

**Jornadas Nacionales del Centenario de la
Sociedad Argentina de Pediatría-Infectología
Pediátrica. Buenos Aires. 14 a 16 de abril de
2011.**

**Mesa Redonda: nuevos
antifúngicos para infecciones
fúngicas invasivas.**

Nuevos Antifúngicos.

**Prof. Dr. Ricardo Negroni.
Centro de Estudios Micológicos.
Médico. Microbiología.**



ANIDULAFUNGINA



ANIDULAFUNGINA. I

- ◆ Lipopéptido semi sintético derivado de *Aspergillus nidulans*. Actúa inhibiendo la síntesis del **1-3 β D-glucano** y de esta manera altera la pared celular de los hongos.
- ◆ Es activo “in vitro” frente a diversas especies del género *Candida*, como *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*.
- ◆ Ha demostrado cierta actividad frente a hongos del género *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovesi*.
- ◆ Es capaz de penetrar las **biopelículas** .
- ◆ Fue activo en modelos experimentales de candidiasis y aspergilosis en animales no neutropénicos y neutropénicos.
- ◆ **Presentación: ampollas de 100 mg, disolver en 30 mL de solución reconstituyente con fructuosa y etanol.**

ANIDULAFUNGINA. II

Principales características farmacocinéticas

- ◆ No se absorbe por vía digestiva, administración sólo intravenosa.
- ◆ Estabilización del A B C en 24 hs con una dosis de carga de 200 mg.
- ◆ Unión a proteínas plasmáticas > 90 %.
- ◆ C max de 8,6 mg/L, gran volumen de distribución, t $\frac{1}{2}$ 52 hs, variaciones interpersonales < 25 %. Lo mismo sucede con ancianos, mujeres y pacientes con leves o moderadas insuficiencias hepáticas o renales.
- ◆ El 90 % de la droga se degrada sin metabolización hepática, no es sustrato ni inductor de citocromo P 450. Sólo 1 % se elimina por la orina.

ANIDULAFUNGINA. III

Evidencias de ensayos clínicos

- ◆ **Demostró ser más eficaz que el fluconazol en casos de candidemias.** Presentó mayor índice de respuestas clínicas favorables y menor tasa de mortalidad atribuible a la candidiasis.
- ◆ En otro estudio se comprobó que la eficacia de anidulafungina fue mayor en la dosis de 100 mg/d. **Fue el mejor tratamiento en los enfermos que mantuvieron sus catéteres centrales.**
- ◆ En candidiasis esofágica su eficacia es similar a la del fluconazol.
- ◆ **No hay experiencias en pacientes neutropénicos, ni en los que tienen abscesos, peritonitis, osteomielitis por *Candida spp* y habiendo pocos casos tratados con *C. krusei*.**

ANIDULAFUNGINA. IV

Indicaciones, posología y administración

- ◆ En 2006 fue licenciada para el tratamiento de pacientes con candidemias, no neutropénicos.
- ◆ Se administra por goteo venoso, disolviendo una ampolla en 250 mL de solución glucosada 5 % velocidad de perfusión 3 mL/min.
- ◆ Dosis inicial: 200 mg/d y subsiguientes 100 mg/d.
- ◆ En esofagitis la mitad de la dosis.
- ◆ Duración del tratamiento: más de 14 días después del último cultivo negativo y de la desaparición de los síntomas. En esofagitis 21 d.
- ◆ En niños 3 a 15 mg/kg/d. Escasa experiencia.

ANIDULAFUNGINA. V

Tolerancia e interacciones medicamentosas

- ◆ Efectos colaterales: síndrome histamino-simil (3 %), diarrea e hipokaliemia (3 %), elevación de enzimas hepáticas (1,5 %).
- ◆ No hay evidencias de su inocuidad durante el embarazo y la lactancia. No se aconseja su uso.
- ◆ No tiene interacciones importantes con otras drogas y es un candidato importante para tratamientos asociados con otros antifúngicos con mecanismo de acción diferente.
- ◆ Debido al etanol del solvente, no debe conducir automóvil después de la perfusión y no debe darse metronidazol.
- ◆ **Ventajas: buena tolerancia, escasa interacción con otras drogas, alta eficacia en candidemias y posible asociación con otros antifúngicos. Desventajas: aplicación sólo parenteral, espectro de acción reducido y escasa experiencia aún en otros tipos de candidiasis.**

ACETATO DE CASPOFUNGINA. I

- ◆ Equinocandina, lipopéptido semisintético extraído de *Glarea lozoyensis*
- ◆ Inhibe la síntesis del β 1- 3 d-glucano, daña la pared celular de los hongos e impide la adherencia a las células del huésped.
- ◆ Es activo frente a los hongos de los géneros *Aspergillus*, *Candida* y *Pneumocystis*, así como la forma micelial de los hongos dimorfos y demateaceos. Inactivo contra *Mucorales* y *Cryptococcus*.
- ◆ Presentación: ampollas liofilizadas de 70 y 50 mg., con solvente especial para aplicación intravenosa. Conservar a 2°C-4°C.

ACETATO DE CASPOFUNGINA II

Farmacocinética

- ◆ Administración intravenosa.
- ◆ Vida media de 11 hs.
- ◆ Unión a albúmina en un 93 %, gran volumen de distribución.
- ◆ Metabolización hepática y biodegradación parciales.
- ◆ Eliminación urinaria del 1,4 % como droga activa.
- ◆ Las situaciones especiales como el sexo, la ancianidad y las insuficiencias hepáticas y renales moderadas no producen cambios de importancia.
- ◆ Puede administrarse con otras drogas antifúngicas sin interferir en su metabolismo. Sinergismo en asociación con polienos y azólicos.

ACETATO DE CASPOFUNGINA. III

Evidencias en ensayos clínicos

- ◆ Demostró ser eficaz en el tratamiento de aspergilosis invasoras agudas que no toleraron o no respondieron a los tratamientos iniciales.
- ◆ Tratamiento alternativo en candidiasis esofágica.
- ◆ **En candidemias y candidiasis invasoras fue más eficaz que la AMB-D y mostró menos efectos colaterales.**
- ◆ Tratamiento empírico de neutropénicos febriles demostró ser tan eficaz como AMB-L.

ACETATO DE CASPOFUNGINA. IV

Efectos colaterales e interacciones

- ◆ Escasa frecuencia, principalmente cuadro histamino-simil por administración venosa rápida, otros efectos colaterales semejantes a los de la anidulafungina.
- ◆ No hubo aumento de la toxicidad cuando se administró junto a ciclosporina A y tacrolimus, pero eleva los niveles de estas drogas.
- ◆ Modificaciones de la biodisponibilidad con rifampicina, efavirenz, nevirapina, dexametasona, fenitoína y carbamacepina, se aconseja elevar dosis.

ACETATO DE CASPOFUNGINA. V

Indicaciones, posología y administración I

Indicaciones: candidemias y candidiasis invasoras; candidiasis digestivas altas resistentes al fluconazol, aspergilosis invasora aguda (alternativa), tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles.

Dosis: 1º dosis 70 mg/d, siguientes 50 mg/d. (niños 0,7 mg/kg/d).

Administración: intravenosa en 2 horas.

Ventajas: alta eficacia en candidiasis, aún en neutropénicos, buena tolerancia, posible sinergismo con otros antifúngicos, escasas interacciones con otras drogas.

Desventajas: espectro de acción limitado, ausencia de biodisponibilidad por vía oral, baja concentración en orina y LCR y modifica los niveles de ciclosporina A y tacrolimus. Cuando se administra con fenitoina, carbamacepina, rifampicina, NVP.y EFZ. subir la dosis diaria a 70mg.

VORICONAZOL. I

- ◆ Es un triazol de 2º generación, parecido al fluconazol pero con mayor espectro de acción
Inhibe la biosíntesis del ergosterol.
- ◆ **Se presenta como comprimidos de 200 mg y como ampollas de 200 mg + solvente de β -ciclodextrina. Se disuelve en 20 mL de agua destilada.**
- ◆ Amplio espectro de acción antifúngico incluyendo hongos dimorfos de micosis sistémicas endémicas, *Cryptococcus spp.* y *Fusarium solani* y otras especies del género; **pero no es activo frente a *Mucorales*.**
- ◆ Alta eficacia frente a especies de *Aspergillus* (excepto *A. terreus*) y especies de *Candida* resistentes como *C. krusei* y *C. glabrata*.

VORICONAZOL. II

Farmacocinética

- ◆ Alta biodisponibilidad digestiva.
- ◆ C. max de 2 a 4 mg/L, estabilización ABC en 5 días, gran volumen de distribución y buena concentración en LCR.
- ◆ Metabolización hepática con enzimas C y P 450, con múltiples enzimas 3 A₄, 2 C₉ y 2 C₁₉.
- ◆ Eliminación urinaria del 2 % como droga activa.
- ◆ Depuración renal del vehículo de las ampollas.
- ◆ Variabilidad genética de la metabolización, necesidad de variar la dosis en la infancia, en el sexo femenino y en los ancianos (metabolizadores rápidos).
- ◆ Evitar el uso conjunto con antihistamínicos, quinidina, alcaloides derivados de ergotamina, rifampicina e isoniazida.
- ◆ Controlar los niveles de benzodiazepinas, warfarina, tacrolimus, fenitoína y ciclosporina A.

VORICONAZOL. III

Indicaciones

- ◆ Aspergilosis pulmonar e invasora aguda (superó a la anfotericina B desoxicolato).
Dosis inicial: 6 mg/kg/cada 12 horas por vía venosa, siguientes 4 mg/kg/cada 12 horas, con paciente estabilizados 200 mg/cada 12 horas, alejado de las comidas.
- ◆ Aspergilosis pulmonar crónica (68 % de éxitos terapéuticos), 400 mg/d, vía oral, durante 6 meses.
- ◆ En neutropénicos febriles no superó a AMB-L
- ◆ En candidiasis invasoras resistente a fluconazol 58 % de eficacia (*C. krusei* y *C. glabrata*).
- ◆ Más de 50 % de eficacia en infecciones por *Fusarium* y *Scedosporium*.

VORICONAZOL. IV

- ◆ Efectos adversos: trastornos gastrointestinales, elevación del nivel de enzimas hepáticas, rash cutáneo y problemas visuales.
- ◆ Ventajas: alta eficacia en infecciones de difícil tratamiento, buena tolerancia, amplia distribución en los tejidos y administración oral e intravenosa.
- ◆ Desventajas: alto precio, no se puede aplicar por vía venosa en pacientes con insuficiencia renal, inactivo frente a *Mucorales*, variabilidad genética de su metabolismo e interacciones con otras drogas.

POSACONAZOL. I

- ◆ Es un triazol de 2^o generación, similar al itraconazol, pero con mayor espectro de acción.
- ◆ Inhibe la síntesis del ergosterol por medio de la alfa-14 demetilasa del C y P 450, sólo interactúa con 3A4, no tiene efectos sobre otras enzimas como 1A2, 2C8, 2C9, 2D6 y 2E1.
- ◆ **Se presenta como una solución en hidroxipropil β ciclodextrina, para uso por vía oral, en frascos de 105 mL con 40 mg/mL.**
- ◆ Activo frente a todos los hongos patógenos incluyendo *Mucorales*, es más eficaz que otras drogas antifúngicas frente a *A. terreus* y protozoarios de los géneros *Tripanosoma* y *Leishmania*.

POSACONAZOL II

Farmacocinética

- ◆ Alta biodisponibilidad por vía oral, mejora con los alimentos grasos y las bebidas ácidas, se une a la albúmina en un 98 %, Cmax. 4 µg/mL, a las 4 hs, vida media 19-31 hs, gran volumen de distribución > 5L/kg, estabilización de ABC en 7 días, alta concentración en los tejidos, niveles bajos en LCR y en la orina. Se metaboliza en el hígado (glucorinidación), sólo inhibe la PCY3A4.
- ◆ Variaciones individuales de la biodisponibilidad, disminuye en casos de mucositis.
- ◆ Interacciones con las mismas drogas que el voriconazol.
- ◆ Baja incidencia de efectos colaterales gastrointestinales, elevación de las enzimas hepáticas, raras veces erupción cutánea, no hubo problemas visuales.

POSACONAZOL. III

Indicaciones

- ◆ **Profilaxis primaria en enfermos con leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico o trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas, que presentan enfermedad injerto vs. huésped.**
Dosis diarias 600 mg, en 3 tomas con comidas.
- ◆ Droga alternativa en aspergilosis invasora aguda.
Dosis diarias 800mg, en 4 tomas con comidas.
- ◆ Droga alternativa en tratamiento empírico de neutropénicos febriles, de candidiasis esofágica resistente al fluconazol y de micosis invasoras que no respondieron o no toleraron los tratamientos habituales (incluyendo micosis sistémicas endémicas, micetomas, cromoblastomicosis, feohifomicosis y fusariosis).
Dosis diarias 800 mg.
- ◆ Zigomicosis por *Mucorales*, en tratamiento secuenciado después de la AMB-D ó AMB-L,
Dosis diarias: 800 mg.

POSACONAZOL. IV

◆ Ventajas:

Alta eficacia en un gran número de micosis, incluyendo infecciones por *Mucorales* y *A. terreus*; amplia distribución y alta concentración en los tejidos y excelente tolerancia, posible menor interacción con otras drogas.

◆ Desventajas:

Ausencia de formulación parenteral; menor biodisponibilidad en casos con mucositis; posibles variaciones individuales de biodisponibilidad por ser sustrato de la glucoproteína gp. (actúa como bomba de eflujo), bajas concentraciones en LCR y orina e interacción con otras drogas, como los otros azólicos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS TRIAZOLES

<u>DROGAS</u>	<u>INTERACCIONES</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>
RIFAMPICINA CIMETIDINA Y RANITIDINA FENITOINA Y CARBAMAZETINA INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	BAJAN LA BIODISPONIBILIDAD DEL POSACONAZOL	EVITAR LA COADMINISTRACION
TERFENADINA, ASTEMIZOL, CISAPRIDA, QUINIDINA, PIMOZINA Y ALCALOIDES DE ERGOTAMINA.	AUMENTA LA BIODISPONIBILIDAD DE LA DROGA CONCOMITANTE	CO-ADMINISTRACION CONTRAINDICADA

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS TRIAZOLES

<u>DROGAS</u>	<u>INTERACCIONES</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>
BENZODIACEPINAS ESTATINAS WARFARINA BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO SEROLIMUS Y CICLOSPORINA DIGOXINA INHIBIDORES DE LA PROTEASA Y DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO NUCLEOSIDICOS DEL VIH	AUMENTA LA BIODISPONIBILIDAD DE LA DROGA CONCOMITANTE	CONTROLAR LOS NIVELES SANGUINEOS Y REDUCIR LA DOSIS O INTERRUMPIR LA ADMINISTRACION DEL FARMACO CONCOMITANTE MOMENTANEAMENTE, SEGÚN POSIBILIDADES.

Muchas gracias por la
atención

