

00524
23



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Propiedades y aplicaciones de la caspofungina en el
tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:
TONATIUH CARREÑO DÍAZ**



MÉXICO, D.F.



2003

**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

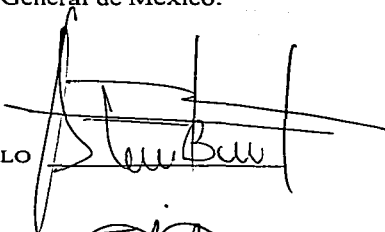
Jurado asignado:

Presidente: ABEL GUTIÉRREZ RAMOS
Vocal: JOSÉ ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO
Secretario: MA. ANTONIETA SILVA CHÁVEZ
1er suplente: MISAEL GONZÁLEZ IBARRA
2do suplente: JOSÉ CORDERO HERNÁNDEZ

Sitio donde se desarrolló el tema: Biblioteca general y de posgrado de la Facultad de Química, Hemeroteca de la Facultad de Medicina, Biblioteca del Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas y Biblioteca del Hospital General de México.

Asesor del tema:

M en C JOSÉ ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO



A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Bonifaz', written over a horizontal line.

Sustentante:

TONATIUH CARREÑO DÍAZ



A smaller, more cursive handwritten signature in black ink, appearing to read 'Tonatihu Carreño', written over a horizontal line.

Dedicatorias

Al altísimo y a dos de sus criaturas
 etéreas y celestiales, a las cuales
 siempre tendré presente en el
 universo de mi mente:
 Mirell y Tonino.

A mis padres, de quienes en verdad aprecio infinitamente todo su
 apoyo, paciencia y primordialmente el amor otorgado a cada
 instante de mi vida; pues ahora que soy padre, comprendo la
 importancia y el valor de sus esfuerzos por tratar de
 formar una persona íntegra, con educación
 y valores, no dejando de lado la felicidad. Estas
 líneas son el momento oportuno, y aunque
 muy sencillas, expresan además de
 agradecimiento, mi cariño y veneración.

A mi hermana, con la cual he convivido
 y pasado momentos de alegría, enojo y
 dolor; no obstante, cada experiencia
 reforzó y consolidó nuestra unión.
 Te quiero Nek.

A Rosita, parte íntegra de mi ser y compañera
 de toda la vida, fuente de felicidad, dolor y cómplice
 de situaciones imborrables en mi memoria. Agradezco
 al todopoderoso haberte conocido, y espero que siempre
 nos conceda armonía y amor, aún en la eternidad.

Agradecimientos

Deseo expresar un profundo agradecimiento a la familia Moctezuma Díaz, por su valiosa ayuda, nobles acciones y principalmente por el cariño proporcionado a lo largo de mi existencia; también manifiesto mi gratitud hacia la familia Cuevas Gudiño por el apoyo y atenciones brindadas.

Agradezco a Alexandro Bonifaz, finísima persona que al depositar en mí su confianza, facilitó y ayudó a continuar mi camino; también debo reconocer que la colaboración siempre agradable y desinteresada de Javier Araiza fue indispensable para la realización de este trabajo. De igual forma no menosprecio la actitud de Marco Antonio, Carolina Palacios, Margarita, Ileri, Chava, Alma y de todo el personal del laboratorio de Micología del Hospital General de México, que amablemente compartieron su conocimiento; el cual además de contribuir a mi formación académica influyó en el contenido de esta obra.

No dejo de lado el cariño y la enorme satisfacción de pertenecer a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la cual agradezco que haya proporcionado todo lo necesario para llevar a cabo mi formación y participar en la templanza de mi carácter. No obstante, para lograr esto último, también existen otras personas que gentilmente intervinieron; a todas ellas mi agradecimiento: Alicia Hernández Alcaraz, Jorge Mota, Serafin Luviano, Samuel Torres, Química Josefina, Benjamín Maldonado, Arturo Abarca, Juan J. Castro, Guadalupe Ortiz y Martha Menjivar.

Finalmente quiero agradecer a mis compañeros de la Facultad de Química: Gustavo Lozano, Nancy's, Ale's, Uriel'es, Diana's, Loana, Zully, Pablo Augurio, etc, etc.; a Pedro Zúñiga, gentil hombre del ICUAC; Saúl, Yeti y Osciél, integrantes de mi gavilla; Barajas, Carrillo, Pacheco, Abe, Nelson, Carachure; todos ellos elementos clave de mi desempeño académico.

“...de repente, y al desembocar de un pequeño cañón que formaban dos colinas, el pueblecillo se apareció a nuestra vista como un fajo de rojas estrellas en medio de la oscuridad, y el viento de invierno pareció suavizarse para traernos el delicioso aroma de los huertos, el humor de la gente y el simpático ladrido que siempre escucha el caminante durante la noche con intensa alegría...”

Navidad en las Montañas
Ignacio Manuel Altamirano

Por mi raza hablará el espíritu y por la Universidad sus hombres.

José Vasconcelos

Siempre existirá algo de consuelo, incluso para el mismo Satanás; pues él, recién expulsado del paraíso e irguiéndose lentamente para mirar la desolación y tristeza de su nuevo dominio ¿qué dice?: la mente es un lugar con vida propia, capaz de hacer de un infierno un paraíso y de un paraíso un infierno.

El paraíso perdido
John Milton

El conocimiento se adquiere mejor en la soledad.

Johann Wolfgang Von Goethe

**PROPIEDADES Y APLICACIONES DE LA
CASPOFUNGINA EN EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES FÚNGICAS SISTÉMICAS**

ÍNDICE ANALÍTICO

CAPÍTULO 1

Introducción

CAPÍTULO 2

Objetivos

CAPÍTULO 3

Justificación

CAPÍTULO 4

4.1	Generalidades	
4.1.1	Enfermedades hacia las cuales tiene acción caspofungina	
4.1.1.1	Candidosis	1
4.1.1.2	Aspergilosis	3
4.1.2	Antifúngicos peptídicos	4
4.1.2.1	Pneumocandinas	6
4.2	Propiedades fisicoquímicas	8
4.3	Síntesis de la caspofungina	9
4.4	Mecanismo de acción	11
4.5	Farmacocinética	15
4.5.1	Absorción	15
4.5.2	Distribución	15
4.5.3	Metabolismo	16
4.5.4	Eliminación	16
4.5.5	Estudios farmacocinéticos realizados en poblaciones con determinadas características	18
4.6	Farmacodinamia	19
4.6.1	Experimentos con <i>Candida sp.</i>	19
4.6.2	Experimentos con <i>Pneumocystis carinii</i>	22
4.6.3	Experimentos con <i>Histoplasma capsulatum</i>	23

9

4.6.4	Experimentos con <i>Aspergillus sp.</i>	26
4.6.5	Experimentos con <i>Cryptococcus neoformans</i>	29
4.6.6	Experimentos con hongos filamentosos	30
4.6.7	Experimentos con <i>Coccidioides immitis</i>	32
4.7	Resistencia cruzada	34
4.8	Resistencia al medicamento	35
4.9	Interacciones con otros medicamentos	37
4.10	Sinergia	38
4.11	Efectos secundarios y adversos	40
4.11.1	Alteraciones en las pruebas de laboratorio	42
4.12	Toxicidad	42
4.12.1	Toxicidad aguda	42
4.12.2	Toxicidad crónica	42
4.13	Carcinogenicidad	44
4.14	Mutagenicidad	44
4.15	Reproducción	45
4.16	Desarrollo	45
4.17	Indicaciones terapéuticas	45
4.18	Precauciones generales	46
4.19	Dosis y vía de administración	46
4.20	Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental	48
4.21	Presentación comercial y recomendaciones sobre el almacenamiento	48

CAPÍTULO V

Discusión	49
-----------------	----

CAPÍTULO VI

Conclusión	59
------------------	----

CAPÍTULO VII

Bibliografía	60
--------------------	----

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Actualmente el número de pacientes que presentan micosis oportunistas sistémicas se incrementa día con día; esto debido a diversos factores y situaciones, tales como infecciones nosocomiales, terapias inmunosupresivas, infecciones en pacientes con SIDA, sujetos con anomalías en el funcionamiento de su sistema inmune, etc. Por la propia naturaleza y características de los factores ya citados y aunado a que se cuenta con un número limitado de fármacos disponibles para realizar un tratamiento eficaz y seguro: resulta complicado y problemático la terapéutica de las micosis oportunistas y sistémicas.^{1,5}

Durante las dos décadas pasadas, las principales opciones en la terapia de estas afecciones han sido agentes que actúan a nivel de la membrana del hongo, como los polienos (anfotericina B y nistatina) y los derivados triazólicos (itraconazol y fluconazol);³ sin embargo, con el uso extensivo e inadecuado de estos principios se han venido suscitando una serie de inconvenientes, los cuales abarcan desde complicados efectos y reacciones colaterales en el paciente (como los ocasionados por la anfotericina B), hasta propiciar la formación de cepas resistentes a algunos de estos fármacos (como el fluconazol).³

Si bien es cierto que se han realizado modificaciones en la estructura química y formulación de algunos productos farmacéuticos, en muchas de las ocasiones el nuevo producto no supera las expectativas deseadas.^{1,3,6,14} Ante este panorama, es comprensible por qué es necesario el surgimiento de fármacos que presenten un nuevo y diferente mecanismo de acción, un tolerable perfil de seguridad, una potencia y eficacia excepcionales a un costo accesible. Dichas características parecen encontrarse en los análogos semisintéticos de las equinocandinas, específicamente las de tipo pneumocandinas; estos últimos agentes representan a una nueva clase de fármacos caracterizados por un espectro de actividad fúngica relativamente alto, que incluye muchas de las cepas patógenas del género *Candida*. El innovador mecanismo de acción implica la inhibición de un componente crucial de la pared celular en determinados hongos, tales como: *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, algunos otros hongos filamentosos y el estadio quístico de *Pneumocystis carinii*.^{1,5,7,33}

El acetato de caspofungina (L-743 872, MK-0991) es una pneumocandina de tipo Bo que ha sido estudiada en humanos; siendo el primero de los agentes que basan su mecanismo de acción en la pared celular que ha sido aprobado por la FDA (Food Drug Administration) para su distribución en el mercado. El origen de síntesis del fármaco se debe a la compañía farmacéutica Merck - Sharp & Dohme de España. Otras equinocandinas que han tenido avances clínicos incluyen a LY 303366 (Eli Lilly & cia) y FK 463 (Fujisawa Healthcare).^{3,6,12}

El objetivo de este trabajo es recopilar información recientemente publicada en materia clínica, terapéutica, farmacocinética, farmacodinámica y toxicológica de la caspofungina; con lo cual además de revisar se da a conocer las ventajas y desventajas que presenta este fármaco cuando es administrado en el tratamiento de enfermedades como la aspergilosis, candidosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis, coccidioidomicosis y criptococosis.

CAPITULO II

OBJETIVOS

General

Mediante este trabajo se pretende recopilar y proporcionar información a partir de estudios referentes al mecanismo de acción, farmacocinética, propiedades farmacológicas y terapéuticas; así como de los avances recientemente publicados en materia clínica y toxicológica en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas con caspofungina; esperando que este escrito contribuya a demostrar la utilidad del fármaco.

Específicos

- a) Conocer el origen, mecanismo de obtención, propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco acetato de caspofungina.
- b) Analizar el fundamento y por ende, la importancia que tiene el mecanismo de acción del fármaco sobre su sitio blanco en el hongo.
- c) Revisar y analizar la actividad fungicida *in vitro* e *in vivo* que presenta el fármaco, esencialmente contra un determinado y específico grupo de hongos.
- d) Exponer las propiedades terapéuticas y efectos colaterales del fármaco, así como las diferencias existentes con respecto a otros medicamentos que lo pueden hacer muy valioso en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas.
- e) Analizar y conocer la utilidad que presenta caspofungina cuando se co-administra con algún otro medicamento en el tratamiento de enfermedades como histoplasmosis, criptococosis e hialohifomicosis por *Fusarium* entre otras.

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

Existen una serie de puntos y aspectos de importancia que se han venido suscitando a lo largo de los años en relación con los fármacos y estrategias terapéuticas tradicionales, esto se ha traducido en la necesidad de elaborar y desarrollar este nuevo medicamento. Para comprender la importancia y utilidad clínica que presenta caspofungina, es conveniente señalar algunas de sus cualidades y mencionar algunos aspectos y situaciones desfavorables que se presentan al emplear los esquemas terapéuticos y medicamentos de uso estándar:

- En la última década, las líneas de trabajo y el desarrollo de nuevos fármacos se han enfocado en nuevos sitios de acción (o sitios blanco) de la pared celular, membrana plasmática, síntesis de proteínas, etc. Caspofungina representa a una nueva clase de fármacos antifúngicos que tienen como mecanismo de acción la inhibición en la síntesis de glucano, el cual es un componente esencial de la pared celular de algunos hongos; por tanto resulta atractivo utilizar este medicamento sobre los microorganismos que poseen (en cantidades considerables) dicho componente en su pared celular.

- En la actualidad, el incremento y uso inadecuado de fármacos origina que se presente con mayor frecuencia resistencia por parte de los hongos a fármacos como anfotericina B o (sobre todo) fluconazol;^{3,22} de esta forma, se tiene como ejemplo que aquellos pacientes que desarrollan aspergilosis por cepas resistentes de *Aspergillus fumigatus* a estos medicamentos, presenten un desenlace generalmente fatal, pues el número de agentes antifúngicos disponibles para tratar la enfermedad es limitado; por ende, a falta de nuevos e innovadores fármacos, el uso de caspofungina resulta en una interesante alternativa para combatir las ya citadas afecciones.*

- Los problemas de seguridad y toxicidad de los antimicóticos (principalmente los polienos anfotericina B y nistatina), hacen imprescindible el desarrollo de nuevos fármacos que aporten importantes ventajas con respecto a los existentes. La baja toxicidad y efectos colaterales que presenta caspofungina, así como la estabilidad farmacocinética que posee, la convierte en un fármaco de uso atractivo. Fármacos como anfotericina B presentan nefrotoxicidad (nefropatías) en una considerable cantidad de pacientes; otros más como el itraconazol cuando se administran oralmente están sujetos a variaciones con respecto a su eficacia.

- Caspofungina puede presentar un efecto sinérgico cuando es co-administrado con otros fármacos. Al presentar las pneumocandinas un mecanismo de acción diferente al del fluconazol y anfotericina B; la combinación de caspofungina-fluconazol, o con anfotericina B pueden mejorar la eficacia y actividad contra determinados hongos (como *Cryptococcus neoformans* o *Fusarium spp*), a diferencia del resultado obtenido si se administra cada fármaco independientemente.⁹

- La evaluación de la susceptibilidad que presentan algunos hongos a caspofungina, promete establecer nuevos esquemas para la aplicación de terapias efectivas; ya que ésta exhibe potente actividad y eficacia en pacientes inmunosuprimidos que poseen enfermedades como candidosis, aspergilosis, neumonia causada por *Pneumocystis carinii* y en pacientes inmunocompetentes con histoplasmosis y coccidioidomicosis.^{10,11}

- El incremento en la incidencia de infecciones fúngicas oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en aquellos sobre los cuales se realizan trasplantes de órganos, en los que sufren quimioterapia inmunosupresiva y otras; resulta en un complicado manejo de las infecciones con los fármacos convencionales.^{2,3}

CAPÍTULO IV

4.1 GENERALIDADES

4.1.1 ENFERMEDADES EN LAS CUALES PRESENTA ACCIÓN CASPOFUNGINA

4.1.1.1 CANDIDOSIS ^{15,16}

Definición: Micosis oportunista causada por diversas especies de levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida*, en especial *Candida albicans*.

Sinonimia: Muguet, algodoncillo, blastomicosis.

Micología: El género *Candida* pertenece a la clase de los *Deuteromycetes*, familia *Criptococaceae* y orden *Criptococcal*. El agente causal más frecuente y virulento es *C. albicans* (90%); y en menor proporción: *C. tropicalis* y *C. stellatoidea* (ocasionan vaginitis y candidosis osteoarticular), *C. parapsilosis* (endocarditis), *C. guilliermondii* (vaginitis y endocarditis) y *C. krusei* (onicomicosis). Esta enfermedad es cosmopolita y es la micosis que más se presenta en el mundo; su hábitat es el humano y animales homeotérmicos, no se aísla del suelo ni detritus vegetales. Las especies de *Candida* son componentes de la flora habitual y tienen fuerte predilección hacia las mucosas; no son frecuentes en piel sana. *C. albicans* no forma parte de la flora de uñas: sin embargo, en vías respiratorias superiores y urinarias se encuentra frecuentemente. Esta afección se presenta en todas las edades, el periodo de incubación no puede determinarse pues es endógena y oportunista.

Algunos factores predisponentes para que se desarrolle la enfermedad son:

- .. - Factores fisiológicos (cambios de pH, embarazo).
- .. - Procesos debilitantes.
- .. - Inmunodeficiencias primarias o adquiridas.
- .. - Iatrogénicos (medicamentos, procesos quirúrgicos, etc.).
- .. - Factores locales (heridas, humedad, etc.).
- .. - Enfermedades metabólicas y endocrinopatías.

Aspectos clínicos: Las variedades clínicas que pueden manifestarse se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Variedades clínicas que presenta el género *Candida*.¹⁵

Candidosis	Localización	Tipo clínico
Mucocutánea	Oral	Estomatitis
		Glositis
		Queilitis
		Queilitis angular
	Esofágica	Faringoamigdalitis
		Esofágica

		Gástrica
		Enterica
		Peritoneal
		Perianal
	Genital	Vaginitis
		Balanitis
	Respiratoria	Broncopulmonar
		Pulmonar
Cutánea	Intertrigos	
	Onicomycosis	Perionixis
		Onicolisis
	Del área del pañal	
	Pustulosis	
Sistémica	Septicemia	
	Tracto urinario	
	Meningitis	
	Endocarditis	

Patogenia: La enfermedad requiere de factores predisponentes, los más comunes son dos:

- a) Desequilibrio de la flora microbiana (cambios de pH, cúmulos de nutrientes, administración continua de antibióticos).
- b) Procesos que influyen en la respuesta inmune.

La patogenicidad de *C. albicans* se atribuye a toxinas de tipo proteolítico y fosfolipasas. La superficie de la levadura tiene importancia en la invasión. *Candida* es una levadura con capacidad para producir pseudohifas. La fase de blastoconidia está relacionada con la fase saprofítica en los sitios donde es flora habitual (a excepción de *C. glabrata* cuya apreciación en cantidad puede indicar parasitación, aún si existe en ínfima cantidad) con la iniciación de lesiones clínicas, la fase micelial se relaciona con la forma parasitaria e invasiva.

4.1.1.2 ASPERGILOSIS ^{15,16,17}

Definición: Es una micosis causada por especies oportunistas del género *Aspergillus*, en especial *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus* entre otras.

Micología: El género comprende aproximadamente 80 especies, las cuales se incluyen en la clase de los *Deuteromyces*, orden *Monilia* y familia *Aspergillaceae*. Estas especies son ubicuas y son hongos altamente contaminantes del medio ambiente (aire, tierra, plantas, alimentos, etc.) que viven como saprofitos. Las especies que actúan como oportunistas son termotolerantes. Es una enfermedad cosmopolita, la vía de entrada es respiratoria y por inhalación se instalan en cavidades pulmonares, aunque también puede llevarse a cabo por otras vías como traumatismos cutáneos, inoculación en córnea, catéteres, etc. Se presenta en todas las edades aunque varía de acuerdo a la forma clínica; afecta en igual proporción a ambos sexos. Es difícil determinar el periodo de incubación debido a que puede ser un padecimiento endógeno o flora pasajera.

Factores predisponentes: La afección está ligada a factores predisponentes como desnutrición, tuberculosis, absceso hepático amibiano, alcoholismo crónico, carcinomas pulmonares, pacientes inmunocomprometidos, infecciones por citomegalovirus, etc.

Aspectos clínicos: Las variedades clínicas que pueden manifestarse se aprecian a continuación:

Tabla 2. Variedades clínicas que presenta el género *Aspergillus*.¹³

Forma clínica	Tipo clínico
Aspergilosis pulmonar	Alergias
	Saprofitación pulmonar (aspergilomas)
	Infección pulmonar invasiva
Aspergilosis diseminada	
Aspergilosis cutánea	Onicomicosis
	Úlceras necróticas
	Micetoma
	Saprofitación en quemados
Infecciones en ojos y oídos	

Patogenia: Es compleja y confusa dependiendo del sitio anatómico afectado; las formas primarias pueden deberse a baja resistencia, enfermedades debilitantes, drogas, pérdida de la barrera local, desequilibrio de la flora habitual y trastorno de la respuesta inflamatoria por el uso de antibióticos y glucocorticoides (ejemplo aspergilosis cutáneas, infecciones en ojos y oídos). Las formas secundarias ocurren en inmunosuprimidos (ejemplo aspergilosis pulmonar y aspergilosis diseminada). Es probable que los hongos produzcan endotoxinas y contribuyan a los cambios anatomopatológicos. Se ha demostrado que *A. flavus* cuando desarrolla sobre gramíneas, produce hepatotoxinas y aflatoxinas carcinogénicas.

4.1.2. ANTIFÚNGICOS PEPTÍDICOS ^{IN.20.22-27}

Los agentes antifúngicos son clasificados por su modo de acción en dos grupos. Un primer grupo actúa mediante lisis, la cual ocurre vía diversos mecanismos; el segundo grupo de antifúngicos peptídicos ejerce su acción al inhibir la síntesis de la pared celular, la biosíntesis de componentes cruciales de la pared (como glucano o quitina) y mediante la unión a componentes específicos del mismo componente celular alterando su función. Un ejemplo de este último mecanismo lo presentan las pradimicinas, las cuales muestran habilidad para unirse a las mananas de la pared celular y de este modo ejercer su acción nociva. Dentro de los fármacos que llevan a cabo inhibición en la síntesis de quitina se encuentran las nikomicinas y polioxinas.

Nikomicinas: Estos son producidos por el microorganismo *Streptomyces tendae*. Su mecanismo de acción lo efectúan al penetrar a la célula y vía permeasas de tipo dipéptido inhiben la biosíntesis de la quitina.

Polioxinas: Son producidas por *Streptomyces cacaoi*. Ejercen su actividad al inhibir la enzima quitina sintetasa. El efecto de esta sustancia es fungistático o fungicida dependiendo de la concentración y la cepa.

Muchos otros inhibidores de la síntesis de quitina han sido estudiados a través de modificaciones químicas de las polioxinas y nikomicinas; sin embargo, sus expectativas son limitadas debido a sus desfavorables parámetros farmacocinéticos.

Existen diferentes compuestos peptídicos que tienen actividad sobre la pared celular; no obstante, de todos ellos las equinocandinas representan a la primera clase de drogas (siendo además las más extensamente desarrolladas) que inhiben de forma no competitiva a la enzima β -(1,3)-D-glucano sintetasa, enzima ausente en células de mamíferos y responsable de la formación del respectivo polisacárido, el cual es un componente importante de la pared celular de algunos hongos.

Las equinocandinas son lipopéptidos sintéticamente modificados, el nombre de equinocandina fue originalmente aplicado a una pequeña familia de lipopéptidos cíclicos obtenidos de productos naturales, los cuales presentaban el mismo núcleo peptídico pero diferían en su cadena alifática. La familia de las equinocandinas incluye actualmente varios compuestos con diferentes estructuras químicas; algunos de ellos son:

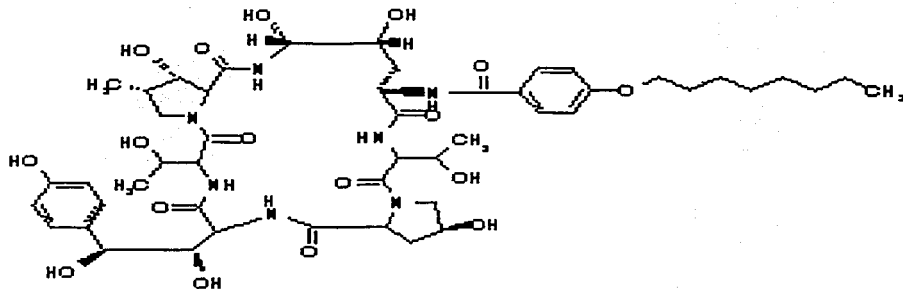
- Aculeacinas.** Obtenidas de un complejo de 7 antibióticos relacionados con el hongo *Aspergillus aculeatus*. Este complejo es extremadamente similar a la equinocandina B. La más representativa es la aculeacina A.
- Esporiofunginas.** Obtenidas a partir de *Cryptosporiosis sp.* Su principal agente es la esporiofungina A, la cual se relaciona estructuralmente con la equinocandina C.
- Mulundocandinas.** Obtenidas a partir del hongo *Aspergillus sydowii* var. *Mulundensis*. Este compuesto difiere de la equinocandina B en la cadena alifática y en los residuos, pues en este péptido se ha cambiado una treonina por serina.
- Equinocandinas (tipo B, C y D).** Con la estructura de la equinocandina B fue posible elucidar y obtener otros dos productos menores de fermentación del hongo *Aspergillus rugulosus*: las equinocandinas C y D: con las cuales se realizaron estudios demostrando su eficacia.

Todos los principios ya citados tienen como característica una rápida actividad fungicida contra cepas de *Candida*, estadio quístico de *P. carinii*, inhibición de crecimiento en cepas de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos; aunque algunos presentan baja toxicidad.

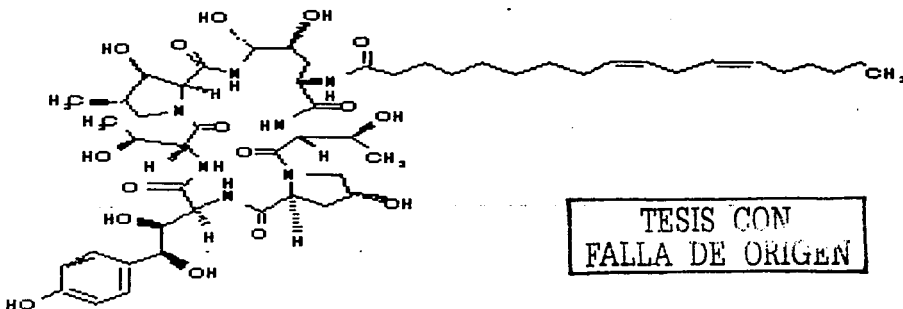
El primer miembro de esta clase en desarrollarse para uso clínico fue la cilofungina, la cual era eficazmente activa sólo contra el género *Candida*; sin embargo, su significativo daño nefrotóxico obligó a que se suspendieran las pruebas posteriores a su desarrollo.

Figura 1. Fórmulas estructurales de algunas equinocandinas.²⁰

a) cilofungina



b) equinocandina B



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

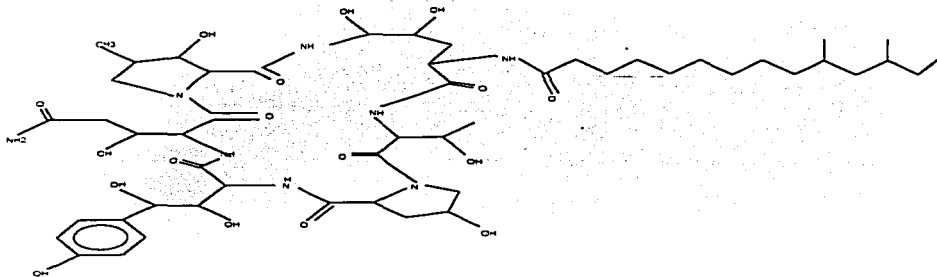
4.1.2.1 PNEUMOCANDINAS

Las equinocandinas B, C y D a pesar de presentar algunas propiedades terapéuticas con un adecuado espectro de acción, tienen algunos inconvenientes en cuanto a efectos colaterales y toxicidad se refiere; por ejemplo, la equinocandina B ejerce una acción hemolítica debido a la cadena alifática de su estructura, por lo cual no se usa clínicamente. Estas propiedades hemolíticas de las equinocandinas originales, se redujeron enormemente al crear análogos de la equinocandina B, resultando como producto final las pneumocandinas. Por tanto, se considera que estos últimos son análogos semisintéticos de las equinocandinas (son una clase de equinocandinas lipopeptídicas) que también inhiben a la enzima β -(1,3)-D-glucano sintetasa. Son llamadas pneumocandinas porque poseen actividad contra *P. carinii*. También presentan actividad *in vitro* y en modelos animales contra el género *Candida* y *Aspergillus*; como otros análogos de las equinocandinas, pierden actividad contra *Cryptococcus neoformans*. Dentro de las pneumocandinas existen dos tipos muy importantes; la Ao y Bo, ambas son producidas por un hongo dematiaceo el cual se obtiene de la filtración de sedimentos de agua estancada o de estanques, en el valle del río Lozoya, en Madrid España. Este hongo fue aislado en 1987 y se le denominó *Zalerion arboricola*. Tras una revisión taxonómica, actualmente este hongo se denomina *Glaera lozoyensis*. La pneumocandina Ao y otras equinocandinas también son producidas por *Pezizula sp* y *Cryptosporopsis sp*. Las pneumocandinas están relacionadas con las esporiofunginas; no obstante, las primeras difieren en que presentan como residuo una treonina.

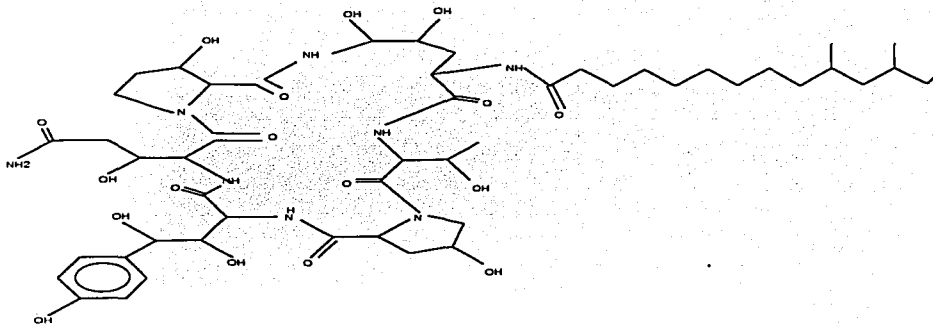
Estudios en modelos animales con una pneumocandina Ao (L-671,329) han demostrado que presenta una potente actividad contra *Candida*, siendo superior a otras equinocandinas como cilofungina y tetrahidroequinocandina B. En cuanto a la acción hemolítica que presenta, ésta se da a una concentración de 6.25 $\mu\text{g/ml}$, la cual es mucho más alta que aquella requerida para presentar su actividad. Contiene además en su estructura, residuos de treonina y de otros aminoácidos como dehidroxihomotirosina, por lo que su naturaleza peptídica la convierte en un candidato adecuado para el desarrollo de nuevos productos.

Figura 2. Fórmulas estructurales de las pneumocandinas Ao y Bo, obtenidas del producto de fermentación del hongo *Glaera lozoyensis*.²²

a) pneumocandina Ao



b) pneumocandina Bo



En lo que se refiere a la pneumocandina Bo, es hasta el momento la más importante de su clase pues a partir de este compuesto se ha desarrollado un análogo semisintético; dicho producto representa a la primera pneumocandina (equinocandina) que presenta licencia para su uso clínico. Este principio es el acetato de caspofungina (Cancidas®, Merck-Sharp & Dohme). Otros compuestos que actualmente comienzan a desarrollarse para la terapia clínica incluyen a la anidulafungina (Versicor, VER-002, LY303366; Eli Lilly & cia) y micafungina (FK 463; Fujisawa Healthcare). Todos estos compuestos están actualmente disponibles únicamente por administración intravenosa. La licencia inicial de caspofungina está reservada para el tratamiento de pacientes con aspergilosis invasiva que son refractarios a la anfotericina B y/o itraconazol, así como para la candidosis orofaríngea, esofágica y sistémica asociadas a inmunosupresión.

4.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

a) Principio activo

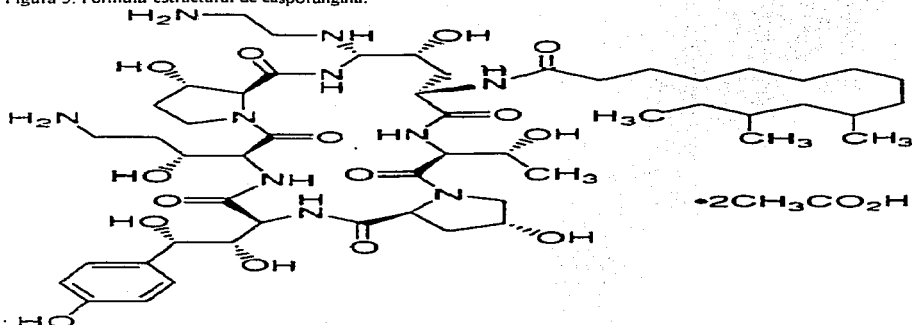
El principio activo de caspofungina (MSD) lo constituye el acetato de caspofungina. Los excipientes que conforman la formulación son la sacarosa, manitol, ácido acético glacial e hidróxido de sodio (para ajustar el pH).^{5,6,40}

b) Fórmula condensada

Su fórmula empírica es $C_{52}H_{88}N_{10}O_{13} \cdot 2C_2H_4O_2$.^{12,18}

c) Fórmula estructural

Figura 3. Fórmula estructural de caspofungina.¹²



d) Nombre químico

Nombre IUPAC: diacetato de 1-[(4R,5S)-5-[(2-aminoetil)amino]-N²-(10,12-dimetil-1-oxotetradecil)-4-hidroxi-L-ornitina]-5-[(3R)-3-hidroxi-L-ornitina]neumocandina B₉ (Sal de diacetato de neumocandina B₉).^{5,12,49,46}

e) Nombre genérico

(Caspofungina, MSD). Número de registro en el Chemical Abstracts Service (CAS): 179463-17-3.¹²

f) Nombre comercial

Cancidas[®] Solución inyectable.^{12,40}

g) Naturaleza ácido/base

Carácter básico

h) Solubilidad

Es soluble en solventes polares como el agua, dimetil sulfóxido (DMSO), alcohol etílico, polietilén glicol 400.^{1,12,32}

i) Peso molecular

PM: 1213.42 g/mol.^{1,12}

j) Aspecto visual

Polvo compacto, liofilizado, estéril, de color blanquecino.^{5,12}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.3 SÍNTESIS DE CASPOFUNGINA

El acetato de caspofungina es un derivado sintético de la pneumocandina Bo, el cual es un producto de fermentación aislado del hongo *Glarea lozoyensis*.⁴³

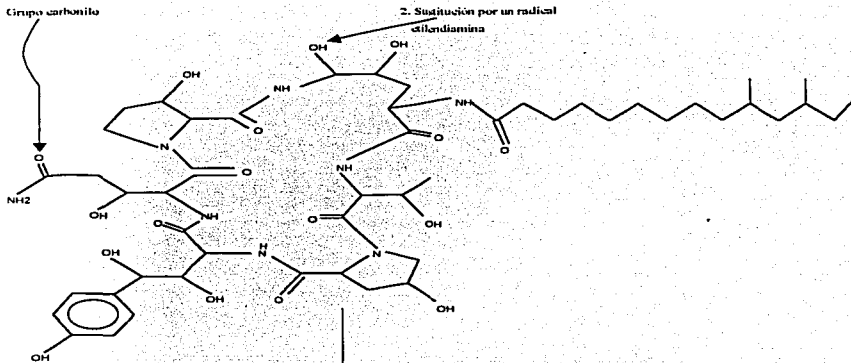
Para llevar a cabo la extracción de la pneumocandina y otros metabolitos, cada medio de cultivo debe mezclarse con un volumen igual de 2 - butanona, la mezcla debe agitarse a 220 RPM durante 60 minutos. Se prosigue con la eliminación del micelio mediante una pequeña pero rápida centrifugación, la capa de 2-butanona se remueve y se filtra mediante el uso de un dispositivo de nylon que posee un tamaño de poro de 0.45 μm de diámetro. Las porciones de los extractos de 2 - butanona se evaporan mediante el uso de un flujo de N_2 y el residuo se disuelve en metanol a 10 o 5 veces más la concentración. La separación de los productos de interés se lleva a cabo por HPLC en fase reversa (columna de 5 μm de Ultracarb ODS 20), los títulos se calculan de los picos máximos obtenidos por integración de las áreas de los perfiles de elución.¹⁻³²

Caspofungina está recientemente aprobada para su distribución en el mercado y aún se encuentra bajo las normas y leyes de patente *Cancidas*® (Merck-Sharp & Dohme Inc. Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Elaborado con base en IPC-CAN-IV-092000 Reg. Núm. 555M2000, S.S.A. LEAR 109212),^{5,40,46} por consiguiente no se cuenta con documentación accesible y publicada que permita conocer el mecanismo de obtención; salvo que en algunos artículos publicados, se tiene mención de que es necesario llevar a cabo una sustitución en uno de los grupos hidroxilo y una reducción del grupo carbonilo en la estructura del compuesto pneumocandina Bo; sin embargo, de las reacciones anteriores no se mencionan los pasos subsecuentes y condiciones de reacción, ya que esta información adicional forma parte de la patente de MSD.

Figura 4. ³²

a) Reacciones adicionales para obtener el producto farmacéutico a partir de la pneumocandina Bo.

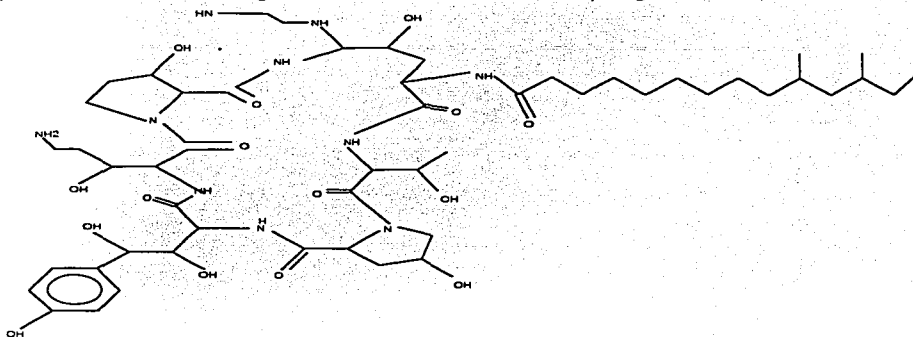
1. Reducción del Grupo carbonilo



1. Reducción del grupo carbonilo

2. Sustitución por el radical etilendiamina

b) Fórmula estructural del análogo semisintético (MK-0991) acetato de caspofungina.



. 2 C₁₁H₂₀O₁₁

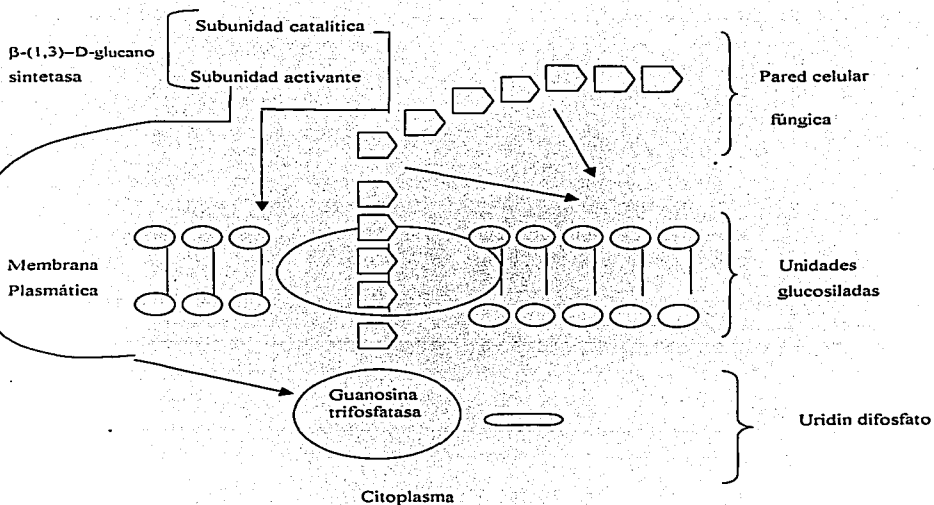
4.4 MECANISMO DE ACCIÓN

La pared celular es un componente importante de la célula, pues actúa como una barrera física que confiere rigidez mecánica, protección física contra lisis celular (ocasionada por otros microorganismos y los fagocitos del huésped), median la comunicación célula-célula, es sitio de reacciones enzimáticas y es soporte estructural (contrarresta las fuerzas osmóticas que de otra forma resultarían en lisis inminente).^{33,34} La integridad de la pared constituye un requerimiento esencial para el desarrollo de sus funciones vitales. Dicho componente está compuesto de un complejo de proteínas y polímeros de polisacáridos, incluyendo glucano, que proporciona un armazón fuerte y rígido. Los compuestos quitina (polímero de N-acetilglucosamina), α y β -(1,3)-D-glucano son los componentes estructurales más importantes de la pared celular. Existen algunos hongos como: *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*), *Coccidioides immitis* (*C. immitis*), el estadio quístico de *Pneumocystis carinii* (*P. carinii*), algunos hongos filamentosos y los géneros *Candida* y *Aspergillus*; que presentan en su pared celular una alta densidad de polisacáridos de tipo β -(1,3)-D-glucano y menor cantidad de α -(1,3)-D-glucano.^{5,10,11,34}

Caspofungina es un inhibidor no competitivo de la enzima β -(1,3)-D-glucano sintetasa, dicha enzima cataliza la polimerización de la uridina glucosa difosfato (UDP-glucosa) a unidades de β -(1,3)-D-glucano.³⁵ Cuando la síntesis del β -(1,3)-D-glucano se interrumpe, existe pérdida de la rigidez estructural proporcionada por este compuesto, provocando que la ahora débil pared celular estalle como resultado de la alta presión osmótica, resultando finalmente en lisis celular; de tal forma que el contenido celular abandona los restos de la célula. Una breve exposición a caspofungina ocasiona muerte celular.³⁶ Por consiguiente este agente antifúngico afectará en mayor proporción a aquellos hongos que presenten una mayor densidad de polisacáridos de tipo β -(1,3)-D-glucano.

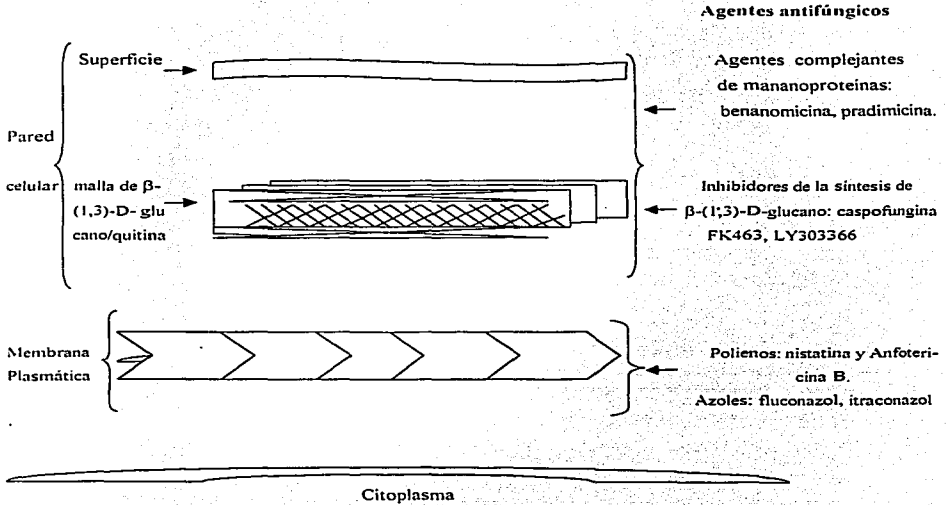
En una amplia variedad de hongos, la β -(1,3)-glucano sintetasa está compuesta de dos subunidades: una subunidad catalítica (FKS) que se une a la membrana plasmática y una subunidad activante. La subunidad activante presenta actividad de guanosina trifosfatasa lo que origina la activación de la subunidad catalítica, que polimeriza la UDP-glucosa en unidades secuenciales de glucano y expande el polímero a través de la membrana plasmática (figura 5).^{3,36} La síntesis del β -(1,3)-D-glucano no ocurre en células de mamíferos, por consiguiente la administración del fármaco no afecta a los pacientes.

Figura 5. Síntesis del glucano fúngico, mostrando el blanco de acción para caspofungina y otros inhibidores de la síntesis de β -(1,3)-D-glucano.⁵



Caspofungina y otros inhibidores de la síntesis de β -(1,3)-D-glucano.

Figura 6. Blancos de acción y sitios de inhibición de varios tipos de agentes antifúngicos:⁹



Existen al parecer dos sistemas de síntesis de glucano, ambos regulados por los genes FKS1 y FKS2. Estudios preliminares^{3,36} muestran que el gen FKS1 es expresado durante el crecimiento normal vegetativo, mientras que el gen FKS2 es preferentemente expresado durante la esporulación. Ambos sistemas son inhibidos por las equinocandinas.

Los hongos además de la pared celular presentan otros componentes muy importantes como el ergosterol, el cual es un constituyente esencial que otorga integridad a la membrana y que favorece el crecimiento de dichos organismos; por ende, este elemento debe mantener una conformación y configuración específica para que sea activo, tal como lo demostraron en sus estudios Nes y colaboradores.²

Los fármacos que actúan sobre la membrana celular del hongo como anfotericina B, se unen preferentemente al componente ergosterol causando cambios en la permeabilidad de la membrana, esto se traduce en la formación de poros que permiten el escape de los componentes celulares.^{39,43} Por otra parte los derivados azólicos inhiben a la C14-alfa-demetilasa dependiente del citocromo P450 3Å del hongo, la cual es responsable de la síntesis de ergosterol en la membrana celular fúngica.^{4,39,43} El agotamiento resultante cuando se lleva a cabo el bloqueo en la síntesis del ergosterol y la acumulación de esteroides tóxicos dañan directamente la membrana citoplasmática, resultando en una actividad fungistática.^{3,4,43}

Con lo anterior se puede deducir que la co-administración de dos agentes, uno de los cuales tenga acción sobre la pared y el otro sobre la membrana celular; provocarán la salida y abandono de potasio, así como de otras moléculas intracelulares causando alteraciones en la viabilidad fúngica, resultando finalmente en muerte celular.

Esta es una nueva y eficaz estrategia terapéutica, ya que tiene el potencial de proporcionar efectos aditivos cuando se usa (en combinación con la anfotericina B o los azoles) como tratamiento en infecciones sistémicas ocasionadas por el género *Candida* y *Aspergillus*, en las mismas afecciones ocasionadas por cepas resistentes de estos hongos, en pacientes inmunocompetentes que padecen de histoplasmosis, en inmunodeficientes que padecen de neumonía por *P. carinii*^{8,10,11,38} y en aquellos pacientes con criptococosis.

La capacidad para aumentar la actividad de los azólicos y polienos puede ser atribuible a la inhibición de la síntesis de la pared celular, mediante la cual caspofungina incrementa el acceso de otros fármacos a sus respectivos objetivos, tal como se ha demostrado en un estudio *in vitro* en *Cryptococcus sp.*⁴⁰

4.5 FARMACOCINÉTICA

Existe un número limitado de estudios farmacocinéticos de caspofungina publicados en humanos;³ sin embargo, la mayor cantidad de información obtenida hasta el momento se basa en aquellos realizados en muchas especies de animales (chimpancés, monos Rhesus, perros, roedores). En dichos trabajos caspofungina fue bien tolerada y la consistencia en los datos farmacocinéticos (efectos proporcionales constantes en cada uno de los animales) a las respectivas dosis; puede proveer de un mecanismo de extrapolación en humanos,⁴ dicha extrapolación hasta el momento coincide con los resultados obtenidos en humanos.

4.5.1 ABSORCIÓN

Estudios preclínicos en animales han demostrado que caspofungina es mínimamente absorbida después de una administración oral, con una absoluta biodisponibilidad del 0.3 a 1.0 % en ratones y 9 % en perros;⁴² por consiguiente la absorción gastrointestinal del fármaco carece de importancia. Por lo anterior, la única ruta de administración aceptada por la FDA es la vía intravenosa. Otros autores⁴³ han encontrado que el estado de salud del paciente es importante cuando se administra el fármaco oralmente, observándose que en sujetos enfermos la eficacia se ve enormemente reducida cuando se administra por esta vía: ED₅₀ de 20.5 mg/kg y ED₉₀ mayor a 50 mg/kg de dosis.

4.5.2 DISTRIBUCIÓN

En un estudio realizado por Stone et al.,³ se observó que cuando caspofungina se administra intraperitonealmente a ratones es distribuida (volumen de distribución de 0.11–0.27 L/Kg) en altas concentraciones en hígado; continuando en orden descendiente: riñón, intestino delgado, pulmones, bazo, corazón y por último cerebro.

En otro estudio farmacocinético³⁵ el fármaco demostró que rápidamente alcanza niveles más elevados en hígado y riñón que aquellos en plasma y tejidos; observándose que en hígado se continua acumulando durante las ocho horas siguientes, mientras que los niveles en riñón continúan manteniéndose constantes de 1 a 24 horas. En el mismo análisis los resultados del equilibrio de masas mostraron que aproximadamente 92% del acetato de caspofungina marcado con H³ se halla en los tejidos 36 a 48 horas después de una dosis única de 70 mg. Durante las 30 horas siguientes a la administración hay poca excreción o biotransformación del fármaco.

En el suero del ratón el medicamento se une extensivamente (96%) a proteínas plasmáticas; en humanos se une extensivamente a la albúmina en un 97%, su volumen de distribución en eritrocitos es mínimo^{40,43,46} y tiene un bajo volumen de distribución (9.67 L) bajo un estado estable del paciente.

En un estudio de fase I,⁴⁷ que involucra la administración de caspofungina en un rango de dosis conocido, 12 hombres sanos recibieron infusiones únicas de 5 a 100 mg vía intravenosa, las concentraciones del medicamento en plasma y tejidos se incrementaron conforme se aumentaba la dosis. En el mismo estudio, las múltiples dosis fueron asociadas con una acumulación moderada (25 – 50 %), observándose en 5 de los hombres que recibieron el fármaco a las 15, 35 o 70 mg vía intravenosa diariamente durante dos semanas; y en 10 hombres que recibieron una dosis de 70 mg vía intravenosa durante 3 semanas.

El promedio de concentración plasmática del principio en 10 de los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg vía intravenosa diariamente durante tres semanas fueron 1.34, 2.43 y 2.64 $\mu\text{g/ml}$ a los días 1, 14 y 21 del estudio respectivamente. Después de una dosis única de 70 mg de caspofungina vía intravenosa, la concentración promedio después de una hora fue de 10.45 $\mu\text{g/ml}$, mientras que la concentración a las 24 horas fue de 1.19 $\mu\text{g/ml}$.^{48,49}

Petratiene et al¹¹ determinaron que los perfiles de concentración del fármaco se describen mejor por un modelo abierto de tres compartimientos.

Los anteriores experimentos demuestran que el mecanismo dominante en la depuración plasmática del compuesto es la distribución, no la excreción ni la biotransformación.

4.5.3 METABOLISMO

Caspofungina es metabolizada lentamente por hidrólisis y N-acetilación en el hígado, sus metabolitos no tienen actividad antifúngica.^{46,50} Este fármaco también experimenta degradación química espontánea a un compuesto peptídico de anillo abierto, el L-747969. El metabolismo adicional incluye la transformación por hidrólisis en los aminoácidos constituyentes y sus derivados, que incluyen a la dihidroxihomotirosina y N-acetildihidroxihomotirosina. Estos dos derivados de la tirosina se encuentran únicamente en orina, lo cual sugiere que sufren una rápida depuración renal.⁴⁶

Posterior a la administración de una dosis (5 a 20 días) única de 70 mg de acetato de caspofungina marcada con H^3 por vía intravenosa en un número de hombres sanos no especificado, aproximadamente menos del 92 % de la radiactividad fue detectada en tejidos a las 36 a 48 horas subsiguientes; existe además un bajo nivel del H^3 en el plasma (3 a 7 picomoles por mg de proteína o 0.6 a 1.3% de la dosis administrada), lo cual puede deberse a dos compuestos intermedios reactivos que se forman durante la degradación química del fármaco a L-747969.⁴⁰

4.5.4 ELIMINACIÓN

Después de una administración intravenosa en diversos animales incluidos ratones, monos Rhesus y chimpancés, caspofungina tiene un rango de aclaramiento plasmático de 0.24 a 0.51 ml/min por Kg y una vida media de eliminación ubicada en 5.6 a 7.6 horas.⁵ Una pequeña cantidad del fármaco (menos del 3%) se excreta sin cambio en la orina.⁴⁵

Petratiene et al¹¹ de estudios en conejas determinaron que el medicamento en plasma, presenta una vida media terminal de 32 a 38 horas.

El mismo autor realizó un experimento en un modelo de aspergilosis pulmonar diseminada en conejas, demostrando que el fármaco disminuye su aclaramiento total conforme se incrementa la dosis.

En el humano la cantidad de principio excretado sin cambio por el riñón, corresponde al 1.44% de la dosis.⁴⁰ La excreción de éste y sus metabolitos es bajo; el aclaramiento total es de 12 ml/min y la depuración renal del compuesto original es baja, aproximadamente 0.15 ml/min.^{40,47}

En un estudio farmacocinético,⁵⁰ a una dosis única marcada con un isótopo radiactivo se tomaron muestras de plasma, orina y heces durante 27 días. Se recuperó aproximadamente el 75 % de la radiactividad (40.7% en orina y 34.4% en heces). Las concentraciones plasmáticas de radiactividad y caspofungina fueron similares durante las primeras 24 a 48 horas siguientes a la administración; posteriormente las concentraciones del medicamento disminuyeron mucho más rápidamente.

La radiactividad continuó siendo cuantificable hasta el día 27, mientras que las concentraciones del fármaco disminuyeron hasta menos del límite de cuantificación seis a ocho días después de la administración de la dosis. Hallazgos de un estudio de radiactividad sugieren que hay una pequeña cantidad (menos del 1%) de excreción biliar.

En un trabajo con caspofungina⁴⁶ en el que se llevó a cabo la aplicación de una dosis después del transcurso de una hora, la concentración plasmática va disminuyendo en forma trifásica (eliminación típicamente trifásica), inmediatamente después de la administración hay una corta fase α , con una vida media de 1 a 2 horas; seguido por una fase β , también con una corta vida media de 9 a 11 horas que caracteriza gran parte de la curva y muestra una clara tendencia lineal logarítmica de las 6 a las 48 horas siguientes a la administración, durante las cuales la concentración plasmática disminuye a la décima parte. El hecho de que la vida media en tejido sea más larga que en plasma, indica que durante estas 24 horas el equilibrio dinámico asociado con la fase de eliminación terminal no se haya alcanzado aún. También ocurre una fase γ con una vida media de 40 a 50 horas. Los parámetros farmacocinéticos del medicamento en adultos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de caspofungina en adultos sanos.^{40,46-50}

*Concentración máxima plasmática en 1 hora	10.45 $\mu\text{g/ml}$
*Concentración mínima plasmática en 24 horas	1.19 $\mu\text{g/ml}$
Eliminación del plasma (vida media)	9 - 11 horas
Distribución	No presenta amplio volumen de distribución
Unión a proteínas plasmáticas	Extensamente unido a albúmina
Metabolismo	Metabolizado primariamente por el hígado
Aclaramiento total	12 ml/min
Depuración renal	0.15 ml/min

*Después de una dosis única de 70 mg vía intravenosa, se alcanza el punto máximo a la hora de llevada a cabo la infusión, el punto mínimo se alcanza después de 24 horas de infusión.

4.5.5 ESTUDIOS REALIZADOS EN POBLACIONES CON DETERMINADAS CARACTERÍSTICAS

i) **Sexo:** En un estudio que incluyó a hombres y mujeres sanos (proporción 20:20) se administró el fármaco vía intravenosa, determinándose que las concentraciones plasmáticas de caspofungina son similares tanto en hombres como en mujeres durante el día 1 después de administrar una dosis única de 70 mg. Después de 13 dosis diarias de 50 mg, en algunas mujeres la concentración plasmática de fármaco fue aproximadamente 20% mayor que en los hombres.¹²⁻⁴¹

ii) **Edad:** Para este estudio se reclutaron 20 hombres y 20 mujeres sanos de 30 años; también se contó con la participación de 20 mujeres y 20 hombres sanos con una edad igual o mayor a 65 años. Se les administró el medicamento a la dosis de 70 mg vía intravenosa. Como resultado del estudio se encontró que la concentración plasmática fue ligeramente mayor (área bajo la curva aproximadamente 28% mayor) en hombres y mujeres de edad avanzada (de 65 años o más) que en hombres y mujeres jóvenes. En pacientes con micosis, la edad no es un factor determinantemente significativo en la farmacocinética de caspofungina.⁴¹⁻⁴⁵

iii) **Insuficiencia hepática:** En este estudio se contó con la participación de hombres voluntarios sanos (20) y 20 pacientes (mixtos) que manifestaban insuficiencia hepática. A todos los sujetos se les administró caspofungina vía intravenosa. Las concentraciones plasmáticas después de una dosis única de 70 mg fueron aproximadamente 55% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) que en los testigos sanos.

En un estudio con dosis múltiples (70 mg el día 1 y después 50 mg diarios) del fármaco administrado vía intravenosa durante 14 días; las concentraciones plasmáticas en los días 7 y 14 fueron ligeramente mayores (19 a 25%) en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en los testigos sanos.¹² Existen otras diferencias en cuanto a los datos farmacocinéticos reportados entre sujetos saludables y severamente inmunocomprometidos, esto puede explicarse en parte a cambios en el volumen sanguíneo, hematocrito, a la alta unión a proteínas, así como a las alteraciones en el metabolismo y la excreción.¹²⁻⁴¹

4.6 FARNACODINAMIA

Hasta el momento no se cuenta con métodos estandarizados, reproducibles y disponibles para llevar a cabo pruebas de sensibilidad a los inhibidores de la síntesis de β -(1,3)-D-glucano; sin embargo, cada autor en sus estudios señala las modificaciones y adaptaciones pertinentes. Por consiguiente, es muy probable que no exista una correlación entre los resultados de este tipo de análisis con los obtenidos clínicamente; no obstante, una de las pruebas utilizadas como parámetro para llevar a cabo la determinación de la actividad *in vitro* es la concentración mínima inhibitoria.^{27,31}

Los valores reportados de concentración mínima inhibitoria (CMI) pueden diferir enormemente debido a los medios de cultivo utilizados, tiempo de incubación, metodología de ensayo, pH y punto final de inhibición de crecimiento.

Caspofungina ha sido probada *in vitro* contra levaduras, hongos filamentosos y dimórficos, exhibiendo una importante actividad antifúngica contra los dos primeros grupos, incluyendo a los géneros *Candida* y *Aspergillus*.^{37,51}

4.6.1 Experimentos con *Candida* sp

a) Estudios *in vitro*

Diversos autores^{31,35,52-55} evaluaron la susceptibilidad *in vitro* que presentan una amplia variedad de especies patógenas clínicamente aisladas del género *Candida*. En dichos estudios se definió a la CMI como la concentración más baja que completamente inhibe el crecimiento del organismo. Los resultados de los experimentos se leyeron a las 48 horas de incubación y los valores de CMI obtenidos en todos los ensayos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 4. Actividad *in vitro* de caspofungina contra especies patógenas del género *Candida*.^{31,35,52-55}

Especie de <i>Candida</i>	Rango de valores de CMI en $\mu\text{g/mL}$	Número de especies aisladas clínicamente
<i>C. albicans</i>	0.015 - 0.8	834
<i>C. glabrata</i>	0.03 - 0.5	250
<i>C. tropicalis</i>	0.03 - 2	150
<i>C. parapsilosis</i>	0.03 - 8	253
<i>C. krusei</i>	0.125 - 1	121
<i>C. lusitanae</i>	0.04 - 0.8	5
<i>C. guilliermondii</i>	1.6	5
<i>C. dublinensis</i>	0.03 - 1	71

Los valores de CMI se determinaron mediante micro dilución en caldo, dicha prueba se apeó al formato del National Comité for Clinical Laboratory Standars (NCCLS), utilizando el medio RPMI-1640.

Bachmann et al⁵⁶ estudiaron la actividad *in vitro* de caspofungina frente a 19 especies de *C. albicans* aisladas clínicamente, dichos autores observaron una sobre expresión y una mutación puntual en el gen ERG11 (dicho gen codifica para la enzima lanosterol demetilasa), lo cual resulta en resistencia a los azoles y una sobre expresión a los genes MDR y CDR.

Con el análisis de los datos y resultados obtenidos, se puede observar que caspofungina parece tener actividad fungicida contra especies patógenas de *Candida*, independientemente de su resistencia innata o de la sensibilidad que presenta a otros agentes antifúngicos.

b) Estudios *in vivo*

Abruzzo et al⁴³ realizaron estudios para determinar la eficacia que presenta caspofungina contra la candidosis, tomando como modelo de experimentación a ratones. En el desarrollo del experimento se utilizaron dos tipos de ratones; uno de ellos involucra inmunocompetencia y el otro inmunodeficiencia (carece del factor 5' del complemento). Adicionalmente se evaluó la eficacia del fármaco en dos modelos de candidosis; en el primero se infectaría a los dos sistemas de ratones (10 ratones inmunocompetentes y 10 inmunodeficientes) con *C. albicans* vía intravenosa y como tratamiento recibieron el principio administrado intraperitonealmente. En los resultados finales se obtuvo una dosis efectiva 50 (DE₅₀) de 0.10 mg/kg/dosis en el ratón inmunocompetente y una DE₅₀ de 0.04 mg/Kg/dosis; ambas después de 21 días de administración continua. En el segundo modelo, los ratones infectados recibieron el tratamiento administrado oralmente, este último régimen resultó menos efectivo, obteniéndose una DE₅₀ de 42.7 mg/kg/dosis en el ratón inmunocompetente y una DE₅₀ de 14.8 mg/kg en el ratón inmunodeficiente. En el mismo estudio se realizó un experimento dirigido a órganos blancos en ratones inmunodeficientes; observándose que al administrar como tratamiento caspofungina a dosis mayores de 0.09 mg/kg se redujo significativamente el número de UFC de *C. albicans* en los riñones de los animales del día 1 al 28, incluso cuando se da una sola dosis intraperitoneal a los 30 minutos o 24 horas después de la administración. Caspofungina por tanto fue efectiva en reducir significativamente el número de UFC/g de *C. albicans* en los riñones de los animales; por otra parte, además de que el fármaco fue 300 veces menos efectivo por la ruta oral que cuando se administró intravenosamente, también fue eficaz en aquellos ensayos en los cuales se involucró a otras especies del género *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Otros estudios⁷⁷ que evaluaron la eficacia de este fármaco en el género *Candida*, denotan una inhibición en la cinética de crecimiento de *C. albicans* y *C. tropicalis*; demostrando que el principio presenta actividad fungicida con un 99.9% de reducción en el crecimiento después de 5 a 7 horas de la administración.

Caspofungina por consiguiente presenta una buena correlación entre la actividad *in vitro* obtenida y la eficacia que presenta en modelos animales (neutropénicos y competentes) de candidosis diseminada, aún en aquellos casos originados por cepas resistentes al fluconazol, exhibiendo en ambas situaciones un 90% de efectividad comparado con otros agentes, como anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B y el ya citado fluconazol.^{43,72}

Walsh et al²¹ también realizaron un estudio sobre candidosis diseminada; en dicho trabajo utilizaron cobayos inmunocompetentes e inmunocomprometidos (este último a base de corticoesteroides). En los resultados, observaron que caspofungina prolongó la sobrevivencia y disminuyó significativamente la carga de *C. albicans* (cepas resistentes a fluconazol) en los riñones de ambos sistemas de cobayos.

Villanueva et al⁹⁹ en un estudio aleatorio, doble ciego; compararon la eficacia de caspofungina con respecto a la anfotericina B en el tratamiento de la esofagitis por *Candida* en adultos. 128 pacientes con la enfermedad recibieron diariamente durante 14 días: 50 mg (n=46) y 70 mg (n=28) de caspofungina vía intravenosa; y 0.5 mg/kg (n=54) de anfotericina B por la misma vía. Un 78 % de los pacientes que recibieron caspofungina y el 82% de los pacientes que recibieron anfotericina B se encontraban infectados con el virus del VIH.

Por otra parte, el 46 y 41% de los pacientes que recibieron caspofungina y anfotericina B respectivamente, tenían una cuenta de linfocitos CD40 menor a 50 células/ μ L. En los resultados del estudio, se observó una respuesta clínica favorable en el 73.9% y 89.3% de los pacientes que recibieron 50 mg y 70 mg de caspofungina respectivamente; mientras que sólo el 63.0% de los pacientes que recibieron la dosis de anfotericina B manifestaron una reducción en los síntomas.

En general, caspofungina fue bien tolerada y sólo uno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a la aparición de un sarpullido generalizado al día 10 de la terapia. La caspofungina por tanto fue mejor tolerada y efectiva que la anfotericina B en el tratamiento de la candidosis esofágica.

Arathoon et al⁶⁰ en un estudio compararon la eficacia de caspofungina con respecto a anfotericina B en el tratamiento de la candidosis orofaríngea y esofágica. Un determinado número de pacientes aleatoriamente recibieron caspofungina a dosis de 35 mg (n=25), 50 mg (n=26) y 70 mg (n=29); y 0.5 mg/kg (n=25) de anfotericina B diariamente. La duración mínima de la terapia fue de 10 días para la candidosis esofágica y de 7 días para la orofaríngea. La mayoría de los pacientes se encontraban infectados con el virus del VIH y presentaban una cuenta de linfocitos CD4 inferior a 50 células/ μ L. De los pacientes evaluados con candidosis esofágica que recibieron caspofungina; presentaron una respuesta clínica favorable (completa resolución y reducción de los síntomas) el 78.6% de los que pacientes que recibieron la dosis de 35 mg, el 93.3% que recibieron la dosis de 50 mg y un 77.8 % de los que recibieron la dosis de 70 mg. Mientras que sólo un 69.2% de los pacientes que recibieron anfotericina B manifestaron mejoría clínica. En aquellos pacientes evaluados con candidosis orofaríngea y tratados con caspofungina, los grados de respuesta clínica favorables se obtuvieron de la siguiente manera: 77.8% en los que recibieron 35 mg, 90.9% en los que recibieron 50 mg y el 100% de los pacientes que recibieron 70 mg; no obstante, sólo un 83.3% de los pacientes que recibieron anfotericina B exhibieron una reducción de los signos y síntomas. De lo anterior se deduce que a altas dosis de caspofungina se presenta un mejor grado de respuesta, adicionalmente este fármaco parece ser más efectivo en el tratamiento de la candidosis orofaríngea y esofágica que anfotericina B.

La caspofungina se comparó contra el fluconazol en el tratamiento de la esofagitis por *Candida* en un estudio⁶¹ aleatorio, triple ciego. Los pacientes con candidosis esofágica recibieron aleatoria y diariamente 50 mg de caspofungina vía intravenosa (n=81); y 200 mg de fluconazol por la misma vía (n=94). La co-infección con VIH estuvo presente en el 87 % de los pacientes, presentando una cuenta de linfocitos CD40 igual a 30 células/ μ L. El organismo predominantemente aislado de las lesiones fue *C. albicans*. Una respuesta favorable (resolución de síntomas y una significativa mejoría de la examinación endoscópica 5 a 7 días después de la terapia) se observó en 81.5 % y en el 85.1 % de los pacientes que recibieron caspofungina y fluconazol respectivamente. La diferencia en los grados de respuesta al recibir uno u otro fármaco no fue estadísticamente significativo. En el 95 % de los pacientes que recibieron ambos principios, los síntomas de candidosis esofágica se resolvieron al final de la terapia. En este estudio, caspofungina demostró ser tan eficaz y bien tolerada como el fluconazol en pacientes con esofagitis por *Candida*, incluyendo aquellos co-infectados con VIH.

4.6.2 Experimentos con *Pneumocystis carinii*

a) Estudios *in vitro*

Este microorganismo es uno de los pocos hongos que son considerados como parásitos obligados o estrictos, el cual por ende no puede reproducirse *in vitro*, dificultando la determinación de este tipo de ensayos.

b) Estudios *in vivo*

El β -(1,3)-D-glucano es un componente que se presenta en gran proporción en la pared del quiste, sin embargo, no se encuentra en cantidades abundantes en el estadio de trofozoito.^{1,5,10}

De un estudio en cobayos realizado por Liberator et al.,¹⁰ en el cual se utilizó un modelo animal que contemplaba el uso de ratones inmunosuprimidos; se sabe que en un tratamiento corto de 4 días empleando caspofungina, no se obtiene un efecto terapéutico significativo contra los trofozoitos. En el mismo estudio se realizó un experimento que involucraba el tratamiento durante 2 semanas, observándose que la inhibición de los estadios quísticos evita e impide la multiplicación de los trofozoitos, ya que estos últimos requieren del primero para proliferar. Dicho autor también asignó para el tratamiento de la enfermedad aguda, una dosis oral de 2.2 mg/Kg con la cual se eliminó efectivamente el 90% de los quistes en 4 días.

En otro estudio que involucró el uso de ratas inmunosuprimidas,⁵ el tratamiento con este fármaco provocó una disminución en el número de quistes hasta un 90%. A pesar de que el componente β -(1,3)-D-glucano se encuentra mayoritariamente en el estadio quístico, el principio afecta indirectamente al estadio de trofozoito en la enfermedad de tipo aguda; adicionalmente, cuando el autor lo administró de forma profiláctica, a una dosis oral diaria de 2.25 mg/kg se previno el desarrollo de ambos estadios.

Debido a la especificidad que tiene caspofungina sólo en el estadio quístico, los beneficios que se obtienen en el tratamiento de la neumonía aguda aún son inciertos; no obstante, algunos autores mencionan que su mejor aplicación es como profiláctico, sobre todo porque el trofozoito se encuentra prevalentemente en la enfermedad de tipo aguda, mientras que el quiste se presenta con mayor preponderancia en la enfermedad latente.¹⁰

En un estudio previo¹ en el que se probó la eficacia de una pneumocandina (L-693989) en forma de aerosol, se obtuvo como resultado la inhibición de quistes y trofozoitos de *P. carinii* en el pulmón, esto a una dosis semanal del fármaco de 77.9 μ g/pulmón. En el mismo estudio se demostró que el uso de este principio también puede prevenir la neumonía por dicho parásito, sin embargo, bajo una ruta diferente de administración tiene limitadas aplicaciones. Precisamente una de las pocas utilidades que se presenta al emplear el fármaco vía intravenosa es como profiláctico en los pacientes inmunocomprometidos.

Caspofungina por tanto se puede convertir en una interesante alternativa en el tratamiento de la neumonía por *P. carinii*, ya que fármacos como anfotericina B cuando es utilizada para combatir esta afección resulta altamente tóxica y a menudo poco eficaz.

4.6.3 Experimentos con *Histoplasma capsulatum*

a) Estudios *in vitro*

Graybill et al¹¹ llevaron a cabo un estudio para evaluar la actividad fungicida *in vitro* de este fármaco; para la realización de la prueba se utilizó la fase filamentososa de este hongo. El trabajo se desarrolló utilizando el método de macro dilución en caldo, aplicando una pequeña modificación debido al tipo de fase del hongo que se está manejando. Dicha prueba se apegó al National Comitre for Clinical Laboratory Standars (NCCLS). Para efecto de la técnica se utilizó un inóculo estandarizado de 10^4 UFC/ml. La cepa de *H. capsulatum* utilizada corresponde a la 92-225 (del ATCC). La concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó a las 24 horas. En los resultados del estudio los autores encontraron que para el microorganismo en cuestión, caspofungina arroja un valor de CMI igual a $0.25 \mu\text{g/ml}$ a las 72 horas; dicho CMI es igual o superior al que se presenta utilizando el mismo fármaco contra hongos como *A. flavus*.

b) Estudios *in vivo*

Para la realización de este experimento se trabajó por duplicado y en cada ensayo se requirió de 10 ratones. Para tal efecto, los ratones utilizados pertenecen a dos tipos de sistemas: uno de ellos involucra el uso de ratones atímicos y el otro inmunocompetencia.

i) Ensayos con ratones inmunocompetentes

Los datos resultantes cuando a los ratones se les infecta con diferentes tamaño de inóculo y se les trata a su vez con diferentes dosis de caspofungina se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Supervivencia de ratones infectados con diferentes cantidades de *H. capsulatum* y tratados con caspofungina.¹¹

Inóculo (UFC/ ratón)	Grupo de ratones	Dosis (mg/Kg/día)	Días de supervivencia
$1.9 \cdot 10^7$	control	0	8
	caspofungina	10	6.6
		5	8.8
$8 \cdot 10^6$	control	0	14.4
	caspofungina	10	30
		5	30
$4.8 \cdot 10^6$	control	0	7.5
	caspofungina	0.5	13.8
		0.1	13.7
		0.05	10.1
		0.01	8
		0	12.5
$1.1 \cdot 10^6$	control	0	12.5
	caspofungina	10	49

		5	37
		1	18.3
6*10 ⁵	control	0	8.7
	casprofungina	10	45
		5	47
		1	21.1
		0.1	7.7

Al grupo de ratones control se les administró agua destilada y no recibieron ningún medicamento. Como se aprecia de la tabla, cuando se infectó a los animales con un inóculo de $1 \cdot 10^7$ UFC y se trata con el fármaco, se obtiene como resultado un pequeño incremento en el tiempo de vida; también es claro apreciar que cuando se reduce la cantidad de inóculo a 10^6 y se da un tratamiento a las dosis de 5-10 mg/kg, se otorga un mayor periodo de sobrevivencia a los animales. Un efecto protector en la vida de los animales puede alcanzarse si se reduce el inóculo original a más de 10^6 , aún cuando se emplean dosis de 0.05 mg/kg.

ii) Ensayos con ratones atímicos

En la tabla 4, se citan los resultados obtenidos cuando se experimenta con ratones atímicos.

Tabla 6. Efecto del tamaño del inóculo y la respuesta que se obtiene (sobrevivencia) cuando se da tratamiento a una dosis de casprofungina de 5 mg/kg/día.¹¹

Tamaño del inóculo (UFC/ratón)	Grupo	Días de sobrevivencia
1*10 ⁶	control	21.7
	casprofungina	23
5*10 ⁵	control	22.4
	casprofungina	24.7
5*10 ⁴	control	26.1
	casprofungina	25.9

Al grupo de ratones control se les administró agua destilada y no recibieron ningún medicamento. Como se aprecia en los datos de la tabla, aún a pequeños inóculos el efecto protector es irregular y mínimo; conforme el tamaño del inóculo disminuye la sobrevivencia de los controles aumenta (no obstante, la misma acción se presenta en los ratones tratados con casprofungina), sin embargo, en el inóculo más pequeño de este ensayo se observó una diferencia en cuanto a la sobrevivencia de los ratones, pues los animales controles presentan un incremento en el periodo de vida con respecto a los tratados con casprofungina. Si se compara este ensayo con el anterior (al inóculo de 10^6 UFC), el principio no prolonga el tiempo de vida en forma significativa en aquellos animales atímicos en comparación con los (también tratados) ratones inmunocompetentes.

De los resultados en ambos ensayos los autores dedujeron que los ratones inmunocompetentes son más resistentes a la histoplasmosis, ya que pequeños inóculos a menudo no ocasionan decesos. En aquellos animales infectados con grandes inóculos, la infección progresa y con el tratamiento hasta un mes después el ratón se recupera completamente. En contraste, los animales inmunocomprometidos desarrollan una infección progresiva y letal a elevadas concentraciones de *H. capsulatum*; eventualmente el ratón muere, incluso algunas veces cuando el tratamiento es continuo.

Por consiguiente, de este estudio los autores suponen que caspofungina es altamente activa contra la histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes (incluso a grandes inóculos); y el beneficio es parcial en pacientes con inmunosupresión.

En otro estudio comparativo,⁵ se observó que un tratamiento en ratones inmunocompetentes a dosis menores de 5 mg/kg sobrevivieron durante un mes completo; y a dosis de 0.05 mg/kg se presenta una mínima sobrevivencia. Lo anterior es menos efectivo en comparación con un esquema terapéutico que involucra al fluconazol y anfotericina B.

En un análisis comparativo *in vivo*,⁶⁴ se demostró que existe una sobrevivencia mayor del 80% en ratones tratados a dosis de 0.3 mg de anfotericina B y 60 mg de fluconazol por kg diariamente; que a dosis iguales o menores de 5 mg/kg de caspofungina. Kobayashi et al⁶⁶ determinaron que la dosis protectora al 50% (cantidad de dosis que previene el 50% de las muertes en un lote a un inóculo letal) es de 6 mg/kg/día en fluconazol y 1.8 mg/kg/día con la anfotericina B.

4.6.4 Experimentos con *Aspergillus* sp

a) Estudios *in vitro*

En un estudio realizado por Del Poeta et al⁶⁷ evaluaron la actividad antifúngica de caspofungina contra *Aspergillus flavus* (*A. flavus*) y *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*); en un ensayo que implica la adaptación de un método de macrodilución en caldo usado para levaduras según el NCCLS. El medio de prueba se encuentra suplementado con glutamina. Para la realización de este ensayo se utilizaron 8 cepas de *A. flavus* y 8 cepas de *A. fumigatus*.

Arikan et al⁶⁸ realizaron un estudio similar al anterior, utilizando las mismas especies del género *Aspergillus* y obteniendo resultados muy parecidos. Estos autores evaluaron 71 cepas de *A. fumigatus*, 9 de *A. flavus*, 3 de *A. niger* y 3 de *A. terreus*; para tal efecto utilizaron el medio RPMI-16-40. Se determinó en este estudio la CMI al 100 y 80% (CMI₁₀₀ y CMI₈₀) comparado con el crecimiento del grupo control.

Sutton et al⁶⁹ determinaron la CMI del fármaco contra especies de *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans* utilizando el medio denominado antibiótico número 3 sin el 2% de glucosa. A las 48 horas del periodo de incubación se determinó la CMI.

La tabla que se muestra a continuación engloba los resultados de la CMI en los estudios ya mencionados.

Tabla 7. Actividad *in vitro* de caspofungina contra cepas del género *Aspergillus*⁶⁷⁻⁷⁰

Especies	No. de muestras	Rango de CMI ₈₀ (µg/ml)	Rango de CMI ₉₀ (µg/ml)	Rango de CMI ₁₀₀ (µg/ml)	Inóculo
<i>A. flavus</i>	9	0.68 - > 64		0.125 - >32	* 10 ⁷
<i>A. fumigatus</i>	71	0.19 - 50.6		0.25 - > 32	* 10 ⁷
<i>A. terreus</i>	50	0.2 - 20.2	17.89 - 32	0.2 - 0.5	* 10 ⁷
<i>A. niger</i>	61	0.04 - 0.04	0.07 - 0.25	0.25 - > 32	* 10 ⁷
<i>A. nidulans</i>	35		1.64 - 16		* 10 ⁷

En todos los estudios del género *Aspergillus* se observa que este microorganismo tiende a presentar mayores valores de CMI que el género *Candida*; lo cual lleva a suponer que el género *Aspergillus* es más susceptible a caspofungina.

Uno de los problemas que se experimenta al determinar la susceptibilidad que presenta el género *Aspergillus* al medicamento, es que no manifiesta un resultado clásico (tubo limpio al final de la técnica) cuando se utiliza el método de macro dilución; en lugar de eso, se presentan profundos daños morfológicos a las hifas (lo cual es observable al microscopio).⁷⁰ Por consiguiente, es necesario la existencia de un método reproducible, confiable, susceptible y clínicamente relevante para determinar la susceptibilidad de los hongos filamentosos (como *Aspergillus*) a caspofungina.

Los resultados obtenidos demuestran que el fármaco tiene actividad *in vitro* contra dichas especies del género *Aspergillus*; por tanto estudios en animales y la experiencia clínica son necesarios para confirmar la eficacia del fármaco.

b) Estudios *in vivo*

Abruzzo et al⁴ realizaron estudios para determinar la eficacia que presenta caspofungina contra la aspergilosis en ratones inmunocomprometidos. Los ratones infectados recibieron el fármaco vía intraperitonealmente, obteniendo una DE₅₀ de 0.03 mg/kg/dosis y una DE₉₀ de 0.12 mg/kg/dosis; desafortunadamente, la eficacia se redujo enormemente cuando el fármaco se administró oralmente, obteniéndose una DE₅₀ de 20.5 mg/kg/dosis y una DE₉₀ de 50 mg/kg/dosis. El medicamento administrado (intraperitonealmente) a concentraciones mayores de 0.02 mg/kg prolongó significativamente la vida de los ratones infectados; en contraste, dosis cercanas a 0.08 mg/kg resultó en una supervivencia menor del 78% al día 28.

Kirkpatrick et al⁷¹ en un estudio comparativo evaluaron la eficacia de caspofungina sola, en combinación con voriconazol y anfotericina B; en un modelo de aspergilosis invasiva en cerdos de Guinea. El modelo incluye a la vez, un sistema de inmunosupresión y neutropenia. Para el desarrollo del experimento se siguió con el siguiente régimen de administración:

- Administración de caspofungina (únicamente) a las dosis de 1 y 2.5 mg/kg/día.
- Administración de caspofungina a las dosis de 1 y 2.5 mg/kg/día con voriconazol (administración oral) a la dosis de 5 mg/kg/día.
- Administración oral de voriconazol a la dosis de 5 mg/kg/día.
- Administración de anfotericina B a la dosis de 1.25 mg/kg/día.

En los resultados se obtuvo una mortalidad de 4 cerdos (de 12) cuando se les administró caspofungina a las dosis de 1 mg/kg/día; 6 cerdos (de 12) murieron a la dosis de 2.5 mg/kg/día. Por otro lado 3 cerdos (de 12) murieron al ser tratados con anfotericina B; no se reportaron decesos entre los animales tratados con caspofungina a la dosis de 1 mg/kg/día más voriconazol a la dosis de 5 mg/kg/día, tampoco existieron pérdidas de animales cuando se empleó caspofungina con voriconazol a las dosis de 2.5 y 5 mg/kg/día respectivamente. Por último no se reportaron decesos cuando se administró a los animales únicamente voriconazol a la dosis de 5 mg/kg/día. A pesar de que con el uso de caspofungina a las dosis de 1 y 2.5 mg/kg/día se presentaron algunos fallecimientos, dichos regímenes mostraron en general un incremento en la sobrevivencia de los animales, así como una reducción en la cuenta de colonias en tejidos comparado con los animales control. Los tratamientos con voriconazol y anfotericina B, redujeron un poco más la cuenta de colonias en los tejidos comparado con los animales tratados con caspofungina, además ambos fármacos mejoraron el tiempo de sobrevivencia, aunque no lograron eliminar totalmente los microorganismos de los tejidos. Una terapia que incluye la co-administración de caspofungina con voriconazol también redujo en mayor grado la cuenta de colonias en comparación con la administración individual de caspofungina. La co-administración de caspofungina con este nuevo compuesto azólico (voriconazol) puede resultar en una estrategia terapéutica eficaz contra la aspergilosis diseminada en humanos. Caspofungina también prolongó la sobrevivencia en un modelo de aspergilosis diseminada en cobayos de una manera similar a la acción que presenta la anfotericina B, tal como lo demostró Walsh et al.²¹

En un estudio realizado por Petraitiene et al¹¹ evaluaron la eficacia de caspofungina en el tratamiento y profilaxis de la aspergilosis pulmonar invasiva, debida a *A. fumigatus* en conejas neutropénicas. La terapia antifúngica consistió en dosis de 1, 3 y 6 mg/kg/día. El ensayo profiláctico se realizó utilizando la dosis de 1 mg/kg/día.

Mediante un ensayo colorimétrico (MTT) se evaluó el daño que ocasionó el medicamento a las hifas de *A. fumigatus*. En los resultados de este experimento se obtuvo que el daño a las hifas es un efecto concentración dependiente, ya que una dosis de 0.01 µg/ml produce un porcentaje de daño correspondiente al 28.1%, mientras que 0.0 µg/ml produce un daño del 51.59%; el tipo de daño a las hifas muestra una ramificación dicotómica. Adicionalmente el principio administrado produce una mejoría en la sobrevivencia de las conejas tratadas a las dosis de 1 mg/kg (3 conejas de 12), 3 mg/kg (2 de 12) y 6 mg/kg (3 de 12). En otro contexto, en el experimento hubo un incremento en el número de infiltrados pulmonares; sin embargo, la magnitud de estos en los animales tratados dentro de los primeros siete días fue menor que en los animales no tratados. Después del día siete de tratamiento, hubo una reducción en el número de infiltrados pulmonares en las conejas que recibieron el fármaco. Por otra parte, las conejas que recibieron la dosis profiláctica de 1 mg/kg mostraron un nivel de sobrevivencia mayor y una reducción en el daño pulmonar, pero no tuvo efecto alguno en disminuir la carga fúngica en los pulmones.

Los autores de este estudio concluyen que la acción benéfica de caspofungina se debe a un efecto dosis dependiente, el cual produce un daño significativo al fragmentar las hifas; estos fragmentos sin embargo, ocasionan que exista una alta carga fúngica en los tejidos. Consecuente al daño y disrupción en las estructuras de las hifas, el hongo puede causar menor angiogénesis y por tanto reducir el daño pulmonar mejorando con ello la sobrevivencia. Datos similares fueron reportados por Douglas et al.,⁷⁷ los cuales demostraron que caspofungina destruye preferentemente las células apicales y las estructuras ramificadas de *A. fumigatus*; mientras que algunas otras unidades celulares en la estructura de la hifa pueden permanecer viables.

En un estudio realizado por diversos autores^{40,46,74} se evaluó la eficacia de caspofungina en humanos con aspergilosis invasiva. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 70 mg, posteriormente mantuvieron el tratamiento con dosis de 50 mg durante 1 a 162 días; del total de pacientes, 53 eran refractarios al tratamiento con anfotericina B e itraconazol. En el estudio se presentó una respuesta favorable (la cual consistió en resolución completa o una mejoría de los signos, síntomas y hallazgos radiográficos) en 41.3% de los pacientes que recibieron ≥ 1 dosis; y en un 50% en los que recibieron por más de 7 días el fármaco.

La respuesta del huésped puede jugar un papel importante en el efecto de los fármacos contra la aspergilosis invasiva. Chiller et al.⁷⁸ demostraron que los fagocitos en colaboración con la caspofungina mejoran la actividad antifúngica contra *A. fumigatus*. Brummer et al.⁷⁶ encontró propiedades similares con micafungina y estos elementos celulares de defensa.

Si bien resulta complicado evaluar la susceptibilidad del género *Aspergillus* contra caspofungina cuando se prueba en el clásico método de macro dilución en caldo,⁶⁸ este fármaco demostró que es capaz de realizar importantes cambios morfológicos en la estructura de la pared del hongo (atribuidos a la inhibición de la síntesis de β -(1, 3)-D-glucano), los cuales determinan la concentración mínima efectiva. Dicha actividad *in vitro* se correlaciona con la potente actividad *in vivo*, ya que es altamente efectiva en modelos de ratón con aspergilosis diseminada, en modelos de aspergilosis pulmonar en rata, en aspergilosis diseminada en cerdos y en aspergilosis invasiva en humanos.

La caspofungina ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes refractarios e intolerantes a la terapia convencional; no obstante, los datos recolectados en el tratamiento de la aspergilosis invasiva pulmonar en pacientes neutropénicos son limitados.

4.6.5 Experimentos con *Cryptococcus neoformans*

a) Estudios *in vitro*

Bartizal et al⁸ demostraron que la administración de una pneumocandina, la L-733560; exhibe una débil actividad *in vitro* contra *C. neoformans*, sugiriendo que la escasa actividad que presenta este tipo de compuestos ante este hongo se debe a la ausencia de β -(1,3)-D-glucano en su pared celular, aunado a un diferente grado de penetración y acceso del compuesto a su sitio blanco y/o un mecanismo de resistencia al fármaco no definido aún.⁷⁸

En un estudio realizado por Franzot et al⁹ evaluaron la eficacia de caspofungina en combinación con anfotericina B y fluconazol contra cepas de *C. neoformans* (obtenidas del ATCC); para la realización del estudio se utilizaron 10 cepas, el método a seguir para probar la susceptibilidad del género se apego al NCCLS en base al documento M27-P, utilizando la técnica de macro dilución en caldo con el medio RPMI-1640. Los resultados del estudio se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 8. Modo de interacción de anfotericina B – caspofungina y fluconazol – caspofungina.⁹

Cepas de <i>C. neoformans</i>	Concentración mínima inhibitoria en $\mu\text{g/ml}$				
	anfotericina B		fluconazol		caspofungina
	independiente	con caspofungina	independiente	con caspofungina	independiente
24067	0.0625	0.015	2	0.5	32
J10	0.25	0.03	1	0.5	16
J11	0.25	0.03	4	2	32
J15	0.25	0.06	2	2	32
B5	0.25	0.03	4	2	32
B10	0.50	0.06	2	0.5	16
C1	0.25	0.03	4	2	16
C2	0.25	0.015	1	0.5	16

Nótese de los datos, que la combinación de concentraciones subinhibitorias de caspofungina con anfotericina B significativamente mejoran la actividad contra *C. neoformans*; similarmente, la adición de concentraciones subinhibitorias de caspofungina mejoran la actividad del fluconazol; sin embargo, para esta última combinación el efecto sinérgico no fue tan elevado como el de la co-administración de anfotericina B–caspofungina. Por otra parte, caspofungina individualmente presenta una actividad limitada contra *C. neoformans*,¹ de tal forma que la CNM requerida para inhibir el 90% de los organismos (CNM₉₀) es mayor a 16 $\mu\text{g/ml}$, esto se debe a la baja densidad de β -1,3-D-glucano que conforma la pared celular del hongo. Los resultados demuestran que la adición de caspofungina puede potenciar la actividad *in vitro* de anfotericina B y fluconazol contra *C. neoformans*.

b) Estudios *in vivo*

Estudios de Abruzzo et al⁷⁰ han evaluado la eficacia de las pneumocandinas contra la criptococosis diseminada en un modelo animal, obteniendo como resultado que este fármaco es ineficaz en disminuir las UFC de los órganos estudiados y en evitar la muerte de los animales.

Si bien caspofungina exhibió una medible actividad *in vitro* (CMI de 16 a 32 µg/ml) contra cepas de *C. neoformans*; ^{18,30} dicho efecto no se presenta en los modelos *in vivo*; no obstante, estudios de Franzot et al³ indican que la caspofungina puede mejorar la eficacia del fluconazol y anfotericina B contra *C. neoformans* en modelos animales.

4.6.6 Experimentos con hongos filamentosos.

a) Estudios *in vitro*

Pfaller et al⁹¹ realizaron un estudio para demostrar la acción terapéutica de caspofungina, adicionalmente compararon su efecto fungicida con el de otros agentes como itraconazol, anfotericina B y 5-fluorocitosina en diversos géneros de hongos filamentosos. Para el estudio se utilizó el método de macro dilución en caldo de acuerdo a lo estipulado por el NCCLS; el inóculo utilizado para la prueba fue de 5×10^4 UFC/ml. Los resultados de actividad, obtenidos del itraconazol, anfotericina B, caspofungina y 5- fluorocitosina a las 72 horas, se enumeran en las siguientes tablas:

Tabla 9. Susceptibilidad *in vitro* que presentan 27 hongos filamentosos ante 4 agentes fungicidas. Rango de CMI.

31

Organismo	Número de especies aisladas	Concentración mínima inhibitoria (rango en µg/ml)			
		caspofungina	itraconazol	anfotericina B	5- fluorocitosina
<i>Acremonium sp.</i>	1	0.03	1	2	> 128
<i>Fusarium spp</i>	13	> 8	4 - >8	1 - 2	> 128
<i>Paeclomyces sp</i>	1	0.5	4	4	>128
<i>Pseudoallescheri a boydii</i>	5	0.25 - 2	1	2 - 4	> 128
<i>Rhizopus spp</i>	6	> 8	0.5 - 2	1 - 2	> 128
<i>Trichoderma sp</i>	1	0.25	2	1	> 128

Tabla 10. Susceptibilidad *in vitro* que presentan 27 hongos filamentosos ante 4 agentes fungicidas. Rango de CMI₅₀.

Organismo	Número de especies aisladas	Concentración mínima inhibitoria _{50%} (µg/ml)			
		casposfungina	itraconazol	anfotericina B	5-Fluorocitosina
<i>Acremonium sp.</i>	1	-----	-----	-----	-----
<i>Fusarium spp</i>	13	> 8	> 8	2	> 128
<i>Paecilomyces sp</i>	1	-----	-----	-----	-----
<i>Pseudoallescheria boydii</i>	5	0.5	1	4	> 128
<i>Rhizopus spp</i>	6	> 8	1	1	> 128
<i>Trichoderma sp</i>	1	-----	-----	-----	-----

Como puede apreciarse de los datos, casposfungina es considerablemente más activa contra *Pseudoallescheria boydii* (CMI₅₀ de 0.5 µg/ml) que el itraconazol (CMI₅₀ 1 µg/ml) e incluso 8 veces más activo que la anfotericina B (CMI₅₀ de 4 µg/ml). No obstante, itraconazol y anfotericina B son mucho más activos (1µg/ml por igual) que casposfungina contra el género *Rhizopus*. Por otra parte, se tiene que anfotericina B es el agente mas eficaz contra el género *Fusarium*.

Arikan et al⁸² llevaron a cabo una evaluación de la susceptibilidad que presentan los géneros *Fusarium* y *Aspergillus* ante casposfungina; para tal efecto emplearon el parámetro de CME (concentración mínima efectiva). Para la realización de la prueba siguieron la metodología indicada en el documento NCCLS. Los valores de CME se determinaron mediante un examen microscópico de las placas de cultivo. En los resultados obtenidos se determinó que el fármaco no presenta actividad fungicida de importancia sobre cepas de *Fusarium*, no así sobre el género *Aspergillus*. En el estudio también se observó que los cambios morfológicos ocasionados por la exposición al medicamento y determinados por CME, resultan menos drásticos cuando los medios se someten a incubación.

En otro estudio sobre hongos filamentosos llevado a cabo por Del Poeta et al,⁶⁷ utilizaron el método de macro dilución (el cual es empleado para levaduras) según el NCCLS. Dichos investigadores emplearon la CMI a un valor de 75% en la reducción del crecimiento. Se empleó para el estudio un tamaño de inóculo de 0.5-2.5*10³ UFC/ml. El rango obtenido de reducción del crecimiento (CMI) fue de 0.2 µg/ml para *A. flavus*, menor o igual a 0.09 µg/ml para *A. fumigatus* y 75-78 µg/ml para *Fusarium oxysporum*; los anteriores datos demuestran que existe una pequeña actividad antifúngica hacia este último microorganismo.

Espinell-Ingroff et al⁸¹ también evaluaron la actividad de casposfungina frente a hongos filamentosos como *Fusarium spp* y *A. flavus*; utilizando como parámetro de susceptibilidad el CMI. En los resultados obtuvieron para *A. flavus* valores pequeños de CMI (0. 5 µg/ml) y para *Fusarium spp* valores mayores a 16 µg/ml.

Los resultados de la prueba de susceptibilidad *in vitro* confirman el problemático manejo de las infecciones originadas por estos hongos; sin embargo, los datos de este estudio también manifiestan que si bien no existe una actividad fungicida de relevancia ante el género *Fusarium*, el fármaco presenta un efecto terapéutico en ciertos hongos filamentosos como el género *Aspergillus*.

4.6.7 Experimentos con *Coccidioides immitis*

González et al³⁴ realizaron un trabajo para definir la actividad de caspofungina contra cepas patógenas clínicamente aisladas de *Coccidioides immitis*. Secundariamente evaluaron la correlación existente entre la susceptibilidad *in vitro* que presenta *C. immitis*, con la respuesta que se obtiene ante un tratamiento en modelos animales.

a) Estudio *in vitro*

En este ensayo se evaluó la susceptibilidad de 25 cepas patógenas de *C. immitis*; las pruebas utilizadas corresponden a la concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima letal (CML), las cuales se leyeron a las 48 horas. La CML se definió como la concentración más baja del fármaco que permite el crecimiento de 5 ó menos colonias. Una prueba adicional *in vitro* se aplicó por separado y únicamente se efectuó en dos cepas de *C. immitis*, utilizadas para el desarrollo del ensayo *in vivo* (cepas 98-449 y 98- 571). Las pruebas de susceptibilidad se realizaron utilizando el método de macro dilución en caldo, de acuerdo con el NCCLS y en apego al documento M38-P. Se utilizó el medio RPMI-1640 suplementado con L-glutamina y la concentración de fármaco utilizado fue de 0.125 a 64 µg/ml.

Tabla 11. Datos de la actividad *in vitro* de caspofungina frente a *C. immitis*³⁴

Fármaco	Cepas 98-449 y 98-7 de <i>C. immitis</i>	25 cepas de <i>C. immitis</i>					
		48-h CMI (µg/ml)			48-h CML (µg/ml)		
caspofungina	48- h CME (µg/ml)	Rango	CMI _{50%} ^a	CMI _{90%} ^b	Rango	CMI _{50%} ^c	CMI _{90%} ^d
	Rango 0.125	8 - 64	16	32	8 - 64	16	32

Notas:

^a CMI a la cual el 50% de las especies fueron inhibidas.

^b CMI a la cual el 90% de las especies fueron inhibidas.

^c CML a la cual el 50% de las especies murieron.

^d CML a la cual el 90% de las especies murieron.

Los datos resultantes al utilizar la prueba de CML (para demostrar la susceptibilidad *in vitro*) son muy similares a los obtenidos cuando se emplea la CMI; ambos como se aprecia, arrojan cifras muy altas y varían enormemente cuando se comparan con el valor obtenido de CME. Cuando se incluye la determinación microscópica en la prueba de CME, las hifas de *C. immitis* manifiestan divisiones y engrosamiento.

En un estudio realizado por el mismo autor, se determinó la actividad *in vitro* (con los parámetros de CMI y CML) que presentan los fármacos fluconazol y anfotericina B. Los valores obtenidos en ambas pruebas difieren significativamente entre sí al emplear dichos fármacos, tal como puede observarse en la siguiente tabla:

Tabla 12. Actividad *in vitro* de anfotericina B y fluconazol contra 25 cepas patógenas de *C. immitis*.³⁴

Fármaco	48-h CMI ($\mu\text{g/ml}$)			48-h CML ($\mu\text{g/ml}$)		
	Rango	CMI _{50%} ^a	CMI _{90%} ^b	Rango	CMI _{50%} ^c	CMI _{90%} ^d
fluconazol	16 - 64	32	64	NA*	NA*	NA*
anfotericina B	0.25 - 0.5	0.5	0.5	0.5 - 1	1	1

Nota:

*CMI a la cual el 50% de las especies fueron inhibidas.

^bCMI a la cual el 90% de las especies fueron inhibidas.

^cCML a la cual el 50% de las especies murieron.

^dCML a la cual el 90% de las especies murieron.

*No aplica.

b) Estudio *in vivo*

Para realizar el experimento se utilizaron ratones hembras; en este ensayo se utilizaron únicamente dos cepas de *C. immitis*, las cuales corresponden a la 98-449 y la 98-571. A los animales vía intravenosa se les inoculó 200 arthroconidias del microorganismo, caspofungina se administró a dosis de 0.01, 0.1, 0.5, 1, 5 y 10 mg/kg/día, en los días 2 a 25 de la post-infección. Los ratones sobrevivientes al estudio se utilizaron como marcadores de respuesta al fármaco, los resultados del estudio se enuncian a continuación:

a) Observaciones de los sobrevivientes tratados con la cepa 98-449: Todos los controles murieron entre los días 12 y 22. Cada ratón tratado a la dosis de 1, 5 ó 10 mg/kg sobrevivieron hasta el día 50. Dosis mayores o iguales a 0.5 mg/kg prolongaron la sobrevivencia de los animales.

b) Observaciones de los sobrevivientes del estudio con la cepa 98-571: Todos los controles murieron entre los días 14 y 22. Los animales tratados con el fármaco a la dosis de 10 mg/kg sobrevivieron hasta el día 50, del 20 al 60% de los ratones tratados a las dosis de 1 y 5 mg/kg murieron entre los días 27 y 45; a los días 35 y 45 respectivamente.

c) Carga fúngica en los tejidos con la cepa 98-449: El tratamiento a dosis ≤ 0.1 mg/kg no redujo la carga fúngica; sin embargo, el tratamiento a dosis ≥ 0.5 mg/kg redujo significativamente la carga fúngica en pulmón, bazo e hígado. La carga fúngica en los tejidos parece estar relacionada a un efecto dosis dependiente.

d) Carga fúngica en los tejidos con la cepa 98-571: El tratamiento a dosis de 0.01 mg/kg resultó inefectivo en reducir la carga fúngica. Dosis ≥ 0.1 mg/kg activamente redujeron la carga fúngica en hígado, bazo y pulmón; manifestándose otra vez un efecto dosis dependiente.

Caspofungina a la dosis de 1 mg/kg resulta ligeramente menos efectiva en estudios de sobrevivencia en animales cuando se emplea la cepa 98-571, comparada con los estudios obtenidos al utilizar la cepa 98-449. Por otro lado, con la cepa 98-571 se observa un incremento en la sobrevivencia cuando se administra una dosis mayor o igual a 0.5 mg/kg.

De los resultados es notorio que un tratamiento a dosis de 1, 5 y 10 mg/kg/día prolonga la sobrevivencia de los ratones; adicionalmente, las dosis de 0,5, 1, 5 y 10 mg/kg/día redujeron la carga fúngica en los tejidos examinados.

El autor concluye que si bien caspofungina resultó eficaz en el tratamiento experimental de la coccidioidomycosis, ésta exhibe una pobre actividad *in vitro* frente a *C. immitis* cuando se utiliza como prueba de susceptibilidad a la CMI y CML, requiriéndose de un amplio rango (8-64 µg/ml) de concentración del fármaco para poder realizar el efecto fungicida. Dichos resultados pueden explicarse en base a la metodología empleada, ya que el NCCLS no ha sido evaluado ni estandarizado en equinocandinas; por ello el autor señala que "el uso del mismo método en estudios similares no es adecuado; caspofungina es un compuesto que presentó en este estudio un reto a las pruebas *in vitro*, por tanto es imperativo el desarrollo de un método clínico y de ensayos adicionales que permitan evaluar la susceptibilidad de *C. immitis* ante estos compuestos".

Con respecto a la CME otros autores han modificado y estandarizado la metodología de esta prueba, determinando la susceptibilidad que presentan géneros como el *Aspergillus* ante las equinocandinas; por ello el autor propone en su estudio a la CME como la prueba sensible y confiable de susceptibilidad. Siendo así, caspofungina entonces es activa *in vitro* contra cepas de *C. immitis* utilizadas en el modelo animal. La CME puede explicar por qué existen ratones sobrevivientes y una disminución de la carga fúngica en los tejidos.

En este estudio las diferentes actividades *in vitro* mostradas por parte de caspofungina dependen de la prueba de susceptibilidad aplicada; manifestándose una limitada correlación *in vitro* con el ensayo animal cuando se aplica la prueba de CMI y CML. Por otra parte, una mejor correlación de la actividad que presenta este fármaco *in vitro* e *in vivo* se da al utilizar como prueba de susceptibilidad a la CME.

La caspofungina puede tener un papel importante en el tratamiento de la coccidioidomycosis; para comprobarlo debe darse una evaluación clínica relevante en pacientes. Otras pneumocandinas como LY-303366 y FK 463 han demostrado que pueden ser una prometedora opción en el futuro contra esta afección.

4.7 RESISTENCIA CRUZADA

Se ha comprobado que el acetato de caspofungina es activo contra cepas de *Candida* con resistencia intrínseca o adquirida al fluconazol, anfotericina B y 5 - fluorocitosina, en concordancia con sus diferentes mecanismos de acción.^{5,12,13}

4.8 RESISTENCIA AL MEDICAMENTO

El desarrollo de resistencia a caspofungina por especies de *Candida* ocurre raramente en el laboratorio; los altos niveles de resistencia a este fármaco y otras equinocandinas o pneumocandinas, ha sido atribuida primariamente a mutaciones de los genes FKS1 y FKS2.³⁶ Adicionalmente se ha observado que los bajos niveles de resistencia se deben a una delección en el gen GNS1³⁶ o a una sobre expresión de Sbe2p, una proteína del aparato de Golgi incluida en la formación de la pared celular.⁸⁶ En estudios clínicos de fase II y III^{40,46} que incluyeron a 349 pacientes, no se observó resistencia a caspofungina.

Bartizal et al³⁸ llevaron a cabo un estudio de resistencia inducida *in vitro* con exposiciones repetidas de *C. albicans* a concentraciones subinhibitorias de caspofungina; después de 40 ensayos, sólo se observó un incremento en la concentración mínima inhibitoria de 0.06 a 0.125 µg/mL; en lo que respecta a cambios morfológicos, no se observó ninguna alteración microscópicamente hablando. Estudios realizados por Stone et al.^{3,69} determinaron que especies patógenas del género *Candida* a menudo presentan resistencia a la terapia antifúngica en medios con antibióticos y sin 2% de glucosa.

Manavathu et al⁸ realizaron estudios *in vitro*, fomentando resistencia en *A. fumigatus* ante diversos fármacos; para la realización de dicho estudio, los autores aplicaron un tratamiento previo mediante un proceso de irradiación con luz UV, dicho efecto sugiere un mecanismo análogo a la formación de cepas mutantes tal como se espera a lo que sucede en la naturaleza. A las cepas mutantes resultantes lograron propagarlas en placas de cultivo (que contenían como nutrientes peptona y dextrosa) y sobre el agar se probó la sensibilidad que presentaban dichas cepas a fármacos como polienos (anfotericina B y nistatina), azoles y el precursor de caspofungina. En los resultados finales se obtuvo que las cepas eran resistentes a la anfotericina B y nistatina, pero no a los azoles y caspofungina.

Dado que los estudios de resistencia aún son escasos, es conveniente anexar algunas bases moleculares de resistencia a los antifúngicos;⁸⁷ de tal forma que se pueda proveer de un mecanismo de extrapolación que permita interpretar como se lleva a cabo la generación de resistencia por parte de los hongos al fármaco.

Se han descrito cuatro mecanismos bioquímicos de resistencia a antifúngicos:⁸⁸

1. Alteración de membrana o pared celular que conlleva a una menor permeabilidad de los antifúngicos.
2. Defectos en algunas enzimas que el antifúngico necesita para sufrir una modificación estructural, que lo hace activo, o bien para ser transportado al interior del hongo y ejercer su acción.
3. Aumento en la síntesis de compuestos naturales del hongo que compiten con el antifúngico o con sus derivados activos formados en el interior celular. Este aumento en la síntesis se debe a una mayor actividad de las enzimas responsables de la misma, o a una pérdida en su regulación.

4. Desaparición de la estructura blanco del microorganismo o un cambio estructural de la misma, de forma que el antifúngico no puede ejercer su mecanismo de acción sobre la misma.

En cuanto a la base genética, se conocen tres posibles mecanismos:

- a) Mutaciones cromosómicas. En la mayoría de los casos la resistencia a antifúngicos se debe a mutaciones cromosómicas puntuales; en general se requieren varias mutaciones sucesivas para la expresión completa de la resistencia.
- b) Mutaciones extracromosómicas. En mutantes resistentes se ha demostrado el origen mitocondrial de esta resistencia.
- c) Segregación mitótica de homocigotos resistentes. Se ha visto que existen heterocigotos que son menos sensibles (resistencia parcial) que los homocigotos sensibles normales. Estos heterocigotos se seleccionan en presencia de concentraciones muy bajas del antifúngico, con lo que aumenta la probabilidad de que aparezcan por segregación mitótica nuevos homocigotos totalmente resistentes.

4.9 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Caspofungina puede afectar *in vitro* e *in vivo* la actividad hepática del citocromo P450 (CYP450) pero no a un grado importante; diversos estudios^{46,50} han demostrado que es lentamente metabolizada por hidrólisis y N-acetilación en el hígado, siendo un pobre sustrato para las enzimas del CYP450 y no así para la P-glicoproteína (la cual media los efectos de las drogas en una variedad de células); por ende, caspofungina no parece llevar a cabo interacciones con drogas debido al no metabolismo con el CYP3A4 y a la actividad de inducción o inhibición de la P - glicoproteína.

Stone et al realizaron un estudio en fase I⁹⁹ en el cual se analizó el potencial de interacción entre caspofungina e itraconazol (este último es un fuerte inhibidor de la isoenzima CYP3A4). En este análisis, 12 hombres sanos recibieron oralmente 200 mg de itraconazol y 70 mg de caspofungina vía intravenosa; 6 pacientes recibieron únicamente 200 mg de itraconazol y otros 6 pacientes recibieron 70 mg de caspofungina. En los resultados finales se observó que las concentraciones de ambos fármacos no se alteraron significativamente por su co-administración, presentándose un incremento del 3% en la concentración de caspofungina y una reducción del 3% en la concentración del itraconazol. Estudios de interacción que involucran la co-administración de caspofungina y anfotericina B produjeron resultados semejantes a los ya mencionados.⁴⁰

En un estudio³⁰ de fase II se analizó el potencial de interacción entre caspofungina y tacrolimus, en este análisis los sujetos recibieron dos dosis orales de 0.1 mg/Kg de tacrolimus; posteriormente recibieron 70 mg de caspofungina vía intravenosa durante 10 días. El análisis farmacocinético arrojó que en los días 9 y 10, las concentraciones de caspofungina no fueron alteradas por la presencia del tacrolimus; en contraste las concentraciones de este último se redujeron en un 20% a 26%. Por tanto se recomienda vigilar y monitorear las concentraciones de tacrolimus en sangre y hacer los ajustes apropiados de su dosificación en pacientes que reciben ambos medicamentos. Estos estudios en conclusión, muestran que el itraconazol, anfotericina B, micofenolato y tacrolimus no alteran la farmacocinética de caspofungina.

En dos estudios que involucraban la co-administración de caspofungina con ciclosporina A,⁴⁰ esta última a una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg; se observó que este fármaco incrementa el área bajo la curva de concentración (AUC) de caspofungina hasta un 35%, lo cual ocurre probablemente a una disminución de la captación hepática de este último fármaco. Caspofungina puede afectar el sistema del CYP450; por ello, la alta incidencia en los niveles elevados de transaminasas (ALT y AST) debe evitar la común administración de ciclosporina A y caspofungina. Otros resultados farmacocinéticos sugieren que la concentración de caspofungina puede reducirse por co-administración de inductores en la depuración de medicamentos, o una mezcla de inductores/inhibidores mixtos de las isoenzimas del CYP450, como: efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y carbamacepina.⁴⁰ Por consiguiente, en la co-administración de caspofungina con los inductores metabólicos o inductores/inhibidores mixtos ya mencionados; se debe considerar aumentar la dosis diaria de caspofungina a 70 mg después de la dosis inicial usual de 70 mg. Caspofungina no aumentó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A.

4.10 SINERGIÁ

Cuando se combina caspofungina con otros fármacos produce efectos sinérgicos o aditivos tanto *in vivo* como *in vitro*, esto debido a los diferentes mecanismos de acción de los agentes.

Arikan et al⁹⁸ investigaron la actividad *in vitro* de caspofungina combinada con anfotericina B contra 14 cepas clínicamente aisladas del género *Aspergillus*: *A. flavus* [4], *A. fumigatus* [4], *A. niger* [3], *A. terreus* [3], 6 muestras clínicas de *Fusarium solani* [4] y *Fusarium oxysporum* [2]. La combinación de ambos fármacos mostró un efecto aditivo contra más de la mitad de cepas de *Aspergillus* y *Fusarium*; sin embargo, el porcentaje exacto no fue reportado. No se observaron efectos de antagonismo. Resultados similares se obtuvieron al llevar a cabo la combinación de caspofungina e itraconazol contra *A. fumigatus*⁹¹ con anfotericina B o voriconazol contra *A. fumigatus*,³⁷ con anfotericina B o fluconazol contra *C. neoformans*⁹ y con anfotericina B contra *C. albicans*, *C. neoformans* y *A. fumigatus*.

Flattery et al⁹² evaluaron la eficacia de caspofungina en combinación con anfotericina B o fluconazol en modelos de ratón con aspergilosis, candidosis y criptococosis diseminada. La eficacia se evaluó en términos de mortalidad y prevención/reducción en la formación de colonias fúngicas por unidades gramo de tejido u órgano blanco. El efecto sinérgico se observó únicamente en el modelo de candidosis a determinadas concentraciones sin evidencia de antagonismo entre estos fármacos.

En un modelo murino de aspergilosis diseminada, Douglas et al⁹³ evaluaron la eficacia de caspofungina sola y en combinación con anfotericina B para reducir la carga fúngica en tejidos; observándose un porcentaje de eliminación igual a 62.5% y 37.5% respectivamente. Adicionalmente, en el estudio encontraron que la combinación de ambos fármacos reduce la carga de *A. fumigatus* a niveles menores o iguales a los observados con algún otro agente. La combinación de caspofungina con otros agentes antifúngicos expresa un mecanismo diferente de acción que puede mejorar los resultados en el caso de infecciones fúngicas invasivas.

Cuando se co-administra caspofungina y otros fármacos como los derivados azólicos, existe acción sinérgica y efecto aditivo porque la primera logra evitar la síntesis del glucano, la falta de glucano en la pared celular provoca que esta sea muy débil y delgada,^{3,5,26} de tal forma que no representa una barrera para la acción de otros fármacos. La adición del derivado azólico afectará la membrana plasmática del hongo, por consiguiente una pared celular débil y una membrana plasmática dañada favorece la eliminación del hongo por parte del individuo.

En otros estudios se ha observado que la caspofungina puede inhibir la síntesis del β -(1,3)-D-glucano de la pared celular (el cual es un componente mayoritario) en el estadio quístico de *P. carinii*, con esta medida se mejora la acción terapéutica y disminuye la dosis de los fármacos utilizados como estándar (pentamida y sulfametoxazol - trimetoprim), siendo esto muy conveniente, ya que estos últimos a altas dosis y administración continua ocasionan efectos adversos en pacientes con SIDA.^{1,5,10}

Por otra parte estudios comparativos de Graybill et al^{11,62} en sujetos inmunosuprimidos, indican que para el tratamiento de histoplasmosis caspofungina es más potente que el fluconazol y resulta similar o superior a anfotericina B. Secundariamente su administración es conveniente, pues la anfotericina B es altamente tóxica. Adicionalmente se tiene que itraconazol al ser administrado oralmente está sujeto a variaciones y fluconazol es menos potente que itraconazol.

La adición de caspofungina potencia la actividad *in vitro* de anfotericina B, fluconazol y 5-fluorocitosina contra *C. neoformans*. La adición de concentraciones subinhibitorias de caspofungina con anfotericina B y fluconazol significativamente mejoran la actividad de este último contra *C. neoformans*. Sin embargo, si se compara el efecto de la combinación fluconazol-caspofungina contra la combinación anfotericina B-caspofungina, resulta menos efectiva el primer tipo de administración. El mecanismo por el cual la caspofungina mejora la actividad de estos fármacos se basa en sus efectos conocidos sobre la pared fúngica; al inhibir la síntesis de la pared celular se incrementa el acceso de los ya mencionados fármacos hacia su sitio blanco: la membrana plasmática (anfotericina B uniéndose a los esteroides de la membrana y ocasionando la formación de poros; y fluconazol interfiriendo con la síntesis de esteroides).^{9,21}

4.11 REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Debido a que caspofungina ha sido recientemente aprobada por la FDA, la naturaleza e incidencia de los efectos adversos comienzan aún a describirse; y sólo un pequeño número de pacientes han sido tratados con este fármaco en estudios clínicos de fase II y III. Los efectos adversos asociados con el largo tiempo de administración pueden tardar en desarrollarse meses o incluso años. Al menos sólo un caso de reacción anafiláctica caracterizada por disnea, eritema y sarpullido ha sido reportado.⁴⁰ Mucha de la información disponible sobre la tolerabilidad del fármaco ha sido compilada de estos casos limitados y de sujetos sanos que participaron en estudios clínicos farmacológicos de fase I.

En un estudio farmacológico⁵ en el que participaron individuos sanos, se les administró varias dosis de caspofungina; menos de 50 mg a 36 pacientes, 50 mg a 81 pacientes y más de 50 mg a 157 pacientes durante un periodo de 1 a 21 días. El efecto adverso más frecuentemente relacionado con la administración del principio son débiles reacciones asociadas a la infusión y cefalea; otros efectos dermatológicos observados fueron: eritema, sarpullido, edema facial y síntomas respiratorios (broncoconstricción) asociados con la liberación de histamina. El efecto adverso más común presente en los datos de laboratorio fue el incremento en los niveles de transaminasas (5.8%); estas elevaciones se correlacionan con las altas dosis administradas de caspofungina (más de 50 mg). El aumento en los niveles de enzimas hepáticas fueron generalmente reversibles, además se presentó un incremento en los niveles de creatinina sérica. La incidencia de efectos adversos relacionados con la administración del medicamento refiere un 24.8%.

En un estudio realizado por Stone et al.^{5, 40,46,74} para conocer los efectos adversos asociados con la terapia de caspofungina en una aspergilosis invasiva; se observó que menos del 5% de pacientes mostraron signos y síntomas no comunes a los ya mencionados. En este estudio no comparativo, el fármaco fue generalmente bien tolerado en 69 pacientes con dicha afección, los cuales recibieron una dosis de 70 mg vía intravenosa y continuaron la dosis de 50 mg durante 1 a 160 días. En este análisis los efectos adversos más comunes ocasionados por la administración del principio fueron los siguientes: tres pacientes presentaron reacciones dermatológicas (sarpullido y eritema), dos pacientes fiebre, dos pacientes reacciones relacionadas con la infusión (flebitis) y en un paciente dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio reportadas fueron las siguientes: 3 pacientes con proteinuria y dos eosinofilia. En cuanto a los serios efectos adversos, se tiene el desarrollo de infiltrados pulmonares en un paciente de 38 años e hipercalcemia (a dosis de 12.8 mg) en un paciente de 23 años de edad.

Otra evaluación sobre efectos adversos se aplicó a pacientes con una infección por *Candida*. Los pacientes recibieron caspofungina a dosis de 35 mg (34 pacientes), 50 mg (164 pacientes) y 70 mg (65 pacientes) diariamente durante 7 a 21 días.^{46,39,41} La información disponible sólo se obtuvo de los pacientes que recibieron dosis de 50 a 70 mg. Los efectos adversos más comunes reportados fueron: flebitis originado por la infusión del fármaco (17.5% de los pacientes), fiebre (16.2%), cefalea (8.3%), náusea (3.9%), dolor general (2.8%), sarpullido

(2.8%), anemia (2.1%), parestesia (2.1%), vómito (1.7%) y eritema (1.4%). Adicionalmente, en este estudio se reportó la cantidad de efectos adversos que presenta un grupo de pacientes al recibir únicamente caspofungina y otro que recibió anfotericina B; los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 13. Incidencia de los efectos adversos más frecuentemente reportados en ensayos comparativos de caspofungina en una infección por *Candida spp.*³

Efecto adverso	Ensayo combinado en fase II, ^{34,39} porcentaje de eventos.			Ensayo en fase III, ⁴⁰ porcentaje de eventos.	
	caspofungina		anfotericina B	caspofungina	fluconazol
	50 mg n = 80	70 mg n = 65	0.5 mg/Kg n = 89	50 mg n = 83	200 mg n = 93
Fiebre	21.3	26.2	69.7	3.6	<2
Flebitis debido a la infusión	11.3	13.8	22.5	15.7	17.2
Cefalea	11.3	7.7	19.1	6.0	<2
Nausea	2.5	3.1	21.3	6.0	6.5
Escalofríos	2.5	1.5	75.3	<2	<2
Dolor	1.3	4.6	5.6	<2	<2
Salpullido	1.3	4.6	3.4	<2	<2
Parestesia	1.3	3.1	1.1	<2	<2
Vómito	1.3	3.1	13.5	<2	3.2
Eritema	1.3	1.5	7.9	<2	<2
Taquicardia	1.3	0	4.5	<2	<2

En este trabajo se observó que los efectos adversos ocasionados por la administración del medicamento generalmente son débiles, por ende no se requirió de hospitalización o interrupción de la terapia en pacientes que presentaban infección por *Candida*.

La elevación de las enzimas hepáticas se observó en dos estudios clínicos⁴⁰ que incluían sujetos saludables, los cuales recibieron caspofungina y ciclosporina A. En uno de estos estudios, a un determinado número de sujetos se le administraron dos dosis de ciclosporina A de 3 mg/kg durante diez días; observándose una elevación de dos a tres veces el nivel normal de ALT en 4 sujetos que recibieron una dosis de caspofungina de 70 mg, del día uno al día diez; así como en 8 sujetos que recibieron una dosis de 35 mg del mismo fármaco, del día uno al día diez. En el otro estudio, se observó un incremento en los niveles de ALT (en más de dos veces el valor normal) del día tres al trece en 8 de los sujetos que recibieron 70 mg de caspofungina y una dosis de ciclosporina A de 4 mg/kg. A pesar del hecho de que las dosis de caspofungina fueron de 70 mg y 50 mg, el uso común de ambos fármacos no es recomendable. Existen datos de tolerabilidad y seguridad limitados en el uso de caspofungina por más de dos semanas; no obstante, datos de 68 pacientes que recibieron el fármaco durante 15 a 60 días y 12 pacientes que lo recibieron durante 61 a 162 días; sugieren que puede ser bien tolerada durante un largo tiempo de administración.

4.11.1 ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Otras anomalías de laboratorio⁵ relacionadas con la administración del medicamento que se reportaron fueron: disminución de albúmina, disminución de potasio, disminución de leucocitos, aumento de eosinófilos, disminución de plaquetas, disminución de neutrófilos, aumento de eritrocitos en orina, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, disminución de proteínas totales en suero, aumento de proteínas urinarias, aumento del tiempo de protrombina, disminución de sodio, aumento de leucocitos en orina y disminución de calcio. Es notable el hecho de que no se presentara ningún aumento en la concentración del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre en los 58 pacientes con aspergilosis invasiva; y sólo uno de los 229 pacientes con otro tipo de micosis aumentó la creatinina.

4.12 TOXICIDAD

Se ha demostrado⁷⁴ que caspofungina es embriotóxica en estudios con animales utilizando ratas (a dosis tóxicas para las madres de 5 mg/kg/día), produciendo disminución corporal de los fetos y en la osificación del cráneo, del tronco y las costillas cervicales. Este principio consecuentemente es designado como fármaco de categoría de embarazo "C". No hay estudios adecuados en humanos; sin embargo, en animales se ha demostrado que atraviesa la barrera placentaria. Aunque su distribución y metabolitos en la leche humana no es conocida, el fármaco es excretado en la leche de animales en concentraciones similares a las presentes en el plasma materno.^{5,12,40} El uso de este medicamento en mujeres embarazadas y madres lactando debe ser evitado clínicamente lo más posible.

4.12.1 TOXICIDAD AGUDA

La DL₅₀ intravenosa aproximada en ratones y ratas es de 25 a 50 mg/kg.⁷⁴

4.12.2 TOXICIDAD CRÓNICA

En un estudio comparativo realizado por Petraitiene et al¹¹ para evaluar la seguridad y toxicidad de caspofungina en relación con la anfotericina B, administraron como tratamiento ambos fármacos en un modelo animal de aspergilosis pulmonar invasiva (ocasionada por *A. fumigatus*) en conejas neutropénicas. La terapia consistió en dosis de 1, 3 y 6 mg/kg/día de caspofungina y 1 mg/ml de anfotericina B; ambos administrados intravenosamente durante 12 días, del organismo *A. fumigatus* (cepa 4215 de NIH) se administraron 10⁸ conidias intratecalmente. Para determinar la toxicidad producida por ambos fármacos, la sangre de cada coneja se recolectó día con día, empezando a partir de la primera inoculación y continuando a lo largo del experimento.

Las determinaciones químicas de potasio, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), creatinina, urea, nitrógeno y bilirrubina total se realizaron a partir del suero de los animales. Terminado el estudio se procesaron los resultados, los cuales se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 14. Niveles de los metabolitos Creatinina, Urea y Bilirrubina total, así como de las enzimas AST y ALT en el suero de conejas neutropénicas cuando se administra caspofungina y anfotericina B.⁴¹

Grupo tratado (n)	Nivel promedio en el suero				
	Creatinina (mg/dl)	Urea (mg/dl)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Bilirrubina total (mg/dl)
control (12)	0.95 ± 0.06	20.25 ± 1.41	89.08 ± 26.85	100.00 ± 60.45	0.27 ± 0.06
caspofungina (35)	0.95 ± 0.06	18.31 ± 1.27	66.43 ± 14.08	35.86 ± 9.40	0.32 ± 0.05
anfotericina B (6)	2.00 ± 0.19	89.50 ± 12.60	58.67 ± 27.55	31.83 ± 25.44	0.12 ± 0.01

En la tabla 14, se observa que las conejas tratadas con anfotericina B tienen significativos incrementos en los niveles de creatinina y urea en suero, comparado con las conejas control y las tratadas con caspofungina. También se puede apreciar que no se presentó una elevación considerable en los niveles de bilirrubina total, así como de las transaminasas hepáticas en cualquiera de los grupos tratados. En este estudio no se manifestó evidencia alguna de toxicidad hepática o renal asociada a caspofungina; a su vez anfotericina B a la dosis de 1 mg/kg/día causó un significativo deterioro renal. Las muertes de conejas en el grupo tratado con este último fármaco se deben probablemente a la combinación de nefrotoxicidad (ocasionada por el principio) y de la aspergilosis invasiva. Por el contrario, caspofungina mejoró la sobrevivencia de los animales tratados.

Un estudio de toxicidad^{12,13} tuvo como finalidad observar los cambios y signos relacionados con el tratamiento de caspofungina a un tiempo de administración de 5 a 14 semanas, para el proceso se utilizó como modelo de experimentación a ratas y monos Rhesus.

El fármaco se administró vía intravenosa en ambos animales a una dosis de 5 mg/kg/día. Los resultados de estas observaciones se registraron en la siguiente tabla.

Tabla 15. Efectos y signos tóxicos reportados con el tratamiento de caspofungina.^{12,13}

Signo observado en monos Rhesus	Signo observado en rata
- Irritación en el sitio de la inyección	- Liberación de histamina con la respectiva hinchazón de las extremidades*
	- Ataxia*
	- Postración*
	- Irritación en el sitio de la inyección

Nota:

* Estos signos probablemente se presentaron durante los primeros siete días de la administración, ocasionados por el agotamiento de la histamina endógena.

En general, los experimentos con ratas demostraron que la dosificación óptima para evitar la aparición de signos relacionados a la liberación de histamina es 2 mg/kg/día. En la aplicación durante 14 semanas, no se reportaron signos ocasionados por la presencia de dicho vasodilatador en los monos.

Por otra parte se observó que la administración intravenosa de 8 mg/kg no produjo ningún efecto adverso en los monos a los 20 minutos; no obstante, la administración en bolo a la dosis de 5 y 8 mg/kg sí produjo signos relacionados a la liberación de histamina, los cuales cesaron al inyectar ciproheptadina. De igual forma, se demostró que el nivel de dosificación sin efecto de irritación en el sitio de la inyección fue de 1.8 mg/kg/día (0.18 mg/ml) en ratas y de 3 mg/kg/día (0.25 mg/ml) en monos. El lavado de los catéteres antes y después de la administración minimizó la irritación en el sitio de la inyección.

En otro ensayo del mismo estudio, se observó que el uso del principio a una dosis de 2 mg/kg/día durante 5, 14 y 27 semanas trajo como consecuencia un ligero aumento de las concentraciones de ALT y/o AST en los monos; sin embargo, regresaron a sus valores iniciales o permanecieron ligeramente elevadas en el transcurso del estudio. También se observaron focos microscópicos dispersos de necrosis subcapsular en el hígado de algunos animales; no obstante, esta alteración histopatológica no se observó en el ensayo que incluía una duración de 27 semanas con dosis iguales o mayores. El nivel de dosificación sin efecto sobre las transaminasas séricas tras la administración intravenosa fue de 1.5 mg/kg/día en los monos y de más de 5 mg/kg/día en las ratas (la mayor dosis ensayada).

En un estudio de toxicidad^{40,46,74} se evaluó la seguridad y tolerabilidad de la caspofungina en 63 pacientes que presentaban aspergilosis invasiva (45 tenían enfermedad pulmonar y 18 tenían enfermedad extrapulmonar). Los pacientes abarcaban un rango de edad entre 18 y 60 años. Los sujetos recibieron una dosis inicial de 70 mg vía intravenosa, posteriormente mantuvieron el tratamiento a dosis de 50 mg durante 1 a 162 días. Del total de pacientes que se sometieron al estudio, la incidencia de efectos tóxicos relacionados con la administración del fármaco se presentó en un 13.8 % de los pacientes; al menos dos individuos interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos producidos por la administración del fármaco. Los efectos adversos más comunes se relacionaron con un sarpullido generalizado, flebitis, cefalea y náusea.

4.13 CARCINOGENICIDAD

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la caspofungina.
5.12.40,46

4.14 MUTAGENICIDAD

Caspofungina no presenta acción mutagénica o genotóxica; para demostrarlo se realizaron experimentos *in vitro*, tales como: prueba de mutagénesis en bacterias (Ames) y en células de mamífero (fibroblastos pulmonares de hámster chino V79), la prueba de rotura de filamento de ADN en hepatocitos de rata en elución alcalina y un ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino. Además, en la prueba cromosómica *in vivo* en médula ósea de ratón, el acetato de caspofungina no fue genotóxico a dosis de hasta 12.5 mg/kg vía intravenosa.^{12,13}

4.15 REPRODUCCIÓN

Para analizar este parámetro se realizó un estudio^{12,40} que incluía como animales de experimentación ratas hembras y machos. En una fase del estudio, las hembras recibieron 0.5, 2 y 5 mg/kg/día del fármaco vía intravenosa durante 16 días antes de cohabitar con el macho. En el experimento se observó que durante la cohabitación y hasta el día 7 del embarazo, no se presentó ningún efecto relacionado con la administración del medicamento en su conducta sexual, fecundidad, fertilidad ni en la supervivencia de los embriones. En la siguiente fase del estudio, a los machos se les administró vía intravenosa dosis de 0.5, 2 y 5 mg/kg/día (la mayor dosificación ensayada); observándose que durante 28 días antes del apareamiento no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

4.16 DESARROLLO

Para efecto de esta prueba se desarrolló un estudio⁶ con ratas preñadas, a las cuales se les administró una dosificación materna de 2 mg/kg/día vía intravenosa, la cual no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo fetal; sin embargo, una dosificación tóxica para las ratas de 5 mg/kg/día, produjo concentraciones plasmáticas aproximadamente 1.5 veces mayores que las obtenidas en los seres humanos (en un estado de no gravidez) con 70 mg; adicionalmente disminuyó el peso corporal de los fetos, aumentó la incidencia de osificación incompleta del cráneo, del tronco y costillas.

En un estudio de toxicidad,¹² se administró acetato de caspofungina a conejas preñadas vía intravenosa a dosificaciones de 1, 3 y 6 mg/kg/día en los días 7 a 20 del embarazo; en cuanto a los fetos, se reportó que no existió ningún cambio morfológico externo, visceral ni esquelético. Por lo tanto, el nivel de dosificación sin efectos sobre el desarrollo fetal fue mayor de 6 mg/kg/día. En lo que respecta al estado de salud de las madres, se tiene como cierto que el nivel de dosificación sin efecto tóxico (basándose en disminuciones mínimas del promedio de aumento de peso corporal y del consumo de alimentos) fue de 3 mg/kg/día. Las conejas embarazadas que recibieron 5 mg/kg/día tuvieron concentraciones plasmáticas aproximadamente 1.5 veces mayores que las obtenidas con los seres humanos a 70 mg. Se deduce de estos estudios en animales, que la caspofungina es capaz de atravesar la barrera placentaria.

4.17 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que no responden o presentan intolerancia a otros tratamientos, en la candidosis sistémica, orofaríngea y esofágica asociadas a inmunosupresión.^{5,12,40,41}

4.18 PRECAUCIONES GENERALES ^{12,13}

- No administrar el medicamento si el paciente es hipersensible (alérgico) a caspofungina o cualquiera de los componentes que integran la formulación farmacéutica.
- No se recomienda el empleo concomitante con ciclosporina A, ya que se pueden dar aumentos pasajeros de las enzimas alanina-transaminasa (ALT) y aspartato-transaminasa (AST), al triple o menos del límite normal superior.
- No administrar si el paciente ha tenido o tiene problemas hepáticos. Algunos pueden requerir de un ajuste de dosis.
- No existe información que indique si la caspofungina influye en la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Empleo en niños: El acetato de caspofungina no ha sido estudiado en niños. No se recomienda emplearlo en pacientes menores de 18 años.

Empleo en pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada (de 65 años o más).

4.19 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN ^{12,40}

a) Recomendaciones para la población en general

Caspofungina, llamada comercialmente CANCIDAS® se debe administrar a una sola dosis (día 1) de 70 mg y después 50 mg diarios. Su administración es por venoclisis lenta en el transcurso de una hora aproximadamente. La duración del tratamiento se basa en la gravedad de la enfermedad subyacente, en la recuperación de la función inmunológica y en la respuesta clínica del paciente. Aunque no hay información que demuestre un aumento de la eficacia a dosis mayores, los datos de seguridad disponibles sugieren que se puede considerar aumentar la dosificación a 70 mg diarios en pacientes que no responden y que hayan tolerado bien las dosis anteriores de caspofungina. No es necesario ajustar la dosificación en pacientes de edad avanzada (de 65 años o más) tampoco influye el sexo, raza o la presencia de deterioro renal. En la co-administración de caspofungina con inductores metabólicos o inductores/inhibidores mixtos como efavirenz, nelfinavir, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina; se debe considerar aumentar la dosis diaria a 70 mg después de la dosis inicial usual de 70 mg.

b) Recomendaciones en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh 5-6) no es necesario ajustar la dosificación, pero en aquellos que tienen insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7-9) se recomienda administrar 35 mg diarios después de la dosis inicial de 70 mg. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática intensa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

c) Reconstitución de Caspofungina

No se use ningún diluyente que contenga dextrosa (a-D-GLUCOSA), porque este fármaco no es estable en soluciones que contienen este compuesto. No se mezcle ni administre con ningún otro medicamento porque no hay datos acerca de su compatibilidad con otras sustancias, aditivos o medicamentos de administración intravenosa. Compruébese visualmente que la solución no contenga partículas y que no haya sufrido cambios de coloración.

Paso 1. Reconstitución en los envases convencionales: Para reconstituir el medicamento en polvo, espérese a que el envase convencional refrigerado llegue a la temperatura ambiente y añádanse asepticamente 10.5 ml de agua inyectable estéril, agua bacteriostática inyectable con metilparabeno y propilparabeno, o agua bacteriostática inyectable con 0.9% de alcohol bencílico. La concentración del medicamento en la solución reconstituida será de 7 mg/ml en el frasco con 70 mg y de 5 mg/ml en el frasco con 50 mg. La pastilla blanca o blanquecina liofilizada se disolverá por completo, agite suavemente la solución hasta que esté transparente. Dicha solución reconstituida se debe examinar visualmente en busca de partículas o de cambios de color, pudiéndose conservar hasta por 24 horas a 25 °C o menos.

Paso 2. Adición de la solución reconstituida de caspofungina a la solución intravenosa del paciente: Los diluyentes para las soluciones intravenosas finales son solución salina isotónica estéril o solución de Ringer con lactato. La solución intravenosa estándar se prepara añadiendo asepticamente la cantidad apropiada del medicamento reconstituido (como muestra la tabla que sigue) a una bolsa o frasco con 250 ml de solución intravenosa. Se puede utilizar un volumen menor (100 ml) cuando sea médicamente necesario administrar dosis de 50 mg o 35 mg diarios. No se administre si la solución está turbia o presenta precipitados. Esta solución intravenosa se debe administrar antes de que pasen 24 horas si se conserva a 25°C o menos, o antes de que pasen 48 horas si se conserva en refrigeración a 2-8 °C. Se debe administrar por venoclisis lenta en el transcurso de una hora aproximadamente.

Tabla 16. Preparación de las soluciones intravenosas.^{12,13}

Dosis*	Volumen de la solución reconstituida de CANCIDAS que se debe añadir a la bolsa o el frasco de solución intravenosa	Preparación típica Concentración final añadiendo el CANCIDAS reconstituido a 250 ml de solución intravenosa	Volumen reducido Concentración final añadiendo el CANCIDAS reconstituido a 100 ml de solución intravenosa
70 mg	10 ml	0.27 mg/ml	No se recomienda
70 mg (de dos frascos de 50 mg)**	14 ml	0.27 mg/ml	No se recomienda
50 mg	10 ml	0.19 mg/ml	—
50 mg en volumen reducido	10 ml	—	0.45 mg/ml
35 mg en insuficiencia hepática moderada (de un frasco de 50 mg)	7 ml	0.14 mg/ml	—
35 mg en insuficiencia hepática moderada (de un frasco de 50 mg) en volumen reducido	7 ml	—	0.32 mg/ml

* Para la reconstitución de caspofungina liofilizado, se deben usar 10.5 ml tanto en los frascos con 70 mg como en los de 50 mg.

4.20 MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL^{12,40,46}

No se han reportado casos de sobredosificación. La mayor dosis utilizada fue de 100 mg administrados como dosis única a cinco sujetos y fue generalmente bien tolerada. La caspofungina no es dializable.

4.21 PRESENTACIÓN COMERCIAL Y RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO¹²

CANCIDAS® se presenta en envase convencional de 50 ó 70 mg, o de 50 mg con equipo de transferencia.

Conservación de los frascos no abiertos: Los frascos con la pastilla de polvo liofilizado se deben conservar entre 2° y 8°C.

Conservación de CANCIDAS® reconstituido en los frascos: ya reconstituido se puede conservar a 25°C o menos durante 24 horas antes de preparar la solución intravenosa para el paciente.

Conservación del producto ya diluido para la administración intravenosa: La solución final en la bolsa o el frasco para neoclisis se puede conservar durante 24 horas a 25°C o menos, o durante 48 horas en refrigeración a 2-8°C.

CAPITULO V

DISCUSIÓN

Utilizar como blanco de acción a la pared celular es una nueva estrategia que ha proporcionado alentadoras esperanzas en la terapéutica de algunas enfermedades micóticas. El acetato de caspofungina ejerce su mecanismo de acción al inhibir la síntesis del β -(1,3)-D-glucano de la pared celular; lo cual implica que su espectro de acción, abarca a los hongos que presentan una alta densidad de este polisacárido en dicho componente celular. Casualmente, microorganismos muy representativos que se comportan como oportunistas y que presentan una considerable cantidad de este elemento son el género *Candida*, *Aspergillus*, *H. capsulatum*, *C. immitis* y estadio quístico de *P. carinii*; por ende, la importancia de este fármaco es mucho mayor en aquellos pacientes que presentan alteraciones de índole inmunológico.

Por lo que respecta a la farmacodinamia, existe una diversidad de estudios que tratan sobre experimentos *in vitro*; sin embargo, micológicamente aún no se cuenta con un método de referencia (reproducibile y estandarizado) para probar eficazmente la susceptibilidad que presentan las levaduras y hongos filamentosos ante las equinocandinas. En la mayoría de los casos, los investigadores utilizaron como prueba estándar a la CMI,³⁷ basada en las guías de trabajo del NCCLS. Otros investigadores realizaron modificaciones y adaptaciones en sus experimentos para llevar a cabo la evaluación de la actividad que presentaba caspofungina. Como consecuencia de la inexistencia del método de referencia, se trató de validar la acción terapéutica que se presentó *in vitro* con los valores obtenidos en los ensayos clínicos. En algunos casos la correlación no se presenta; no obstante, esto no se debe a la naturaleza del fármaco sino a la metodología empleada, tal como lo indicó González et al³⁴ en su estudio: "es necesario el desarrollo de un método que permita evaluar eficazmente la susceptibilidad *in vitro* de los hongos en estudio ante los compuestos lipopeptídicos".

A pesar de lo anterior, existen avances notables que disminuyen el problema de la metodología; tal como lo demostró Espinel-Ingroff³⁷ al utilizar como indicador de actividad antifúngica los daños y cambios morfológicos que producía el fármaco a las hifas de hongos filamentosos.

La información recabada en diversos estudios^{1,11,31,34,35,51-55,80} demostró que la caspofungina presenta actividad *in vitro* frente a un espectro considerable de levaduras y hongos filamentosos; dichos datos se mencionan en el capítulo IV, en su respectivo apartado.

Las levaduras y mohos sobre los cuales presentó actividad caspofungina, poseen básicamente en su pared celular β -(1,3)-D-glucano en alta proporción; por tanto, la inhibición en la síntesis de dicho componente provocará una pérdida de la rigidez estructural ocasionando que la célula estalle como consecuencia de la presión osmótica. También se ha observado que este fármaco produce daños y alteraciones morfológicas en las hifas de algunos hongos filamentosos, provocando un efecto fungistático.³¹

La prueba de susceptibilidad del género *Aspergillus* frente a las equinocandinas es más complicada cuando se utiliza el método clásico de CMI; por ende, en los recientes estudios se evalúa dicho efecto con parámetros como la inhibición de crecimiento macroscópico; que en conjunto con la inhibición en la síntesis de β -(1,3)-D glucano⁴³ ocasiona que en el hongo se produzcan hifas más gruesas, largas y bifurcadas.

Kurtz et al⁴⁵ propusieron que la concentración de caspofungina a la cual se producen estos cambios morfológicos se denominara concentración mínima efectiva. Estos efectos morfológicos en el hongo parecen tener relación con la actividad que se presenta en los ensayos clínicos; lo anterior se corrobora en el ensayo mediante una disminución o inhibición del crecimiento fúngico en el medio de cultivo.

De los estudios *in vitro* realizados por diversos autores^{9,55,60,61} se observó que en algunos hongos de interés médico como *C. neoformans* y *Fusarium spp*; la caspofungina presenta el efecto fungicida a muy altas concentraciones (en el caso de *Fusarium*) o no lo presenta. En cuanto a la ineficacia sobre *C. neoformans*, un estudio de Bartizal et al²⁸ demostró que el fármaco tenía poco poder de penetración debido a que este microorganismo no presenta β -(1,3)-D-glucano en su pared celular. Walsh et al²¹ también determinaron que el principio activo no presenta actividad, debido a que *C. neoformans* presenta enlaces de tipo β -(1,6) -D-glucano en su pared celular, hacia los cuales caspofungina no interfiere con su síntesis.

En lo que respecta al género *Fusarium* no se han realizado estudios para determinar el motivo por el cual se requiere de una alta concentración del fármaco para ocasionar la inhibición del crecimiento; sin embargo, se piensa que existe muy poca penetración o acceso del fármaco hacia el sitio blanco debido a la poca cantidad de β -(1,3)-D-glucano en la pared celular, al estado metabólico del hongo en el medio de cultivo o a mecanismos no definidos de resistencia.^{9,43,68} Este fármaco tampoco ha demostrado actividad *in vitro* sobre los mucorales y *Trichosporon spp.*²⁵

En cuanto a las indicaciones, si bien la caspofungina está indicada actualmente por la FDA en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que no responden o son intolerantes a otros tratamientos, en la candidosis orofaríngea, esofágica y sistémica asociadas a inmunosupresión; es conveniente señalar los aspectos y comentarios que propiciaron su aceptación en el mercado farmacéutico:

De los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados,^{3,21,33,35,43,51,59} se sabe que caspofungina puede ejercer una acción terapéutica en el género *Candida*; sin embargo, cuando se comparó su eficacia con respecto a otros fármacos como anfotericina B, la primera muestra una supremacía en los resultados obtenidos.³⁹ Lo anterior se confirma con los datos reportados⁶⁰ al comparar la eficacia de ambos en una candidosis esofágica y orofaríngea. Por otra parte, en estudios comparativos de eficacia de caspofungina contra fluconazol⁶¹ en pacientes asociados a VIH, se reportó que existe una similitud en cuanto al grado de respuesta de ambos fármacos. Esto demuestra que caspofungina puede resultar igual o incluso más efectiva cuando es elegida como opción terapéutica para el tratamiento de la candidosis esofágica, orofaríngea y sistémica asociadas a inmunosupresión, exhibiendo amplias ventajas en cuanto a mayor tolerabilidad, seguridad y eficacia se refiere; sobre todo en los casos refractarios y en aquellos que se presentan por cepas resistentes a los azólicos (sobre todo al fluconazol), los cuales complican la terapia y favorecen la recurrencia de estas infecciones.

En los estudios realizados con *P. carinii*^{1,5,10, 12,43} se reportó una actividad nula sobre el estadio de trofozoito, lo cual explican algunos autores^{1,5,10,12} se debe a una baja densidad de β -(1,3)-D-glucano en la pared celular de este estadio; no obstante, es interesante señalar que el fármaco anidulafungina el cual también es una equinocandina y por tanto tiene el mismo mecanismo de acción, si ejerce actividad *in vitro* sobre esta fase.^{21,25}

En otro contexto, en los estudios mencionados inicialmente, se reportó que caspofungina si presenta efecto fungicida sobre el estadio quístico; señalando que el daño que se produce sobre este último también afecta a la fase de trofozoito; esto a dosis de 2.25 mg/kg. Dicha medida previene el desarrollo de ambas fases, sobre todo porque el estadio de trofozoito requiere del estadio quístico para multiplicarse en la enfermedad de tipo aguda. La diferencia estructural entre caspofungina y anidulafungina se discutirá más adelante, pero quizá el aspecto que le permite a la segunda presentar actividad directa sobre el trofozoito se debe a su relación estructura/actividad, la cual le otorga mayor poder de penetración;²⁵ aunque es probable que su acción también la ejerza de manera indirecta.³⁵

Dada la alta efectividad que tiene caspofungina sobre el estadio quístico, los beneficios que pueden obtenerse aún son inciertos; no obstante, se ha comprobado su eficacia al aplicarse como medida profiláctica en pacientes con SIDA y en aquellos que padecen de inmunosupresión; sobre todo porque el uso de anfotericina B al ser utilizada, además de los efectos colaterales que ocasiona a menudo resulta poco eficaz para combatir esta afección.

Basándose en la comparación de estudios^{5,11,21,25,40,46,65,66} que tratan sobre *H. capsulatum*, se tiene como cierto que caspofungina parece ser más potente (en base a la cantidad de dosis por miligramo utilizado para el tratamiento) que el fluconazol y se muestra igual o superior a la anfotericina B. Por tanto, caspofungina puede tener un papel representativo en el tratamiento de la histoplasmosis, primordialmente en aquellos sujetos que se encuentran inmunológicamente competentes; obteniéndose un beneficio parcial si se presenta en pacientes inmunodeprimidos.

Al comparar la terapia de la coccidioidomicosis con los polienos y los azoles (la cual se restringe a éstos), se presentaron serios efectos adversos cuando se utilizó anfotericina B, resaltando la insuficiencia renal crónica y aguda. Con la eficacia que presenta caspofungina en modelos animales al combatir esta afección, parece surgir una nueva opción en el tratamiento de la coccidioidomicosis; no obstante, se requiere de estudios sucesivos y otras pruebas que confirmen esta alternativa.^{5,21,34,40}

En las infecciones por *Aspergillus spp* existen estudios^{40,46,71,74} que han demostrado que caspofungina es efectiva en los pacientes refractarios a la anfotericina B e itraconazol; ocasionando una resolución completa o una mejoría de los signos, síntomas y hallazgos radiográficos.

Todo parece indicar que la actividad de caspofungina se debe a un efecto dosis dependiente el cual produce un daño morfológico y estructural a las hifas; dicho daño en la aspergilosis pulmonar ocasiona menor angioinvasividad, reduciendo el daño pulmonar y aumentando la sobrevivencia de los sujetos.⁴¹

En un estudio comparativo de este fármaco con respecto al voriconazol,⁷¹ se demostró que caspofungina por sí sola puede aumentar la sobrevivencia de los individuos con aspergilosis, reduciendo adicionalmente la carga fúngica; sin embargo, la administración exclusiva del voriconazol evita decesos en los sujetos, ésto demuestra la superioridad de este compuesto azólico; pero si se lleva a cabo una administración conjunta de ambos fármacos resulta en un efecto aditivo inmejorable. Dicha estrategia puede utilizarse eficazmente contra la aspergilosis diseminada en humanos.

Mediante ensayos *in vitro* y otros estudios^{1,5,9,12,21,32,43} se sabe que caspofungina no presenta actividad frente a *C. neoformans*; sin embargo, en dichos experimentos también se evaluó la eficacia de este fármaco en administración conjunta con anfotericina B y fluconazol. En los resultados se ha observado que caspofungina potencia la actividad de los agentes que tienen como blanco de acción la membrana plasmática; atribuyéndose dicha acción a que caspofungina al inhibir escasamente la producción de β -(1,3)-D-glucano (recordando que este hongo posee mayor cantidad de β -(1,6)-D-glucano) produce pequeños espacios entre la pared celular que facilitan el acceso de los agentes que actúan sobre la membrana celular, potenciando finalmente su efecto fungicida. Dicha estrategia terapéutica también se está efectuando en las infecciones por el género *Fusarium* obteniendo buenos resultados.^{9,51,68}

En cuanto a la interacción que se presenta con otros fármacos en los tejidos, existen muy pocos reportes publicados hasta el momento a diferencia de los azoles. Dentro de las alteraciones que se presentan, se ha observado un incremento en la concentración de caspofungina en presencia de ciclosporina A (sin cambio en la concentración de este último) y rifampicina; pudiendo alterar las pruebas de funcionamiento hepático. En cambio, cuando se co-administra con tacrolimus; las concentraciones de este último se ven disminuidas sin la presencia de consecuencias clínicas. El decremento en la concentración de caspofungina también pudo observarse en pacientes con VIH que reciben efavirenz y otros agentes retrovirales.

Por lo que respecta a la resistencia fúngica, se han realizado fallidos esfuerzos *in vitro* para inducir resistencia a caspofungina en *C. albicans* y *Aspergillus spp*; lo cual atribuyen algunos autores a su diferente mecanismo de acción, obteniendo de esta forma, que el desarrollo de resistencia hacia las equinocandinas es bajo.^{5,8,20,69,85}

Dado el mecanismo de acción que presenta este fármaco, es probable que existan efectos aditivos o sinérgicos con los azoles, anfotericina B y 5-fluorocitosina. Los diversos estudios realizados concuerdan en señalar que dichos efectos existen porque caspofungina logra evitar la síntesis del glucano en la pared celular, provocando que esta sea muy débil y delgada;^{3,5,9,26} favoreciendo finalmente la penetración de otros fármacos que afectan la membrana plasmática del hongo; de hecho, en la enfermedad que más se fomenta dichos efectos es en la aspergilosis, pudiéndose observar también sobre la criptococosis.^{9,26,43}

En la investigación realizada hasta el momento, no se han observado efectos antagónicos cuando se co-administra con anfotericina B contra *C. albicans*, *C. neoformans* y *A. fumigatus*.^{8,43,53}

En otros trabajos,^{1,5,10} se ha comprobado que caspofungina es útil en el tratamiento de la neumonía por *P. carinii*, puesto que inhibe la síntesis del β -(1,3)-D-glucano en dicho microorganismo, mejorando la acción terapéutica y disminuyendo la dosis de los fármacos que se utilizan como tratamiento estándar (pentamida y sulfametoxazol - trimetoprim), evitando que estos últimos, a altas dosis y administración continua ocasionen efectos adversos en pacientes con SIDA.^{1,5,10} Por último se ha observado que los macrófagos y elementos celulares de defensa, también son un factor influyente en la actividad que presenta el fármaco sobre el hongo, mostrándose mucho mejor dicha actividad en los sujetos inmunocompetentes^{70,73,76}

Los efectos adversos asociados con el largo tiempo de administración pueden tardar en desarrollarse meses o incluso años después de su uso. Las complicaciones más frecuentes relacionadas con el uso de caspofungina son débiles síntomas de cefalea y los asociados a la infusión del fármaco. Otros efectos dermatológicos observados son eritema, salpullido, edema facial y síntomas respiratorios (broncoconstricción) asociados a la liberación de histamina. Cabe mencionar que en la mayoría de los estudios realizados en pacientes que presentaban infección por el género *Candida* y *Aspergillus*, los efectos adversos presentados no requirieron de hospitalización o interrupción de la terapia.^{46,49-51}

En comparación con otros fármacos, el uso de caspofungina representa una alternativa terapéutica, pues exhibe muchas ventajas con respecto a los polienos y azoles. De los estudios realizados, los siguientes comentarios recomiendan el uso de la caspofungina:

- La anfotericina B cuando se utiliza terapéuticamente puede producir muchos efectos colaterales, algunos de los cuales son muy graves, resaltando la insuficiencia renal crónica o aguda.^{1,3,6,8,9,12,20,22,32,33,36,43,51,53,54} La sustitución del polieno por caspofungina elimina considerablemente dichas situaciones, mostrándose superior en la resolución de la mayoría de las enfermedades ocasionadas por *Candida*.^{227,33,43,51,53,54,59,60} Adicionalmente, anfotericina B no resulta muy eficaz (en muchos casos) en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.^{37,43,44,51,67,68,71,74}

Otra ventaja que presenta caspofungina con respecto a este fármaco, es que la primera no presenta diferencias notables en cuanto a su cinética en los pacientes que se encuentran en los extremos de la vida (aunque en los neonatos no se ha estudiado cuidadosamente) y no se requiere de un ajuste de dosis en los pacientes con deterioro renal. El ajuste (con reducción de dosis) probablemente deba realizarse en pacientes que tienen daño hepático.

- El fluconazol no es recomendable utilizarlo clínicamente cuando se sospecha de infecciones ocasionadas por cepas resistentes del género *Candida* (principalmente en aquellas causadas por *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata*) y en pacientes neutropénicos con afecciones por este género.^{9,27,61,73} En algunos estudios, caspofungina demostró ser igual o superior que este derivado triazólico en el tratamiento de este tipo de afecciones. El fluconazol también se ha mostrado inefectivo en el tratamiento de infecciones por hongos filamentosos (no obstante, el itraconazol es el de elección para infecciones por estos hongos pero es muy común la formación de cepas resistentes).^{67,72,68}

De igual forma, se ha observado que además de la resistencia inherente, los pacientes con VIH tienden a adquirir mayor resistencia a este fármaco en la candidosis orofaríngea; lo cual no sucede con la caspofungina dado su nuevo mecanismo de acción. Si bien el fluconazol es bien tolerado, existen reportes de que al menos el 5% de los pacientes presentan efectos adversos como náusea, vómito, dolor de cabeza, salpullido y otros síntomas gastrointestinales.

La desventaja que presenta el itraconazol cuando se utiliza clínicamente, es su errática absorción cuando se da por vía oral; no obstante, ya existe una formulación que puede darse intravenosamente en combinación con una solución de ciclodextrina que mejora su biodisponibilidad, aunque puede causar síntomas gastrointestinales a muy altas dosis. Si bien es cierto que este compuesto azólico es el empleado para combatir las infecciones por hongos filamentosos, es muy común hoy en día la aparición de cepas resistentes a este agente.^{74,84,88} Caspofungina oficialmente está indicada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en los pacientes que no responden precisamente a fármacos como éste y otros derivados azólicos.

Si bien caspofungina presenta un innovador mecanismo de acción el cual ejerce una adecuada actividad sobre cierto género de hongos, no se encuentra exenta de aspectos desfavorables relacionados a su formulación, estructura/actividad, etc. Los siguientes son algunos puntos que no favorecen al fármaco y sobre los cuales Merck-Sharp & Dohme ya esta trabajando para erradicarlos:

En lo que respecta a la interacción con otros fármacos, es indeterminado el efecto que se presenta con la ciclosporina A,^{40,88} no obstante se requiere de más experiencia abierta.

Haciendo referencia a la farmacocinética, dicho fármaco no tiene relevancia en la penetración hacia el sistema nervioso central.^{41,42} Por otra parte, se requiere del desarrollo de una formulación oral que evite los efectos adversos ocasionados por la administración de dicho fármaco, como flebitis y el dolor que siempre conlleva la ruta intravenosa.^{5,46,59}

Si bien caspofungina presenta actividad de manera indirecta sobre el estadio de trofozoito; es necesario realizar una modificación en su relación estructura/actividad, con la finalidad de que ejerza acción terapéutica en la neumonía de tipo aguda, en la cual se manifiesta la mayor cantidad de trofozoitos.¹⁰

Se ha demostrado que caspofungina es embriotóxica en animales y por ende, atraviesa la barrera placentaria. El uso de caspofungina en mujeres embarazadas y madres lactando debe ser evitado clínicamente lo más posible.^{12,40}

Con el paso del tiempo se ha demostrado que los medicamentos necesitan evolucionar para poder continuar ejerciendo la acción terapéutica que los caracteriza; dicha innovación mejora la farmacocinética, eficacia, potencia, espectro de acción; y disminuye efectos colaterales, generación de cepas resistentes, etc. Para ello, la industria farmacéutica ha llevado a cabo modificaciones en la estructura de las equinocandinas, logrando finalmente desarrollar el acetato de caspofungina; que en conjunto con otros compuestos de la misma clase, constituyen la primera generación de fármacos que tienen como blanco de acción la pared celular.

Aunque también se han llevado a cabo modificaciones en los fármacos de uso estándar, los cuales a pesar de tener un mecanismo diferente de acción compiten comercialmente con la caspofungina en el tratamiento de micosis oportunistas, estos son: voriconazol, posaconazol y las nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina B. Dichos fármacos con respecto a sus precursores han mejorado en cuanto al espectro de acción, eficacia, etc., lo que amplía el panorama y alternativas para el tratamiento de infecciones oportunistas; sin embargo, su costo de adquisición es muy elevado.

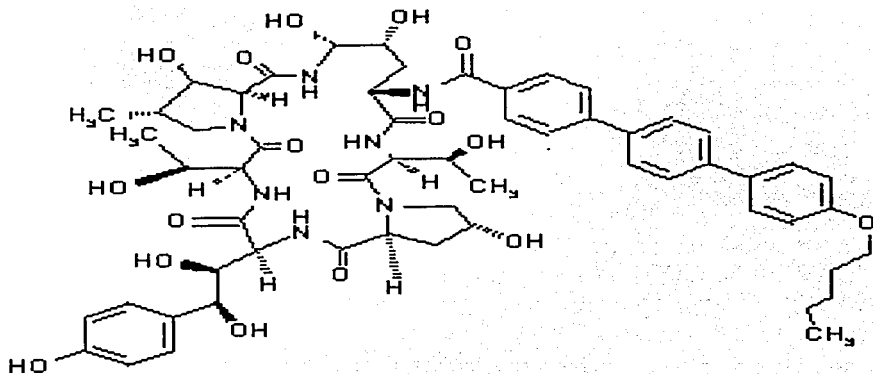
La propiedad hemolítica de las equinocandinas precursoras se redujo enormemente en los eritrocitos humanos y de ratones mediante procesos enzimáticos que llevaron a la creación de análogos (designados LY): L-773560, L-731373, L-733560 y L-743872.⁶ Previo a la aparición de la caspofungina, ya se tenía el diseño experimental de un fármaco (el primero de las equinocandinas) que también presentaba como blanco de acción la pared celular, el cual se denominó cilofungina; dicho fármaco tenía acción fungicida específicamente sobre *Aspergillus fumigatus* y el género *Candida*. Sobre este compuesto se lograron aplicar pruebas de fase II; no obstante, su desarrollo se suspendió debido a la nefrotoxicidad inherente y a la acidosis metabólica asociada con la administración intravenosa del polietilenglicol que acompañaba a la formulación.^{5,20} A partir de que se demostró que este compuesto y otros de naturaleza lipopeptídica presentaban actividad fungicida debido a su relación estructura/actividad sobre algunos hongos de importancia médica, se continuó con el desarrollo y síntesis de moléculas que contienen el anillo hexapéptido cíclico, incrementando considerable y adicionalmente la potencia, espectro de acción y propiedades farmacocinéticas. Actualmente están por distribuirse comercialmente otras equinocandinas, las cuales incluso (por revisiones y análisis que se han realizado en la literatura) han superado en algunas propiedades a la caspofungina; algunas de estas equinocandinas son:

. anidulafungina. Es derivada de la cilofungina, asignada experimentalmente como LY 303366 y comercialmente como Versicor. Este compuesto es disponible hasta el momento sólo por vía intravenosa. Tiene actividad frente a cepas de *Candida*, en las que son resistentes al fluconazol y en modelos de candidosis superficial y diseminada; presenta acción fungistática en el género *Aspergillus* utilizándose como tratamiento en la aspergilosis diseminada y es activo en la neumonía por *P. carinii* en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Sobre este último microorganismo la anidulafungina supera a la caspofungina, puesto que presenta actividad tanto en el estadio de trofozoito como en el de quiste. Este compuesto no tiene actividad frente a *C. neoformans*, especies de *Trichosporon* y *F. solani*. Debido a su amplio volumen de distribución, el nivel de fármaco puede alcanzar sitios o tejidos como el cerebro, lo cual no sucede con la caspofungina. No se han reportado diferencias en la actividad antifúngica *in vitro* de este fármaco con respecto a caspofungina.

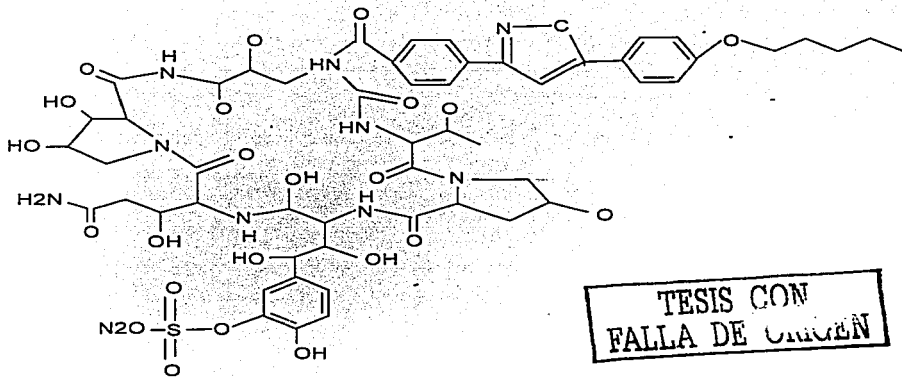
. FK463. Designado como micafungina; exhibe actividad frente al género *Aspergillus* y ante cepas patógenas y resistentes de *Candida* a los azoles. Igual que las anteriores equinocandinas no presenta actividad frente a *C. neoformans*, *Trichosporon sp* y *F. solani*.

Figura 7. Fórmulas estructurales de las equinocandinas a la venta en el mercado.²¹

a) anidulafungina

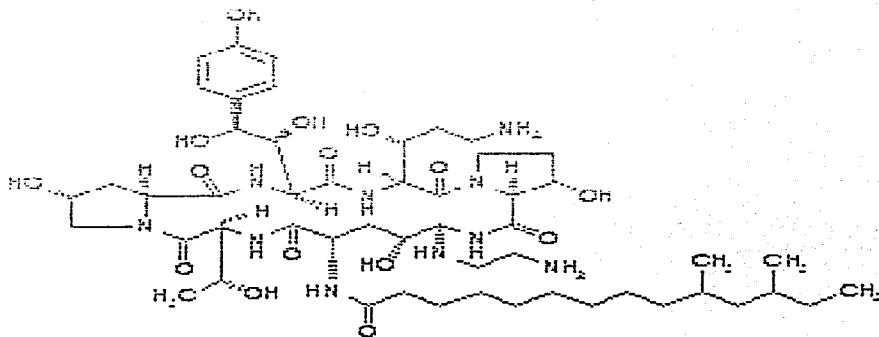


b) micafungina



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) caspofungina



Nótese del esquema que todas las estructuras en el centro contienen el típico anillo de un hexapéptido cíclico; y en la posición N – acilo se encuentra como sustituyente una cadena, la cual puede ser aromática o alifática.

Parece ser que la acción fungicida es otorgada por el anillo, la diferencia en las sustituciones y grupos funcionales confiere características adicionales y propias a cada compuesto. El peso molecular de los tres compuestos es grande y es el que presumiblemente explica su pobre absorción oral, por ello es que estos principios pueden administrarse únicamente vía intravenosa.²⁰ En el curso de desarrollo de la anidulafungina, científicos de Eli Lilly invirtieron mucho tiempo en crear un análogo que presentará otra ruta de administración con una adecuada biodisponibilidad; no obstante, fracasaron en dicha empresa.^{23,25} La aplicación oral de cualquiera de estas equinocandinas sería inmejorable; sin embargo, en sus orígenes caspofungina por ruta oral resultó 300 veces menos activa que la administración intravenosa.⁴³

Los inhibidores de la síntesis de quitina han sido estudiados²⁶ a través de modificaciones químicas de polioxinas y nikkomicinas; no obstante presentan aplicaciones limitadas debido a sus desfavorables propiedades farmacocinéticas. Con todo, se realizaron esfuerzos por desarrollar una molécula que presentara este mecanismo de acción y pudiera distribuirse en el mercado, el resultado es FR-900403. Este principio difiere de las polioxinas y nikkomicinas en que tiene un nucleósido (adenosina) unido a su estructura peptídica en el residuo C-3'. Dicha molécula presenta actividad frente a *C. albicans*, pero no contra hongos filamentosos.²⁵ Por otra parte, aún cuando se logró disminuir las desfavorables propiedades farmacocinéticas de sus precursores, todavía se encuentra en fases de prueba. Estas situaciones pueden abrir nuevas perspectivas para el manejo clínico (ya sea en terapias combinadas o individualmente) de las micosis oportunistas en pacientes severamente inmunocomprometidos.

Las revisiones efectuadas en la literatura publicada no indican el precio necesario para un tratamiento con caspofungina; aunque, a través de estudios de mercado se sabe que el precio de un vial de caspofungina con una dosis de 50 mg tiene un costo de \$ 360.00 dólares (\$ 3,600 pesos); y el precio de un vial con una dosis de 70 mg cuesta \$ 463.75 dólares (\$ 4,638.00 pesos). En comparación, el costo de un vial con 50 mg de anfotericina B "estándar" (Fungizona, Bristol-Myers Squibb Company) tiene un costo de adquisición de \$ 17.84 dólares (\$178.5 pesos). La dosis de anfotericina B a administrar es de 1 mg/kg (en un paciente que pesa 70 Kg) requiriendo generalmente para el tratamiento de 1.5 viales; lo cual da un monto total de \$24,98 dólares (\$250.00 pesos). Existen actualmente a la venta las nuevas formulaciones lipídicas de anfotericina B (las cuales disminuyen en mayor proporción los efectos colaterales); por ejemplo, un vial con 50 mg de Abelcet (The liposome Company, Inc, Princeton) tiene un precio de \$134.66 dólares (\$ 1,347.00 pesos) y se necesita para un tratamiento, dosis de 5 mg/kg (paciente de 70 Kg), resultando finalmente en un consumo de 7 viales; lo que origina un costo total de \$ 942.62 dólares (\$ 9,500 pesos). Por eso, basados individualmente en los costos de adquisición, parece que cuando clínicamente es necesario el tratamiento con un medicamento estándar de anfotericina B, resulta mucho menos costoso utilizar este fármaco que la caspofungina; en cambio, si se compara el costo de un tratamiento empleando las formulaciones lipídicas de anfotericina B con uno utilizando caspofungina, resulta más económico utilizar caspofungina.⁵

No obstante, para que el paciente pueda considerar cual es la mejor opción en cuanto a costo-beneficio se refiere, al utilizar uno u otro fármaco, se requiere en cada caso evaluar y analizar otros factores que también influyen en el costo de adquisición, incluyendo el costo de pruebas de laboratorio, dispositivos e insumos utilizados en la administración, costo de la terapéutica adicional en los casos de efectos adversos ocasionados por la administración del fármaco, sueldo del personal que aplica el medicamento y evalúa el estado del paciente, la cantidad de fármaco empleado y el periodo de tiempo que tarda en curarse, etc. Finalmente, la introducción de nuevos agentes en la práctica clínica podría disminuir mucho más su costo de adquisición, fomentando la esperanza de que la competencia en el mercado pueda forzar a los fabricantes a que estos fármacos además de ser eficaces, disminuyan razonablemente su costo.

CAPITULO VI CONCLUSIÓN

Con la información y experiencia reportada en la literatura, es notorio el incremento de las micosis oportunistas en pacientes que padecen alteraciones y desórdenes en su sistema inmunológico; si bien el tratamiento de las infecciones fúngicas está en progreso constante, los agentes comúnmente disponibles también actúan en sitios blancos que se encuentran presentes en células de mamíferos, lo cual puede resultar en toxicidad, interacción con otros fármacos (que actúan al mismo nivel) y/o en un efecto adverso. Dicha situación ha llamado la atención del área clínica y de la industria farmacéutica; consecuentemente hoy en día se desarrollan nuevos fármacos y estrategias que evitan la toxicidad en células mamíferas, lográndose avanzar en dicha temática; prueba de ello es el surgimiento de las equinocandinas, fármacos que prometen sustituir o colaborar con los derivados azólicos, polienos y 5 - fluorocitosina en el tratamiento de dichas afecciones. Si bien cada uno de los fármacos ya mencionados aún conserva mucha de su eficacia, las situaciones y factores adversos ya mencionados; aunado a la emergente aparición de cepas resistentes, propiciaron la evolución de los mismos y el desarrollo de caspofungina; la cual con su innovador mecanismo de acción que finalmente resulta en la inhibición del glucano de la pared celular, ha demostrado combatir eficazmente las infecciones causadas por hongos que poseen como parte integral de la pared dicho polisacárido, incluyendo en este espectro de acción a los agentes *H. capsulatum*, estadio quístico de *P. carinii*, *C. immitis*, algunos hongos filamentosos; e indicado oficialmente para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que no responden o tienen intolerancia a otros tratamientos, así como en la candidosis orofaríngea, esofágica y sistémica asociadas a inmunosupresión.

Aparte de la eficacia, otros parámetros indispensables para su aceptación y distribución en el mercado han sido evaluados, demostrando que la farmacocinética en humanos es adecuada, salvo la necesidad de desarrollar alguna formulación que además de permitir su adecuada absorción elimine los efectos colaterales asociados a la administración intravenosa. En cuanto al rubro de los efectos colaterales, si bien existen, la toxicidad de cada uno no incrementa el daño en la salud del paciente. Una característica muy importante de este fármaco es que su co-administración con fluconazol o anfotericina B, potencia la actividad de estos últimos fármacos, mejorando la terapéutica en la criptococosis y las hialohifomicosis por *Fusarium*. No obstante, presenta inconvenientes (principalmente) en los pacientes con VIH que reciben inductores/inhibidores mixtos de las isoenzimas del CYP450, hacia los cuales se tendría que hacer un ajuste de dosis. De aquí que la selección de agentes antifúngicos en el tratamiento de estas micosis siempre tendrá que hacerse con precaución y experiencia.

Finalmente este trabajo cumplió con el objetivo de demostrar porque actualmente la caspofungina cuenta con licencia por parte de la FDA para su distribución en el mercado, siendo una de las alternativas terapéuticas más atractivas para tratar las micosis oportunistas sistémicas asociadas o no a inmunosupresión; sin embargo, quién tiene la última palabra, es la competencia mercantil que existe con los nuevos derivados azólicos y las formulaciones lipídicas de anfotericina B, esperando que dicho fenómeno competitivo force a los fabricantes a disminuir el costo de adquisición de la caspofungina y con ello pueda ser utilizado ampliamente por todos los sectores de la población.

CAPITULO VII
BIBLIOGRAFÍA

1. Rippon JW, Fromtling RA. Cutaneous Antifungal Agents. 3era edición, Dekker, New York, Pag: 346-420.
2. Tovar Palacios C. Experiencia del fluconazol en micosis oportunistas de pacientes inmunocomprometidos, 1992, México. UNAM.
3. Georgopadakou NH, Tkacz JS. The fungal cell wall as a drug target. *Trends Microbiology* 1995; 3: 98-104.
4. Barrett K, Dixon G. Ergosterol biosynthesis inhibition: A target for antifungal agents. *Acta Biochim Pol* 1995; 42: 465-479.
5. Stone EA, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clinical Therapeutics* 2002; 24: 351-373.
6. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001; 21:165S-174S (Suppl).
7. Current WL. Fungal cell wall biosynthesis: Penicillins for fungi. *Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America* (September 13-16, 1997) San Francisco, Calif.
8. Manavathu EK, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. *In vitro* isolation and antifungal susceptibility of amphotericin B - resistant mutants of *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41: 615-619.
9. Franzot SP, Casadevall A. Pneumocandin L-743,872 enhances the activities of amphotericin B and fluconazole against *Cryptococcus neoformans* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 47: 331-336.
10. Powles MA, Liberator P, Anderson J, et al. Efficacy of MK-991 (L-743,792), a semi-synthetic pneumocandin, in murine models of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1985-1989.
11. Graybill JR, Najvar LK, Montalbo EM, et al. Treatment of histoplasmosis with MK-991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 151-153.
12. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 48th edición, 2002, México.
13. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/>
14. ADIS R&D PROFILE. Caspofungin (L-743-872). *Drugs R D* 1999; 2: 165-167.
15. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*, 2th edición. Méndez-Cervantes. México. 2000. Pág. 299-324, 361-374.
16. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 1th edición. Interamericana. 1993. Pág: 221-223, 253-261.
17. Jawetz LT, Melnick AS, Adelberg JT. *Microbiología Médica*. 11th edición. Manual Moderno. México. 1991. Pág: 349-353.
18. Andriole TV. The 1998 Garrod Lecture: Current and Future antifungal therapy: new targets for antifungal agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 44: 151-162.
19. Manavathu EK, Cutright JL, Chandrasekar PH. Organism-dependent fungicidal activities of azoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3018-3021.

20. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins: a new antifungal class with a novel mode of action. *Journal of Antimicrob. Chemother.* 1997; 40:611-614.
21. Walsh MJ, Viviani MJ, Arathoon E. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Medical Mycology* 2000; supplement 1:335-347.
22. Debono M, Gordee RS. Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. Annual Review of *Microbiology* 1994; 48: 471-497.
23. De Lucca AJ, Walsh TJ. Antifungal peptides: novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1999; 43: 1-11.
24. Chiou CC, Groll AH, Walsh TJ. New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer. *The Oncologist* 2000; 5: 120-135.
25. Maschmeyer G. New antifungal agents: treatment standars are beginning to grow old. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49; 239-241.
26. Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 279-291.
27. Nelson PW, Lozano-Chiu M, Rex JH. In vitro growth-inhibitory activity of pneumocandins L-733,560 and L-743,872 against putatively amphotericin B— and fluconazole-resistant *Candida* isolates: Influence of assay conditions. *Journal of Medicine Veterinary Mycology* 1997; 35: 285-287.
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard (M27-A)*, NCCLS, Wayne, Pa (1997).
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi: Proposed Standard (M38-P)*, NCCLS, Wayne, Pa (1998). Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM *et al.*, Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 2310-2318.
30. Lozano-Chiu M, Nelson PW, Paetznick VL, Rex JH. Disk diffusion method for determining susceptibilities of *Candida* spp. to MK-0991. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37: 1625-1627.
31. Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME *et al.* In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Diagnostic Microbiology Infect Disease* 1999; 33; 75-80.
32. Bills GF, Platas G, Peláez F, *et al.* Reclassification of a pneumocandin-producing anamorph, *Glarea lozoyensis* gen. et. sp. nov., previously identified as *Zalerion arboricola*. *Mycological Research* 1999; 103: 179-192.
33. Hector RF. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clinical Microbiology Rev* 1993; 6: 1-21.

34. Gonzalez GM, Tijerina R, Najvar LK, *et al.* Correlation between antifungal susceptibilities of *Coccidioides immitis* in vitro and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45: 1854–1859.
35. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN. Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagnostic Microbiology Infect Disease* 1998; 32: 33–37.
36. Kurtz MB, Douglas M. Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase. *Journal of Medicine Veterinary Mycology* 1997; 35: 79–86.
37. Manavathu EK, Ganesan LT, Cutright JL, PH Chandrasekar. In vitro antifungal activity of voriconazole in two-drug combination with micafungin, caspofungin and amphotericin B. *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, Ill. 2001; Abstract 125: 16-19
38. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clinical Infect Disease* 1999; 29: 239–244.
39. Henderson VJ, Hirvela ER. Emerging and reemerging microbial threats. Nosocomial fungal infections. *Arch Surg* 1996, 131: 330–337.
40. *Cancidas*[®]. Merck & Co. Inc, Whitehouse Station, NJ 2001.
41. Petraitiene R, Petraitis P, 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002 46: 12-23.
42. Onishi J, Meinz M, Thompson J, *et al.* Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 368–377.
43. Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ, *et al.* Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,792): Efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis, and cryptococcosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 997; 41: 2333–2338.
44. Flattery AM, Hicks PS, Wilcox A, Rosen H. In vitro susceptibility of clinical trial isolates of *Aspergillus* spp. to the echinocandin antifungal caspofungin (*Cancidas*^(TM), MK-0991). *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 17–20, 2000) Toronto, Ont, Canada. Abstract 936 .
45. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG, *et al.*. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41: 2339–2344.
46. US Food and Drug Administration *Cancidas*^(TM) (*caspofungin acetate for intravenous injection*) January 10, 2001.

47. Stone JA, Holland SD, Ju WD, *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of the antifungal agent MK-0991 in man. *Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Diego, Calif. Abstract A-117. 1998: 24-27.
48. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-1129.
49. Stone JA, Ballow CH, Holland SD, *et al.* Single dose caspofungin pharmacokinetics in healthy elderly subjects. *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont; Canada. 2000; Abstract 853: 17-20.
50. Balani SK, Xu X, Arison BH, *et al.* Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metabolites Dispos* 2000; 28: 1274-1278.
51. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36: 2950-2956.
52. SENTRY Participant Group (Europe), MA Pfaller, RN Jones, GV Doern *et al.*, International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagnostic Microbiology Infect Disease* 1999; 35: 19-25.
53. Vazquez JA, Lynch M, Boikov D, Sobel JD. In vitro activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41: 1612-1614.
54. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Post-antifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1108-1111.
55. Barry AL, Pfaller MA, Brown SD, *et al.* Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of ten antifungal agents. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38: 3457-3459.
56. Bachmann SP, Perea S, Kirkpatrick ER, *et al.* In vitro activity of Cancidas (MK-0991) against *Candida albicans* clinical isolates displaying different mechanisms of azole resistance. *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* September 17-20, 2000; Toronto, Ont, Canada. Abstract 196.
57. Bartizal K, Abruzzo GK, Flattery MA, *et al.* In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1997; 41: 2329-2332.
58. Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, *et al.* In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1997; 41: 2326-2332.
59. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, *et al.* A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of *Candida* esophagitis. *Clinical Infect Disease* 2001; 33: 1529-1535.

60. Arathoon E, Gotuzzo A, Noriega M, *et al.* A randomized double-blind multicenter trial of MK-0991, an echinocandin antifungal agent, vs amphotericin B for the treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis in adults. *Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America* (November 12–15, 1998) Denver, Colo. Abstract 99.
61. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon E, *et al.*, The efficacy, safety and tolerability of caspofungin vs fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis. *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (December 16–19, 2001) Chicago, Ill. Abstract 675 .
62. Graybill JR, NajvarLK, Luther MF, Fothergill AW. Treatment of murine disseminated candidiasis with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 47: 1775–1777.
63. Graybill JR, Bocanegra R, Luther M, *et al.* Treatment of murine *Candida krusei* or *Candida glabrata* infection with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1937–1939.
64. Drutz A, Williams C, *et al.* Experimental chemotherapy of the histoplasmosis in nude mice. *American Rev. Respiratory Disease* 1979; 120: 837-842.
65. Kohler S, Wheat LJ, Connolly P, *et al.* Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1850–1854.
66. Kobayashi SE, Travis MJ, *et al.* Comparison of fluconazole and amphotericin B in treating histoplasmosis in immunosuppressed mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 31:2005-2006.
67. Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR. In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41: 1835–1836.
68. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45: 327–330.
69. Sutton DA, Rinaldi MG, Fothergill AW. In vitro activity of the echinocandin caspofungin (MK-0991) against refractory clinical isolates of *Candida* and *Aspergillus* species. *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (December 16–19, 2001) Chicago, Ill. Abstract 113 .
70. Chiller T, Farrokhsad K, Brummer E, Stevens DA. Influence of human sera on the in vitro activity of the echinocandin caspofungin (MK-0991) against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3302–3305.
71. William R, Kirkpatrick S, Brent J, *et al.* Efficacy of Caspofungin Alone and in Combination with Voriconazole in a Guinea Pig Model of Invasive Aspergillosis *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 46: 2564-2568.
72. Smith JG, Abruzzo GK, Flattery MA, *et al.* Evaluation of pneumocandin L-743872 in neutropenic mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis against a murine systemic candidiasis model. *Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, La. (September 15–18, 1996). Washington DC. American Society of Microbiology; 1996; 141.

73. Bartizal K, Smith JG, Gill CJ, et al. Preclinical efficacy of MK-0991 in pancytopenic mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis against a murine systemic candidiasis model. Program and abstracts for the 37th Interscience Conference on *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, Canada, septembre 28 – octobre 1, 1997. Washington DC: American Society of Microbiology 1997; 80.
74. 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, amphotericin B lipid formulations or azoles. *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 17–20, 2000) Toronto, Ont, Canada. Abstract 1103.
75. Chiller T, Farrokhsad K, Brummer E, Stevens DA. The interaction of human monocytes, monocyte-derived macrophages, and polymorphonuclear neutrophils with caspofungin (MK-0991), an echinocandin, for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 39: 99–103.
76. Brummer E, Chauhan SD, Stevens DA. Collaboration of human phagocytes with LY 303366 for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 491–496.
77. Douglas CM, Bowman JC, GK Abruzzo, et al. The glucan synthesis inhibitor caspofungin acetate (CancidasTM), MK-0991, L-743,792 kills *Aspergillus fumigatus* hyphal tips in vitro and is efficacious against disseminated aspergillosis in cyclophosphamide-induced chronically leukopenic mice. *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 17–20, 2000) Toronto, Ont, Canada. Abstract 1683.
78. Bartizal K, Scott W, Abruzzo GC, et al. In vitro evaluation of the pneumocandin antifungal agent L-733560 a new water soluble hybrid of L-705589 y L-731373. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 1995; 39: 1070-1076.
79. Abruzzo GC, Flattery JR, et al. Evaluation of the water soluble pneumocandin analogs L-733560, L-705598 with models of disseminated candidiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39: 1077-1081.
80. Bartizal K, Abruzzo GC, Lynch M. In vitro preclinical evaluation studies with pneumocandin antifungal L-743872. Abstract F32 1996: 105.
81. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, et al. In vitro activity of two echinocandin derivates, LY303366 and MK-0991, against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and another filamentous fungi. *Diagnostic Microbiology Infect Disease* 1998; 30: 251-255.
82. Arian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy studies with caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001;35: 327-330.
83. Bernard EM, Ishimaru T, Armstrong D. Low doses of the pneumocandin L-743,872 are effective for prevention and treatment in an animal model of pulmonary aspergillosis. *Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 15–18, 1996) New Orleans, La. Abstract F-039.
84. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *American Journal of Med* 1994; 97: 135–144.

85. Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C. Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)- β -D-glucan synthase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 1480-1489.
86. Osherov N, May GS, Albert A, Kontoyiannis DP. Overexpression of Sbe2p, a Golgi protein involved in cell wall formation, confers resistance to caspofungin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (December 16–19, 2001) Chicago, Ill. Abstract 1843.
87. Malbran C. IV Curso Hispano-Argentino de micología médica, determinación de la resistencia a los antifúngicos en el laboratorio. Pág: 143-157.
88. White TC. The presence of an R467K amino acid substitution and loss of allelic variation correlate with an azole resistant lanosterol 14 alpha demethylase in *C. albicans*. *AAC* 1997; 41: 1448-94
89. Stone JA, McCrea JB, Wickersham PJ, et al. A phase I study of caspofungin evaluating the potential for drug interactions with itraconazole, the effect of gender and the use of a loading dose regimen. *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 17–20, 2000) Toronto, Ont, Canada. Abstract 854
90. Stone J, Holland S, Wickersham P et al., Drug interaction between caspofungin and tacrolimus. *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (December 16–19, 2001) Chicago, Ill. Abstract 13.
91. Manavathu EK, Krishnan S, Cutright JL, Chandrasekar PH. A comparative study of the in vitro susceptibility of *Aspergillus fumigatus* to antifungal agents individually and in combinations by the fractional inhibitory concentration index, tetrazolium reduction, and radiometric assays. *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 17–20, 2000) Toronto, Ont, Canada. Abstract 931.
92. Flattery AM, Bartizal K, Gill CJ, et al., Preclinical efficacy of MK-0991 in combination with amphotericin B or fluconazole in mouse models of disseminated aspergillosis candidiasis and cryptococcosis. *Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (September 24–27, 1998) San Diego, Calif. Abstract J-61.
93. Douglas CM, Bowman JC, Bartizal KF, et al. Use of a novel real time PCR assay to demonstrate efficacy of caspofungin alone and in combination with amphotericin B in reducing *Aspergillus fumigatus* tissue burden in chronically immunosuppressed mice with disseminated infection. *Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (December 16–19, 2001) Chicago, Ill. Abstract 1836.