

# Farmacocinética y farmacodinamia. Interacciones y efectos secundarios. Comparación con otras equinocandinas

José Ramón Azanza<sup>a</sup> y Miguel Montejo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

<sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Baracaldo. Vizcaya. España.

El grupo farmacológico de las equinocandinas estará enriquecido por la próxima incorporación de nuevos miembros. El primero en comercializarse será anidulafungina, fármaco que presenta algunas características farmacocinéticas que lo distinguen con claridad del único de los representantes de esta familia de antifúngicos que existía hasta el momento: caspofungina. Concretamente, este nuevo fármaco presenta un volumen de distribución mayor, una semivida de eliminación más elevada y, además, un sistema de eliminación, degradación espontánea, que evita su implicación en interacciones con otros fármacos y hace posible su uso sin ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Éstas son las mayores diferencias farmacológicas con caspofungina, ya que este último requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y en los tratados con inductores de la actividad de las isoenzimas del CYP450 y en los pacientes obesos. Además, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de los pacientes que precisan tratamiento con caspofungina y reciben al mismo tiempo ciclosporina A o tacrolimus. De acuerdo con la experiencia clínica acumulada puede afirmarse que hay pocas diferencias en el perfil de tolerabilidad entre ambos fármacos que, en cualquier caso, resulta excelente.

**Palabras clave:** Equinocandinas. Farmacocinética. Farmacodinamia. Interacciones.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics: interactions and adverse effects. Comparison with other echinocandins

**New drugs will soon be incorporated into the echinocandin class of antifungals. The first to be released on to the market will be anidulafungin. The pharmacokinetic**

characteristics of this drug clearly distinguish it from the only representative of this family of antifungal agents available to date: caspofungin. Specifically, this new drug has a greater volume of distribution, a higher elimination half-life and, moreover, an elimination system - spontaneous degradation -, thus avoiding interactions with other drugs and allowing its use without dosage adjustments in patients with renal or liver impairment. These are the main pharmacological differences between anidulafungin and caspofungin, since the latter requires dosage adjustments in patients with hepatic insufficiency, in patients under treatment with inducers of cytochrome P450 activity and in obese patients. Moreover, plasma concentration monitoring is recommended in patients requiring caspofungin who are also under treatment with cyclosporin A or tacrolimus. Clinical experience suggests that there are few differences in the tolerability profiles of the two drugs, both of which are excellent.

**Key words:** Equinocandins. Pharmacokinetic. Pharmacodynamic. Drug interactions.

## Introducción

Revisar las características farmacocinéticas y las interacciones de cualquier grupo farmacológico resulta siempre de interés porque permite extraer conclusiones de gran relevancia en el uso práctico de los fármacos. En el caso de los antifúngicos utilizados en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas, indicación de las equinocandinas, caspofungina y anidulafungina, tiene, si cabe, mayor relevancia puesto que se trata de fármacos de una familia todavía muy joven y de los que aún se desconoce aspectos de notable interés. Debe considerarse que entre las características generales de los pacientes con infecciones que precisan el uso de alguno de estos fármacos figuran: situaciones de gravedad que implican muchas enfermedades asociadas y múltiples tratamientos farmacológicos que exigirán considerar los aspectos descritos en este capítulo.

## Farmacocinética

Todos los componentes de la familia de las equinocandinas presentan un tamaño molecular muy elevado (peso mo-

Correspondencia:

Dr. José Ramón Azanza Perea  
Servicio de Farmacología Clínica.  
Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII s/n.  
31008 Pamplona. España.  
Correo electrónico: jrazan@unav.es

lecular: anidulafungina, 1.140,3; caspofungina, 1.213,42), circunstancia que condiciona en gran medida su perfil farmacocinético, del que se describen los parámetros de mayor interés en la tabla 1. Por ejemplo, este tamaño dificulta la absorción tras la administración por vía oral, por ello el único modo de alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces consiste en proceder a la administración por vía intravenosa.

La distribución de estos fármacos es singular ya que, aunque es moderadamente extensa, se produce con cierta lentitud que, unido a la lentitud de eliminación, condiciona que la distribución inicialmente justifique la reducción paulatina de las concentraciones plasmáticas que se produce a lo largo de varias horas tras la administración. De hecho, todas las equinocandinas se ajustan a un modelo tricompartmental.

Hay algunas diferencias en la magnitud de la distribución. La administración de 50 mg de caspofungina genera una concentración plasmática máxima de 9-12 mg/l, y ello permite señalar que el volumen de distribución de este fármaco se sitúa en 5-10 l. Este valor es inferior al calculado para anidulafungina, ya que este fármaco alcanza concentraciones plasmáticas muy parecidas (7-8 mg/l) a las de caspofungina, pero conseguidas tras la administración de dosis superiores (100 mg, intravenosa). Por ello anidulafungina presenta un volumen de distribución claramente mayor (33 l), es decir, aproximadamente 0,5 l/kg. Estas diferencias implican que anidulafungina pueda alcanzar concentraciones mayores en el compartimento profundo de los tejidos.

Se ha descrito, en un modelo experimental, que anidulafungina puede alcanzar concentraciones elevadas en el riñón y el hígado y que en el líquido cefalorraquídeo pueden encontrarse dentro del rango de las eficaces<sup>1</sup>. También se ha observado que la concentración en tejido renal se mantiene por encima de la eficaz durante un período muy prolongado (> 96 h)<sup>2</sup>.

No se dispone de información sobre la capacidad de difusión de estos fármacos en el ser humano, aunque se ha comunicado algún caso de mala respuesta relacionada con problemas de difusión a tejidos con dificultades de acceso<sup>3</sup>.

La lentitud de la distribución justifica que se haya previsto para ambos fármacos la administración de una dosis de carga que permita alcanzar el estado de equilibrio cuanto antes: 70 mg en el caso de caspofungina y 200 mg

en el de anidulafungina, en ambos casos por vía intravenosa<sup>4</sup>.

El elevado tamaño de la molécula y las dificultades de solubilidad en los medios acuosos justifican que ambos fármacos circulen en plasma unidos a proteínas en proporción muy elevada, mayor del 95%<sup>5,6</sup>.

Ambos fármacos presentan un aclaramiento plasmático total muy parecido (0,15 ml/min/kg)<sup>7</sup> y se eliminan del organismo una vez que se transforman en metabolitos inactivos<sup>8</sup>.

Anidulafungina sufre un proceso de apertura espontánea del anillo. No hay participación enzimática del sistema ligado al CYP450 ni de ningún otro tipo de enzimas en la eliminación de este fármaco<sup>4,9</sup>.

Caspofungina es eliminada lentamente del organismo en parte por apertura del anillo y producción de derivados inactivos. Se ha descrito que este fármaco sufre un proceso de captación por el hepatocito<sup>10</sup>, sufriendo también metabolismo a través de N-acetilación, con la producción de dos metabolitos inactivos, M1 y M2<sup>8</sup>. Aunque no se ha descrito la participación de isoenzimas del citocromo P450, las interacciones con los fármacos inductores de algunas de estas isoenzimas hacen sospechar que de algún modo este sistema enzimático participa en la eliminación de caspofungina.

Caspofungina presenta una semivida de eliminación de 9-11 h, mientras que la de anidulafungina es de 28-45 h. Estos valores justifican que ambos fármacos puedan administrarse en dosis única diaria. Por otro lado, la mayor semivida de anidulafungina explica que su área bajo la curva (ABC) resulte ligeramente mayor.

## Farmacocinética en situaciones especiales

### Insuficiencia renal

Tal y como cabría deducir por el sistema de eliminación de estos fármacos, los parámetros farmacocinéticos de caspofungina y los de anidulafungina no sufren ninguna modificación en pacientes con insuficiencia renal, con independencia de su gravedad o de la necesidad de hemodiálisis o hemodiafiltración<sup>11</sup>. Se trata de fármacos que circulan en plasma fijados a proteínas en proporción elevada, que además tienen un peso molecular muy alto y, por encima de todo, tienen una distribución tisular lenta pero importante. Éstas son precisamente las tres características que complican la posibilidad de que un fármaco sea eliminado por técnicas de diálisis. A efectos prácticos, puede asegurarse que no es preciso ajustar la dosis en ninguno de los dos fármacos en pacientes con insuficiencia renal ni en los que precisan técnica de depuración externa.

### Insuficiencia hepática

Se ha estudiado el efecto de las alteraciones de la función hepática con diversos tipos de gravedad, valoradas mediante la clasificación de Child-Pugh. En el caso de caspofungina, se ha observado un aumento del ABC del 7% en los pacientes con insuficiencia hepática ligera (Child-Pugh, 5-6), mientras que el aumento es del 21% en los pacientes con insuficiencia hepática de gravedad moderada (Child-Pugh, 7-9); en cuanto a la información disponible de los pacientes con insuficiencia hepática más grave, ésta es controvertida. Por este motivo, se recomienda ajustar la

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de la equinocandinas (300 mg vía oral)<sup>44</sup>

	Anidulafungina <sup>4</sup>	Caspofungina <sup>7</sup>
Dosis (mg)	70	100
Concentración máxima (mg/l)	12	7-8
Volumen de distribución (l)	9-10	33
Fijación a proteínas (%)	94	99
Aclaramiento plasmático total (ml/min/kg)	0,15	0,16
Efectos adversos (%)	< 5	< 5
Tiempo de aclaramiento (h)	10	25-40
Área bajo la curva (mg × h/l)	93-100	100-110

dosis de caspofungina en pacientes con insuficiencia hepática moderada, reduciendo la dosis de mantenimiento a 35 mg (debe mantenerse sin modificación la dosis de carga), administrados una vez al día; mientras que debe evitarse el uso del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática más grave<sup>12</sup>.

Anidulafungina, fármaco que, tal y como se ha comentado, no sufre eliminación enzimática, no presenta modificaciones significativas de los parámetros farmacocinéticos en pacientes con alteraciones de la función hepática, con independencia de la gravedad del proceso<sup>11,13,14</sup> y, por consiguiente, puede utilizarse sin ajuste posológico, ni precauciones especiales en este tipo de pacientes.

### Otras situaciones

La administración de 70 mg de caspofungina en pacientes mayores de 65 años de edad y con aclaramiento de creatinina mayor de 60 ml/min se acompañó de un ligero aumento (26%) de la semivida de eliminación del fármaco, que carece de relevancia práctica, por lo que no se precisan precauciones especiales<sup>15</sup>. Con anidulafungina no se han encontrado modificaciones de los parámetros farmacocinéticos, por lo que tampoco se precisa modificar la dosis en pacientes ancianos<sup>4</sup>.

Se ha estudiado el comportamiento farmacocinético en niños. En el caso de caspofungina se ha descrito que para alcanzar parámetros farmacocinéticos dentro del rango terapéutico se necesita administrar una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/día, lógicamente con una dosis máxima de 70 mg. El ajuste, considerando únicamente el peso del niño, puede seguirse de concentraciones demasiado reducidas<sup>16</sup>. Con anidulafungina se ha descrito que una dosis de carga de 1,5 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 0,75 mg/kg/una vez al día, produce una biodisponibilidad y unas concentraciones equivalentes a la dosis convencional del adulto, es decir, a la dosis de 200 mg como dosis inicial y 100 mg/día de mantenimiento<sup>17</sup>.

No se ha estudiado el comportamiento farmacocinético de estos fármacos en mujeres embarazadas o en madres lactantes. En el caso de la gestación, se incluyen en la categoría C, ya que ambos han producido efectos embriotóxicos en modelos de ratas y conejo, que incluyen osificación incompleta de diversos huesos y otro tipo de malformaciones. Las equinocandinas parecen atravesar la placenta en ratas y se detectan en sangre fetal. Las dos equinocandinas, caspofungina y anidulafungina, se han detectado en leche de ratas, aunque se desconoce si pueden excretarse en leche humana. Por consiguiente, en estas situaciones, se considera el uso de estos fármacos únicamente si el beneficio supera claramente el riesgo potencial.

Recientemente se han publicado los resultados de 2 estudios que han correlacionado parámetros farmacocinéticos y características de los pacientes tratados. En el caso de caspofungina se determinó la concentración mínima ( $C_{\min}$ , concentración previa a una dosis) en 40 pacientes ingresados en UCI (22-76 años; peso, 47-108 kg). La dosis administrada fue la convencional (70 mg, dosis de carga, y 50 mg, dosis de mantenimiento) con una duración media de 10 días. La  $C_{\min}$  media osciló entre 0,52 y 4,08 mg/l. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones más elevadas y los pacientes con menos de 75 kg de peso y con concentraciones de albúmina > 23,6 g/l<sup>18</sup>. Éste es el motivo por lo que se recomienda ad-

ministrar dosis de mantenimiento de 70 mg a los pacientes que pesan más de 75 kg.

En otro estudio realizado en 225 pacientes tratados con anidulafungina, en los que obtuvieron muestras para la determinación de la  $C_{\min}$  del fármaco administrado a la dosis convencional, se concluyó que ninguna de las covariables estudiadas tenían una influencia significativa en el aclaramiento (superior al 20%), por lo que carecen de relevancia clínica a la hora de promover ajustes de la dosis de este fármaco<sup>4</sup>.

## Farmacocinética y farmacodinamia

Las equinocandinas inhiben la síntesis de un componente fundamental de la pared del hongo, el beta-1,3-glucano. De forma específica, se fijan a la enzima que participa en la síntesis de este componente que es la 1-3 de glucano sintetasa, impidiendo su función, lo que causa una pérdida de integridad de la pared bacteriana<sup>19</sup>. Esta circunstancia genera una lisis osmótica de las células del hongo, y produce un efecto fungicida contra cepas de *Candida*<sup>20,21</sup>. En cambio, hay más dudas sobre si el efecto frente a hongos filamentosos es fungostático o fungicida.

El patrón farmacocinético-farmacodinámico es difícil de establecer puesto que parece depender del tipo de microorganismo<sup>22,23</sup>. En algunos estudios recientes se ha comunicado la relación del efecto de anidulafungina en un modelo de candidiasis murina, con los parámetros ( $C_{\max}$ /CMI) y ABC/CMI<sup>24</sup>. Hallazgos que parecen coincidir con los publicados con anterioridad y que señalaban que el efecto de este fármaco es dependiente de la concentración contra las cepas de *Candida* spp., aunque en un modelo de candidiasis murina fue el ABC/CMI el parámetro farmacocinético que mejor predijo la eficacia<sup>25</sup>.

Un estudio realizado en pacientes con candidiasis invasiva ha mostrado la relación evidente entre la dosis de anidulafungina administrada y la respuesta clínica<sup>26</sup>.

Contra cepas de *Aspergillus* hay evidencias contrapuestas, por lo que la caracterización es más difícil<sup>1,27,28</sup>, aunque en modelos de aspergilosis pulmonar invasiva del ratón parece que el efecto es dependiente de la concentración<sup>29</sup>.

En cualquier caso, debe recordarse que los valores de CMI de anidulafungina contra las diferentes especies de levaduras son mucho menores que los que presentan otras equinocandinas<sup>30</sup> y, por ello, la estimación de la magnitud de los parámetros  $C_{\max}$ /CMI y/o ABC/CMI produce valores muy superiores a los de los restantes fármacos del grupo.

Se ha descrito un efecto Eagle, tanto contra levaduras como contra hongos filamentosos<sup>28,29,31</sup>, sin que pueda señalarse su repercusión práctica. Se ha planteado como hipótesis que las concentraciones elevadas podrían llegar a desinhibir mecanismos de resistencia de los hongos y levaduras frente a estos antifúngicos<sup>31</sup>.

Las equinocandinas tienen efecto tras la administración del antifúngico, dependiente de la concentración, contra cepas de *Candida* sp. Este efecto tiene una duración mayor de 12 h cuando la concentración es igual o mayor que la CMI de la levadura<sup>32</sup>. Contra cepas de *A. fumigatus*, el efecto tras la administración del antibiótico parece ser de mucha menor duración (0,5 h en el caso de caspofungina)<sup>33</sup>.

## Interacciones farmacológicas

Estudios *in vitro* han demostrado que las equinocandinas tienen poco o nulo efecto en el sistema CYP450. Sin embargo, algunas de las interacciones observadas con caspofungina y micafungina con otros fármacos indican alguna participación en el sistema CYP450 o bien que hay otro mecanismo desconocido en la actualidad. La tabla 2 muestra la comparación en las interacciones entre las diferentes equinocandinas<sup>33-40</sup>.

En estudios farmacocinéticos, la eliminación de anidulafungina no se afecta por el tratamiento concomitante con sustratos, inhibidores o inductores de la vía metabólica del citocromo P450, incluso rifampicina<sup>4,41,42</sup>. En contraste con lo que sucede con caspofungina, que su coadministración con agentes que afectan a isoenzimas del citocromo P450, como rifampicina, dexametasona y carbamazepina, ha demostrado que produce un descenso en su concentración y hace necesarias dosis más elevadas (70 mg/día)<sup>37,42,43</sup>. Por analogía se recomienda utilizar esta dosis de mantenimiento cuando caspofungina se asocia con cualquier inductor del metabolismo de las isoenzimas del CYP450.

En un estudio en voluntarios sanos, aleatorizado, a doble ciego, se analizaron las propiedades farmacocinéticas de anidulafungina administrada concomitantemente con voriconazol. Los sujetos recibieron tres tratamientos de forma secuencial y aleatorizada: anidulafungina (100 mg/día) más voriconazol (200 mg/12 h) los días 2 a 4; anidulafungina en monoterapia (100 mg/día) los días 2 a 4, y monoterapia con voriconazol (200 mg/12 h) los días 2 a 4, con un período libre de 10 días entre las diferentes pautas<sup>44</sup>. En los 17 varones (edad, 20-40 años) que completaron el estudio, la media de la  $C_{\text{máx}}$  de anidulafungina en monoterapia fue de 7,87 mg/l, mientras el ABC se situó en 120 mg × h/l. Cuando se utilizó equinocandina con voriconazol, estos valores se situaron en 7,91 mg/l y 118 mg × h/l, respectivamente. La administración conjunta de ambos fármacos no aumentó el perfil de toxicidad hepático<sup>44,45</sup>.

TABLA 2. Interacciones con fármacos. Comparación de las equinocandinas

Combinación de fármacos	Efecto
Caspofungina	
Ciclosporina	Incremento ABC (35%) Aumento transaminasas (20-25% pacientes)
Tacrolimus	Descenso (25%) ABC tacrolimus
Rifampicina, fenitoína	Descenso (30%) concentración valle de caspofungina
Carbamazepina	
Micafungina	
Sirolimus	Incremento (20%) ABC sirolimus
Nifedipina	Incremento (20-40%) ABC nifedipina
Anidulafungina	
Ciclosporina	Incremento (22%) ABC anidulafungina

ABC: área bajo la curva.

En estudios *in vitro* se ha encontrado una posible sinergia de anidulafungina y voriconazol contra *Aspergillus* spp.<sup>46</sup>.

También se ha estudiado, en voluntarios sanos, la interacción de anidulafungina y ciclosporina<sup>40,47</sup>. Se administró anidulafungina (100 mg/día) los días 2 a 8 tras una dosis de carga de 200 mg el día 1, y ciclosporina (1,25 mg/kg/2 veces al día) los días 5 a 8 a 12 personas (edad, 18-50 años). En un caso, en el sexto día se suspendió la administración de anidulafungina por incremento de las transaminasas, sin otra causa justificada. En los 11 restantes, la media de  $C_{\text{máx}}$  fue similar los días 4 (monoterapia) y 8 (coadministración) (7,5 y 8,1 mg/l, respectivamente). Esta asociación produce un incremento significativo en las concentraciones de anidulafungina, hasta el 22% en el ABC en las primeras 24 horas<sup>47</sup>. Aunque estas diferencias alcanzan significación estadística, parece que aumentar la disponibilidad de anidulafungina carece de relevancia clínica.

Otro estudio, realizado también en 36 voluntarios sanos (edad, 18-55 años), a los que se administraba 5 mg de tacrolimus los días 1 y 13 y anidulafungina 200 mg, en el día 4, seguido de una dosis diaria de 100 mg desde el día 5 al 13, mostró que el 90% de los intervalos de confianza de los diferentes parámetros farmacocinéticos se encontraban entre el 80 y el 120% del rango de bioequivalencias, lo que significa una ausencia de interacción entre los 2 fármacos y la posibilidad de un uso seguro de ambos<sup>48</sup>.

En aspergilosis invasora, al administrar en combinación anidulafungina (100 mg/día) y anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día), hasta la resolución de los signos o síntomas de la enfermedad o hasta cumplir 90 días de terapia, los efectos adversos y las alteraciones en los parámetros de laboratorio no fueron relevantes y además se objetivó que no empeoraban con la terapia en combinación cuando se comparó con un estudio de 30 pacientes (media de edad, 21-79 años) tratados con anfotericina B liposomal en monoterapia<sup>49</sup>.

En pacientes con aspergilosis invasora tratados con anfotericina B liposomal y anidulafungina, los parámetros farmacocinéticos han sido similares a los observados en pacientes con infección por *Candida* que no recibían anidulafungina asociada<sup>42</sup>. Ambos grupos presentaron valores similares respecto a eliminación de anidulafungina, volumen de distribución,  $ABC_{\text{SS}}$  y vida media.

A pesar del contenido de alcohol de las formulaciones de anidulafungina, en algunos estudios su coadministración con metronidazol no se ha asociado con efecto *disulfam-like*<sup>50</sup>.

Hasta la fecha, tampoco se han recogido interacciones de anidulafungina con efavirenz o nevirapina.

## Efectos adversos

Las tablas 3 y 4 recogen los eventos clínicos y alteraciones bioquímicas más sobresalientes descritos con las equinocandinas.

Las equinocandinas tienen escasos efectos adversos y por lo general son bien toleradas. Tanto con anidulafungina como con caspofungina o micafungina se han descrito reacciones mediadas por histamina, si bien es raro que ocurran cuando se administran de forma lenta<sup>34-36</sup>.

TABLA 3. Eventos clínicos adversos. Comparación de equinocandinas

	Caspofungina (n = 1.013)	Micafungina (n = 870)	Anidulafungina (n = 575)
Fiebre/escalofríos (%)	5-21	1-3	0
Cefalea (%)	6-10	2-5	1
Flebitis (%)	4-16	2-4	1
Náuseas/vómitos (%)	2-6	1,5-3	1
Diarrea (%)	4	2	4
Erupción cutánea (%)	1-5	1,5-3	1-3

n: número total de pacientes evaluados.

TABLA 4. Eventos adversos de laboratorio. Comparación de equinocandinas

	Caspofungina (n = 1.013)	Micafungina (n = 870)	Anidulafungina (n = 575)
↑ GOT/GPT (%)	4-13	1-3	2-3
↑ Bilirrubina (%)	3-4	3	0
↑ Fosfatasa alcalina (%)	8-11	2	2
↑ Creatinina (%)	4	0	0
↓ Potasio (%)	4-10	2	3
↓ Hemoglobina/ hematocrito (%)	11-12	0	0
↓ Plaquetas (%)	3	0	0
↓ Leucocitos (%)	6	1-3	1

En los estudios clínicos se ha recogido incremento de las enzimas hepáticas, con una incidencia inferior a la observada en los comparadores: fluconazol y anfotericina B. Con las 3 equinocandinas se han descrito casos aislados de hepatitis, disfunción hepática importante o empeoramiento del fallo hepático, aunque no se ha establecido relación causal con el fármaco<sup>34-36</sup>.

En el estudio clínico fase III comparativo de anidulafungina (50 mg/día) y fluconazol (100 mg/día), en el que se incluyó a 601 pacientes que presentaban candidiasis esofágica, la tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos<sup>51</sup>. La mayoría de los eventos adversos se relacionaban con la enfermedad subyacente (virus de la inmunodeficiencia humana/sida y desnutrición). Asimismo, las anomalías bioquímicas fueron poco frecuentes: gammaglutamiltransferasa (el 1,3% de los pacientes en cada grupo), aspartato aminotransferasa (el 0,3% con anidulafungina y el 2,3% en el grupo de fluconazol) y alanina aminotransferasa (el 0% con anidulafungina y el 1% con fluconazol) (tabla 5). En los pacientes tratados con anidulafungina no se observaron cambios significativos en el intervalo QT<sup>51</sup>.

Diversos estudios realizados en pacientes con candidiasis invasora, candidiasis esofágica, candidemia o aspergilosis han mostrado también una incidencia reducida de eventos secundarios<sup>52,53</sup>, y en un análisis que incluyó a pacientes a quienes se había administrado 6.712 dosis de anidulafungina, se identificaron 14 efectos adversos en 6 de 456 pacientes (1,35%) con candidiasis y en 3 de 17 pa-

TABLA 5. Incidencia de eventos adversos relacionados con anidulafungina en candidiasis esofágica

Evento adverso	Anidulafungina (n = 300), n (%)	Fluconazol (n = 301), n (%)
Vasculares		
Flebitis/tromboflebitis	4 (1,3)	4 (1,3)
Hematológicos		
Leucopenia	2 (0,7)	4 (1,3)
Neutropenia	3 (1,0)	0
Sistema nervioso		
Cefalea	4 (1,3)	3 (1,0)
Digestivo		
Náuseas	3 (1,0)	3 (1,0)
Vómitos	2 (0,7)	3 (1,0)
Dispepsia	1 (0,3)	3 (1,0)
Alteración general		
Fiebre	2 (0,7)	3 (1,0)
Total	21 (7,0)	23 (7,6)

cientes (17,6%) con aspergilosis. En pacientes con candidemia/candidiasis el efecto adverso más frecuente relacionado con su infusión fue la hipotensión (0,8%). Ninguno presentó anafilaxia<sup>54</sup>.

En otro estudio que comparó eficacia y tolerancia de anidulafungina administrada a dosis distintas (50, 75 y 100 mg/día), en 123 pacientes con candidemia, 2 (5%) o menos pacientes en cada grupo presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, a excepción de hipopotasemia que tuvieron 4 (10%) pacientes que recibían 50 mg/día<sup>55</sup>. Se observaron acontecimientos graves relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento en 2 pacientes, que consistieron en fiebre en un paciente no neutropénico (comienzo día 11) y convulsiones en otro. Ambos tenían condiciones de comorbilidad complicadas y en ninguno de ellos el evento fue fatal.

En los diferentes grupos de estudio con anidulafungina no se han observado diferencias significativas en las pruebas de función hepática<sup>55,56</sup>.

En voluntarios sanos que recibían caspofungina y ciclosporina (estudios fase I), se ha recogido un incremento transitorio de las enzimas hepáticas (3 veces más el valor normal), aunque en posteriores análisis retrospectivos en pacientes que recibían ambos fármacos el riesgo de hepatotoxicidad clínica importante ha sido bajo<sup>57</sup>.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2845-55.

2. Gumbo T, Drusano GL, Liu W, Ma L, Deziel MR, Drusano MF, et al. Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3695-700.
3. Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:e27-8.
4. 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.
5. Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:815-23.
6. Vazquez JA. Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. *Clin Therapeutics.* 2005;27:657-73.
7. 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.
8. Balani SK, Xu X, Arison BH, Silva MV, Gries A, DeLuna F, et al. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:1274.
9. Stogniew M, Pu F, Henkel T, Dowell J. Anidulafungin biotransformation in human is by degradation not metabolism. 13th European Congress Clinical Microbiology and Infectious. *Glasgow*; 2003:P1223.
10. Sandhu P, Lee W, Xu X, Leake BF, Yamazaki M, Stone JA, et al. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:676-82.
11. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461-70.
12. Stone JA, Holland S, Li S, Wickersham P, Deutsch P, Winchell G, et al. Effect of hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of Caspofungin. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September and December; 2001:A14.
13. Thye D, Kilfoil T, White R, Lasseter KC. Anidulafungin pharmacokinetics in subjects with mild and moderate hepatic impairment. 41th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington; 2001:A34.
14. Thye D, Kilfoil T, Kifoil, Henkel T. Anidulafungin pharmacokinetics in subjects with severe hepatic impairment. 42th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Diego; 2002:A1392.
15. Stone JA, Ballow C, Holland SD, Deusch PJ, Hauck W, Pequignot E, et al. Single dose caspofungin pharmacokinetics in healthy elderly subjects. 40th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy Washington; 2000:853.
16. 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.
17. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru 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.
18. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:100-6.
19. Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol.* 2001;39 Suppl 1:55-66.
20. Frank U, Greiner M, Engels I, Daschner FD. Effects of caspofungin (MK-0991) and anidulafungin (LY303366) on phagocytosis, oxidative burst and killing of *Candida albicans* by human phagocytes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:729-31.
21. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, et al. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2148-55.
22. Gumbo T. Impact of pharmacodynamics and pharmacokinetics on echinocandin dosing strategies. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:587-91.
23. Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:805-12.
24. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Prince RA, Marchillo K, Ashbeck J, et al. In vivo pharmacodynamic characterization of anidulafungin in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:539-50.
25. 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.
26. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4795-7.
27. Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB, Rosen H, Schmatz DM, Liberator PA, et al. The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3001-12.
28. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Sein T, Schaufele RL, Francesconi A, et al. Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:12-23.
29. Wiederhold NP, Kontoyiannis DP, Chi J, Prince RA, Tam VH, Lewis RE. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis: evidence of concentration-dependent activity. *J Infect Dis.* 2004;190:1464-71.
30. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3149-54.
31. Stevens DA, Espiritu M, Parmar R. Paradoxical effect of caspofungin: reduced activity against *Candida albicans* at high drug concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3407-11.
32. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1108-11.
33. Manavathu EK, Ramesh MS, Baskaran I, Ganesan LT, Chandrasekar PH. A comparative study of the post-antifungal effect (PAFE) of amphotericin B, triazoles and echinocandins on *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:386-9.
34. Merck and co. Cancidas (caspofungin acetate for intravenous injection). Prescribing information (February 2005).
35. Astellas Pharma. Mycamine (micafungin sodium for injection). Prescribing information (June 2006).
36. Pfizer Inc. Eraxis (anidulafungin for injection). Prescribing information (March 2006).
37. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch P, Ghosh K, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4306-14.
38. Hebert MF, Blough DK, Townsend RW, Allison M, Buell D, Keims J, et al. Concomitant tacrolimus and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1018-24.
39. Hebert MF, Townsend RW, Austin S, Balan G, Blough DK, Buell D, et al. Concomitant ciclosporin and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:954-60.
40. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:227-33.
41. Stogniew M, Dowell J, Krause D, Henkel TJ. Population pharmacokinetics confirms absence of anidulafungin drug-drug interactions. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. May 1-4 Prague; 2004, Abstract 1035.
42. Dowell JA, Scharanz J, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Assessment of the pharmacokinetics of anidulafungin in patients with invasive aspergillosis receiving concomitant liposomal amphotericin. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease.* Prague; 2004. Abstract 1036.
43. McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs.* 2005;65:2049-68.
44. Dowell J, Schranz J, Wilson J, Baruch A, Foster G. Anidulafungin (ANID) pharmacokinetics are not affected by concomitant voriconazole (VORI). 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. May 1-4 Prague; 2004, Abstract 1034.
45. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1373-82.
46. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3572-4.
47. Schranz J, Dowell J, Krause D, Henkel T. Anidulafungin and cyclosporine: safe coadministration without dosing adjustment. 15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. May 25-29, USA; 2003.
48. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:305-14.
49. Herbrecht R, Graham D, Schuster M, Henkel T, Krause D, Scharanz J, et al. Safety and tolerability of combination anidulafungin (ANID) and liposomal amphotericin B (LAmB) for the treatment of invasive aspergillosis (IA). En: Program and abstracts of Tandem Bone Marrow Transplantation Meeting (Orlando, FL) Arlington Heights, IL, American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2004:91. Abstract 251.

50. Hurren R, Davis SL, Vazquez JA. What is the risk of disulfiram-like reaction during anidulafungin and metronidazole administration? 47th ICAAC. Chicago: 2007;K-2158.
51. Krause DS, Simjee AE, Van Rensburg C. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazol for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:770-5.
52. Schranz J, Krause D, Henkel T. Lack of infusion related adverse events with anidulafungin. 15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. May 25-29, TX, USA; 2003. Abstract 399.
53. Thye D, Shepherd B, White RJ, Weston IE, Henkel T. Anidulafungin: a Phase 1 Study to Identify the Maximum Tolerated Dose in Healthy Volunteers. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19. Chicago; 2001. Abstract 36.
54. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2021-4.
55. Krause D, Schranz J, Birmingham W. Safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, double-dummy study of anidulafungin (ANID) vs fluconazol (FLU) in patients with esophageal candidiasis (EC). 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19. Chicago, 2001. Abstract 136.
56. Schranz JA, Krause D, Golstein BP, Henkel T. Efficacy of anidulafungin (ANID) for the treatment of candidemia. 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 14-17, Chicago; 2003. Abstract 971.
57. Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporine A. *Transpl Infect Dis.* 2004;6:110-6.