

## Editorial técnico

### NUEVOS ANTIFÚNGICOS. NUEVAS EXPECTATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS SISTÉMICAS

*Las infecciones fúngicas sistémicas han aumentado de forma alarmante durante la última década. La epidemiología de las micosis invasoras se ha modificado de forma dramática, convirtiéndose en una complicación nosocomial en expansión que afecta a personas hospitalizadas de alto riesgo. Existen tres causas principales que justifican esta situación (1). Por una parte, el aumento creciente de pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos y a trasplantes, los cuales reciben un gran número de fármacos inmunosupresores. Por otra, la utilización de técnicas más agresivas como la introducción de catéteres intravasculares y la utilización de fármacos que alteran los sistemas defensivos del huésped. La prescripción de antibióticos de amplio espectro es un factor de riesgo añadido, debido a la reducción de la flora bacteriana protectora que lleva consigo el crecimiento de hongos que colonizan al enfermo. Esta situación se produce especialmente en pacientes ingresados durante periodos prolongados en UCI. Además, en los últimos años, el mayor incremento de micosis sistémicas no se ha identificado en las Unidades de Oncología y Trasplantes, sino en pacientes quirúrgicos que requieren más de una intervención, con fallos multiorgánicos y que precisan de ingreso en UCI.*

*En un estudio realizado en EE.UU. durante 3 años (2), en el cual se analizaron las infecciones nosocomiales que cursaban con hemocultivos positivos, se observó que el cuarto microorganismo aislado con mayor frecuencia era *Candida sp* y se relacionó con una mortalidad que alcanzó el 40%. La mortalidad relacionada con aspergilosis invasora es aun más elevada. En una revisión de la literatura que incluyó 1.941 pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasora confirmada o probable, procedentes de ensayos clínicos, estudios de cohorte y caso-control, la mortalidad media se situó en un 58%. Este valor fue muy superior en pacientes con trasplante de médula ósea (86,7%) y en afectación del SNC (88,1%) (3). En los pacientes ingresados en UCI que precisan de ventilación mecánica por la aspergilosis pulmonar, la mortalidad alcanza el 100% de los casos (4).*

*Hasta hace pocos años, en España se disponía, únicamente, de 6 fármacos activos frente a las micosis sistémicas. Concretamente, anfotericina B deoxicolato, anfotericina B liposomal, anfotericina B complejo lipídico, fluconazol, ketoconazol e itraconazol. Recientemente, se ha aprobado la comercialización en nuestro país de dos nuevas moléculas, voriconazol y caspofungina.*

*A pesar de que la anfotericina B deoxicolato o anfotericina B convencional, sigue siendo el estándar de oro para el tratamiento de la mayoría de micosis sistémicas, este antifúngico poliénico se ha relacionado con múltiples efectos adversos, destacando el elevado porcentaje de nefrotoxicidad. Esto llevó consigo el desarrollo de tres formulaciones de anfotericina asociada a lípidos, con el fin de mejorar su perfil de toxicidad. La revisión de la Colaboración Cochrane (5), en la que se valoraron las formulaciones de anfotericina B asociada a lípidos frente a la anfotericina B convencional en pacientes neutropénicos con cáncer, consideró tan sólo a la anfotericina B liposomal como superior a la anfotericina B convencional. Sin embargo, se desaconsejó el uso rutinario de esta formulación lipídica debido a su elevado coste, atribuyéndose a este fármaco una menor incidencia de nefrotoxicidad y, únicamente, una tendencia a una mayor efectividad. No se observaron diferencias en cuanto a mortalidad. Por otra parte, se consideró que la administración de la anfotericina B deoxicolato no se había realizado en condiciones óptimas en los estudios valorados. Finalmente, esta revisión planteaba dudas sobre las ventajas atribuidas a la anfotericina B complejo lipídico y a la anfotericina B dispersión coloidal, esta última no disponible en España, cuando se comparaban frente a la anfotericina B convencional.*

*Con respecto a los antifúngicos azólicos, el uso de ketoconazol ha ido disminuyendo con los años, principalmente por su perfil de toxicidad, la imposibilidad de ser administrado por vía parenteral y la ausencia de actividad frente a especies de *Aspergillus*. La posterior aparición de fluconazol supuso un avance terapéutico relacionado principalmente con la posibilidad de ser administrado tanto por vía oral como parenteral, ya que su espectro de actividad es similar al de ketoconazol y su perfil de toxicidad hepática algo inferior al de este azólico. Otro fármaco incluido en este grupo, itra-*

conazol, presenta un espectro de actividad similar a los anteriores frente a la mayoría de especies de *Candida* pero también es activo frente a *Aspergillus* y otros hongos productores de micosis poco frecuentes en nuestro ámbito, como son las feohifomicosis y cromoblastomicosis. Aunque su nueva formulación con ciclodextrina ha mejorado su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral y su tolerabilidad es mejor que la del resto de azólicos, la experiencia con la preparación intravenosa es limitada y está pendiente de comercialización. El uso indiscriminado de estos azólicos, tanto empírico como profiláctico, ha producido la selección de cepas de *Candida* no albicans, destacando *C. glabrata* con sensibilidad disminuida frente a fluconazol y *C. krusei*, intrínsecamente resistente a fluconazol *in vitro*. Adicionalmente, se ha descrito que *C. albicans* ha desarrollado resistencia a fluconazol en alrededor del 21% de pacientes con candidiasis orofaríngea tratados de forma prolongada con este fármaco (6). Asimismo, la resistencia a itraconazol también se ha observado en los aislamientos de especies de *Candida* que exhibían una disminución en la sensibilidad a fluconazol *in vitro*.

En el escenario de las micosis sistémicas, en el que se ha observado un incremento de su incidencia, con una elevada mortalidad a pesar de la aplicación de los tratamientos disponibles y con la aparición de cepas de hongos resistentes o incrementos progresivos en las CIM relacionado con el uso masivo de los azoles, se ha generado la necesidad de investigar nuevos fármacos capaces de combatir estas infecciones. Por una parte, se han desarrollado nuevos azoles, concretamente triazoles de segunda generación. Voriconazol, un representante de este grupo, ha sido comercializado recientemente. Presenta un amplio espectro de actividad frente a muchas especies de hongos, en comparación con los otros representantes de este grupo disponibles hasta la actualidad, incluyendo *C. glabrata*, *C. krusei*, especies de *Aspergillus* y otros hongos, menos habituales, como *Fusarium* y *Scedosporium*. Posee una excelente biodisponibilidad, puede administrarse por vía oral e intravenosa y su perfil de toxicidad es aceptable (7). Su principal limitación radica en que la administración intravenosa está desaconsejada en enfermos con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min, dado que se produce una acumulación del excipiente con el que se formula el inyectable.

*Un estudio randomizado, no ciego, comparó voriconazol frente a anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de aspergilosis invasora (8). Los pacientes presentaban mayoritariamente trasplantes alogénicos, leucemia aguda u otras enfermedades hematológicas. Una respuesta total o parcial fue considerada como un resultado satisfactorio. Se incluyeron 144 pacientes en el grupo de voriconazol frente a 133 en el de anfotericina B, todos ellos con aspergilosis probable o confirmada. A los 3 meses el resultado satisfactorio se situó en el 52,8% en el grupo tratado con voriconazol (20,8% curación, 31,9% mejoría) frente al 31,6% del grupo tratado con anfotericina B deoxicolato (16,5 y 15% respectivamente). La supervivencia fue del 70,8% en el grupo del voriconazol frente a 57,9% en el de anfotericina. Se observaron menos efectos adversos en el grupo del voriconazol, con resultados estadísticamente significativos.*

*Otro estudio que incluyó 837 pacientes neutropénicos con fiebre persistente (9), comparó voriconazol frente a anfotericina B liposomal. No hubo diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que no desarrollaron una infección fúngica (30,6 vs 26,0%). Se observó una reducción de la estancia hospitalaria de 1 día en el grupo tratado con voriconazol ( $p = 0,17$ ) y de dos días en los pacientes considerados de alto riesgo ( $p = 0,03$ ).*

*En un estudio abierto, no comparativo (10), se valoraron 116 pacientes inmunodeprimidos (67% hematológicos) tratados con voriconazol. Se observó un 41% de infecciones fúngicas confirmadas frente a un 59% de probables. La respuesta fue completa en un 16% de los pacientes y parcial en un 34%.*

*Paralelamente a la comercialización de voriconazol, se ha producido la de caspofungina, una equinocandina semisintética con un mecanismo de acción distinto al del resto de antifúngicos, consistente en la inhibición de la síntesis del  $\beta$ -(1,3)-D-glucano, interfiriendo así con la síntesis de la pared celular de los hongos. Ha mostrado actividad in vitro frente a un número elevado de especies de hongos y levaduras, incluyendo especies de Candida y Aspergillus (11). Una de las ventajas de este antifúngico radica en la posibilidad de administrarse a enfermos con insu-*

*ficiencia renal y su principal limitación es la ausencia de disponibilidad de una preparación para administración por vía oral.*

*Un estudio abierto, no comparativo (12), evaluó la eficacia de caspofungina en 69 pacientes, principalmente hematológicos, con aspergilosis invasora refractaria al tratamiento con anfotericina B convencional. La respuesta fue favorable en un 50% de los pacientes, observándose un 13,8% de efectos adversos.*

*En otro estudio se comparó caspofungina frente a anfotericina B convencional en el tratamiento de 239 pacientes con candidiasis invasora (13). El análisis de intención de tratar que incluyó a 224 pacientes, mostró una eficacia similar para caspofungina y anfotericina B convencional, con un éxito terapéutico del 73,4 y 61,7% respectivamente. Un análisis del subgrupo de pacientes tratados durante más de 5 días, mostró una eficacia superior para caspofungina. Los efectos adversos fueron significativamente superiores en el grupo tratado con anfotericina B convencional.*

*Estos estudios han supuesto el inicio de una revolución en el planteamiento del abordaje de las micosis sistémicas, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como del tratamiento farmacológico con dosis superiores a las utilizadas rutinariamente y con los nuevos antifúngicos en monoterapia o en asociación.*

*En primer lugar se ha contemplado la obtención de un diagnóstico de sospecha precoz como un factor que podría modificar la evolución de estos pacientes. En este sentido, en los últimos años se han celebrado diversas reuniones de consenso para definir los criterios de sospecha de las candidiasis y de las infecciones sistémicas por otras especies de hongos. Si se consigue un diagnóstico precoz de estas infecciones, la aplicación inmediata del tratamiento favorecerá, posiblemente, la evolución de estos pacientes (14-16). En segundo lugar, se está estudiando si la administración de anfotericina B liposomal en dosis superiores a las utilizadas rutinariamente, concretamente 10 mg/kg/día, se relaciona con un mayor éxito terapéutico. Esta idea parte de los resultados observados en un estudio (17) en el que 44 pacientes fueron sometidos a tratamiento con distintas dosis de anfotericina B*

*liposomal. La dosis máxima estudiada fue de 15 mg/kg/día. La cinética fue no lineal y dosis superiores a 10 mg/kg no se correlacionaron con una mayor Cmax ni AUC. Todas las dosis fueron bien toleradas, lo cual corrobora el buen perfil de toxicidad observado en el resto de estudios realizados con este fármaco.*

*En tercer lugar, se ha planteado la administración de asociaciones de antifúngicos que han demostrado sinergia en estudios in vitro. Hace casi 20 años desde que se describió la acción sinérgica secuencial entre 5-flucitosina y anfotericina B (18). Existen múltiples estudios en los que se ha observado sinergia o antagonismo cuando se han asociado dos antifúngicos (19). Se ha demostrado la existencia de sinergia entre voriconazol y terbinafina frente a aislamientos de Candida albicans obtenidos de pacientes con infección por VIH con candidiasis orofaríngea en el 100% de las cepas estudiadas (20) y frente a zigomicetos. La combinación de caspofungina asociada a anfotericina B convencional se mostró sinérgica o aditiva frente a la mitad de los aislamientos de Aspergillus y Fusarium que se utilizaron en un estudio in vitro (21). En un estudio presentado en noviembre pasado en el Congreso de la Sociedad Francesa de Micología Médica (22), la respuesta más favorable se relacionó con la asociación de caspofungina y anfotericina B convencional (4/4 pacientes en candidiasis invasora y 2/3 pacientes en aspergilosis invasora). También se ha descrito sinergia con la asociación de caspofungina y voriconazol frente a cepas de Aspergillus spp (23).*

*A pesar de los resultados observados en alguno de los estudios descritos anteriormente, es difícil establecer un claro posicionamiento en cuanto a las recomendaciones para el tratamiento de las micosis sistémicas. Una de las limitaciones principales radica en las características de los enfermos incluidos en los estudios con los nuevos antifúngicos, ya que la mayoría eran neutropénicos con fiebre persistente o hematológicos. Por otra parte, faltan estudios comparativos entre estas nuevas moléculas. Se ha observado que la toxicidad relacionada con la anfotericina B convencional disminuye significativamente cuando se administra en perfusión de 24 horas y, asimismo, cuando se hiperhidrata previamente al enfermo con suero fisiológico. Este hallazgo debería confirmarse con otros estudios y aplicar esta práctica cuando se compara anfotericina B convencional con el resto de antifúngicos.*

*En base a la experiencia disponible podría plantearse voriconazol como fármaco de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematólogicos, ya que se ha mostrado superior a la anfotericina B convencional. En segundo lugar, en aquellos pacientes que presenten aclaramientos de creatinina inferiores a 50 ml/min, caspofungina podría considerarse como la alternativa de elección. En el resto de pacientes no se dispone de evidencia suficiente para dictar una clara recomendación. Incluso, aunque la potencia de la evidencia es limitada por el bajo número de casos estudiados, posiblemente nos hallemos, en un futuro próximo, ante la necesidad de olvidar la monoterapia en tratamientos de aspergilosis invasora, dada su elevada mortalidad relacionada y tengamos que utilizar asociaciones antifúngicas. La elaboración de estudios más extensos y bien diseñados corroborará o rechazará estos planteamientos.*

*El tratamiento con las nuevas moléculas durante un mes, en monoterapia o en asociación, supone un incremento económico que excede, aproximadamente, entre 200 y 600 veces el producido por un tratamiento con anfotericina B convencional.*

*Finalmente, no hay que olvidar que, de confirmarse tanto las ventajas potenciales de los nuevos antifúngicos, como las derivadas de su combinación, así como la obtención de un diagnóstico de sospecha precoz que implique un inicio más temprano del tratamiento, tendrá una repercusión muy importante sobre los costes de Farmacia. Esta situación puede adquirir grandes dimensiones, con consecuencias impredecibles. ¿Podrá el Sistema Sanitario Español soportar la carga económica procedente de la comercialización de los nuevos antifúngicos, sin olvidar la derivada de otras moléculas pendientes de aprobación para otras indicaciones y con costes incluso superiores?*

S. Grau Cerrato, <sup>1</sup>F. Álvarez-Lerma, J. Mateu de Antonio

Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva.  
IMAS. Hospital del Mar. Barcelona

## Bibliografía

1. Sobel JD. Practice Guidelines for the Treatment of Fungal Infections. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 652.
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year análisis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
3. Lin SJ, Schranz J, Teutsh SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-6.
4. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, González, Evrard PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care* 2001; 27: 59-67.
5. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
6. Perea S, Patterson TF. Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1073-80.
7. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1032-43.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive Aspergillosis. *New Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
9. Walsh TJ, Pappas P, Winston D, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
10. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71.
11. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-31.
12. Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: An Echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002; 24: 351-77.
13. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smetana J, Lupinacci R, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
14. Edwards JE. International Conference for the Development of a Consensus on the management and prevention of severe candidal infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.
15. Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Infecciones por *Candida* spp en pacientes críticos. *Medicina Intensiva* 1999; 23: 3-7.
16. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an International Consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
17. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (Ambisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3487-96.
18. Beggs WH. Mechanisms of synergistic interactions between amphotericin B and flucytosine. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 402.
19. Grau S, del Villar A. Ventajas e inconvenientes del uso de fármacos antifúngicos. En: Alvarez Lerma F, ed. *Infecciones fúngicas en pacientes críticos*. Madrid: Ergón 2002. p. 85-109.
20. Weig M, Müller F-M C. Synergism of voriconazole and terbinafine against *Candida albicans* isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 966-8.
21. Arikian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 245-7.
22. Nivoix Y, Zamfir A, Lutun P, Kara F, Remy V, Lioure B, et al. Caspofungine plus amphotericin B ou azole dans le traitement de deuxième ligne d'infections fongiques invasives. *Revue de 11 cas*. Dans: *Congrès de la Société Française de Mycologie Médicale*. Institut Pasteur. Paris 2002 (abstract).
23. Perea S, González G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3039-41.