



Revisión

Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología



José Ramón Azanza Perea

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2015

Aceptado el 23 de febrero de 2016

On-line el 6 de julio de 2016

Palabras clave:

Antifúngicos
Equinocandinas
Farmacología

Keywords:

Antifungal drugs
Echinocandins
Pharmacology

R E S U M E N

Las equinocandinas comparten las propiedades farmacodinámicas pero presentan algunas diferencias en su comportamiento farmacocinético, cuestión de interés en la práctica asistencial. No se absorben por vía oral. Su distribución en el organismo es un tanto especial ya que alcanzan concentraciones intracelulares elevadas, aunque en alguno de los fármacos puede ser reducida. Se fijan en elevada proporción a proteínas plasmáticas, por lo que al menos en el caso de la anidulafungina y la caspofungina se recomienda la administración de una dosis de carga; es discutible que no se realice con la micafungina. Se eliminan a través del metabolismo no microsómico, por lo que la concentración urinaria es muy reducida. En el proceso de eliminación biliar participan algunas proteínas transportadoras que probablemente son el origen de las interacciones descritas con la caspofungina y la micafungina. Estos dos fármacos han de ser utilizados con precaución en pacientes con alteración grave de la función hepática, pero todos ellos pueden utilizarse sin precauciones especiales cuando existe insuficiencia renal o el paciente precisa la utilización de técnicas de depuración externa.

© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Echinocandins: Applied pharmacology

A B S T R A C T

The echinocandins share pharmacodynamic properties, although there are some interesting differences in their pharmacokinetic behaviour in the clinical practice. They are not absorbed by the oral route. They have a somewhat special distribution in the organism, as some of them can reach high intracellular concentrations while, with some others, the concentration is reduced. They are highly bound to plasma proteins, thus it is recommended to administer a loading dose for anidulafungin and caspofungin, although this procedure is not yet clear with micafungin. Echinocandins are excreted via a non-microsomal metabolism, so the urinary concentration is very low. Some carrier proteins that take part in the biliary clearance process are probably involved in the interactions described with caspofungin and micafungin. These two drugs must be used with caution in patients with severely impaired hepatic function, while all of them can be used without special precautions when there is renal impairment or the patient requires renal replacement therapy.

© 2016 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Estructura química

Las equinocandinas disponibles, caspofungina, micafungina y anidulafungina, presentan una estructura lipopeptídica con un peso molecular elevado que supera los 1.200 Da. El origen de todas

ellas es semisintético ya que son obtenidas de forma natural de algunos hongos y posteriormente modificadas en el laboratorio. La caspofungina se obtiene de *Glarea lozoyensis*, la anidulafungina de *Aspergillus nidulans* y la micafungina de *Coleophoma empetri*.

La estructura química central presenta una composición similar de aminoácidos que consiste en dihidroxiornitina-4, dihidroxiprolina, dihidroxihomotiroxina y 3-hidroxi-4-metilprolina, por ello los tres fármacos comparten mecanismo de acción y espectro antifúngico. Además, la caspofungina presenta un ácido

Correos electrónicos: jrazanza@unav.es, jrazanzap@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2016.02.004>

1130-1406/© 2016 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Farmacocinética de las equinocandinas

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Biodisponibilidad	< 10%	< 10%	< 10%
V _D	0,14 l/kg	0,22 l/kg	0,5 l/kg
T _{1/2}	9-11 h	11-17 h	24-26 h
Fijación a proteínas	> 95%	> 95%	> 95%
Metabolismo	Hidrólisis peptídica, n-acetilación y degradación espontánea	Arilsulfatasa, COMT	Degradación química
Eliminación urinaria activa	1,4%	< 1%	< 1%
Ajuste de la posología en la insuficiencia renal	No precisa	No precisa	No precisa
Ajuste de la posología en la insuficiencia hepática	Child Pugh 7-9: dosis de mantenimiento: 35 mg/día. Child Pugh > 9: sin información, evitar	Aumento de las concentraciones si bilirrubina > 5 mg/dl. Precaución	No precisa

T_{1/2}: semivida de eliminación; V_D: volumen de distribución.

graso dimetil-oxo-tetradecilo, la micafungina un sulfoxi y un difenil-isoxazol, y la anidulafungina un alcoxi-trifenilo. En estos componentes de la estructura se concretan las diferencias en la farmacocinética, en los efectos adversos y en la capacidad de producir interacciones^{55,56,86}.

Farmacocinética

En la [tabla 1](#) se describen los parámetros farmacocinéticos más relevantes de las tres equinocandinas. Como no se absorben por vía oral se precisa la administración parenteral intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución de la anidulafungina es superior al de los restantes miembros de la familia^{21,34,82}. Esta característica puede tener relevancia cuando aumenta el volumen de agua corporal o se presentan edemas, ya que el aumento del volumen de distribución va a ser mayor en los fármacos que tienen un volumen de distribución menor con riesgo potencial de reducción de las concentraciones plasmáticas.

Se ha evaluado la distribución de estos fármacos a diferentes tejidos, especialmente en modelos animales, y se ha comprobado que alcanzan concentraciones elevadas en la mayor parte de los tejidos (pulmón, hígado, bazo, riñón)^{27,87}, mientras que las concentraciones en el sistema nervioso central son reducidas^{37,40,42,46,65,69,71,76}.

La anidulafungina, tras la administración asociada con el voriconazol, da lugar a concentraciones dentro del macrófago alveolar que superan a las plasmáticas; además, este fármaco genera concentraciones en el líquido pleural que se sitúan alrededor de 1 mg/l^{16,59}. La micafungina y la caspofungina presentan un perfil de distribución a los diferentes compartimentos del pulmón similar al de la anidulafungina, aunque la concentración en el líquido de lavado alveolar es en ambos casos reducida, aproximadamente el 5% de la plasmática^{9,63,93}.

Se ha evaluado la difusión de la micafungina al exudado de quemaduras en tres pacientes que recibieron 200 mg diarios del fármaco. Las concentraciones determinadas fueron 1,41 mg/l (< 0,1-3,98 mg/l) el primer día y 6,65 mg/l (1,10-14,81 mg/l) en el cuarto día de tratamiento⁷⁵. Las concentraciones de micafungina en la córnea, iris y coroides tras la administración de 150-300 mg fueron elevadas, aunque inferiores a las plasmáticas, mientras que en los humores vítreo y acuoso las concentraciones resultaron muy reducidas⁵⁸, resultados coincidentes con los descritos con la caspofungina⁸⁰.

Las equinocandinas circulan en el plasma fijadas a proteínas en elevada proporción (> 95%), por lo que la fracción libre de estos fármacos es reducida, lo que implica la conveniencia de administrar

una dosis de carga inicial tal y como se viene haciendo con la anidulafungina y la caspofungina⁸¹, pero no con la micafungina, a pesar de que este fármaco tarda en alcanzar el estado de equilibrio, y con ello las concentraciones plasmáticas más elevadas, entre 3 y 5 días de tratamiento³⁴. Esta circunstancia debe ser valorada, ya que se han descrito algunos resultados en los que parece existir relación entre la eficacia de la micafungina y la dosis administrada^{67,89}. De hecho en la práctica asistencial se ha señalado que la micafungina se llega a utilizar con dosis de carga hasta en el 21% de los pacientes¹².

Se ha descrito que las concentraciones plasmáticas de albúmina reducidas se asocian con concentraciones reducidas de caspofungina como probable reflejo del aumento del volumen de distribución y del aclaramiento⁶². Este hecho no se ha descrito con las otras dos equinocandinas^{21,28,50,52,91}.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones reducidas de caspofungina y un peso superior a 75 kg. Este es el motivo que explica que se recomiende utilizar una dosis de mantenimiento de 70 mg/día en lugar de los 50 mg habituales cuando el peso supera los 80 kg⁶². Con esta recomendación desaparece la dosis de carga, lo que coloca a la caspofungina en la misma situación que la micafungina. Recientemente se ha confirmado la necesidad de ajustar la dosis de la caspofungina al peso del paciente, puesto que los pacientes cuyo peso medio era 150 kg o 50 kg presentaban grandes diferencias en los valores de AUC y de C_{max}²⁹. Los resultados obtenidos en un estudio de farmacocinética poblacional de caspofungina ratifican que el peso es una covariable de importancia con influencia sobre el volumen de distribución y sobre el aclaramiento del fármaco⁹⁷.

En el caso de la micafungina se ha señalado que los pacientes tratados con micafungina que presentaban un peso superior a 66,3 kg podrían necesitar dosis más altas²⁸.

Se ha demostrado que la plasmaféresis es capaz de eliminar cerca del 40% de la cantidad total de micafungina en el organismo⁴⁴, lo que probablemente puede extrapolarse a los otros dos fármacos.

Eliminación

Las equinocandinas se eliminan muy poco por la orina, porcentaje inferior al 5%, aunque las concentraciones alcanzadas probablemente son útiles para el tratamiento de la candiduria⁷⁸. La excreción biliar parece importante, especialmente para la micafungina y sus metabolitos, y en ella participan algunas proteínas transportadoras que pueden ser el origen de algunas interacciones por competencia. Se ha descrito que la caspofungina es transportada hacia el canalículo biliar por la OATP-1B1, mientras que en el caso de la micafungina intervendría la ABC2/Mrp2. La concentración en bilis de la micafungina es solamente ligeramente superior a la concentración plasmática^{59,64,74,90}.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3418651>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3418651>

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