



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Título: Agentes antimicóticos

Ponente: Xing Tan, PharmD, BCIDP, AAHIVP

Adscripción: Universidad de Illinois en Chicago

DOI:



Epidemiología

- Infecciones fúngicas invasivas (IFIs):
 - Importante problema de salud pública
 - El predominio sigue incrementando debido a:
 - Incremento en el uso de agentes inmunosupresores/ trasplantes
 - Agentes modificadores neoplásicos e inmunes
 - Dispositivos protésicos/injertos/catéteres
 - Espectro amplio de antimicrobianos
 - Cirugía
 - El verdadero impacto en la salud es subestimado debido a la dificultad en el diagnóstico/identificación



Epidemiología

- Levaduras – candidiasis/candidemia
 - *Candida* spp. es la causa mas común de infección fúngica invasiva
 - Cambio de *C. albicans* a otros no *C albicans* más resistentes a los derivados azólicos
 - *C. glabrata*, *C. auris*
 - Factores de riesgo: neutropenia, ruptura de la barrera mucosa, uso de antibióticos de amplio espectro
 - Mortalidad del 30-40%
- Moho – aspergillosis and mucormycosis
 - *Aspergillus* spp. and *Rhizopus* spp., *Zygomycetes*
 - Factores de riesgo: neutropenia prolongada, trasplante de órganos sólidos (TOS) y trasplante de células madre hematopoyéticas
 - (TCMH), inmunosupresión crónica, diabetes mellitus
 - Mortalidad del 40-90%

Paradigma actual del manejo clínico

- Herramientas de diagnóstico mejoradas no basadas en cultivos
 - Técnicas moleculares (PCR, T2Candida)
 - Antígenos ((1,3)- β -D-glucan, galactomannan)
- Métodos de prevención más efectivos/profilaxis
 - Catéteres venosos y urinarios
- Comprensión de la resistencia a los antifúngicos
 - Secuenciación del genoma completo
- Nuevos agentes antimicóticos y compuestos en desarrollo novedosos



Agentes antimicóticos

Polienos	Triazoles	Equinocandinas	5-fluorocitosina
Anfotericina B	Fluconazol Itraconazol* Voriconazol* Posaconazol* Isavuconazol*	Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Flucitosina

**triazoles activos contra el moho*

Espectro de actividad

Organismo	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol
<i>Aspergillus</i> spp.	-	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+
No- <i>C. albicans</i>	+/-	+/-	+	+	+
<i>Cryptococcus</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Coccidioides</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Blastomicetos</i>	+	+	+	+	+
<i>Histoplasma</i> spp.	+	+	+/-	+	+/-
<i>Fusarium</i> spp.	-	-	+	+	+/-
<i>Scedosporium</i>	-	+/-	+	+	+/-
<i>Cigomicetos</i>	-	-	-	+	+



Espectro de actividad

Hongos/moho	Anfotericina B	Micafungina	Caspofungina	Anidulafungina
<i>Aspergillus</i> spp.*	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+
No- <i>C. albicans</i>	+	+	+	+
<i>Cryptococcus</i> spp.	+	-	-	-
<i>Coccidioides</i> spp.	+	-	-	-
<i>Blastomicetos</i>	+	-	-	-
<i>Histoplasma</i> spp.	+	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	+/-	-	-	-
<i>Scedosporium</i>	+/-	-	-	-
<i>Cigomicetos</i>	+	-	-	-

*Sólo actividad in vitro



Parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)

	$C_{\text{máximo}}$ (ug/mL)	AUC* (mg x h/L)	Enlace Proteico (%)	Metabolismo	Eliminación	Vida Media (horas)	Índice y objetivo PK/PD**
Anfotericina B desoxicolato	0.5-2	17	>95	Hepático (menor)	Heces	50	Cmax:MIC*** 4-10 or AUC:MIC>100
Anfotericina B liposomal	83	555	>95	Desconocido	Desconocida	100-150	Cmax:MIC>40 or AUC:MIC>100
Fluconazol	6-20	400-800	10	Hepático	Renal	27-34	AUC:MIC 25-50
Itraconazol	0.5-2.3	29.2	>95		Heces	30	AUC:MIC 25-50
Voriconazol	3.0-4.6	20.3	58		Heces	6	AUC:MIC 25-50
Posaconazol	1.5-2.2	8.9	99		Heces	20	AUC:MIC 25-50
Isavuconazol	7.5	120	>99		Heces	80-120	AUC:MIC 25-50

Parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)

	C_{máximo} (ug/mL)	AUC (mg x h/L)	Enlace Proteico (%)	Metabolismo	Eliminación	Vida media (Horas)	Índice y objetivo PK / PD
Caspofungina	8-10	119	97	Hepático	Orina	30	Cmax:MIC >10 or AUC:MIC>20
Micafungina	10-16	158	99	Hepático	Heces	15	Cmax:MIC >10 or AUC:MIC>20
Anidulafungina	6-7	99	84	Degradación química	Heces	26	Cmax:MIC >10 or AUC:MIC>20
Flucitosina	30-40	30-62	4	Hepático	Renal	3-4	Time>MIC 20-40%



Antimicótico	Meta/Razonamiento	Objetivo	
Itraconazol	Confirmar absorción	Profilaxis	Concentración más baja: >0.5-1 mcg/mL
		Tratamiento	Concentración más baja: >0.5-1 mcg/mL
Voriconazol	Alta variabilidad intrasujeto, interacciones farmacológicas, toxicidad	Profilaxis	Concentración más baja: 2-5.5 mcg/mL
		Tratamiento	Concentración más baja: 2-5.5 mcg/mL
Posaconazol	Alta variabilidad intrasujeto	Profilaxis	Concentración más baja: >0.7 mcg/mL
		Tratamiento	Concentración más baja: >1 mcg/mL
Isavuconazol	Minimizar las toxicidades gastrointestinales	Profilaxis	Concentración más baja: 2.5-5 mcg/mL
		Tratamiento	Concentración más baja: 2.5-5 mcg/mL
Flucitosina	Minimizar las toxicidades hematológicas	Profilaxis	n/a
		Tratamiento	Concentración más baja: 20-40 mcg/mL Concentración más alta: <100 mcg/mL

Ashbee HR, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162–1176.

Furfaro E, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2341-2346.

Patterson TF, et al. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.

Stott KE, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(suppl_1):i12-i18.

Anfotericina B

Mecanismo de acción	Se une al ergosterol en la membrana celular de los hongos, interrumpiendo la permeabilidad celular y provocando la muerte rápida de las células
Indicaciones clínicas	Candidiasis, candidemia, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., <i>Blastomicetos</i> , <i>Cigomicetos</i>
Formulaciones	Desoxicolato, liposomal (LAMB*), complejo lipídico
Dosificación	Desoxicolato: 1-1.5 mg/kg Otro: 3-5 mg/kg
Toxicidades	Nefrotoxicidad, reacciones relacionadas con la infusión y anomalías electrolíticas más elevadas con AmB



Joyas clínicas

- La formulación de desoxicolato sólo debe utilizarse para las infecciones del tracto urinario
- Las formulaciones liposomales son nefrotóxicas pero no se eliminan por vía renal
 - La dosis no debe ajustarse en caso de disfunción renal
- Dosis más bajas de LAMB* (1-3 mg/kg) pueden tener la misma eficacia
- Dosis más altas de LAMB (>5 mg/kg) no mejoran los resultados



Fluconazol

Mecanismo de acción	Bloquear la desmetilación del lanosterol, inhibiendo la síntesis del ergosterol
Indicaciones clínicas	Candidiasis, candidemia, <i>Cryptococcus</i>
Formulaciones	Cápsulas, inyección, suspensión
Dosificación	400-800 mg/día (hasta 12 mg/kg/día)
Toxicidades	Dolor de cabeza, alopecia, transaminitis
Interacciones entre fármacos	Inhibidor moderado de 3A4, 2C9, 2C19



Itraconazol

Mecanismo de acción	Bloquear la desmetilación del lanosterol, inhibiendo la síntesis del ergosterol
Indicaciones clínicas	Histoplasmosis, blastomycosis
Formulaciones	Cápsulas, solución
Dosificación	200-400 mg/día
Toxicidades	Náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, transaminitis, erupción cutánea, cefalea, disminución del gasto cardíaco, prolongación del QTc
Interacciones entre fármacos	Fuerte inhibidor de 3A4 Sustrato e inhibidor de la P-glicoproteína (gp)



Voriconazol

Mecanismo de acción	Bloquear la desmetilación del lanosterol, inhibiendo la síntesis del ergosterol
Indicaciones clínicas	Candidiasis, aspergillosis
Formulaciones	Inyección, suspensión, tableta
Dosificación	<ul style="list-style-type: none">• Basado en el peso: 6 mg/kg IV/vía oral cada 12 horas x 2 dosis y luego 4 mg/kg IV/vía oral cada 12 horas• Estándar: 200-300 mg cada 12 horas
Toxicidades	Trastornos visuales, alteración del estado mental, hepatotoxicidad, prolongación del QTc
Interacciones entre fármacos	Inhibidor fuerte de 3A4 Inhibidor moderado de 2C19 y débil de 2C9



Posaconazol

Mecanismo de acción	Bloquear la desmetilación del lanosterol, inhibiendo la síntesis del ergosterol
Indicaciones clínicas	Aspergilosis, mucormicosis
Formulaciones	Inyección, tableta de liberación prolongada, suspensión
Dosificación	<ul style="list-style-type: none">• Suspensión: 200 mg 3-4 veces al día• Tableta/inyección: 300 mg dos veces al día x 2 dosis, luego 300 mg diarios
Toxicidades	Náuseas, vómitos, hepatotoxicidad, prolongación del QTc
Interacciones entre fármacos	Inhibidor fuerte de 3A4



Isavuconazol

Mecanismo de acción	Bloquear la desmetilación del lanosterol, inhibiendo la síntesis del ergosterol
Indicaciones clínicas	Aspergilosis, mucormicosis
Formulaciones	Cápsulas, inyección
Dosificación	200 mg cada 8 horas x 6 dosis y luego 200 mg una vez al día
Toxicidades	hepatotoxicidad, acortamiento del QTc
Interacciones entre fármacos	Inhibidor moderado de 3A4 Sustrato de 3A4



Joyas clínicas

- La absorción de itraconazol depende en gran medida de la formulación, los alimentos y el entorno ácido
- Voriconazol:
 - Demuestra una farmacocinética (PK) no lineal y una importante variabilidad intra e interpaciente
 - Debido en parte a los polimorfismos del CYP2C19
 - Muchas interacciones entre fármacos
- El posaconazol es la primera línea para la profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) en pacientes con ciertas neoplasias hematológicas
 - Las tabletas se pueden administrar independiente de los alimentos o los supresores de la acidez gástrica
- El isavuconazol tiene menos toxicidades e interacciones farmacológicas que otros triazoles contra el moho

Equinocandinas

Mecanismo de acción	Interfiere con la (1, 3)- β -D-glucano sintasa inhibiendo la formulación de la membrana celular
Indicaciones clínicas	Candidiasis
Formulaciones	Inyección
Dosificación	<ul style="list-style-type: none">• Caspofungina: 70 mg x 1, luego 50 mg diarios• Micafungina: 100-150 mg diarios• Anidulafungina: 200 mg x 1, luego 100 mg diarios
Toxicidades	Generalmente bien tolerada



Joyas clínicas

- Poco fiable contra los mohos activos en organismos
- Han demostrado mejores resultados que los azoles para la candidiasis/candidemia en varios ensayos de Fase 3
- La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) la recomienda como terapia inicial para la candidiasis/candidemia

Flucitosina

Mecanismo de acción	Se convierte en 5-fluorouracilo dentro de la célula e interfiere con la formación del ADN
Indicaciones clínicas	<i>Meningitis criptocócica, cistitis por cándida</i>
Formulaciones	Cápsulas
Dosificación	<ul style="list-style-type: none">• 25 mg/kg cada 6 horas<ul style="list-style-type: none">○ Se requiere un ajuste de la dosis renal
Toxicidades	Náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea



Resumen

- Las IFI contribuyen a la morbilidad, mortalidad y costos sanitarios excesivos
- La prevalencia de las infecciones por *Cándida no albicans* sigue aumentando, y son más resistentes a los azoles
- La anfotericina B es el antimicótico de más amplio espectro
 - Formulación liposomal menos tóxica
- Los antimicóticos azólicos tienen cada uno propiedades farmacológicas, indicaciones clínicas y efectos adversos únicos
- El isavuconazol es el más reciente triazol activo con menos toxicidades e interacciones farmacológicas
- Las equinocandinas son seguras y pueden ser más eficaces que los azoles para la candidiasis invasiva

Referencias

1. Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex (Amphotec®) for Injection (package insert). Bedford, OH: Ben Venue Laboratories, Inc.; February 2006.
2. Amphotericin B for Injection (package insert). Big Flats, NY: X-Gen Pharmaceuticals, Inc.; December 2009.
3. Amphotericin B lipid complex (Abelcet®) for injection (package insert). Indianapolis, IN: Exelead, Inc.; November 2018.
4. Amphotericin B liposome (AmBisome®) for injection (package insert). Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; February 2019.
5. Anidulafungin (Eraxis®) for injection (package insert). New York, NY: Pfizer Inc.; October 2018.
6. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):490-526.
7. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162–1176.
8. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clin Infect Dis.* 2006;43(Supplement_1):S28-S39.
9. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45(6):737-79.
10. Caspofungin acetate (caspofungin®) for injection (package insert). GOA, India: Cipla Limited; January 2020.
11. Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring Antifungal Resistance in a Global Collection of Invasive Yeasts and Molds: Application of CLSI Epidemiological Cutoff Values and Whole-Genome Sequencing Analysis for Detection of Azole Resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00906-17.
12. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010;30(8):842-54.
13. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):68-88.
14. Fluconazole tablet (package insert). Dayton, NJ: Aurolife Pharma LLC; November 2017.
15. Flucytosine capsule (package insert). Hyderabad–500 038, India: Aurobindo Pharma Limited; March 2020.
16. Fontana L, Perlin DS, Zhao Y, et al. Isavuconazole Prophylaxis in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2020;70(5):723-730.
17. Furfaro E, Signori A, Di grazia C, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2341-2346.
18. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013;73(9):919-34.
19. Heidari A, Quinlan M, Benjamin DJ, et al. Isavuconazole in the Treatment of Coccidioidal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(3). *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(3):e02232-18.
20. Isavuconazonium sulfate (Cresemba®) (package insert). Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; December 2019.
21. Itraconazole capsules (package insert). Durham, NC: Accord Healthcare, Inc.; December 2017.
22. Itraconazole oral solution (package insert). Bridgewater, NJ: Amneal Pharmaceuticals LLC; April 2019.
23. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):1981-1989.
24. Lee CH, Lin C, Ho CL, Lin JC. Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8):e00355-18.



Referencias

25. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(5):a019653-a.
26. Lewis RE. Antifungal drug monitoring. *Curr Fungal Infect Rep*. 2010;4:158-167.
27. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3221-3230.
28. Micafungin (Mycamine®) for injection (package insert). Lake Zurich, IL: Fresenius Kabi; January 2020.
29. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1558-1565.
30. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):51-83.
31. Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-sequier G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(12):779-92.
32. Oren I, Paul M. Up to date epidemiology, diagnosis, and management of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):1-4.
33. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
34. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
35. Posaconazole (Noxafil®) (package insert). Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.; March 2020.
36. Rauseo AM, Coler-reilly A, Larson L, Spec A. Hope on the Horizon: Novel Fungal Treatments in Development. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(2):ofaa016.
37. Sanguinetti M, Posteraro B, Beigelman-Aubry C, et al. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(Supplement_2):ii27-ii37.
38. Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G, Lass-Flörl C, Fegeler W, et al. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses*. 2012;55(3):e124-37.
39. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2017;60(3):146-154.
40. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i12-i18.
41. Townsend R, Desai A, Azie N, et al. Drug interaction profiles of isavuconazole, voriconazole and posaconazole with immunosuppressants metabolized by CYP450 3A4. Abstract No. P0216 E.CCMID Congress April 25-28, 2015.
42. Voriconazole (Vfend®) (package insert). New York, NY: Pfizer Inc.; March 2020.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor o rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Invivoscribe
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:
www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en :

