

Tratamiento actual de la candidemia. Papel de anidulafungina

Benito Almirante^a y Javier Pemán^b

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

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

A pesar de los recientes avances en el tratamiento antifúngico, la incidencia y la mortalidad de las infecciones invasoras por *Candida* no han variado en los últimos años. En los estudios de vigilancia publicados hasta la fecha la incidencia estimada de candidemia difiere según el área geográfica, que es sensiblemente mayor en Estados Unidos que en Europa. Las principales condiciones predisponentes para el desarrollo de la candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana normal. Como factores de riesgo independientes se han reconocido la colonización previa, la antibioterapia, el catéter venoso central, la neutropenia y la disfunción renal. En las últimas dos décadas la proporción de infecciones causadas por especies de *Candida* distintas de *albicans* se ha incrementado notablemente. Aunque la utilización de fluconazol se ha considerado uno de los factores principales en el cambio epidemiológico de la candidiasis invasora, particularmente en el aumento de especies menos sensibles a él, esta relación no ha sido demostrada. Los cambios epidemiológicos recientes son de especial relevancia para la elección del tratamiento de las candidemias. Las equinocandinas, y entre ellas la anidulafungina, constituyen un avance para el tratamiento de estas infecciones. La eficacia clínica, la tolerancia y la seguridad de la anidulafungina han sido demostradas en ensayos clínicos controlados de candidemia y candidiasis invasora. Las recomendaciones actuales incluyen a este antifúngico en la terapia empírica inicial de determinados pacientes, especialmente en situación clínica grave, con antecedentes de exposición a los azoles o con posibilidad de desarrollar efectos adversos o interacciones medicamentosas.

Palabras clave: Candidemia. Anidulafungina. Tratamiento antifúngico. Equinocandinas.

Current treatment of candidemia. Role of anidulafungin

Despite recent advances in antifungal therapy, the incidence of invasive *Candida* infections and resulting mortality have remained unchanged in the last few years. In surveillance studies published to date, the estimated incidence of candidemia differs depending on the geographic area and is significantly higher in North America than in Europe. The main predisposing conditions for candidemia are neutropenia, cellular immunity deficit, and alteration of normal microbial flora. Some independent risk factors have been identified, such as previous colonization, antibiotic therapy, central venous catheters, neutropenia, and renal dysfunction. In the last two decades, the proportion of infections due to non-*albicans Candida* has markedly increased. Although fluconazole use has been considered one of the main causes for the epidemiologic change in invasive candidiasis, especially in the increase of species less sensitive to this agent, this association remains unproven. These recent epidemiological changes are highly important when selecting treatment for candidemia. The echinocandins, which include anidulafungin, represent a step forward in the treatment of these infections. The clinical efficacy, tolerability and safety of anidulafungin have been demonstrated in controlled clinical trials in candidemia and invasive candidiasis. Current recommendations include this antifungal agent in the initial empirical therapy of certain patients, especially in those with a critical clinical situation, previous azole exposure, or the possibility of developing adverse events or drug interactions.

Key words: Candidemia. Anidulafungin. Antifungal therapy. Echinocandins.

Epidemiología de las candidemias

Desde hace unas décadas las infecciones fúngicas invasoras se han convertido en un importante problema de salud pública debido a sus altas tasas de mortalidad y morbilidad; sobre todo, en enfermos inmunodeficientes y pacientes hospitalizados con graves enfermedades subyacentes. Concretamente, en Estados Unidos el número de sepsis fúngicas se incrementó un 207% entre 1979 y 2000¹. Este notable incremento se encuentra asociado a numero-

Correspondencia: Dr. B. Almirante.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: balmirante@vhebron.net

dos factores de riesgo, entre los que destacan el aumento de pacientes con inmunodeficiencia o disfunción de la barrera cutaneomucosa, el envejecimiento generalizado de la población, el uso de antibacterianos de amplio espectro y el cada vez mayor número de trasplantes de órganos y terapias citotóxicas, así como la mayor movilidad de la población lo que aumenta su exposición a las micosis endémicas².

Actualmente las especies de *Candida* constituyen la cuarta causa (7,6%) de aislamientos en hemocultivos en Estados Unidos, con una mortalidad bruta relacionada del 40%³. En un estudio multicéntrico realizado en España las infecciones fúngicas representaron el 3,1% de las infecciones hematógenas diseminadas, siendo el 72% de los casos de fungemia de origen nosocomial y *Candida* spp., siendo el octavo agente causal de sepsis⁴.

Además, la candidemia origina una importante carga asistencial y económica para el sistema sanitario, los costes asociados con un episodio de candidemia se estiman entre 34.000 y 45.000 dólares, prolongando la hospitalización una media de 34 días⁵. Pese a los avances científicos y técnicos, la mortalidad atribuible no ha variado significativamente en los últimos 15 años, como muestran los estudios de cohortes retrospectivas⁶.

Incidencia

En los últimos años se ha observado un aumento de incidencia de las infecciones invasoras por *Candida* debido al mayor número de pacientes en situación de riesgo para su adquisición. En conjunto, las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones nosocomiales. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados desarrolla una infección nosocomial y, de éstas, el 5% son causadas por alguna especie de *Candida*. En comparación con los años ochenta, en los hospitales terciarios se ha producido un incremento mayor del 500%, que es considerablemente inferior en los hospitales comarcales (75%).

En los estudios de vigilancia poblacionales publicados hasta la fecha la incidencia estimada de candidemia difiere según el área geográfica. En Europa oscila entre 1,9 y 11 casos por 100.000 habitantes/año y en Estados Unidos y Canadá entre 2,8 y 24 casos por 100.000 habitantes/año (tabla 1). Estos estudios también coinciden en resaltar que la candidemia se observa mayoritariamente en pacientes en edades extremas de la vida (menores de 1 y mayores de 65 años), pacientes de raza negra, independientemente de su edad, pacientes con cáncer, diabetes o portadores de catéter venoso central, y que no es una entidad exclusivamente vinculada a las unidades de cuidados intensivos (UCI), ya que un porcentaje no desdeñable (10,8-30%) se observa en pacientes no ingresados en el hospital⁷⁻⁹.

Entre las nuevas "realidades clínicas" que se han reconocido como favorecedoras para el desarrollo de candidemia destacan el mayor uso de catéteres venosos centrales y de nutrición parenteral, la quimioterapia antineoplásica más intensa (que origina neutropenia más prolongada y mayores mucositis), el creciente número de receptores de trasplante hematológico y de órgano sólido, los avances en el control del shock séptico y la reducción de la mortalidad por bacterias gramnegativas, el incremento del empleo de antibióticos de amplio espectro y las nuevas estrategias terapéuticas en los recién nacidos de bajo peso que aumentan notablemente su tasa de supervivencia¹⁰.

De todas ellas, las principales condiciones predisponentes para el desarrollo de la candidemia son la neutropenia, los defectos en la inmunidad celular y la alteración de la flora microbiana normal. Mediante análisis multivariable se han reconocido como factores de riesgo independientes la colonización previa, la antibioterapia, el catéter venoso central, la neutropenia y la disfunción renal. En el recién nacido, además de los factores de riesgo propios de los adultos, se han identificado también la prematuridad, el bajo peso y la nutrición parenteral¹¹.

TABLA 1. Incidencia de candidemia en estudios de vigilancia poblacionales

Región	Años	Lugar	N.º casos/100.00 habitantes/año			Referencia
			Total	Pacientes < 1 año	Pacientes > 65 años	
Europa	1991-2003	Noruega	2,4	10,3	7,0	22
	1995-1999	Islandia	4,9	11,3	19,0	42
	1995-1999	Finlandia	1,9	9,4	5,2	43
	2002-2003	Barcelona	4,9	38,8	12,0	9
	2003-2004	Dinamarca	11,0			44
América del Norte	1992-1993	San Francisco y Atlanta	8,0	75	26	7
			6 (RB)	41 (RB)	20 (RB)	
			12 (RN)	165 (RN)	40 (RN)	
	1998-2000	Connecticut y Baltimore	7,1-24,0			8
				37 (RB)	37 (RB)	
					160 (RN)	100 (RN)
1999-2004	Calgary	2,8	19,0	15,0	45	

RB: raza blanca; RN: raza negra.

Tendencias, geográficas y temporales, en la distribución por especies

Aunque se han descrito más de 17 especies como agentes causales de candidiasis invasora, más del 90% están causadas sólo por 5 especies: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*¹².

En las últimas dos décadas, la proporción de infecciones causadas por especies de *Candida* no-*albicans* se ha incrementado exponencialmente¹³ y, actualmente, el 50-80% de los casos de candidemias se deben a dichas especies¹⁴. La utilización de fluconazol se ha considerado uno de los factores principales en el cambio epidemiológico de la candidiasis invasora, particularmente en el aumento de *C. glabrata* y *C. krusei*¹⁵, aunque en un reciente estudio la relación entre el uso previo de fluconazol y el aislamiento de estas especies no ha sido demostrada¹⁶.

En el mayor estudio multicéntrico europeo realizado hasta la fecha sobre candidemia (2.089 episodios), el 46% de los casos estaban causados por especies distintas de *C. albicans*, especies que se aislaron más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas (65%), y se aprecia un aumento en la incidencia de *C. glabrata* con el incremento de la edad de los enfermos¹⁷. Sin embargo, en el subanálisis de la contribución española al estudio europeo (290 episodios), en el que se observó una incidencia anual media de 3,5/100.000 habitantes, *C. albicans* constituyó

el 43% de los aislamientos y la suma de *C. glabrata* y *C. krusei* sólo alcanzó el 11%¹⁸.

En estudios de vigilancia epidemiológica como el AR-TEMIS, que recaba datos sobre candidiasis invasora en 127 centros hospitalarios de 39 países desde hace 11 años, también se ha apreciado un descenso gradual de los aislamientos de *C. albicans* (del 73,3 al 62,3%), junto con un incremento progresivo de *C. parapsilosis* (del 4,2 al 7,3%) y *C. tropicalis* (del 4,6 al 7,5%) desde 1997 a 2003². En este macroestudio también se observa la emergencia paulatina de especies más infrecuentes (como *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. rugosa* o *C. famata*) que llegan a multiplicar por 10 sus aislamientos durante el período estudiado, aunque su repercusión global continúa siendo muy baja si se compara con la de las 5 especies mayoritarias.

En la tabla 2 puede apreciarse la variabilidad temporal y geográfica de las distintas especies de *Candida* aisladas en hemocultivo en 19 estudios multicéntricos realizados en los últimos 14 años. En todos ellos, *C. albicans* continúa siendo la especie predominante, aunque su frecuencia varía según el área geográfica estudiada, desde un 37% en Latinoamérica hasta un 70% en Noruega². En los estudios españoles, su frecuencia varió entre el 43 y el 51% de todos los aislamientos^{9,18,19}.

Aunque *C. glabrata* se ha convertido en un patógeno cuya incidencia sigue en aumento en Estados Unidos (el

TABLA 2. Variaciones geográficas en la distribución de especies de *Candida* aisladas en hemocultivo en diferentes estudios multicéntricos

Lugar del estudio	Años	N.º de aislamientos	Especie aislada (%)							Referencia
			<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. lusitanae</i>	
EEUU	1992-1993	837	52	12	21	10	4			7
EEUU	1993-1995	79	56	15	15	10				46
EEUU	1995-1997	1.593	46	20	14	12	2	< 1	1	47
EEUU	1995-1998	934	53	20	10	12	3			46
EEUU	1998-2000	935	45	24	13	12	2			8
Canadá	1992-1994	415	69	8	10	7	1	< 1	1	48
Norteamérica	2001-2004	2.773	51	22	14	7	2	< 1	< 1	20
Latinoamérica	1995-1996	145	37	4	25	24	1	2		49
Latinoamérica	2001-2004	1.565	50	7	16	20	2	4	< 1	20
Asia	2001-2004	1.344	56	10	16	14		< 1	< 1	20
Taiwán	1994-2000	1.095	50	12	14	21	< 1			50
Europa	1992-1994	249	49	10	11	11	9			51
Europa	1997-1999	2.089	56	14	13	7	2	1	1	17
Europa	2001-2004	2.515	60	10	12	9	5	1	< 1	20
Noruega	1991-2003	1.415	70	13	6	7	2	< 1	< 1	22
Dinamarca	2003-2004	307	63	20	4	4	3	< 1	< 1	44
Lombardía	1997-1999	569	58	13	15	6	1	2	< 1	21
España	1997-1999	293	43	8	29	10	3	2		18
España	2001-2006	1.997	47	12	19	10	5	3	1	19
España	2002-2003	351	51	9	23	10	4			9

Adaptada de Pfaller et al².

24% en 2004) y constituye la segunda causa de candidemia en Norteamérica, su tasa de aislamiento en hemocultivos en otras regiones es muy inferior (el 13% en Lombardía y Noruega, el 10% en Asia-Pacífico y Europa y el 7% en Latinoamérica). En España su incidencia también es baja (8-12%), que se sitúa siempre por detrás de *C. parapsilosis* (tabla 2)^{9,18-22}. La explicación que justifique esta variabilidad geográfica en los aislamientos de *C. glabrata* se desconoce; si bien pudiera ser fruto de diversos factores: longevidad de los pacientes, enfermedad de base (especialmente neoplasias) o exposición previa a azoles. Durante mucho tiempo se ha relacionado el uso previo de fluconazol con la emergencia de especies menos sensibles a él (*C. glabrata*, *C. krusei*), pero en los estudios publicados en los últimos años no ha podido demostrarse esta relación^{16,23} y parece ser que la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad de base o la exposición a determinados antibacterianos (piperacilina-tazobactam, vancomicina) son más determinantes en el desarrollo de una candidemia por *C. glabrata*.

A diferencia de otras especies, *C. parapsilosis* es una especie exógena, habitualmente aislada en piel o mucosas, que posee gran facilidad para formar biopelículas en catéteres o biomateriales, sobrevivir en el ambiente hospitalario, transmitirse a través de las manos e infectar a niños y neonatos. Su frecuencia como agente causal de candidemias ha aumentado en los últimos años, sobre todo en Latinoamérica, Lombardía y España donde es la segunda especie más frecuentemente aislada en hemocultivo después de *C. albicans* (tabla 2)^{9,18-21}. Afortunadamente, las infecciones invasoras por *C. parapsilosis* se asocian a una baja tasa de letalidad; además, debido a su origen exógeno, la correcta higiene de manos y el manejo adecuado de los catéteres son medidas más recomendables que la profilaxis antifúngica para su prevención²⁴.

La neutropenia y la mucositis, situaciones muy frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas, son los factores de riesgo más habituales para el desarrollo de una infección invasora por *C. tropicalis*. Aunque la frecuencia de esta especie ha disminuido en Estados Unidos, probablemente por el uso profiláctico de fluconazol, su incidencia va en aumento en otras latitudes; es la segunda especie más común como causa de candidemia en Latinoamérica (20%) y en Taiwán (21%). En España, su incidencia (10%) no ha variado en los distintos estudios analizados (tabla 2).

C. krusei, especie intrínsecamente resistente a fluconazol, también se aísla principalmente en enfermos con neoplasias hematológicas o en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Suele ser la causa del 1-9% de todas las candidemias (tabla 2) y su incidencia, en algunos centros, es mayor en pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol¹³. Sin embargo, en otras instituciones la asociación entre uso previo de fluconazol y candidemia por *C. krusei* no ha sido confirmada; al igual que *C. glabrata*, esta especie se relaciona con la toma previa de piperacilina-tazobactam o vancomicina²³.

C. guilliermondii y *C. rugosa* son dos especies emergentes con sensibilidad reducida al fluconazol y causan brotes infecciosos nosocomiales. Son especialmente comunes en Latinoamérica donde pueden ser más frecuentes que *C. krusei*, que llegan a representar el 3-5% de todas las candidemias (tabla 2). Además, *C. rugosa* presenta sensibili-

dad reducida a la anfotericina B y es causa de candidemias relacionadas con el catéter²⁰.

Por su parte, *C. inconspicua* y *C. norvegensis* son especies fenotípicamente similares a *C. krusei*, que también comparan su resistencia intrínseca al fluconazol. *C. inconspicua* ha sido causa de candidemia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o con neoplasias hematológicas y *C. norvegensis* se aísla ocasionalmente en el norte de Europa y Japón²².

Estrategias terapéuticas de la candidemia

Las recomendaciones para el tratamiento de la candidemia se encuentran recogidas en documentos de consenso de reciente aparición^{25,26}. Entre sus recomendaciones más relevantes se encuentran la necesidad de administrar tratamiento antifúngico a todos los pacientes con candidemia o candidiasis invasora y la valoración de la retirada de los catéteres vasculares, en especial si éstos pueden ser el foco de origen de la infección. La duración del tratamiento antifúngico no ha sido valorada de forma específica en estudios clínicos controlados, aunque se acepta que una terapia de 14 días, tras los primeros cultivos negativos y la mejoría del cuadro clínico, es adecuada para obtener una resolución de la candidemia. La afección ocular, en forma de endoftalmitis, condiciona la prolongación del tratamiento antifúngico hasta completar las 4 semanas²⁵.

La elección del antifúngico para el tratamiento empírico inicial de una candidemia depende de los siguientes factores: estado clínico del paciente, distribución de las diferentes especies de *Candida* en cada área geográfica y prevalencia de la resistencia a los azoles, características del paciente (edad, si presenta neutropenia y condiciones asociadas como la nutrición parenteral, la cirugía previa abdominal y la exposición a antimicrobianos) y tratamientos previos con azoles²⁷.

La terapia empírica con fluconazol en los pacientes afectados de candidemia ha demostrado claramente su eficacia en pacientes con estabilidad hemodinámica y sin neutropenia asociada o exposición previa a los azoles^{28,29}. Los signos de sepsis grave o la inestabilidad hemodinámica requieren el uso de una terapia antifúngica de amplia cobertura y con potente actividad intrínseca durante las primeras horas de evolución. Por lo tanto, en este tipo de situaciones los polienos o las equinocandinas constituirían la terapia empírica de elección²⁷.

La importancia de la distribución en especies y su sensibilidad antifúngica en cada área geográfica es, sin duda, un elemento fundamental para la elección de la terapia empírica en la candidemia. Como se ha indicado anteriormente, en nuestro medio geográfico más del 50% de las candidemias en el momento actual están causadas por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, en las que la frecuencia de resistencia a los azoles puede ser globalmente mayor del 10%^{9,18,19}.

La característica del paciente de mayor relevancia para la elección del tratamiento antifúngico inicial es la neutropenia asociada a la candidemia, sobre todo, si hay antecedentes de tratamientos o profilaxis con azoles. En casos de sepsis grave parece aconsejable el uso inicial de tratamientos alternativos a los azoles, especialmente las equinocandinas^{25,27}.

La candidemia en pacientes portadores de catéteres para la nutrición parenteral o en la población neonatal está causada, en la mayoría de las ocasiones, por *C. albicans* o *C. parapsilosis*, ambas especies con grados de resistencia a los azoles inapreciables^{2,9,19,30}. La terapia inicial con fluconazol parece la pauta más adecuada para este tipo de pacientes.

Los pacientes con exposición previa a los azoles, especialmente en regímenes de profilaxis de la infección fúngica invasora, como los afectados de neoplasias hematológicas, los trasplantados y los sometidos a cirugía compleja abdominal, han de recibir una pauta inicial de tratamiento de la candidemia en la que no se incluyan dichos antifúngicos^{25,27}.

Equinocandinas para el tratamiento de las candidemias

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 existen 2 compuestos comercializados en España denominados caspofungina y anidulafungina. Estos fármacos muestran una potente actividad fungicida, dependiente de la concentración, contra *Candida* spp. y un espectro de actividad que abarca 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 medicamentosas^{31,32}.

La actividad clínica de las equinocandinas ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos, de fase III, controlados y aleatorizados en los que se ha examinado la seguridad, la tolerancia y la eficacia de cada uno de sus compuestos para el tratamiento de las candidemias y de otras formas de candidiasis invasoras³³⁻³⁵. La eficacia clínica de estos compuestos, valorada en los mencionados ensayos clínicos, es superior al 75%, aunque el tratamiento comparador de cada uno de ellos ha sido diferente, es decir, anfotericina B³³, anfotericina B liposomal³⁴ o fluconazol³⁵. Los resultados procedentes de un ensayo comparativo entre 2 de las equinocandinas, caspofungina y micafungina, han sido publicados recientemente³⁶.

Anidulafungina para el tratamiento de las candidemias

Eficacia en modelos de experimentación animal

En diferentes modelos animales de candidiasis invasora se ha comprobado que la anidulafungina es eficaz contra infecciones fúngicas (producidas por hongos y levaduras). En un modelo de candidiasis sistémica se administró el fármaco a conejos infectados con una dosificación de 0,5 o de 1 mg/kg de peso/día, iniciado a las 24 h de la inoculación de *C. albicans* y durante un período de 10 días. Con estas pautas se consiguió un aclaramiento fúngico significativo en hígado, bazo, riñón, pulmón, vena cava y cerebro de los animales infectados. La eficacia de la anidulafungina fue comparable con la observada después de la administración de anfotericina B o fluconazol a dosis de 1 y 10 mg/kg de peso/día, respectivamente³⁷.

Eficacia en ensayos clínicos

La eficacia de la anidulafungina para el tratamiento de las candidemias y las candidiasis invasoras ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos recientes. En un estudio abierto de fase II, se analizó la seguridad y la eficacia de la anidulafungina en 123 pacientes con candidemia y signos y síntomas de infección activa³⁸. Con el objetivo de identificar la dosis óptima para esta infección, los participantes recibieron de forma aleatoria uno de los 3 regímenes terapéuticos con 50, 75 o 100 mg de anidulafungina en dosis única diaria. La duración del tratamiento se estableció en un período de 2 semanas tras la resolución o mejoría de la sintomatología clínica. El 53% de las candidemias estaban producidas por *C. albicans* y el 47% por otras especies; destaca un 31% de casos producidos por *C. glabrata*. Aproximadamente, el 25% de los pacientes tenían una infección con signos claros de gravedad, ya que presentaban un valor del APACHE II mayor de 20 puntos. La respuesta fue favorable (definida como curación o mejoría) en el 89% de los pacientes que completaron el estudio. En relación con la dosis administrada, la tasa de respuesta fue del 84, el 90 y el 89% para los regímenes de 50, 75 o 100 mg, respectivamente. La eficacia clínica fue equivalente en todas las especies de *Candida*, incluso para los pacientes con candidemia por *C. glabrata* o *C. parapsilosis*³⁹. A las 2 semanas de seguimiento las tasas de respuesta fueron del 72, el 85 y el 83% en cada uno de los regímenes de dosificación estudiados, lo que se interpretó como una mejor respuesta asociada a la dosis más elevada de la anidulafungina (75 o 100 mg). La tolerancia de la anidulafungina fue adecuada con todos los esquemas de dosificación y el número de efectos adversos graves fue poco relevante. Con los resultados de este ensayo clínico se comprobó la necesidad de realizar estudios comparativos de fase III con la dosificación de 100 mg de anidulafungina para el tratamiento de las candidemias.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio clínico de fase III, multicéntrico, a doble ciego y aleatorizado, en el que una dosis diaria de 100 mg de anidulafungina se ha comparado con una dosis diaria de 400 mg de fluconazol para el tratamiento de las candidemias o la candidiasis invasora³⁵. En ambos regímenes se administraba una dosis de carga inicial de 200 mg y 800 mg, respectivamente. Los 261 pacientes aleatorizados podían seguir tratamiento con fluconazol oral después de 10 días de terapia intravenosa con cualquiera de los regímenes, si cumplían unos requisitos predeterminados y a discreción de los investigadores responsables. En el análisis de eficacia primaria, considerado como la respuesta general al final del tratamiento intravenoso, el 75% de los pacientes tratados con anidulafungina tuvieron una respuesta favorable, mientras que ésta únicamente se observó en el 60,2% de los que recibieron fluconazol (diferencia del 15,4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,9-27; p = 0,01). En el período de las 2 semanas del seguimiento las frecuencias de respuesta favorable fueron del 64,6 y el 49,2%, respectivamente (diferencia del 11,8%; IC del 95%, -0,6 a 24). Las diferencias en los resultados de eficacia obtenidos entre los 2 grupos permanecieron estadísticamente significativas en un modelo de regresión logística múltiple de respuesta global al final de la terapia intravenosa, después de su ajuste por las condiciones basales de tratamiento inmunosupresor de los pacientes, por la existencia

de diabetes mellitus, por la terapia previa con azoles, por la presencia de *C. glabrata* o por la retirada de los catéteres.

El resultado más sobresaliente de este estudio fue la respuesta favorable en el 81,1% de los pacientes con candidemia por *C. albicans* tratados con anidulafungina, comparado con el 62,3% observado en los tratados con fluconazol. En el resto de las especies, excepto en *C. parapsilosis*, la respuesta de anidulafungina fue numéricamente superior a la del fluconazol. Aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, la mortalidad por cualquier causa en el grupo del fluconazol fue mayor que la del grupo de la anidulafungina (el 31,2 frente al 22,9%). El número de efectos adversos fue comparable entre ambos grupos; sin embargo, la elevación de las enzimas hepáticas fue estadísticamente mayor en los pacientes tratados con fluconazol ($p = 0,03$).

Aunque el diseño del ensayo clínico estaba preestablecido como de no inferioridad entre ambas modalidades de tratamiento, este estudio demuestra por primera vez la superioridad de uno de los regímenes, la anidulafungina, frente al comparador, el fluconazol, para el tratamiento de las candidemias y las candidiasis invasoras. A pesar de la prudencia expresada por algunos expertos respecto a estos resultados⁴⁰, parece claro que este efecto beneficioso podría aplicarse a determinados pacientes, como los que se encuentran en situación clínica grave o con inestabilidad hemodinámica, con sospecha de infección por especies de *Candida* con sensibilidad disminuida a los azoles o aquellos con posibilidad de desarrollar efectos adversos hepáticos o interacciones medicamentosas relevantes.

TABLA 3. Efectos adversos de las equinocandinas detectados en los ensayos clínicos de tratamiento de las candidemias y las candidiasis invasoras³³⁻³⁵

	Caspofungina ^a (n = 114)	Micafungina ^a (n = 264)	Anidulafungina ^a (n = 131)
Náuseas	1,8	4,5	–
Vómitos	3,5	3,4	–
Diarrea	2,6	–	3,1
Fiebre	7	8,7	–
Escalofríos	5,3	0,8	–
Aumento ALT	3,7	4,2 ^b	2,3
Aumento AST	1,9	–	0,8
Aumento FA	8,3	–	1,5
Aumento de bilirrubina total	2,8	–	–
Aumento de bilirrubina directa	3,8	–	–
Hipopotasemia	9,9	6,8	3,1
Aumento de creatinina sérica	3,7	1,9	–

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

^aDatos de frecuencia expresados en porcentajes.

^bAnormalidad de las pruebas hepáticas.

Eficacia en pacientes inmunodeficientes

En un trabajo de auditoría clínica prospectiva del uso de anidulafungina en un hospital universitario de Estados Unidos, tras su autorización, se ha comprobado su eficacia para el tratamiento de la candidemia o la candidiasis invasora en una serie consecutiva de 17 pacientes inmunodeficientes con esta infección. En 10 de los 13 pacientes evaluables (tratados por un período de más de 5 días) se observó una respuesta favorable. La tolerancia del fármaco fue buena en la mayoría de los pacientes⁴¹.

Efectos adversos de las equinocandinas en las candidemias

Las equinocandinas tienen pocos efectos adversos y generalmente son bien toleradas. Los efectos relacionados con la liberación de la histamina tras la infusión rápida del fármaco han sido descritos con cualquiera de los compuestos. En la tabla 3 se especifican los efectos adversos más frecuentes comunicados en los diferentes ensayos clínicos realizados con equinocandinas en pacientes con candidemia o candidiasis invasora.

Papel de la anidulafungina para el tratamiento de las candidemias

La incorporación de las equinocandinas para el tratamiento de las candidemias ha condicionado una revisión reciente de las recomendaciones del año 2004 de la Infectious Diseases Society of America que ha sido presentada en diferentes reuniones científicas de esta sociedad. En esta revisión, pendiente de ser publicada, las equinocandinas, y entre ellas la anidulafungina, serían de elección en las siguientes situaciones clínicas:

1. Pacientes no neutropénicos:

- Si se desconoce la especie de *Candida* que causa la candidemia, iniciar el tratamiento con una equinocandina en pacientes con situación clínica grave, en especial si han recibido de forma previa azoles para profilaxis o tratamiento.

- Pacientes con infección posible o probada por *C. glabrata*.

- En casos de infección por *C. parapsilosis* puede continuarse el tratamiento con una equinocandina si el paciente está clínicamente estable y se han negativizado los hemocultivos.

2. Pacientes neutropénicos:

- Si se desconoce la especie de *Candida*, se recomienda una equinocandina para la mayoría de los pacientes neutropénicos como tratamiento inicial de la candidemia.

- El fluconazol tendría que reservarse para pacientes con situación clínica estable y sin antecedente previo de administración de azoles.

- En pacientes con infección posible o probada por *C. glabrata* el tratamiento inicial se realizará con una equinocandina o con una formulación lipídica de la anfotericina B.

- El tratamiento inicial de la candidemia posible o probada por *C. parapsilosis* se ha de realizar con fluconazol o con una formulación lipídica de anfotericina B.

– El tratamiento inicial de las candidemias por *C. krusei* se ha de realizar con una equinocandina.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:133-63.
- 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.
- Sota M, Ezpeleta C, Cisterna R. Descripción de 165 episodios de funguemia de un estudio multicéntrico. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:30-5.
- 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.
- 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.
- Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1164-70.
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1519-27.
- Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almeida M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1829-35.
- Canton E, Viudes A, Peman J. Infección sistémica nosocomial por levaduras. *Rev Iberoam Micol.* 2001;18:51-5.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:319-24.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol.* 2004;42:4419-31.
- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1122-8.
- Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50:243-60.
- Girmenia C, Martino P. Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. *Clin Infect Dis.* 1998;27:232-4.
- Shorr AF, Lazarus DR, Shernar JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med.* 2007;35:1077-83.
- Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:317-22.
- Peman J, Canton E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:23-30.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:917-21.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolcar S, Diekema DJ. In vitro susceptibilities of *Candida* spp. to caspofungin: four years of global surveillance. *J Clin Microbiol.* 2006;44:760-3.
- Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect.* 2002;51:297-304.
- Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gausstad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1977-81.
- Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramou P, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4555-60.
- Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2729-35.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-89.
- Gavaldà J, Ruiz I. [Guidelines for the treatment of invasive fungal infection. Invasive fungal infection by *Candida* spp. Invasive Fungal Infection Study Group (MICOMED) and Infection in Transplantation Study Group (GESITRA) of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:498-508.
- Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:244-51.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute.* *N Engl J Med.* 1994;331:1325-30.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, et al. Multi-center randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Canadian Candidemia Study Group.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:337-45.
- Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1681-5.
- Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1479-92.
- Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology.* 2006;78:161-77.
- 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.
- Kuse ER, Chetchotaksak P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao 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.
- 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.
- 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.
- Petratiene 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.
- Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. 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.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolcar S, Hollis RJ, et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4795-7.
- Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins—first-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med.* 2007;356:2525-6.
- Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy.* 2008;28:64-73.
- Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3489-92.
- Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 2000;110:273-84.
- Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4434-40.

45. Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:532-7.
46. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3551-7.
47. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:634-43.
48. Yamamura DL, Rotstein C, Nicolle LE, Ioannou S. Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. *Fungal Disease Registry of the Canadian Infectious Disease Society. CMAJ.* 1999;160:493-9.
49. Colombo AL, Nucci M, Salomao R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, et al. High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34:281-6.
50. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:71-7.
51. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis.* 1999;28:1071-9.