



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Actualización en terapia antifúngica: nuevos fármacos e indicaciones

Jesús Fortún

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Tratamiento antifúngico  
Actualización  
Infección fúngica invasiva

El incremento de la frecuencia y morbimortalidad de las infecciones fúngicas ha hecho necesaria la disponibilidad de nuevos antifúngicos. *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los agentes más frecuentemente productores de micosis graves en pacientes críticos e inmunodeprimidos, pero otros hongos emergentes deben ser considerados. El uso racional y precoz de los antifúngicos debe combinar procedimientos diagnósticos microbiológicos y de imagen. En la medida que las nuevas opciones terapéuticas suponen un avance su complejidad también ha aumentado. En los últimos años, 3 nuevos antifúngicos (micafungina, anidulafungina y posaconazol) se han añadido al armamento terapéutico de estas infecciones. Este artículo incluye una actualización, a la luz de las últimas evidencias científicas, de la eficacia clínica, farmacocinética, seguridad y dosificación de los diferentes antifúngicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de las infecciones por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Zygomycetes*, *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Antifungal therapy update: new drugs and medical uses

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Antifungal therapy  
Update  
Invasive fungal infections

Increases in the rates of fungal infections, as well as their associated morbidity and mortality has led to a need for additional antifungal agents. The most common serious fungal agents in immunosuppressed and critically ill patients are *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., although other emerging fungi must be considered. Rational, early systemic antifungal treatment should be based on diagnostic imaging techniques and conventional mycological and non-culture-based procedures. While the availability of new therapeutic options is an important advance, antifungal therapy has become increasingly complex. In addition to the available antifungal armamentarium, recent research has resulted in the introduction of three new antifungal agents: micafungin, anidulafungin, and posaconazole. This article provides an update, based on the latest scientific evidence, of the clinical efficacy, pharmacokinetics, safety and dosing of antifungal drugs administered in the management of *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Zygomycetes*, *Scedosporium* spp. and *Fusarium* spp.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas presenta un incremento progresivo en los últimos años, fundamentalmente en enfermos inmunodeprimidos y en pacientes críticos. La gran mayoría son producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus fumigatus*; sin embargo, otros agentes con mayor resistencia a los antifúngicos han aumentado su protagonismo; éstos incluyen *Aspergillus no-fumigatus*, *zygomycetes*, *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp.<sup>1,2</sup>.

### Tratamiento de las infecciones por *Candida* spp.

#### Tratamiento de inicio o tratamiento empírico

Uno de los cambios epidemiológicos con mayor impacto en el tratamiento de las candidiasis invasivas (CI) ha sido el progresivo crecimiento de otras especies de *Candida* diferentes de *Candida albicans*, fundamentalmente *Candida glabrata* y su menor sensibilidad a los azoles<sup>3</sup>.

La mortalidad de la CI es elevada (30-60%), vinculada en gran parte a la gran comorbilidad de los pacientes que la sufren<sup>4</sup>. Son numerosas las variables que afectan la evolución de los pacientes con CI,

Correo electrónico: fortunabete@gmail.com

pero una de las más determinantes es la demora en la instauración del tratamiento<sup>5</sup>.

Aunque los polienos, los triazoles y las equinocandinas han confirmado su eficacia en CI en ensayos clínicos aleatorizados, la elección del tratamiento inicial (pendiente de la identificación de especie y de la sensibilidad) suele establecerse entre fluconazol y equinocandinas<sup>6,7</sup>. Fluconazol tiene a favor su bajo coste, baja toxicidad y su disponibilidad oral e intravenosa, pero tiene reducida su actividad en *C. glabrata*. Por otro lado, las equinocandinas son caras, pero tienen menos interacciones, menos número de efectos secundarios y son muy activas frente a las cepas resistentes a azoles. Entre los factores de riesgo para la infección por *C. glabrata* se incluyen el uso previo de azoles, de algunos antibióticos y la cirugía abdominal<sup>8</sup>. El conocimiento de la epidemiología local es relevante. En pacientes con inestabilidad hemodinámica, dada la relevancia de una cobertura amplia frente al mayor número de especies de *Candida* spp. y su actividad fungicida, se suele recomendar una equinocandina<sup>6,7</sup>.

#### *Azoles en el tratamiento de candidiasis invasivas*

Aunque los estudios en los que se ha empleado fluconazol en dosis de 400 mg/día (o 6 mg/kg/día) no han mostrado diferencias significativas en las tasas de fracaso clínico o microbiológico en el tratamiento de la infección producida por *C. glabrata*, cerca del 20% de los aislamientos de esta especie presenta algún grado de resistencia a fluconazol<sup>9</sup>. Por tanto, si se utiliza fluconazol de forma empírica en el tratamiento de CI es recomendable utilizar dosis de 800 mg/día (o 12 mg/kg/día).

Fluconazol ha demostrado tener una gran eficacia en el tratamiento de la CI en el paciente neutropénico, si bien no hay ningún estudio aleatorizado de tratamiento de la CI en estos pacientes, y la mayoría de los resultados provienen de estudios observacionales o de subanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los cuales se incluyó algún paciente neutropénico<sup>7</sup>.

La eficacia de fluconazol en cuanto a mortalidad y duración de la candidemia es similar a la de anfotericina B desoxicolato (0,5-0,6 mg/kg/intravenosos [i.v.]), pero la toxicidad y efectos secundarios de esta última son superiores<sup>10</sup>. Sólo hay un estudio que ha demostrado una eficacia algo mayor si fluconazol se utiliza asociado a anfotericina B desoxicolato, pero los pacientes en el brazo de monoterapia estaban más graves y tenían un APACHE score más elevado<sup>10</sup>.

Por otro lado, el empleo de voriconazol (6 mg/kg/12 h el primer día y 4 mg/kg/12 h i.v., o 200 mg/12 h oral los restantes) en pacientes no neutropénicos fue capaz de reducir la duración de la candidemia y producir una respuesta clínica y micológica similar a la alcanzada con anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día i.v.), seguido de fluconazol. Los efectos adversos, en particular la toxicidad renal, fueron superiores en la rama de anfotericina B<sup>11</sup>. A pesar de ello, voriconazol aporta pocos beneficios respecto al uso de fluconazol en CI, dado que comparte resistencia cruzada con éste en cepas de *C. glabrata*, se asocia con mayor número de interacciones farmacológicas y presenta diferencias individuales farmacocinéticas que hacen recomendable la monitorización de concentraciones<sup>12</sup>. La excepción a esta limitación podría encontrarse en pacientes severamente inmunodeprimidos o con neutropenias prolongadas, donde el beneficio de voriconazol en el manejo de infecciones invasivas por hongos filamentosos, fundamentalmente *A. fumigatus*, puede constituir un claro beneficio respecto a fluconazol<sup>13</sup>.

#### *Equinocandinas en el tratamiento de candidiasis invasivas*

La eficacia de las equinocandinas en el tratamiento de la CI se ha evaluado en 4 estudios aleatorizados realizados a doble ciego en los que se empleó como comparador anfotericina B (desoxicolato y liposomal), fluconazol o entre 2 de ellas<sup>14-17</sup>.

Caspofungina se comparó con anfotericina B desoxicolato<sup>14</sup>. Las tasas de respuestas favorables fueron del 73,4 y el 61,7%, respectivamente. Sin embargo, en pacientes que recibieron al menos 5 días de tratamiento antifúngico, las tasas fueron del 80,7 y el 64,9%, favorable a caspofungina. La toxicidad renal y la hipotasemia fueron más frecuentes en la rama de anfotericina B. Altas dosis de caspofungina (150 mg/día) son bien toleradas, aunque no se asocian a una mayor actividad<sup>18</sup>. Un estudio retrospectivo, que incluyó 559 pacientes con CI tratados con caspofungina, confirmó una respuesta por especies desde el 71% en *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis*, hasta el 76% en *C. albicans* y el 78% en *C. glabrata*<sup>19</sup>. Otro estudio, realizado en 38 niños entre 3 meses y 18 años con CI, confirmó una respuesta con caspofungina del 81%, incluyendo 7 de 8 niños con *C. parapsilosis*<sup>20</sup>. Ciclosporina incrementa un 35% el área bajo la curva de caspofungina, aunque diferentes estudios han confirmado la seguridad de esta asociación<sup>21</sup> y la experiencia en trasplantados es favorable; un reciente estudio retrospectivo en 81 trasplantados (25% con ciclosporina) confirmó una respuesta de caspofungina en el 85% de las candidemias<sup>22</sup>. Por el contrario, caspofungina reduce las concentraciones de tacrolimus y muestra interacción con rifampicina, efavirenz, fenitoína, dexametasona y carbamacepina.

Dos estudios han evaluado la eficacia de micafungina como primera línea de tratamiento de la CI. En el primero, micafungina se comparó con anfotericina B liposomal<sup>15</sup>. La evolución fue favorable en una proporción similar de pacientes de ambas ramas (el 89,6 y el 89,5%), pero micafungina originó un menor número de efectos adversos. En el segundo estudio, micafungina en dosis de 100 mg/día i.v. y 150 mg/kg i.v. se comparó con caspofungina en pacientes con CI de los que el 85% tenía candidemia<sup>16</sup>. La tasa de éxito terapéutico fue del 76,4, 71,4 y 72,3%, respectivamente. No se observaron diferencias de eficacia ni de toxicidad entre las 2 dosis de micafungina utilizadas. La experiencia en pediatría también es favorable. Un estudio en candidemias en 98 niños menores de 16 años, incluyendo neonatos, confirmó una respuesta del 72% con micafungina (2 mg/kg/día) y un 76% con ambisome (3 mg/kg/día), sin diferencias en la mortalidad a 3 meses<sup>23</sup>. A diferencia de las otras equinocandinas, ha sido registrada sin necesidad de dosis de carga (100 mg/día). Es un sustrato débil del citocromo P3A4 e incrementa los valores de sirolimus (21%), nifedipina (18%) e itraconazol (22%), pero no modifica, al menos de forma significativa, los de ciclosporina o tacrolimus<sup>24,25</sup>.

La experiencia en trasplantados es favorable; un estudio internacional que incluyó 22 trasplantes de progenitores y órgano sólido confirmó una respuesta en primera línea del 83 y del 79% en rescate<sup>26</sup> y otro estudio en 18 trasplantados de órgano sólido con candidemia consiguió la curación en todos ellos, con una buena tolerancia excepto la elevación de los valores de sirolimus en un paciente<sup>27</sup>.

Estudios experimentales confirman una reducción significativa de *C. albicans* en biofilms<sup>28</sup>. Finalmente, aunque estudios experimentales han documentado adenomas hepáticos en ratas durante tratamientos prolongados, este hecho no se ha confirmado en humanos.

Por último, anidulafungina se ha comparado con fluconazol en pacientes con CI<sup>17</sup>. Se observó una respuesta favorable en el 75,6% de pacientes en la rama de anidulafungina y en el 60,2% en la de fluconazol. La mortalidad también fue menor en los tratados con anidulafungina (el 23 frente al 31%), aunque la diferencia no fue significativa. La experiencia en poblaciones especiales, como niños o trasplantados, es reducida. Sin embargo, a diferencia de las otras 2 equinocandinas, su metabolismo no-hepático le confiere ausencia o mínima interacción farmacológica y puede constituir una ventaja en el manejo de determinados tipos de pacientes, como los afectados de disfunción hepática<sup>29</sup> o los pacientes trasplantados<sup>30,31</sup>.

En los pacientes tratados empíricamente por neutropenia febril que desarrollan candidemia durante el tratamiento, ésta se erradicó en el 67% de los pacientes tratados con caspofungina, frente a un 50% en los tratados con anfotericina B liposomal<sup>32</sup>. Micafungina, por su parte, ha demostrado ser igual de eficaz y mejor tolerada que anfote-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3401828>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3401828>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)