El posaconazol ha sido aprobado en el año 2006 para el tratamiento de las candidiasis orofaríngeas y para la prevención de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) en los pacientes de riesgo elevado. Su eficacia clínica es similar a la del fluconazol para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea en pacientes con infección por el VIH-1⁵⁴. La eficacia de este fármaco para la prevención de las IFI se ha evaluado en 2 ensayos clínicos controlados. En uno de ellos⁵⁵, en el que se incluyeron 600 pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, el posaconazol fue tan eficaz como el fluconazol para la prevención de las IFI

(el 5,3 frente al 9%) y superior para la prevención de la aspergilosis invasiva (el 2,3 frente al 7%; $p = 0,006$). En el segundo estudio⁵⁶, con 602 pacientes neutropénicos por quimioterapia, la eficacia del posaconazol para la prevención de las IFI fue claramente superior a la del fluconazol o el itraconazol (el 2 frente al 8%; $p < 0,001$).

Los triazoles de segunda generación, por sus numerosas interacciones medicamentosas y por su eficacia similar a la de los tratamientos estándar, no se pueden considerar como antifúngicos de primera opción para el tratamiento de las candidiasis orofaríngeas, esofágicas o diseminadas. La indicación más relevante de estos fármacos sería la prevención de las IFI en pacientes de riesgo elevado, como serían los afectos de neutropenia profunda y prolongada y los que presentan enfermedad del injerto contra el huésped.

Nuevos fármacos en desarrollo

A pesar del progreso de los últimos años en la aparición de fármacos para el tratamiento de las IFI, la mortalidad sigue siendo muy elevada en las infecciones diseminadas o en las que afectan a ciertos órganos, como el endocardio o el sistema nervioso central. Esta circunstancia justifica el desarrollo de nuevos fármacos que puedan contribuir a mejorar el pronóstico de estas infecciones. Dentro de ellos, el fármaco que se encuentra en fase más avanzada de estudio es el mycograb. Este compuesto es un anticuerpo específico frente al hsp90, una chaperona molecular de una amplia variedad de proteínas celulares. Hsp90 es inmunodominante y se ha identificado en numerosas especies de levaduras y hongos, entre ellos *Candida* y *Aspergillus fumigatus*⁵⁷.

La eficacia del mycograb se ha evaluado en un estudio controlado con 139 pacientes con candidiasis invasiva⁵⁸. En este estudio se administraban diferentes formulaciones lipídicas de anfotericina B, asociadas o no, de forma aleatorizada, a mycograb a dosis de 1 mg/kg cada 12 h durante 5 días. La diferencia en eficacia clínica de la combinación en el punto inicial de evaluación (a los 10 días de tratamiento) fue estadísticamente significativa para el tratamiento combinado (el 84 frente al 48%; $p < 0,001$). La mortalidad atribuida a *Candida* al mes de tratamiento fue inferior en los pacientes tratados con anfotericina B y mycograb (el 4 frente al 18%). Aunque estos resultados son prometedores, la metodología del ensayo clínico ha sido cuestionada⁵⁹ y, por lo tanto, serán necesarios nuevos estudios que permitan evaluar la importancia de esta nueva estrategia terapéutica para las candidiasis diseminadas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133-63.
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:239-44.

3. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande BJ, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172-7.
4. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis*. 1998;27:781-8.
5. Llovo J, Ponton J. Diagnóstico microscópico de las micosis. En: Pemán J, Martín-Mazuélos E, Rubio Calvo MC, editores. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2007. p. 14a.1-14a.15.
6. Pemán J, Ramos P, Iglesias I. Procesamiento de las muestras de sangre, líquidos estériles y tejidos. En: Pemán J, Martín-Mazuélos E, Rubio Calvo MC, editores. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2007. p. 6.1-6.8.
7. Linares MJ, Solís F. Identificación de levaduras. En: Pemán J, Martín-Mazuélos E, Rubio Calvo MC, editores. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2007. p. 11.20.
8. Pemán J, Aparisi N, García-Esteban C, Gobernado M. Rapid identification of *Candida glabrata* using a new commercial kit. *Rev Iberoam Micol*. 2004;21:82-4.
9. Ponton J, García ME, López-Medrano R. Diagnóstico serológico de las micosis. En: Pemán J, Martín-Mazuélos E, Rubio Calvo MC, editores. Guía práctica de identificación y diagnóstico en micología clínica. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2007. p. 14b.1-14b.14.
10. Ponton J. Microbiological non-culture methods for the diagnosis of invasive candidiasis: usefulness of surrogate markers. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:20-5.
11. Moragues MD, Ortiz N, Iruretagoyena JR, García-Ruiz JC, Amutio E, Rojas A, et al. Evaluation of a new commercial test (*Candida albicans* IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:83-8.
12. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;39:199-205.
13. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vázquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 \rightarrow 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41:654-9.
14. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5957-62.
15. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, Camus D, Odds F, Tabouret M, et al. Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:164-71.
16. Bretagne S, Costa JM. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis and disseminated candidosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;45:361-8.
17. Colom MF, Jover A, Ferrer C. Molecular biology in the diagnosis of deep-seated candidiasis in the critically ill non-neutropenic patient. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:26-8.
18. Pazos C, Moragues MD, Quindos G, Ponton J, del Palacio A. Diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan and anti-*Candida albicans* germ tube antibodies for the diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis in neutropenic adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:209-15.
19. White PL, Archer AE, Barnes RA. Comparison of non-culture-based methods for detection of systemic fungal infections, with an emphasis on invasive *Candida* infections. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2181-7.
20. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1479-92.
21. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006;78:161-77.
22. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:71-97.
23. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*. 2003;362:1142-51.
24. Raasch RH. Anidulafungin: review of a new echinocandin antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:499-508.
25. Vázquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis*. 2006;43:215-22.
26. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4536-45.
27. Odio CM, Pinto LE, Alfaro B, Vasquez S, Castro CE, et al. Pharmacokinetics (PK) of caspofungin (CAS) in six premature neonates (PNN) with invasive candidiasis (IC) at a neonatal intensive care unit (NNICU). 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstract LB-16). Washington DC; 2005.
28. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3317-24.
29. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, González CE, Roden MM, Kilari R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:632-8.
30. Louie A, Deziel M, Liu W, Drusano MF, Gumbo T, Drusano GL. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of systemic candidiasis: importance of persistence of caspofungin in tissues to understanding drug activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5058-68.
31. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:679-97.
32. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4306-14.
33. Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keirns J, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:1018-24.
34. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:770-5.
35. Petraitis V, Petraitiene R, Legit RJ. Combination antifungal therapy with FK463 plus amphotericin B in treatment of experimental pulmonary aspergillosis. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstract 2003). San Francisco; 1999.
36. Kelley K, Chapman C, Cleary J. Digestion of Echinocandins. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstract M-366). San Francisco; 2006.
37. Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:183-7.
38. Vázquez JA, Schranz J, Krause D, Goldstein BP, Reboli A, Hernández JL, et al. Efficacy of anidulafungin in patients with azole-refractory mucosal candidiasis (ARMC). 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstract M-1038). Washington; 2004.
39. Fridkin SK. Candidemia is costly—plain and simple. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1240-1.
40. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9.
41. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadhara D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-27.
42. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883-93.
43. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:485-506.
44. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:878-81.
45. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vázquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:654-61.
46. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs*. 2007;67:269-98.
47. Kofla G, Ruhnke M. Voriconazole: review of a broad spectrum triazole antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1215-29.
48. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Sáez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2166-72.
49. Groll AH, Walsh TJ. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:467-87.
50. Keating GM. Posaconazole. *Drugs*. 2005;65:1553-67.
51. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:812-8.
52. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebentoa K, Dupont B, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1447-54.

53. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
54. Vázquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1179-86.
55. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356:335-47.
56. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-59.
57. Burnie JP, Carter TL, Hodgetts SJ, Matthews RC. Fungal heat-shock proteins in human disease. *FEMS Microbiol Rev*. 2006;30:53-88.
58. Pacht J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der HB, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1404-13.
59. Herbrecht R, Fohrer C, Nivoix Y. Mycograb for the treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1083-4.
60. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:739-45.
61. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chao N, Keirns J, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1331-6.
62. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:590-8.
63. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1529-35.
64. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:451-7.
65. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med*. 2002;113:294-9.
66. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della NM, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39:842-9.
67. de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, Filho F, Suleiman JM, Ticona E, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:899-907.
68. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-82.