

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Agentes antimicóticos

PONENTE: Xing Tan, PharmD, BCIDP, AAHIVP

Diapositiva 1:

Hola, mi nombre es **Xing Tan**. Soy miembro de Farmacoterapia de Enfermedades Infecciosas en la Universidad de Illinois en Chicago. Bienvenidos a esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre "**Agentes antimicóticos**".

Diapositiva 2:

Las infecciones fúngicas invasivas, incluyendo la candidiasis y las infecciones invasivas por hongos, son responsables de una importante morbilidad, mortalidad y costos sanitarios excesivos. Los avances significativos en las terapias médicas han incrementado el número de pacientes que viven inmunocomprometidos y la duración de su vida, lo que a su vez ha aumentado la prevalencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFIs, por sus siglas en inglés *invasive fungal infections*). Además de infectar a poblaciones de pacientes vulnerables, las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) son un reto a la hora de gestionarlas, dada la dificultad para reconocerlas y diagnosticarlas y, posteriormente, administrar una terapia antimicótica oportuna.

Diapositiva 3:

La infección fúngica invasiva (IFI) más común es la candidiasis invasiva, que suele manifestarse como una infección del torrente sanguíneo (candidemia). Estas infecciones suelen estar causadas por *C. albicans*, aunque recientemente se ha producido un cambio en la epidemiología hacia especies de *Candida* no *albicans* que suelen ser más resistentes a los antimicóticos azólicos, como *C. glabrata* y *C. auris*. La aspergilosis y la mucormicosis son las infecciones de

moho invasivas más comunes y están causadas con mayor frecuencia por especies de *Aspergillus* y *Rhizopus*. Como se ha comentado, estos patógenos infectan con mayor frecuencia a los pacientes inmunosuprimidos y a los que tienen comorbilidades importantes y están expuestos al cuidado de la salud. Lamentablemente, a pesar del tratamiento óptimo, estas infecciones siguen estando asociadas a una mortalidad significativa.

Diapositiva 4:

El manejo de las infecciones fúngicas invasivas es un reto por múltiples razones. Los signos y síntomas son inespecíficos y la colonización fúngica frente a la infección es difícil de diferenciar con las metodologías de diagnóstico actuales. Las herramientas de diagnóstico tradicionales, como los cultivos y las biopsias de tejido, siguen siendo los estándares de oro, pero son insensibles, no son oportunas o no son factibles, especialmente en un huésped inmunocomprometido. Otros métodos de diagnóstico, como las pruebas de antígenos que detectan el galactomanano y el 1-3-β-D-glucano, se utilizan a menudo en la práctica clínica, pero pueden estar influidos por otros factores que pueden contribuir a obtener resultados falsos positivos o hacer que su interpretación clínica sea un reto. Por lo tanto, su papel en el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) sigue siendo controvertido y poco claro. Por otro lado, existen varios métodos de diagnóstico emergentes, en particular las pruebas moleculares que se han desarrollado recientemente o están en fase de preparación, pero su uso no está totalmente dilucidado, ya que son nuevos. Por último, los avances en las técnicas de secuenciación del genoma completo han mejorado nuestra comprensión de los mecanismos de resistencia y han contribuido al desarrollo de nuevos agentes antimicóticos.

Diapositiva 5:

Durante el resto de la presentación, me centraré en el aspecto farmacoterapéutico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI). Existen varias clases de agentes antimicóticos utilizados en la práctica clínica, que abarcan desde algunos de los primeros agentes que han estado en uso durante décadas, como la anfotericina B y la flucitosina, hasta el agente antimicótico triazol más reciente, el isavuconazol. Cabe destacar que actualmente hay cinco antimicóticos triazólicos aprobados en los Estados Unidos, todos ellos son activos contra los mohos con la excepción del fluconazol.

Diapositiva 6:

Aquí se muestra el espectro de actividad de los antimicóticos azólicos. Esta tabla se basa únicamente en la actividad in vitro de estos agentes, independientemente de su utilidad clínica para las infecciones causadas por estos patógenos. Por ejemplo, aunque el isavuconazol demuestra una actividad in vitro contra los hongos endémicos como la histoplasmosis y la blastomycosis, los datos clínicos para el tratamiento de estas infecciones son extremadamente limitados. Del mismo modo, aunque el isavuconazol tiene una potente actividad in vitro contra la *Candida*, no alcanzó el margen de no inferioridad frente a la caspofungina en un ensayo de fase 3 sobre la candidiasis invasiva. Por el contrario, es uno de los dos únicos azoles con actividad contra la mucormicosis junto con el posaconazol.

Diapositiva 7:

Aquí se muestra una tabla similar para la anfotericina B y las equinocandinas, en la que se puede ver que la anfotericina es el agente antimicótico de más amplio espectro, con actividad contra prácticamente todas las levaduras, mohos y hongos dimórficos, mientras que las equinocandinas sólo son activas contra *Candida*. Aunque tienen cierta actividad in vitro contra *Aspergillus*, su actividad in vivo no es lo suficientemente fiable como para ser utilizada clínicamente para el tratamiento de la aspergilosis. Varios estudios pequeños y no controlados han evaluado la caspofungina y la micafungina para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva y los resultados fueron poco favorables. Por lo tanto, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés, *Infectious Diseases Society of America*) no recomienda las equinocandinas como monoterapia para el tratamiento primario de la aspergilosis.

Diapositiva 8:

A pesar de contar con múltiples agentes dentro de la misma clase, las propiedades farmacocinéticas (PK, del inglés *pharmacokinetics*) de algunos antimicóticos son bastante diferentes entre sí, lo que repercute en los escenarios clínicos en los que se utilizan y en su capacidad para alcanzar puntos finales óptimos de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD). Por ejemplo, el desoxicolato de anfotericina B se concentra en la orina y, por tanto, puede utilizarse para las infecciones del tracto urinario ITU fúngicas, mientras que las formulaciones

liposomales no lo hacen y, por tanto, no son adecuadas para el tratamiento. Del mismo modo, el fluconazol tiene la mayor eliminación renal y la menor unión a proteínas de los azoles, por lo que es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Diapositiva 9:

A diferencia de los azoles, las equinocandinas son comparables en sus propiedades farmacocinéticas (PK) y tienen esquemas de dosificación y exposición sistémica relativamente similares en varias poblaciones de pacientes.

Diapositiva 10:

Dadas estas diferencias en la farmacocinética (PK) y la variabilidad entre los pacientes, se recomienda realizar una monitorización terapéutica de los antimicóticos azólicos en determinados escenarios clínicos, como para confirmar la absorción o cuando se sospecha un fallo clínico o toxicidades. Dada su farmacocinética (PK) lineal y su limitado perfil de toxicidad, no se recomienda el monitoreo de la terapia farmacológica (TDM, del inglés, *therapeutic drug monitoring*) para el fluconazol y el isavuconazol, aunque un estudio reciente mostró el valor potencial de la monitorización del isavuconazol durante la administración prolongada. Para los otros azoles enumerados aquí, el monitoreo de la terapia farmacológica (TDM) debe realizarse después de al menos una semana de terapia para permitir que estos fármacos alcancen el estado estacionario dada su larga vida media.

Diapositiva 11:

En las siguientes diapositivas se explicará con más detalle cada una de estas clases de fármacos, comenzando con la anfotericina B. La anfotericina actúa como un detergente uniéndose al ergosterol en la membrana de la célula fúngica y haciendo que el contenido intracelular de la célula fúngica se escape causando la muerte celular. Como ya se ha comentado, es el de más amplio espectro y, por tanto, el que tiene más indicaciones clínicas. La dosificación se basa en el peso corporal del paciente y las toxicidades, principalmente la nefrotoxicidad, las reacciones relacionadas con la infusión y las anomalías electrolíticas, se asocian principalmente con la formulación de desoxicolato.

Diapositiva 12:

Se muestran los principales puntos a considerar para el uso clínico de la anfotericina. Es importante destacar que, aunque las formulaciones liposomales de anfotericina B pueden causar nefrotoxicidad, el fármaco no se elimina por los riñones. Esto significa que la dosis de anfotericina B liposomal (LAMB, del inglés *Liposomal amphotericin B*) no debe reducirse si el paciente experimenta una lesión renal a causa del fármaco, lo cual es un error frecuente en la práctica clínica. Del mismo modo, el fármaco sólo se concentra de forma significativa en los órganos del sistema reticuloendotelial, pero en sitios como el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por lo tanto, la dosis de anfotericina B liposomal (LAMB) no debe aumentarse por encima de 5 mg/kg en un intento de lograr mayores concentraciones en sitios extravasculares, lo cual es otro error común.

Diapositiva 13:

Todos los antimicóticos azólicos actúan mediante la inhibición de la síntesis de ergosterol, y el fluconazol se utiliza principalmente en la clínica para la candidiasis invasiva y el criptococo, ya que no tiene actividad contra los mohos. Las dosis más utilizadas son de 400-800 mg/día, aunque se tolera muy bien, por lo que las dosis pueden aumentarse varias veces si es necesario para el tratamiento de un organismo menos susceptible o en función de factores específicos del paciente (por ejemplo, una dosis basada en el peso de hasta 12 mg/kg al día para infecciones por *C. glabrata* susceptibles o infecciones profundamente arraigadas).

Diapositiva 14:

El itraconazol se utiliza casi exclusivamente para el tratamiento de la histoplasmosis y la blastomycosis. Su biodisponibilidad oral es alta dependiendo de la formulación, siendo la forma farmacéutica de solución un 30% más biodisponible que las cápsulas. Las cápsulas requieren un entorno ácido para una absorción óptima. El itraconazol presenta una farmacocinética (PK) no lineal y tiene muchas más toxicidades que el fluconazol, incluyendo una advertencia de caja negra contra el uso en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que es un inótropo negativo y puede prolongar el intervalo QTc y provocar arritmias cardíacas.

Diapositiva 15:

El voriconazol es el más utilizado de los triazoles con actividad sobre los mohos, dado su lugar en la terapia como fármaco de elección para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. A pesar de su uso generalizado, es difícil de tolerar debido a sus numerosas toxicidades, como las alucinaciones, la fotopsia (ver manchas) y la toxicidad hepática, junto con las dificultades para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas debido a su farmacocinética (PK) no lineal.

Diapositiva 16:

El posaconazol se utiliza principalmente para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) en pacientes con cáncer como leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD) o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y para el tratamiento de la mucormicosis. Antes de 2014, sólo se disponía de la formulación en suspensión, lo que resultaba problemático ya que la absorción dependía en gran medida de que se tomara con una comida rica en grasas, algo que la mayoría de los pacientes con cáncer no pueden hacer. Desde entonces se ha desarrollado la formulación en comprimidos de liberación retardada, que no se ve afectada por los alimentos ni por los medicamentos supresores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Diapositiva 17:

El isavuconazol es el agente triazólico más reciente con indicaciones para el tratamiento de la aspergilosis y la mucormicosis, aunque también se utiliza fuera de indicaciones para la profilaxis. Desde su aprobación, el isavuconazol se ha convertido rápidamente en el agente azólico más atractivo, dado su perfil farmacocinético (PK) lineal, sus limitadas toxicidades y sus escasas interacciones farmacológicas en comparación con los demás fármacos de su clase. En concreto, el isavuconazol es un inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4 y tiene sus ventajas frente a los inhibidores fuertes de los 3A4, el posaconazol y el voriconazol, ya que su uso puede estar contraindicado con determinadas terapias. Sin embargo, el isavuconazol no ha podido demostrar su no inferioridad en comparación con las equinocandinas contra la candidiasis invasiva y su uso en la profilaxis entre los pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo puede experimentar más infecciones por interrupción.

Diapositiva 18:

Para resumir los puntos principales de la clase de azoles, la absorción del itraconazol depende en gran medida de la formulación, ya que la suspensión debe tomarse con alimentos y las cápsulas en ayunas, mientras que ninguno de los dos puede tomarse con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Además de los efectos secundarios del voriconazol, su farmacocinética (PK) no lineal y su importante variabilidad dentro de los pacientes y entre ellos hace que sea difícil de optimizar en la práctica clínica. Además, es un sustrato y un inhibidor del CYP3A4 y del CYP2C19, por lo que tiene muchas interacciones farmacológicas y se ve afectado por los polimorfismos genéticos de estas enzimas. Por último, el posaconazol es el fármaco de elección para la profilaxis, mientras que el isavuconazol es el agente triazólico con actividad de moho más tolerado y puede utilizarse en circunstancias seleccionadas cuando el tratamiento estándar está contraindicado.

Diapositiva 19:

Las equinocandinas consisten en tres agentes, todos los cuales actúan interfiriendo con la 1,3- β -D-glucano sintasa e inhibiendo la formación de la membrana celular del hongo y sólo están disponibles en forma de inyección. Las equinocandinas sólo son activas contra las levaduras y, por tanto, se utilizan sobre todo en la candidemia y en la candidiasis invasiva y esofágica. Las equinocandinas son especialmente atractivas desde el punto de vista clínico, ya que se toleran muy bien y prácticamente no tienen toxicidades apreciables.

Diapositiva 20:

Como se ha mencionado, aunque demuestran cierta actividad in vitro contra *Aspergillus* spp., las equinocandinas no deben utilizarse para el tratamiento de la aspergilosis en la clínica. Además, han demostrado mejores resultados que los azoles en el tratamiento de la candidiasis y la candidemia, más recientemente con la caspofungina sobre el isavuconazol. Esta mejora de la eficacia, junto con su falta de toxicidad y el aumento de la resistencia a los azoles entre las especies de *Candida*, los ha convertido en el pilar del tratamiento de la candidiasis invasiva. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés, *Infectious Diseases Society of America*) recomienda las equinocandinas como terapia inicial para la candidiasis/candidemia.

Diapositiva 21:

El último antimicótico de esta presentación es la flucitosina. Se utiliza sólo en combinación con anfotericina B como terapia de inducción en la meningitis criptocócica. Nunca debe utilizarse como monoterapia debido a la aparición de resistencias. Se excreta por vía renal, por lo que es necesario ajustar la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) menor o igual a 40 mL/min. De todos los antimicóticos de esta presentación, la flucitosina es el único agente en el que se realiza una monitorización terapéutica del fármaco (TDM) rutinaria. La monitorización terapéutica del fármaco (TDM, por sus siglas en inglés, *therapeutic drug monitoring*) se realiza para minimizar las toxicidades hematológicas. Una concentración máxima superior a 100 mcg/mL se asocia con un aumento de las toxicidades hematológicas, que debe obtenerse 2 horas después de la administración de la dosis. También hay evidencias que afirman que concentraciones séricas inferiores a <25 mcg/mL se han asociado a la aparición de resistencias, pero en la práctica clínica, la monitorización terapéutica del fármaco (TDM) rutinaria se realiza para mitigar las toxicidades.

Diapositiva 22:

- Las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) contribuyen a la morbilidad, la mortalidad y costos sanitarios excesivos.
- La prevalencia de las infecciones debidas a *Candida no albicans* sigue aumentando, y son más resistentes a los azoles
- La anfotericina B es el antimicótico de más amplio espectro
- La formulación liposomal es menos tóxica
- Los antimicóticos azólicos tienen propiedades farmacológicas, indicaciones clínicas y efectos adversos únicos
- El isavuconazol es el triazol más nuevo que actúa sobre el moho, con menos toxicidades e interacciones farmacológicas
- Las equinocandinas son seguras y pueden ser más eficaces que los azoles para la candidiasis invasiva

Cápsulas en Medicina de Laboratorio

Título: Agentes antimicóticos

Diapositivas 23-24: Referencias

Diapositiva 25: Declaraciones/Conflictos de interés potenciales

Diapositiva 26: Gracias en nombre de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre “**Agentes antimicóticos**”