

Opinión

Bases y nuevas perspectivas del uso racional de los antifúngicos

J. Gómez, N. Ortega y J.A. Herrero

Servicio de Medicina Interna e Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca,
Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Murcia

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se están produciendo una serie de cambios en las infecciones fúngicas graves, asociado al mayor número de pacientes inmunodeprimidos, trasplantes, maniobras de instrumentación como catéteres centrales y alimentación parenteral, cirugía previa y uso de varios ciclos de antibióticos de amplio espectro (1). Así, se ha constatado un mayor número de fungemias y un predominio de *Candida no albicans* con aumento de resistencia al fluconazol y mortalidad asociada elevada, alrededor del 50% (2). Igualmente, el mayor número de trasplantes de medula ósea ha favorecido el incremento de las infecciones por otros hongos, entre ellos especies de los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Scedosporium* (3, 4).

Hasta la actualidad, para tratar estas infecciones el antifúngico de referencia ha sido la amfotericina B desoxicolato, cuya principal limitación reside en su elevada nefrotoxicidad (30%), que se asocia con una mayor mortalidad (5, 6). Últimamente han surgido nuevos agentes antifúngicos que aportan una mayor seguridad en el tratamiento, con buena correlación coste-eficacia, pero que requieren una mejor evaluación para su uso racional basado en protocolos consensuados.

El uso racional de los antifúngicos debe asentar en el conocimiento adecuado de sus bases clínicas, microbiológicas, farmacológicas y terapéuticas.

BASES CLÍNICAS

Lo fundamental es el conocimiento del paciente como factor activo de la infección, así como la epidemiología del área, estratificando a los pacientes en grupos de acuerdo con los factores de riesgo. Así, los factores de riesgo de candidemia más significativos son la neutropenia, la mucositis, la presencia de catéter central y nutrición parenteral, la cirugía previa, el uso previo de dos o más ciclos de antibióticos de amplio espectro, los corticosteroides, las transfusiones y el traslado del paciente a otro centro hospitalario (4, 7).

Candida glabrata aparece sobre enfermedades de base muy variadas, pero que presentan con mayor frecuencia antecedentes de cirugía y uso de nutrición parenteral (8). *Candida krusei* es causa del 5% de las fungemias y es más frecuente en leucemias con uso previo de fluconazol y fluoroquinolonas, y tiene una mayor mortalidad (49%) que *Candida albicans* (29%) (9, 10).

En relación con *Aspergillus*, la neutropenia (<500 PMN/mm³) durante más de diez días, junto con el uso previo de altas dosis de corticosteroides, representan los factores de mayor riesgo, que puede incrementarse en aquellos pacientes que reciben fluconazol como profilaxis (11, 12). En este grupo, la realización de TC de alta resolución y la determinación seriada de antígenos de galactomanano es de gran

valor para su rápido diagnóstico dada la alta tasa de mortalidad, que oscila, según el tipo de paciente y la localización de la infección, entre el 20% y el 80% (13-15).

Otro de los elementos clínicos de gran importancia en la elección del antifúngico es la gravedad clínica inicial, que estará relacionada con la enfermedad de base del paciente. Por eso, hay que distinguir entre situación clínica inicial mala-crítica con inestabilidad hemodinámica de las que no la presentan, puesto que ello influirá en las decisiones terapéuticas a tomar. Así, en las situaciones graves se requieren agentes fungicidas y en las menos graves fungistáticos, si bien estos últimos, según el tipo de hongo, se pueden comportar como fungicidas, como sucede con voriconazol en *Aspergillus*.

Finalmente hay que señalar que la sospecha de infección fúngica debe residir en la presencia de fiebre $>38,3$ °C que no responda a tratamiento con antibióticos de amplio espectro y la existencia de dos o más factores de riesgo según el tipo de paciente. En estos casos sería importante iniciar el tratamiento empírico inicial según el grupo de riesgo (7).

BASES MICROBIOLÓGICAS

A pesar de las dificultades técnicas para definir la actividad de los antifúngicos, la importancia de su conocimiento radica en que se ha demostrado una correlación directa entre las cepas sensibles al antifúngico empleado y su mejor respuesta y evolución favorable (90%), a diferencia de las cepas resistentes (60%) (16, 17).

Se ha observado que CMI elevadas de amfotericina B frente a *C. albicans* se asociaban con más fallo terapéutico que las que presentaban CMI menores (18). En líneas generales se puede decir que *C. albicans* presenta una sensibilidad bastante uniforme a todos los azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol), amfotericina B y caspofungina. Sin embargo, el grupo de *Candida* no *albicans*, como *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*, muestra resistencias de diverso grado frente a fluconazol y CMI mayores para amfotericina B, especialmente *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*. El voriconazol y la caspofungina tienen buena actividad frente a dichos hongos.

Aspergillus muestra una sensibilidad uniforme a la amfotericina B, siendo infrecuente el desarrollo de resistencias durante el tratamiento (19).

Scedosporium y *Fusarium*, hongos patógenos frecuentes en pacientes receptores de órganos, son resistentes a la amfotericina B, pero tienen buena sensibilidad al voriconazol (20). Por el contrario, *Mucor* y *Rhizopus* resistentes a los nuevos antifúngicos son sensibles a la amfotericina B.

BASES FARMACOLÓGICAS

Existen tres grandes grupos de antifúngicos: los azoles, los poliénicos y las equinocandinas. Los azoles son fungistáticos, inhibiendo la síntesis de ergosterol, lo que impide la formación de la pared del hongo. Los poliénicos y las equinocandinas son fungicidas, los primeros por medio de una alteración de la permeabilidad de la membrana del hongo y los segundos bloqueando la síntesis del glucano, que impide la formación de la pared del hongo (21, 22).

Ante los importantes problemas de toxicidad de la amfotericina B desoxicolato han surgido nuevas formulaciones cuyo objetivo es lograr una mayor eficacia y mayor seguridad del tratamiento, al permitir dosis más elevadas por su menor toxicidad. Como la amfotericina B desoxilato, estas nuevas moléculas tienen alta afinidad por los puentes de ergosterol de la membrana del hongo, así como por el transporte lipídico a través de la célula. Por esta razón, la incorporación de la amfotericina B a liposomas o estructuras lipídicas puede mejorar el índice terapéutico y disminuir su toxicidad. *Abelcet*[®] es un complejo lipídico y *Ambisome*[®] una formulación liposomal que presentan una eficacia semejante, pero *Ambisome*[®] tiene una menor nefrotoxicidad y tendencia a menor mortalidad (23-25).

De los azoles triazólicos sistémicos, el fluconazol fue el primero en aportar un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de las infecciones graves por *C. albicans*. Tiene una buena absorción oral, con elevada biodisponibilidad, vida media de 24 horas y buenas concentraciones plasmáticas e hísticas, con pocos efectos indeseables (26). Otro derivado, el itraconazol, es lipofílico e insoluble a pH neutro, requiriendo para su absorción la presencia de comida y un pH gástrico ácido. Por ello, sus concentraciones plasmáticas son poco predecibles, explicándose de esta forma los fallos terapéuticos. Por otra parte, su elevada unión a las proteínas plasmáticas (>99%) se asocia a bajas concentraciones hísticas. Se elimina predominantemente por el hígado, excretando metabolitos que tienen propiedades antifúngicas. Los problemas de la absorción oral de los comprimidos se ha corregido con la formulación oral con pH ácido, que permite obtener buenas concentraciones plasmáticas. Tiene una vida media larga por su alta conjugación con las proteínas plasmáticas, y a diferencia del fluconazol muestra buena actividad frente a *Aspergillus* (27).

El voriconazol es un derivado tricíclico, último en aparecer para aplicación clínica, que muestra como características fundamentales la posibilidad de tratamiento secuencial, de vía intravenosa a oral, dada su elevada biodisponibilidad oral (96%), así como el tener un gran espectro. Aunque por su mecanismo de acción es fungistático, frente a determinados hongos, como *Aspergillus*, se comporta

como fungicida, dadas las concentraciones hísticas que alcanza. Se metaboliza principalmente en el hígado, con una vida media entre 6 y 24 horas, que es dependiente de la dosis. Su administración con alimentos reduce su absorción, por lo que se recomienda darlo una hora antes o dos horas después de la comida (20). Su limitación puede provenir de sus efectos indeseables, como alteraciones de la visión en un 30% de los casos, muchas veces transitorias y que desaparecen durante los primeros días, aunque en ocasiones persisten durante todo el periodo de administración. También se producen alteraciones gastrointestinales y elevación de las transaminasas, como con otros agentes. Los fármacos que usan las isoenzimas del citocromo P-450, 2C9, 2C19, 3A4, como la rifampicina, la carbemacepina y los barbitúricos de acción prolongada, pueden acelerar su metabolismo y disminuir las concentraciones de voriconazol, por lo cual está contraindicado su uso concomitante. También debe evitarse su uso simultáneo con sirolimús, quini-dina, alcaloides de ergotamina y pimozida. En pacientes con insuficiencia renal debe administrarse por vía oral, ya que por vía intravenosa el agente solubilizante (sulfobutil-eter-B-ciclodextrina), no el voriconazol, puede acumularse.

La caspofungina es el primer representante de las equinocandinas que llega a la clínica. Es un lipopéptido obtenido del hongo *Glarea lozoyensis* que inhibe de forma irreversible la glucano sintetasa, diana no compartida por las células de los mamíferos, y por lo tanto presenta mínima toxicidad. Tiene una buena actividad *in vitro* frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Alternaria* y *Scedosporium apiospermum*, pero no frente a *Mucor*, *Fusarium*, *Rhizopus* ni *S. prolificans*. Su administración intravenosa proporciona concentraciones plasmáticas e hísticas elevadas, con baja eliminación renal que posibilita no reducir las dosis en caso de insuficiencia renal, aunque sí hay que reducirla si existe insuficiencia hepática grave. Tiene una cinética lineal y su acumulación es dependiente de la dosis, con una vida media entre 9 y 11 horas. Tiene una buena tolerabilidad, excepto algún caso de flebitis, náuseas y vómitos. La caspofungina no induce ni inhibe ninguna isoenzima del citocromo P-450, su farmacocinética no se altera por la administración conjunta con amfotericina B, itraconazol, micofenolato ni tacrolimús, aunque reduce un 20% el área bajo la curva de este último fármaco, y requiere dosis de 70 mg/d cuando se administra junto con efavirenz, nevirapina, fenitoína, rifampicina y dexametasona (28, 29).

BASES TERAPÉUTICAS

La elección del tratamiento empírico inicial con antifúngicos sistémicos se apoya fundamentalmente en tres aspectos:

1) tipo de pacientes: neutropénicos y no neutropénicos; 2) tipo de infección y gravedad clínica inicial; y 3) antecedentes clínicos.

La mayor o menor tasa curación se asocia con diversos factores, siendo el que más influye la precocidad del tratamiento antifúngico adecuado (30). De acuerdo con nuestra experiencia, estudios de la literatura (31-37) y las guías de tratamiento de estos pacientes (38-45), consideramos como protocolos de tratamiento empírico inicial más idóneos, según el tipo de paciente, la infección, la gravedad clínica y los antecedentes, los siguientes:

A) Pacientes inmunodeprimidos, neutropénicos o no neutropénicos, con clínica febril refractaria al tratamiento, situación clínica grave o inestabilidad hemodinámica y factores de riesgo de fungemia:

- Amfotericina B liposomal, 3 mg/kg/d por vía intravenosa.
- Amfotericina B complejo lipídico, 5 mg/kg/d por vía intravenosa.
- Caspofungina, 70 mg el primer día y después 50 mg/d por vía intravenosa.

En caso de creatinina >1,8 mg/l usar preferentemente caspofungina o amfotericina B liposomal.

B) Pacientes inmunodeprimidos no neutropénicos con clínica febril refractaria sin gravedad clínica inicial o ausencia de inestabilidad hemodinámica:

- Fluconazol, 200-400 mg/12 h por vía intravenosa.

C) Pacientes inmunodeprimidos neutropénicos sin afectación clínica grave, sin inestabilidad hemodinámica y con o sin uso previo de fluconazol:

- Amfotericina B liposomal, 3 mg/kg/d por vía intravenosa.
- Voriconazol en terapia secuencial, 300 mg/12 h por vía intravenosa el primer día y después 200 mg/12 h por vía oral.

D) Pacientes con factores de riesgo y sospecha de aspergilosis:

1) No neutropénicos y neutropénicos no críticos:

- Voriconazol en terapia secuencial, 6 mg/kg/d por vía intravenosa el primer día y después 3 mg/kg/12 h por vía oral.
- Amfotericina B liposomal, 5 mg/kg/d por vía intravenosa.

2) Neutropénicos críticos con grave afectación y pronóstico adecuado de su enfermedad de base:

- Amfotericina B liposomal, 10 mg/kg/d por vía intravenosa.
- Combinaciones de caspofungina + *Ambisome*® o voriconazol.

E) Pacientes receptores de órganos (médula ósea u órganos sólidos) con sospecha de infección fúngica grave y uso previo de profilaxis antifúngica:

- Amfotericina B liposomal, 5 mg/kg/d por vía intravenosa.
- Caspofungina, 70 mg/d el primer día y después 50 mg/d por vía intravenosa.
- En caso de infiltrados pulmonares: voriconazol.
- Si infección de partes blandas: voriconazol.

En todos los casos, tras el tratamiento con una duración inicial mínima entre 5 y 7 días y máxima de 15, hay que valorar la respuesta clínica del paciente y si es positiva, según el tipo de infección y el hongo aislado, considerar el uso de tratamiento secuencial pasando a la vía oral, con una duración del tratamiento variable según el tipo de paciente, la infección y la respuesta inicial.

El aumento y la gravedad de estas infecciones requiere una actuación clínica y terapéutica precoz y adecuada, necesiéndose profundizar en su estudio para encontrar nuevos caminos y estrategias que posibiliten, mediante su mejor conocimiento, el uso racional de los antifúngicos y la disminución de la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verduyn-Lunel, F.M., Meis, J.F., Voss, A. *Nosocomial fungal infections: Candidemia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 213-220.
2. Bodey, G. *New fungal pathogens*. En: Remington, J.S., Swartz, N.M. (Eds.). *Current Clinical Topics in Infectious diseases*. Blackwell Science Inc., Massachusetts 1997; 17: 205-235.
3. Sanz, M.A., Salavert, M., Jarque, I. *Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes oncohematológicos*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 1: 4-12.
4. Gómez, J., Baños, V., Simarro, E. y cols. *Fungemias noscomiales en un hospital general: Epidemiología y factores pronóstico*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 304-307.
5. Bates, D.W., Su, L., Yu, T.D. y cols. *Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-693.
6. Granier, F. *Invasive fungal infections: Epidemiology and new therapies*. *Press Med* 2000; 29: 2051-2056.
7. Macphail, G.L., Taylor, G.D., Buchanan-Chell, M., Ross, C., Wilson, S., Kureishi, A. *Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: A five-year review at three Canadian hospitals*. *Mycosis* 2002; 45: 141-145.
8. Gumbo, T., Isada, C.M., Hall, C., Karafa, M.T., Gordon, S.M. *Candida glabrata fungemia: Clinical features of 139 patients*. *Medicine* 1999; 78: 220-227.
9. Abbas, B., Bodey, G.P., Hanna, H.A. y cols. *Candida krusei fungemia: An escalating serious infection in immunocompromised patients*. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2659-2664.
10. Kovacicova, G., Spanik, S., Kunova, A. y cols. *Prospective study of fungaemia in a single cancer institution over a 10-y period: Aetiology, risk factors, consumption of antifungals and outcome in 140 patients*. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 367-374.
11. Denning, D.W. *Diagnosis and management of invasive aspergillosis*. En: Remington, J.S., Swartz, N.M. (Eds.). *Current Clinical Topics in Infectious diseases*. Blackwell Science Inc., Massachusetts 1996; 16: 277-299.
12. Kontoyiannis, D.P. *Why prior fluconazole use is associated with an increased risk of invasive mold infections in immunosuppressed host: An alternative hypothesis*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1281-1283.
13. Patterson, T.F., Kirkpatrick, W.R., White, M. y cols. *Invasive aspergillosis: Disease spectrum, treatment practices, and outcome*. *Aspergillus Study Group*. *Medicine* 2000; 79: 250-260.
14. Bow, E.J. *Invasive aspergillosis in cancer patients*. *Oncology* 2001; 15: 1035-1039.
15. Boutboul, F., Alberti, C., Leblanc, T. y cols. *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Increasing antigenemia is associated with progressive disease*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 939-943.
16. Gobernado, M., Viudes, A., Pemán, J., López-Ribot, J.L., Cantón, E. *Actividad in vitro-in vivo de los antifúngicos ¿Existe correlación?* *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 1: 32-37.
17. Rex, J.H., Pfaller, M.A. *Has antifungal susceptibility testing come of age?* *Clin Infect Dis* 2002; 15: 982-989.
18. Clancy, C.J., Nguyen, M.H. *Correlation between in vitro susceptibility determined by E-test and response to therapy with amphotericin B: Results from multicenter prospective study of candidemia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1289-1290.
19. Moosa, M.Y., Alangaden, G.J., Manavalathu, E., Chandrasekar, P.H. *Resistance to amphotericin B does not emerge during treatment for invasive aspergillosis*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 209-213.
20. *Voriconazol*. *The Medical Letter* 2002; XXIV: 73-75.
21. Rubio, M.C. *Antifúngicos*. En: García Sánchez, J.E., López, R., Prieto, J. (Eds.). *Antimicrobianos en Medicina*. Prous Science, Barcelona 1999; 467-476.
22. *Caspofungina*. *The Medical Letter* 2001; XXIII: 70-71.
23. Olek, E., Sugar, A.M. *Amphotericin B*. En: Yu, V.L., Merigan, T.C. Jr., Barriere, S.L. (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines*. Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 1139-1151.
24. Dix, S.P., Andriole, V.T. *Lipid formulations of amphotericin B*. En: Remington, J.S., Swartz, N.M. (Eds.). *Current Clinical Topics in Infectious diseases*. Blackwell Science Inc., Massachusetts 2000; 20: 1-23.
25. Macaulay, S.S., Martin, J.E., Zarnke, K.B. *Amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections: Meta-analysis of conventional versus lipid formulations*. 42nd ICAAC, San Diego, CA 2002; Abst M-888.
26. Sugar, A.M. *Fluconazole and itraconazole: Current status and prospect for antifungal therapy*. En: Remington, J.S., Swartz, N.M. (Eds.). *Current Clinical Topics in Infectious diseases*. Blackwell Science Inc., Massachusetts 1993; 13: 74-98.
27. Groll, A.H., Walsh, T.J. *Azoles: Triazoles*. En: Yu, V.L., Merigan, T.C. Jr., Barriere, S.L. (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines*. Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 1158-1170.

28. Gobernado, M. *Actividad antifúngica in vitro de caspofungina*. *Drugs of Today* 2002; 38 (Supl. 3): 1-13.
29. Bouza, E., Muñoz, P. *Papel de la caspofungina en la infección fúngica*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 1: 38-42.
30. Patterson, T.F. *Early use of antifungal therapy in high-risk patients*. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 561-563.
31. Wong-Beringer, A., Hindler, J., Brankovic, L., Muehlbauer, L., Steele-Moore, L. *Clinical applicability of antifungal susceptibility testing on non-Candida albicans species in hospitalised patients*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 25-31.
32. Kontoyiannis, D.P., Bodey, G.P., Mantzoros, C.S. *Fluconazol versus amphotericin-B for the management of candidaemia in adults: A meta-analysis*. *Mycoses* 2001; 44: 125-135.
33. Marr, K.A. *The changing spectrum of candidemia in oncology patients: Therapeutic implications*. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 615-620.
34. Denning, D.W., Ribaud, P., Milpied, N. y cols. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-571.
35. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. *Voriconazole versus amphotericin-B for primary therapy of invasive aspergillosis*. *New Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
36. Mensa, J., Martínez, J.A., Puig de la Bellacasa, J. *Experiencia clínica con caspofungina*. *Drugs of Today* 2002; 38 (Supl. 3): 25-33.
37. Patterson, T.F. *New agents for treatment of invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 367-369.
38. Rex, J.H., Walsh, T.J., Sobel, J.D. y cols. *Practice guidelines for the treatment of candidiasis*. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
39. Edwards, J.E. Jr. *Management of several candidal infections: Integration and review of current guidelines for treatment and prevention*. En: Remington, J.S., Swartz, N.M. (Eds.). *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Blackwell Science Inc., Massachusetts 2001; 21: 135-147.
40. Stevens, D.A., Kan, V.L., Judson, M.A. *Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus*. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
41. Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P. *Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
42. Aguado, J.M., García Rodríguez, J.A., Gobernado, M. y cols. *Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico*. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 387-401.
43. Mensa, J., Gatell, J.M., Jiménez de Anta, M.T., Prats, G., Domínguez-Gil Hurlé, A. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*, 13ª ed. Masson Salvat Medicina, Barcelona 2003.
44. Gavaldá, J., Ruiz, I. *Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva*. *Infección fúngica invasiva por Candida spp*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 498-508.
45. Gavaldá, J., Ruiz, I. *Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva*. *Infección fúngica invasiva por Aspergillus spp*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 571-578.