

NUEVOS ANTIFÚNGICOS: EQUINOCANDINAS

Núria Borrell Solé

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca

Los antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis sistémicas actúan esencialmente sobre el ergosterol de la membrana del hongo, ya sea de forma directa (anfotericina) o indirectamente, inhibiendo su síntesis (azoles) y sobre el RNA y DNA fúngicos (5-fluorocitosina). En los últimos años, el incremento de las infecciones fúngicas debido a los avances médicos, ha generalizado el uso de estos compuestos. Esta circunstancia se produce en el paciente crítico, en inmunodeprimidos (neutropénico o receptor de trasplante), en pacientes con alteraciones del tracto gastrointestinal por cirugía, traumatismos o quimioterapia, en los que tienen alteraciones de las barreras anatómicas por cateterismo, ventilación mecánica, etc., y en aquellas circunstancias que alteran la microbiota normal, como el uso de antibióticos de amplio espectro, entre otros. Además, la aparición de especies resistentes a los fármacos comentados, ha renovado el interés en la búsqueda de nuevas moléculas antifúngicas con dianas distintas a las descritas hasta el momento. En este sentido, la pared fúngica, formada esencialmente por manoproteínas o galactomanano, glucano y quitina constituye, teóricamente, un buen objetivo farmacológico, dado que no está presente en la célula humana. El glucano y muy concretamente el 1,3- β -D-glucano constituye uno de los elementos estructurales más esenciales y la inhibición del enzima implicado en su polimerización constituye el mecanismo de acción de un nuevo grupo farmacológico conocido como las equinocandinas.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las equinocandinas representan una clase de antimicóticos con un nuevo mecanismo de acción, que inicialmente recibieron el nombre de neumocandinas, por su actividad frente a *Pneumocystis carinii* y *Candida*. Se trata de lipopéptidos derivados a partir de un producto original sintetizado por un hongo conocido como *Glarea lazayensis*. Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la 1,3- β -glucanosintetasa, enzima responsable de formar polímeros de glucano, esenciales para la estructura de la pared fúngica. La inhibición de esta enzima, presente en la mayoría de los hongos y ausente en las células de origen humano, lleva consigo una disminución de la síntesis del glucano, permitiendo que la célula fúngica entre en fase de inestabilidad osmótica y posterior muerte.

No existen hasta el momento procedimientos normalizados para evaluar la actividad *in vitro* de las equinocandinas, aunque organizaciones como el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) o *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing* (EUCAST) y laboratorios de investigación de empresas farmacéuticas están trabajando en su desarrollo. Sin embargo, en el caso de las levaduras, los métodos descritos en el documento M27A de la NCCLS para levaduras parecen adaptarse bien a este tipo de compuestos, guardando buena relación con las técnicas de difusión en agar y E-test®, utilizando el parámetro de la CMI como la concentración farmacológica que inhibe completamente el crecimiento fúngico. Sin embargo, en este caso, se produce mayoritariamente una equivalencia entre la CMI y CMF (concentración mínima fungicida) infravalorándose, seguramente, la actividad del compuesto a concentraciones menores donde ya se objetivan cambios estructurales de daño celular. En el caso de los hongos filamentosos la situación es más compleja, dado que la CMI se ha definido oscilando entre "inhibición prominente" (50%) y el 80% de inhibición. Sin embargo, frente a especies del género *Aspergillus*, las equinocandinas son capaces de provocar una alteración morfológica importante, especialmente en las células con gran síntesis de glucano, ubicadas

generalmente en los extremos apicales y en los puntos de ramificación de las hifas, comportando una fragmentación de las hifas en fase de crecimiento. Para su determinación se ha propuesto un nuevo concepto distinto a la CMI, conocido como la concentración mínima efectiva (CME) definida como la menor concentración de equinocandina que causa cambios estructurales en el hongo (hifas infladas y fragmentadas). Este parámetro parece ser menos influenciado por variables como la composición del medio y tiempo de incubación y podría correlacionarse mejor con la actividad del producto observada *in vivo*. En resumen, por las razones anteriormente expuestas y por la falta aún de estudios de correlación *in vitro-in vivo* concluyentes, no han podido establecerse, de momento, los puntos de corte para estos nuevos compuestos.

La actividad *in vitro* de estos compuestos frente a los diversos tipos de hongos es muy variada. Su eficacia frente a especies del género *Aspergillus* y *Candida* es elevada, incluyendo las cepas resistentes a polienos y azoles. Sin embargo, existen algunos hongos como *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* y *Trichosporum* frente a los que las equinocandinas no presentan ninguna actividad *in vitro*, probablemente atribuible al hecho de ser todos ellos organismos con una baja actividad en la síntesis de glucano.

Desde el punto de vista farmacológico, estos compuestos presentan un buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos. Su eliminación es esencialmente hepática, pero sin afectar al sistema de la citocromo oxidasa, disminuyendo así el riesgo de interacciones con otros fármacos. Tan sólo se han descrito algunas interacciones con la rifampicina, ciclosporina y tracolimus, relacionados con un mismo sistema de transporte. Presentan una semivida prolongada, entre 9-17 h, lo que permite dosificaciones diarias. Su posible utilización clínica humana se ha centrado en procesos de candidiasis mucosa y sistémica, y para el tratamiento de la aspergilosis.

Actualmente han sido desarrollados tres compuestos semisintéticos a partir de la molécula original para su uso en clínica humana: anidulafungina (LY303366 y VER-002), micafungina (FK463) y caspofungina (MK0991). Los dos primeros se hallan en Fase III de ensayos clínicos en situaciones de candidiasis. La caspofungina ha sido la primera equinocandina aprobada por la *Federal Drug Administration* y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes que no respondan o no toleren la el tratamiento antifúngico convencional, y para la candidiasis invasora en adultos no neutropénicos. Este producto, ya disponible en nuestro país, es el que vamos a describir con más detalle a continuación.

CASPOFUNGINA

Se trata de una equinocandina semisintética disponible en forma de acetato de caspofungina para su administración parenteral. Su mecanismo de acción es el bloqueo de la síntesis del glucano, común para todos los compuestos de este grupo. Presenta un amplio espectro antifúngico en el que se incluyen *Candida* y *Aspergillus*, entre otros. Posee menor efecto frente a hongos dimórficos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*. Su actividad es nula frente a *C. neoformans* y muy limitada en el caso de *Trichosporum beigelii*, especies del género *Fusarium* y *Rhizopus arrhizus*.

Actividad *in vitro*

La CMI₉₀ para *Candida albicans* oscila entre 0,6 y 1 µg/ml y es inferior a 2 µg/ml para el resto de las especies, a excepción de *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr* y *Candida parapsilosis*, en las cuales oscila, según las distintas publicaciones, entre 0,12 y >8 µg/ml (Tabla 1). Debido a su peculiar mecanismo de acción, y al no interactuar con el ergosterol de la membrana fúngica, la caspofungina presenta actividad frente a especies de *Candida* resistentes a los azoles o los polienos. La actividad *in vitro* de la caspofungina

frente a *C. neoformans* es pobre (CMI₉₀ >8 µg/ml) probablemente por una menor afinidad sobre la glucano-sintetasa de este hongo, que es diferente a la de otras levaduras, aunque también se sospecha de mecanismos adicionales aún no bien conocidos.

Tabla 1. Actividad *in vitro* de la caspofungina sobre levaduras del género *Candida*.

	Intervalo CMI (mg/l)	CMI 50 (mg/l)	CMI 90 (mg/l)	Media geométrica (mg/l)
<i>Candida albicans</i>	0,01→8	0,06–0,5	0,6–1	0,37–0,6
<i>Candida guilliermondi</i>	0,25→64	1→8	2→8	1,1→7,45
<i>Candida kefyr</i>	0,05–0,5	0,2→8	0,4→8	1,9
<i>Candida krusei</i>	0,12–4	0,25–2	1–2	1–1,7
<i>Candida lipolytica</i>	0,5–2	2	2	1,5
<i>Candida parapsilosis</i>	0,06→8	0,2–2	0,4→8	0,76–3,4
<i>Candida tropicalis</i>	0,06→8	0,06–1	0,12–2	0,54–1,08
<i>Candida psudotropicalis</i>	0,12–0,5	0,25	0,25–0,5	0,27
<i>Candida glabrata</i>	0,03–4	0,06–2	0,4–2	0,66–1,4
<i>Candida lusitanae</i>	0,12–4	0,25–1	0,5–2	0,3–1,4
<i>Candida dublinensis</i>	0,03–1	0,25	0,5	–

El espectro de actividad sobre *Aspergillus* abarca las especies *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* (*Emericella nidulans*) y *A. terreus* con CMI₉₀ entre 0,25 y 2 µg/ml (Tabla 2). Sin embargo, ya hemos comentado anteriormente que es posible que el mejor indicador de la actividad *in vitro* de la caspofungina frente a *Aspergillus* sea la determinación de la CEM. La actividad de la caspofungina frente a otros tipos de hongos filamentosos es variable (Tabla 3). Parece aceptablemente buena sobre *Alternaria* spp, *Curvularia lunata*, *Exophiala jeanselmei*, *Fonsecaea pedrosoi* y *Scedosporium apiospermum*, pero muy leve o nula frente a *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Paecilomyces lilacinus*, *Rhizopus arrhizus* y *Scedosporium prolificans*.

Tabla 2. Actividad *in vitro* de la caspofungina sobre cepas de *Aspergillus*.

	Intervalo CMI (mg/l)	CMI 50 (mg/l)	CMI 90 (mg/l)	Media geométrica (mg/l)
<i>Aspergillus flavus</i>	<0,03–64	0,12	2	<0,09–0,5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	< 0,03–16	0,25	0,5	0,25–0,5
<i>Aspergillus terreus</i>	0,06–0,5	0,25	0,5	0,2–2,5
<i>Aspergillus niger</i>	< 0,03–0,12	<0,03	0,25–0,5	0,05–0,25
<i>Emericella nidulans</i>	–	–	0,5	0,5

Actividad *in vivo*

La caspofungina ha demostrado poseer una eficacia equivalente a la anfotericina B en términos de prolongación de la supervivencia en modelos experimentales de infección diseminada por *Candida* y *A. fumigatus*, tanto en ratones inmunocompetentes como en inmunodeprimidos con ciclofosfamida. Cabe reseñar, sin embargo, que los niveles del antígeno galactomanano, determinados a lo largo del seguimiento de animales con aspergilosis pulmonar, persistieron positivos, e incluso aumentaron, a pesar de la mejoría clínica y anatómopatológica. Este fenómeno es atribuible, probablemente, al incremento de la carga fúngica residual tras la fragmentación de la estructura micelial del hongo por la caspofungina. Estos datos son importantes si se corroboran en los humanos, ya que implicarían que el incremento de los niveles de galactomanano, una prueba que cada vez se emplea con más asiduidad en los laboratorios para el seguimiento de los pacientes con aspergilosis invasora, o la persistencia de la prueba positiva en los pacientes tratados con

caspofungina no significaría, necesariamente, una mala evolución, sino que podría ser el reflejo de esa fragmentación micelial.

Tabla 3. Actividad *in vitro* de la caspofungina sobre otros hongos dimórficos o filamentosos.

	Intervalo CMI (mg/l)	Media geométrica (mg/l)
Género <i>Bipolaris</i>	1–2	1,7
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,5–8	2
<i>Cladophialophora bantiana</i>	2–8	3,6
<i>Curvularia lunata</i>	≤0,09–0,78	0,38
<i>Exophiala jeamselmi</i>	0,39–3,12	1,10
<i>Fonsecae pedrosi</i>	≤ 0,09–0,19	0,13
<i>Fusarium oxysporum</i>	50–>100	75,78
<i>Fusarium solani</i>	50–>100	59,46
<i>Histoplasma capsulatum</i>	0,5–4	1,3
<i>H. capsulatum lilacinus</i>	3,12–>100	49,98
<i>H. capsulatum varioti</i>	≤0,09	≤ 0,09
<i>Phialophora</i> spp.	1–16	2,8
<i>Pseudaescheria boydii</i>	0,5–4	1,3
<i>Rhizopus arrhizus</i>	>16–>100	>16–>100
<i>Scedosporium apioespermum</i>	0,19–0,78	0,38
<i>Scedosporium prolificans</i>	4–12,5	8,83
<i>Sporothrix schenckii</i>	1–>16	5,4

La caspofungina no ha resultado eficaz en el tratamiento de la criptococosis diseminada experimental. En el caso del modelo de histoplasmosis en ratones, la eficacia estuvo en relación con la CMI de la cepa empleada en los experimentos, siendo prácticamente nula cuando era igual o mayor de 8 µg/ml. Por el contrario, este compuesto aumentó la supervivencia y redujo la carga fúngica de los órganos de animales infectados con *Coccidioides immitis*. En este caso, la eficacia clínica se relacionó mejor con la CME que con la CMI de las cepas empleadas. Finalmente, se han constatado evidencias de buenos resultados en la profilaxis de la neumonía por *P. carinii* en modelos murinos. Sin embargo, su administración con fines terapéuticos demostró reducir el número de quistes en el pulmón, pero no resultó ser tan eficaz en la reducción de trofozoítos.

Estudios de sinergia

En general, la asociación *in vitro* de la caspofungina con la anfotericina B ha demostrado actividad sinérgica o aditiva frente a *Aspergillus* y *Fusarium*. En cuanto a la asociación de otros antifúngicos con caspofungina frente a *A. fumigatus* conocemos los resultados presentados por Manavathu *et al.*, que demuestran que la caspofungina fue sinérgica con la anfotericina B y aditiva con el voriconazol. El mecanismo subyacente de este tipo de interacciones y su posible utilidad clínica están aún por determinar; sin embargo, resulta alentadora la constatación en modelos animales de aspergilosis de que la asociación de caspofungina y anfotericina B haya demostrado una tendencia a ser más eficaz que la administración de ambos compuestos por separado.

Mecanismo de resistencia

El mecanismo de resistencia intrínseco a la caspofungina se ha estudiado en hongos en los que este fármaco es inactivo, como *Saccharomyces cerevisiae*, y parece estar ligado a la sobreexpresión de la proteína *Sbep* del aparato de Golgi, controlada por el gen GAL1,

que regula los mecanismos de transporte de componentes celulares hacia la pared fúngica. Ello permitiría explicar la resistencia natural de algunos hongos a este antifúngico. En cuanto a la resistencia adquirida, hasta la fecha no se ha detectado ningún caso de resistencia *in vitro* a la caspofungina en cepas procedentes de pacientes participantes en ensayos clínicos. Así mismo, tampoco se han observado variaciones significativas en la sensibilidad de la caspofungina frente a cepas de *Candida* expuestas a concentraciones subinhibitorias del fármaco, lo que podría indicar un bajo potencial de desarrollo de resistencias.

Sin embargo, se conoce que la glucansintetasa es un enzima heterodimérico, con una subunidad reguladora GTPasa y una subunidad catalítica, codificadas por un conjunto de genes conocidos FKS1, FKS2 y RHO1. Mutaciones en estos genes podrían conferir potencialmente resistencia al fármaco. De hecho, en el laboratorio, han podido construirse mutantes de *C. albicans* resistentes a la caspofungina mediante la mutación artificial en uno de los alelos del gen FKS1. Pese a ello, la repercusión clínica de estos hallazgos es aún desconocida ya que, como se ha dicho, hasta el momento no se han aislado nunca mutantes resistentes *in vivo*, ni en humanos ni en modelos animales.

Farmacocinética

La caspofungina presenta una biodisponibilidad oral muy escasa, por lo que su administración es exclusivamente en infusión endovenosa lenta (1 h). Presenta una vida media prolongada (9-11 h), circula extensamente unida a la albúmina (97% de fijación a proteínas), bajo volumen de distribución y no se elimina por procesos de diálisis. Su administración cotidiana lleva consigo una acumulación dependiente de la dosis, por lo que una manera sencilla de obtener concentraciones de caspofungina $>1 \mu\text{g/ml}$ (las CMI90 aproximadas en *Candida* y *Aspergillus*) desde el inicio del tratamiento consiste en infundir una dosis de carga de 70 mg el primer día, seguido de 50 mg/d los días siguientes. La caspofungina se metaboliza lentamente por vía hepática, mediante hidrólisis peptídica y sucesivas acetilaciones. Aunque su distribución no ha podido ser estudiada extensamente en humanos, en el modelo animal alcanza concentraciones superiores a las séricas en el hígado, riñón y bazo, similares en el pulmón e inferiores en el músculo esquelético y cerebro. En los pacientes de más de 65 años, con insuficiencia renal moderada o intensa o con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh ≤ 6), las concentraciones plasmáticas del fármaco están ligeramente elevadas, pero no requieren ajuste de dosis. Sin embargo, en los pacientes con afectación hepática grave (Child-Pugh 7-9) se precisa una reducción de la dosis de mantenimiento a 35 mg/d, tras una dosis de carga inicial igual de 70 mg. Hasta el momento la tolerancia y eficacia del fármaco en menores de 18 años no ha sido suficientemente contrastada para recomendar su uso en pediatría.

Efectos adversos

En general es un fármaco bien tolerado con una incidencia general de efectos adversos (13,8%) inferior a la anfotericina B y similares a los de fluconazol. Entre ellos figuran fiebre, cefalea y flebitis en el lugar de infusión. La frecuencia de efectos atribuidos a la liberación de histamina es inferior al 2%, aunque se ha observado una mayor frecuencia de toxicodermia en aquellos pacientes que recibieron itraconazol simultáneamente. Entre las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia figuran discretas elevaciones de transaminasas y fosfatasa alcalina. Es un fármaco notablemente exento de nefrotoxicidad. En general todos estos acontecimientos adversos son transitorios y de escasa importancia; solo en un 2,4% de los enfermos incluidos en estudios clínicos precisaron suspensión del tratamiento por efectos indeseables. La caspofungina es embriotóxica en ratas y conejos, produciendo defectos de osificación en cráneo, huesos del torso y calcáneo, por lo que no se recomienda su administración durante el embarazo a menos que se considere superior el posible efecto beneficioso sobre los riesgos.

Interacciones medicamentosas

La caspofungina reduce en un 20% la concentración de tracolimus, aconsejándose la monitorización de este último y su ajuste de dosis. Por otra parte la ciclosporina incrementa un 35% la concentración sérica de caspofungina, con elevación de las transaminasas, por lo que su administración conjunta se desaconseja si hay otras alternativas. Y, finalmente, se ha observado una reducción de las concentraciones plasmáticas de caspofungina en pacientes tratados con efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoina, rifampicina, dexametasona y carbamacepina a pesar de no afectar al sistema de la citocromo oxidasa. En estos casos se recomienda aumentar la dosis de mantenimiento a 70 mg/d.

Experiencia clínica

La eficacia de la caspofungina para la aspergilosis invasora con diagnóstico definitivo o probable fue establecida en un estudio abierto no comparativo de pacientes refractarios o intolerantes a la medicación antifúngica previa, demostrándose una eficacia del 40,7% en los que habían recibido al menos una dosis y del 48,9% en los que recibieron más de siete días de tratamiento. Este estudio permitió la aprobación del uso terapéutico del producto, para aspergilosis refractaria al tratamiento habitual. También se ha estudiado la eficacia terapéutica de la caspofungina en infecciones por *Candida*. Se han publicado dos estudios aleatorizados comparativos con anfotericina B desoxicolato en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica, mayoritariamente en pacientes VIH. Uno de ellos ha demostrado que la proporción de pacientes con mejoría endoscópica y erradicación microbiológica fue superior en el grupo tratado con caspofungina que en el de anfotericina B aunque estas diferencias solo fueron significativas a dosis diarias altas de caspofungina (70 mg/d); el otro pone de manifiesto la eficacia de la caspofungina, sin que se observaran diferencias significativas entre aquellos pacientes que recibieron 35 mg/d (78%), 50 mg/d (92%) o 70 mg/d (85%) de caspofungina y el grupo tratado con 0,5 mg/Kg/d de anfotericina B desoxicolato (74%).

Recientemente, un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego de pacientes neutropénicos y no neutropénicos con candidiasis invasora ha demostrado que la caspofungina resultaba mejor tolerada y presentaba una eficacia equivalente o superior a la anfotericina B, lo que ha contribuido la aprobación para su segunda indicación terapéutica en los pacientes no neutropénicos. Hasta el momento no existen datos clínicos suficientes sobre su eficacia en el tratamiento empírico del neutropénico febril, o en la profilaxis en pacientes de riesgo de afección fúngica, aunque existen estudios en marcha con esta finalidad.

OTRAS EQUINOCANDINAS

La anidulafungina (LY303366 y VER-002) también conocida como equinocandina V, es otra de las equinocandinas en estudio que presenta una actividad muy parecida a la descrita para la caspofungina, con la salvedad que, frente a *Pneumocystis carinii*, ha mostrado actividad tanto sobre la forma quística como de trofozoito. En modelos animales ha sido muy activa en candidiasis esofágica por *Candida* resistente a los azoles, incluso superior a la anfotericina B, debido a sus elevadas concentraciones en saliva. Actualmente se están realizando estudio clínicos para la esofagitis candidiásica.

Otro de los compuestos en estudio de este mismo grupo lo constituye la micafungina (FK463) que, pese a compartir las características generales del grupo, presenta una interesante actividad *in vitro* frente a hongos dimórficos (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*). Mientras que tiene una gran actividad frente a sus formas miceliales, no resulta ser activa frente a levaduras. Actualmente está evaluándose su utilización para el tratamiento de la esofagitis candidiásica y se están

desarrollando estudios de tolerancia de dosis como profilaxis en pacientes trasplantados de médula ósea.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 451-457.
- ARIKAN S, LOZANO-CHIU M, PAETZNICK V, REX JH. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:245-247.
- BARTIZAL K, GILL CJ, ABRUZZO GK, *et al.* *In vitro* preclinical evaluation studies with echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,82). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2326-2332.
- BOUZA E, MUÑOZ P. Papel de la caspofungina. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2002; 1: 38-42.
- CHANDRASEKAR PH, MANAVATHU EK. Caspofungin. *Drugs Today* 2002; 38:829-846.
- CORNELY OA, SCHMITZ K, AISENBREY S. The first echinocandin: caspofungin. *Mycoses* 2002; 3:56-60.
- DERESINSKI SC, STEVENS DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-1457.
- KEATING GM, JARVIS B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61:1121-1129.
- LETSCHER-BRU V., HERBRECHT R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J. Antimicrob Chemother* 2003; 51:513-521.
- MAERTENS J, RAAD I, SABLE CA, *et al.* Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations, or azoles. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 2000; Resumen 1103.
- MANAVATHU EK, GANESAN LT, CUTRIGHT JL, CHANDRASEKAR PH. *In vitro* antifungal activity of voriconazole in tw-drug combination with micafungin, caspofungin and amphotericin B. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2001; Resumen J-113.
- MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-2029.
- PETRAITIENE R., PETRAITIS V., GROLL AH, *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.
- 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; 33:1529-1535.