



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada

Antifúngicos para uso sistémico

Isabel Ruiz-Camps^a y Manuel Cuenca-Estrella^{b,*}

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de abril de 2009

Aceptado el 27 de abril de 2009

On-line el 31 de mayo de 2009

Palabras clave:

Anfotericina B

Echinocandinas

Azoles

RESUMEN

El tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas ha cambiado en los últimos años por la aparición de nuevos antifúngicos. La existencia de diferentes alternativas terapéuticas permite asegurar que no todas las infecciones fúngicas deben tratarse de la misma forma, por lo que la identificación de las especies y los estudios de sensibilidad a los antifúngicos tienen un valor añadido. La aparición de cepas resistentes a los antifúngicos ha hecho que las recomendaciones terapéuticas puedan variar de una zona geográfica a otra. Por ello, el conocimiento de las propiedades, del mecanismo de acción y del perfil de sensibilidad de los diferentes antifúngicos es imprescindible en la práctica clínica diaria.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antifungals for systemic use

ABSTRACT

The treatment of systemic fungal infections has undergone changes in the last years as several new antifungal agents have come on the market. Because of the existence of these therapeutic alternatives, it is clear that not all fungal infections should be treated in the same manner; thus, the identification of fungal species and susceptibility testing are increasingly important. The emergence of strains resistant to antifungal agents has led to variations in the treatment guidelines between different geographical areas. Therefore, knowledge of the properties, mechanisms of action, and activity profile of antifungal agents is essential for daily clinical practice.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de las micosis sistémicas es uno de los principales problemas en el campo de la micología médica. Estas infecciones suelen afectar a enfermos con factores predisponentes, por lo que suelen tener mal pronóstico si no se corrigen las causas que las favorecieron. Son enfermedades difíciles de detectar, por lo que el retraso diagnóstico es otra razón de su elevada mortalidad. Asimismo, los antifúngicos presentan con frecuencia efectos secundarios y colaterales, por lo que su margen terapéutico es estrecho, limitando su utilización.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas que han ayudado a disminuir la mortalidad de las infecciones fúngicas. Los nuevos antifúngicos se encuentran entre estos avances. La aparición de estas nuevas moléculas con interacciones, efectos tóxicos y perfil de actividad diferentes ha modificado el mundo de la infección fúngica. Cada antifúngico muestra unas características farmacológicas y micro-

biológicas distintas, que deben tomarse en consideración a la hora de tratar a enfermos con micosis sistémicas. Es decir, que no todas las micosis deben tratarse de la misma forma y que la identificación de las cepas y los estudios de sensibilidad son fundamentales para la práctica clínica.

En este texto se hace una revisión de los antifúngicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas. En la tabla 1 se recogen los antifúngicos que se analizarán en este capítulo.

Polienos

Los polienos son moléculas macrólidas con cadenas insaturadas que, probablemente, tienen el mayor espectro de actividad antifúngica de todos los fármacos disponibles. Existen varios cientos de compuestos de esta clase, cuyas características son: una escasa biodisponibilidad digestiva, lo que conlleva que no existan presentaciones orales de estos fármacos; una baja solubilidad en agua que crea problemas para obtener formulaciones intravenosas, y su toxicidad, lo que obligó a detener el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcuenca-estrella@isciii.es (M. Cuenca-Estrella).

Tabla 1

Antifúngicos para uso sistémico disponibles en la actualidad. La tabla incluye también los nuevos antifúngicos, aún no comercializados, pero que son mencionados en este texto

Antifúngicos para uso sistémico	
Polenios	Anfotericina B deoxicícolato Anfotericina B liposomal Anfotericina B en complejo lipídico Anfotericina B en dispersión coloidal Nistatina liposomal
Pirimidinas	Fluorocitosina
Imidazoles	Miconazol ^a
Triazoles	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Caspofungina Anidulafungina Micafungina Isavuconazol Aminocandinas Sordarinas Efungumab (Mycograb)
Candinas	
Nuevos antifúngicos ^b	

^a Miconazol no se encuentra disponible en muchos países de Occidente.

^b Se recogen sólo los mencionados en el texto.

desarrollo farmacológico de casi todas estas moléculas, a excepción de anfotericina B y de nistatina^{1–4}.

Anfotericina B es un producto natural sensible a la luz ultravioleta, sintetizado por un microorganismo actinomicetal llamado *Streptomyces nodosus*. Fue descubierta durante unos trabajos de prospección antibiótica llevados a cabo en el valle del Río Orinoco, en Venezuela. En 1957 se licenció como fármaco de uso clínico a pesar de su toxicidad y escasa solubilidad, y se convirtió, en aquellos años, en el primer y casi único tratamiento eficaz de las infecciones fúngicas sistémicas. Nistatina, en su formulación convencional, produce unos efectos tóxicos tan graves que no puede emplearse en infusión parenteral y sólo se emplea en forma de ungüentos o soluciones en infecciones superficiales.

En las llamadas presentaciones convencionales de anfotericina B, el principio activo se mezcla con deoxicícolato acuoso, que consigue que la solución sea más estable y homogénea. Sin embargo, la toxicidad de estas formulaciones intravenosas siempre ha sido una limitación insuperable, por lo que se buscaron formulaciones alternativas que reduzcan la toxicidad y permitan aumentar la dosis del antifúngico. Esto se consiguió con las formulaciones lipídicas de los polienos. Hasta la fecha han aparecido 3 presentaciones con anfotericina B y una con nistatina: AmBisome, anfotericina B liposomal (Gilead Science); Abelcet, anfotericina B en complejo lipídico (Elan); Amphocil o Amphotec, anfotericina B en dispersión coloidal (Alza Pharmaceuticals), y Nyotran, nistatina liposomal (Aronex Pharmaceuticals)^{1–4}.

Las formulaciones con anfotericina B constituyeron una auténtica revolución, ya que permiten aumentar la dosis del fármaco y disminuyen sus efectos tóxicos. Las dosis máximas de la presentación convencional (1,5 mg/kg/día) alcanzan concentraciones plasmáticas de 1 µg/ml, lo que determina que su margen terapéutico sea muy estrecho. Con las formulaciones lipídicas se pueden administrar dosis de 3–10 mg/kg/día o incluso superiores, que mejoran sustancialmente el perfil farmacocinético del antifúngico, sin que aparezcan efectos adversos graves⁵.

Mecanismo de acción

Los polienos se unen a los esteroles (ergosterol, colesterol...), aunque muestran especificidad por el ergosterol, que forma parte de la membrana fúngica. La unión con los esteroles de membrana

genera la formación de canales por los que la célula fúngica pierde iones y moléculas carbonadas. Se cree también que su unión con esterolos intracelulares puede causar daños celulares y que puede activar mecanismos oxidativos y determinadas funciones de los linfocitos, como la secreción de linfocinas. Anfotericina B es un fármaco fungicida, pero sólo a concentraciones elevadas; a concentraciones bajas, detiene o lentifica el crecimiento del hongo.

Espectro de actividad

Aunque existen ciertas dificultades metodológicas para la detección in vitro de la resistencia a anfotericina B, su perfil de actividad es muy amplio, ya que pocas especies muestran resistencia intrínseca y pocas cepas desarrollan resistencia secundaria. Muestra actividad frente a levaduras, hongos filamentosos y hongos patógenos primarios, como *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, etc. No obstante, se han descrito algunas especies resistentes, como *Scedosporium spp.*, *Paecilomyces lilacinus*, *Trichosporon asahii* y cepas de *Aspergillus terreus* y *Fusarium spp.*⁶

Uso clínico

La utilización de las diferentes formulaciones de anfotericina B varía según el área geográfica y el cuadro clínico. En términos generales, la formulación convencional ha quedado relegada por su toxicidad, y sólo se utiliza en zonas donde no puede afrontarse el elevado precio de las presentaciones lipídicas. En determinadas infecciones como las endocarditis o las meningitis fúngicas⁷, la formulación convencional puede considerarse una buena alternativa por sus propiedades farmacocinéticas. Anfotericina B deoxicícolato se utiliza a dosis de 0,2–1,5 mg/kg/día. Más del 90% se une a las proteínas plasmáticas y penetra en tejidos, especialmente en el hígado y el bazo, y en menor cantidad, en los riñones y los pulmones.

Las formulaciones lipídicas han mostrado al menos una eficacia similar a la anfotericina B convencional y un menor porcentaje de efectos adversos, aunque no se han realizado ensayos clínicos con suficiente poder estadístico para muchas de sus indicaciones. Cada formulación muestra unas propiedades farmacológicas propias, aunque una vez que se libera el polieno la farmacocinética es similar a la expuesta anteriormente. No obstante, la formulación liposomal se ha consolidado en los últimos años como la mejor alternativa entre las presentaciones lipídicas, aunque tenga el precio más elevado de todas estas formulaciones.

En trabajos comparativos, la presentación liposomal muestra un menor porcentaje de efectos relacionados con la infusión (20%) y de nefrotoxicidad (12%)⁸. Las otras presentaciones lipídicas muestran también una reducción en los porcentajes de toxicidad renal, pero siguen mostrando unos porcentajes similares a los de la formulación convencional de efectos relacionados con la infusión del fármaco, lo que hace pensar que se necesita premedicación como con el deoxicícolato. En cuanto a la nistatina liposomal, no existen suficientes datos como para hacer recomendaciones de uso clínico.

Por tanto, las formulaciones lipídicas aparecen actualmente en todas las recomendaciones terapéuticas desplazando a la convencional, que queda como alternativa en algunos casos. Anfotericina B es la terapia de primera línea o una alternativa en las infecciones sistémicas por *Candida*, tanto en población pediátrica como en adultos y tanto en neutropénicos como en enfermos inestables. La formulación liposomal también tiene indicaciones en el tratamiento de la neutropenia febril, en la profilaxis secundaria, en la

aspergilosis y en la mucormicosis. También se emplea en la terapia de la criptococosis grave o del sistema nervioso central y se usa en el tratamiento de la histoplasmosis y otras micosis primarias cuando éstas revisten gravedad o afectan a enfermos inmunodeprimidos^{9–11}.

En los últimos años se han producido varios avances en cuanto a la utilización de altas dosis de anfotericina B liposomal. Varios expertos recomendaban la utilización de dosis elevadas de la formulación liposomal (>5 mg) en el tratamiento de la aspergilosis y otras infecciones por hongos filamentosos. En 2007 se publicó el ensayo clínico AmBiLoad, que comparó la dosis de 3 mg/kg/día con 10 mg/kg/día en el tratamiento de la aspergilosis. Los resultados del estudio demostraron que las dosis de 3 mg obtenían porcentajes de respuesta del 50%, con porcentajes de nefrotoxicidad del 14%. Sin embargo, el porcentaje de respuesta en el grupo de 10 mg fue similar (46%), pero con una nefrotoxicidad que afectó a casi un tercio de los enfermos. Con estos resultados, las altas dosis han dejado de recomendarse y anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg es alternativa a voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis¹².

Otro posible uso de las dosis altas de anfotericina B liposomal es en la profilaxis de la infección fúngica en trasplantados de pulmón y en enfermos hematológicos. Un trabajo publicado recientemente demuestra que 25 mg aerosolizados, 3 veces por semana, previenen la infección fúngica en trasplantados de pulmón¹³. Otro estudio demuestra que 5 mg/ml aerosolizados 2 día por semana reducen significativamente la aspergilosis invasora en enfermos neutropénicos¹⁴.

Efectos adversos

La infusión de anfotericina B convencional ocasiona fiebre, escalofríos, hipotensión y tromboflebitis hasta en un 70% de los enfermos. Los efectos relacionados con la infusión pueden minimizarse con la administración de antihistamínicos, corticoides y paracetamol. La administración en perfusión continua y el precalentamiento de la mezcla reducen la reacción. Puede ocurrir igual con algunas formulaciones lipídicas, por lo que también se recomienda la premedicación en el caso de Abelcet y de Amphocil. Sólo no se recomienda con la formulación liposomal.

La toxicidad renal limita la dosis total de anfotericina B convencional que puede utilizarse, ya que no deben superarse 5–10 g, pues el daño renal haría peligrar la vida del paciente. Las formulaciones lipídicas, en especial la liposomal, reducen la toxicidad renal aunque no están exentas de ella. No obstante, la toxicidad es de menor intensidad que con la convencional y no parecen tener una dosis total limitante. Los últimos estudios denotan que 3 mg/kg/día de la formulación liposomal causa nefrotoxicidad en un 14% de los enfermos, hipocalémia en un 19% y anomalías hepáticas en un 18%¹².

Fluorocitosina

Fluorocitosina o 5-fluorocitosina es el único antifúngico disponible perteneciente a la clase de las pirimidinas. Fue comercializado en los años sesenta del siglo XX como un antifúngico de amplio espectro, aunque su limitada actividad fue reduciendo su uso en la práctica clínica y en la actualidad apenas se utiliza^{2,10}.

Mecanismo de acción

La fluorocitosina es un fármaco fungistático que penetra en el interior de la célula fúngica tras contactar con una enzima de

membrana llamada citosina permeasa. Ya en el interior de la célula, la fluorocitosina es desaminada a 5-fluorouracilo, tras lo que se producen varias fosforilaciones que acaban por generar ácido fluorurídico, que se incorpora a la cadena de ARN, lo que ocasiona la producción de ARN aberrante.

Espectro de actividad

Su espectro de acción se reduce a las levaduras, ya que es inactiva frente a hongos filamentosos. Existe algunas cepas de *Candida* spp. y de *Cryptococcus* spp. que muestran resistencia primaria. Asimismo, cuando se utiliza en monoterapia, genera resistencia secundaria con facilidad¹⁵.

Uso clínico

Fluorocitosina se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y además es soluble en agua, por lo que existen formulaciones orales y parenterales del fármaco. Tras aprobarse para uso clínico, se utilizó en monoterapia en infecciones por levaduras y en algunos casos de cromoblastomicosis. Sin embargo, pronto se descubrió que generaba resistencias y que provocaba efectos adversos graves sobre la médula ósea, por lo que fue dejándose de utilizar, hasta que se descubrió que podía potenciar los efectos de la anfotericina B.

La anfotericina B convencional y la fluorocitosina se han empleado en tratamientos combinados de varias clases de micosis profundas, con resultados variables. La principal limitación de esta combinación viene determinada por la afectación renal causada por la anfotericina B, ya que un 80% de la fluorocitosina se elimina en la orina, y al disminuir la eliminación de la pirimidina, se intensifican sus efectos adversos en la médula.

En la actualidad, la combinación de anfotericina B y fluorocitosina es el tratamiento de elección de la criptococosis en enfermos con sida. La dosis recomendada del fármaco es de 150 mg/kg/día. También puede emplearse en infecciones del tracto urinario y en endocarditis por *Candida*, en combinación con anfotericina B¹⁰.

Efectos adversos

La toxicidad de este antifúngico se produce por medio de uno de sus metabolitos, el 5-fluorouracilo, que aparece en el tracto digestivo por acción de las bacterias intestinales. Se han descrito diarrea y colitis y, en ocasiones, afectaciones hepáticas. El 5-fluorouracilo se reabsorbe desde el intestino y puede causar toxicidad en la médula ósea.

Azoles

Los azoles constituyeron uno de los principales avances terapéuticos de la micología. Su amplio espectro de actividad y sus reducidos efectos adversos modificaron el panorama de los antifúngicos en unos años en los que sólo existía anfotericina B convencional y fluorocitosina.

Mecanismo de acción

Los azoles son moléculas sintéticas con un anillo de 5 carbonos unido a una cadena alifática que cuenta con un grupo fenilo. Existen dos familias de azoles que se distinguen por las moléculas de nitrógeno que contiene el anillo azólico: 2 en el caso de los imidazoles y 3 en el de los triazoles. Los azoles tienen la capacidad de unirse con el grupo hemo, que forma parte de muchas enzimas.

En esta capacidad reside su actividad antifúngica, ya que varias de las enzimas que participan en la síntesis del ergosterol presentan un grupo hemo. La enzima que más se afecta es la 14- α demetilasa; de esta forma, el tratamiento con azoles bloquea la síntesis de ergosterol, y se acumulan esteroles 14- α metilo. El bloqueo inhibe el crecimiento de la célula fúngica.

Espectro de actividad

El perfil de actividad de los azoles depende de cada fármaco pero, en términos generales, muestran un espectro de acción amplio. Los imidazoles muestran una buena actividad frente a levaduras, dermatofitos, hongos patógenos primarios y algunos hongos miciliares. Sin embargo, tienen una toxicidad significativamente superior a la de los triazoles, lo que ha hecho que casi hayan desaparecido de la práctica clínica; perviven presentaciones de uso tópico y el ketoconazol oral, que se utiliza en algunos países.

En cuanto a los triazoles, fluconazol e itraconazol fueron los primeros disponibles, aunque en los últimos años se han comercializado voriconazol y posaconazol, por lo que han aumentado las alternativas en el tratamiento de las micosis sistémicas. Fluconazol tiene actividad frente a levaduras y hongos patógenos primarios, aunque es inactivo frente a los hongos filamentosos. Además, algunas levaduras, como *Candida krusei*, muestran resistencia intrínseca y es frecuente que aparezcan resistencias secundarias en tratamientos prolongados con el fármaco. Itraconazol tiene un espectro de actividad más amplio, ya que es activo frente a levaduras, *Aspergillus* y otros hongos miciliares. Voriconazol muestra un espectro parecido al de itraconazol, con una potente actividad in vitro frente a *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. Posaconazol es el último triazol comercializado hasta la fecha y es el azol de espectro más amplio, con actividad frente a levaduras y muchos hongos filamentosos, incluyendo los Mucorales⁶.

Uso clínico

Como se dijo anteriormente, los imidazoles no se utilizan en las infecciones sistémicas. El miconazol es un imidazol soluble que se empleaba como fármaco parenteral en el tratamiento de algunas infecciones invasoras, pero produce reacciones anafilácticas, toxicidad renal y genera resistencias con facilidad, por lo que ha desaparecido de las farmacias hospitalarias.

En el caso de los triazoles, fluconazol se viene utilizando de manera generalizada desde finales de los años ochenta. Este antifúngico es soluble en agua y tiene un perfil farmacocinético excepcional, lo que permite que pueda administrarse por vía oral y parenteral. Su uso masivo en el tratamiento de las candidosis orofaríngeas de los enfermos HIV+ permitió conocer que se elimina en la orina y que penetra en el líquido cefalorraquídeo y otros líquidos orgánicos, con escasos efectos secundarios, aunque con algunas interacciones medicamentosas (tabla 2)¹⁶. No obstante, genera resistencias en caso de tratamientos prolongados, y parece que su difusión ha producido el desplazamiento de cepas sensibles, que han sido sustituidas por otras resistentes (*C. glabrata*, *C. krusei*, etc.). Actualmente, se emplea en el tratamiento de las infecciones causadas por *Candida* y en algunos tipos de micosis primarias. Sigue siendo el tratamiento de primera línea en pacientes con candidemia y candidiasis diseminada. No obstante, para indicar el tratamiento inicial de las infecciones por *Candida* debe conocerse la epidemiología de cada hospital. En centros donde la resistencia a fluconazol sea escasa (<10%), puede emplearse este fármaco (200–800 mg/día, por vía oral o intravenosa) en pacientes estables. En otros casos pueden aceptarse las

recomendaciones que recoge la tabla 3. Fluconazol también tiene indicaciones en la profilaxis del enfermo hematológico, así como en la criptococosis, donde se suele utilizar como tratamiento de mantenimiento, de refuerzo o supresor^{2–4,9,10,17}.

El perfil farmacocinético de itraconazol no es tan bueno como el de fluconazol. Es una molécula que no es soluble en agua, que se absorbe irregularmente en el tracto digestivo, que se une a proteínas plasmáticas (>98%), que no se elimina por orina y que no penetra en el líquido cefalorraquídeo. Hasta la aparición de la solución oral y de la presentación parenteral, itraconazol se administraba en cápsulas orales, cuya absorción es muy limitada, por lo que apenas se ha utilizado en el tratamiento de micosis sistémicas. Actualmente, la utilización de cápsulas está contraindicada. El amplio espectro de actividad de itraconazol incluye muchos hongos miciliares, por lo que se utiliza en profilaxis en enfermos inmunodeprimidos, y tiene indicación como tratamiento de rescate en la aspergilosis. También se emplea como terapia en micosis primarias endémicas y podría utilizarse en candidiasis resistentes a fluconazol. No obstante, gran parte de las *Candida* resistentes a fluconazol acaban desarrollando resistencia cruzada a itraconazol, por lo que muchos expertos prefieren otras alternativas. Itraconazol se utiliza a dosis de 200 mg/día, aunque pueden llegar a administrarse 600 mg/día. Se recomiendan dosis de carga de 300 mg y en caso de fracaso terapéutico deberían determinarse las concentraciones plasmáticas del fármaco, que pueden ser subóptimas por sus propiedades farmacocinéticas o por interacciones con otros fármacos tabla 2^{1,2,11}.

Voriconazol se desarrolló a partir de fluconazol, con el objetivo de aumentar su espectro de acción. Este fármaco se une a proteínas plasmáticas en un 45–60%, se metaboliza en el hígado, se elimina por orina y puede atravesar la barrera hematoencefálica. Existe una presentación oral y otra parenteral. Se administra a dosis de 200–400 mg/12 h (4–6 mg/kg). Ha demostrado eficacia en el tratamiento de la candidiasis oral resistente a fluconazol y en la candidemia¹⁸. No obstante, voriconazol no se recomienda como tratamiento de primera línea en las infecciones profundas por *Candida*, ya que no parece tener ventajas significativas sobre fluconazol, desde que se ha observado que los organismos resistentes a fluconazol, en especial *C. glabrata*, pueden desarrollar resistencia cruzada a voriconazol. En las actuales recomendaciones terapéuticas de la candidiasis se aconseja utilizar voriconazol sólo en caso de sospecha de que pueda existir además una infección por hongos filamentosos¹⁰.

Un ensayo clínico publicado en 2002 demostró que voriconazol tiene una eficacia superior que la anfotericina B convencional (el 53 frente al 32%) en el tratamiento de la aspergilosis invasora, con una supervivencia a las 12 semanas del 71%, por lo que se ha convertido en la terapia de elección de esta micosis²⁰. También está indicado en el tratamiento de infecciones por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. Aunque no tiene indicación en la neutropenia febril²⁰ ni como profilaxis en el enfermo hematológico, se emplea en muchos centros por su buen perfil de actividad frente a los hongos filamentosos.

La utilización de voriconazol como terapia de primera línea de la aspergilosis ha permitido conocer varios aspectos relacionados con este antifúngico. En primer lugar, parece que puede haberse producido un desplazamiento de especies sensibles, como *Aspergillus*, por otras con resistencia intrínseca a voriconazol, como los Mucorales. Varios trabajos han llamado la atención sobre el aumento de prevalencia de la mucormicosis, hecho que parece estar relacionado, entre otras causas, con la utilización de voriconazol²¹. Por otra parte, este azol tiene un perfil farmacocinético complejo que hace que sus concentraciones plasmáticas puedan ser, en ocasiones, subóptimas. La formulación oral presenta dificultades de absorción en algunos enfermos, además, el metabolismo hepático del fármaco es variable, dependiendo de

Tabla 2

Interacciones medicamentosas de los azoles según Bruggemann et al¹⁶. La tabla muestra la recomendación* más aceptada en caso de que se plantee la coadministración del azol con el fármaco en cuestión

Antifúngico	Fármaco coadministrado	Efecto observado	Recomendación
Fluconazol	Alfentanilo	Aumento concentración alfentanilo	Monitorizar concentración alfentanilo
	Amitriptilina	Aumento concentración amitriptilina	Monitorizar concentración amitriptilina
	Ciclosporina	Aumento concentración ciclosporina	Monitorizar concentración ciclosporina
	Fenitoína	Aumento concentración fenitoína	Monitorizar concentración fenitoína
	Fluvastatina	Aumento concentración fluvastatina	Monitorizar concentración fluvastatina
	Glimepirida	Aumento concentración glimepirida	Monitorizar concentración glimepirida
	Midazolam	Aumento concentración midazolam	Monitorizar concentración midazolam
	Nelfinavir	Aumento concentración nelfinavir	Monitorizar concentración nelfinavir
	Tacrolimus	Aumento concentración tacrolimus	Monitorizar concentración tacrolimus
	Ciclofosfamida	Alteraciones metabolismo ciclofosfamida	Descartar signos/síntomas de toxicidad por ciclofosfamida
	Diazepam	Aumento concentración diazepam	Descartar signos/síntomas de toxicidad por diazepam
	Fentanilo	Aumento concentración fentanilo	Descartar signos/síntomas de toxicidad por fentanilo
	Ibuprofeno	Aumento concentración ibuprofeno	Descartar signos/síntomas de toxicidad por ibuprofeno
	Losartán	Aumento concentración losartán	Descartar signos/síntomas de toxicidad por losartán
	Rifabutina	Aumento concentración rifabutina	Descartar signos/síntomas de toxicidad por rifabutina
	Rifampicina	Descenso concentración fluconazol	Controlar eficacia fluconazol
	Triazolam	Aumento concentración triazolam	Descartar signos/síntomas de toxicidad por triazolam
	Warfarina	Aumento concentración warfarina	Descartar signos/síntomas de toxicidad por warfarina
Itraconazol	Antiácidos	Descenso concentración itraconazol	No utilizar la formulación oral
	Carbamacepina	Descenso concentración itraconazol	Evitar la coadministración
	Didanosina	Descenso concentración itraconazol	No usar las tabletas masticables de didanosina
	Fenitoína	Descenso concentración itraconazol y aumento fenitoína	Evitar la coadministración
	Fenobarbital	Descenso concentración itraconazol	Evitar la coadministración
	Fluticasona	Aumento concentración fluticasona	Evitar la coadministración
	Lovastatina	Aumento concentración lovastatina	Evitar la coadministración
	Rifampicina	Descenso concentración itraconazol	Evitar la coadministración
	Terfenadina	Aumento concentración terfenadina	Evitar la coadministración
	Triazolam	Aumento concentración triazolam	Evitar la coadministración
	Vincristina	Desconocido	Evitar la coadministración
	Atorvastatina	Aumento concentración atorvastatina	Monitorizar concentración atorvastatina
	Budesonida	Aumento concentración budesonida	Monitorizar concentración budesonida
	Cabergolina	Aumento concentración cabergolina	Reducir dosis cabergolina
	Celiprolol	Aumento concentración celiprolol	Monitorizar concentración celiprolol
	Ciclosporina	Aumento concentración ciclosporina	Monitorizar concentración ciclosporina
	Cimetidina	Aumento concentración cimetidina	Monitorizar concentración cimetidina
	Digoxina	Aumento concentración digoxina	Monitorizar concentración digoxina
	Felodipino	Aumento concentración felodipino	Monitorizar concentración felodipino
	Midazolam	Aumento concentración midazolam	Monitorizar concentración midazolam
	Nevirapina	Descenso concentración itraconazol	Monitorizar concentración itraconazol
Voriconazol	Saquinavir	Aumento concentración saquinavir	Monitorizar concentración saquinavir
	Simvastatina	Aumento concentración simvastatina	Monitorizar concentración simvastatina
	Tacrolimus	Aumento concentración tacrolimus	Monitorizar concentración tacrolimus
	Alprazolam	Aumento concentración alprazolam	Descartar signos/síntomas de toxicidad por alprazolam
	Bromperidol	Aumento concentración bromperidol	Descartar signos/síntomas de toxicidad por bromperidol
	Claritromicina	Aumento concentración claritromicina	Descartar signos/síntomas de toxicidad por claritromicina
	Ciclofosfamida	Aumento metabolitos activos ciclofosfamida	Descartar signos/síntomas de toxicidad por ciclofosfamida
	Dexametasona	Aumento concentración dexametasona	Descartar signos/síntomas de toxicidad por dexametasona
	Diazepam	Aumento concentración diazepam	Descartar signos/síntomas de toxicidad por diazepam
	Etizolam	Aumento concentración etizolam	Descartar signos/síntomas de toxicidad por etizolam
	Haloperidol	Aumento concentración haloperidol	Descartar signos/síntomas de toxicidad por haloperidol
	Loperamida	Aumento concentración loperamida	Descartar signos/síntomas de toxicidad por loperamida
	Metilprednisolona	Aumento concentración metilprednisolona	Descartar signos/síntomas de toxicidad por metilprednisolona
	Perispirona	Aumento concentración perispirona	Descartar signos/síntomas de toxicidad por perispirona
	Quinidina	Aumento concentración quinidina	Descartar signos/síntomas de toxicidad por quinidina
	Repaglinida	Aumento concentración repaglinida	Descartar signos/síntomas de toxicidad por repaglinida
	Risperidona	Aumento concentración risperidona	Descartar signos/síntomas de toxicidad por risperidona
	Ropivacaína	Aumento concentración ropivacaína	Descartar signos/síntomas de toxicidad por ropivacaína
	Sirolimus	Aumento concentración sirolimus	Evitar la coadministración
	Alfentanilo	Aumento concentración alfentanilo	Monitorizar concentración alfentanilo
	Ciclosporina	Aumento concentración ciclosporina	Monitorizar concentración ciclosporina
	Diclofenaco	Aumento concentración diclofenaco	Monitorizar concentración diclofenaco
	Efavirenz	Aumento concentración efavirenz y descenso de voriconazol	Monitorizar concentración de ambos fármacos
	Etínilestradiol	Aumento concentración de ambos	Monitorizar concentración de ambos fármacos
	Fenitoína	Aumento concentración efavirenz y descenso de voriconazol	Monitorizar concentración de ambos fármacos
	Noretindrona	Aumento concentración de ambos	Monitorizar concentración de ambos fármacos
	Metadona	Aumento concentración metadona	Monitorizar concentración metadona
	Midazolam	Aumento concentración midazolam	Monitorizar concentración midazolam
	Ritonavir	Descenso concentración voriconazol	Monitorizar concentración voriconazol
	Zolpidem	Aumento concentración zolpidem	Monitorizar concentración zolpidem
	Cimetidina	Aumento concentración voriconazol	Descartar signos/síntomas de toxicidad por voriconazol
	Diazepam	Aumento concentración diazepam	Descartar signos/síntomas de toxicidad por diazepam
	Fentanilo	Aumento concentración fentanilo	Descartar signos/síntomas de toxicidad por fentanilo
	Ibuprofeno	Aumento concentración ibuprofeno	Descartar signos/síntomas de toxicidad por ibuprofeno

Tabla 2 (continuación)

Antifúngico	Fármaco coadministrado	Efecto observado	Recomendación
Posaconazol	Omeprazol	Aumento concentración de ambos	Descartar signos/síntomas de toxicidad por omeprazol
	Venlafaxina	Aumento concentración venlafaxina	Descartar signos/síntomas de toxicidad por venlafaxina
	Warfarina	Aumento concentración warfarina	Descartar signos/síntomas de toxicidad por warfarina
	Cimetidina	Descenso concentración posaconazol	Evitar la coadministración
	Fenitoína	Descenso concentración posaconazol	Evitar la coadministración
	Rifabutina	Descenso concentración posaconazol	Evitar la coadministración
	Sirolimus	Aumento concentración sirolimus	Evitar la coadministración
	Atazanavir	Aumento concentración atazanavir	Monitorizar concentración atazanavir
	Ciclosporina	Aumento concentración ciclosporina	Monitorizar concentración ciclosporina
Efavirenz	Efavirenz	Descenso concentración posaconazol	Monitorizar concentración posaconazol
	Midazolam	Aumento concentración midazolam	Monitorizar concentración midazolam
	Tacrolimus	Aumento concentración tacrolimus	Monitorizar concentración tacrolimus

* Las recomendaciones se clasifican como, 1: evitar la coadministración, 2: realizar monitorización de concentraciones plasmáticas y ajustar la dosis, y 3: controlar la aparición de síntomas/signos de toxicidad y ajustar la dosis cuando sea necesario.

Tabla 3

Tratamiento antifúngico de las candidemia y candidiasis diseminadas^{2–4,9,10,17}

Entidad clínica	Tratamiento inicial	Alternativas
Candidemia en paciente no neutropénico	Fluconazol	Equinocandina Anfotericina B liposomal
Candidemia en paciente neutropénico	Anfotericina B liposomal Equinocandina	Fluconazol Voriconazol
Zonas con > 10% resistencia a fluconazol	Equinocandina	Anfotericina B liposomal
Antecedente de profilaxis con azoles	Equinocandina	Anfotericina B liposomal
Fracaso del tratamiento con fluconazol	Equinocandina	Anfotericina B liposomal
Fracaso del tratamiento y sospecha de hongo filamento	Anfotericina B liposomal	Voriconazol
Infección por <i>C. glabrata</i>	Equinocandina	Anfotericina B liposomal
Infección por <i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol	Equinocandina Anfotericina B liposomal

la configuración genética del citocromo P450 de cada enfermo. Por otro lado, existen interacciones con muchos fármacos con metabolismo hepático tabla 2¹⁶. Por eso, las guías terapéuticas actuales recomiendan la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco en caso de falta de respuesta clínica, cambios en la dosificación o presencia de fármacos con interacciones²². Algunos expertos recomiendan cuantificar el fármaco en todos los enfermos, al iniciar el tratamiento. Las concentraciones terapéuticas de voriconazol se han establecido en > 1 mg/ml en el valle farmacocinético y las tóxicas en más de 5,5 mg/ml²³.

Para finalizar, posaconazol es el último triazol comercializado hasta la fecha. Tiene el espectro de actividad más amplio de todos los azoles, incluidos levaduras y mohos, incluso los Mucorales. Hasta la fecha sólo se ha comercializado una solución oral y no existe presentación parenteral. Su absorción gástrica es variable y mejora si se administra con una comida rica en grasas. Su unión a proteínas plasmáticas es muy elevada (>90%), su metabolismo es hepático y difunde bien a tejidos, incluido el cerebro. Se utiliza a dosis de 200 mg/8 h y ha demostrado utilidad en el tratamiento de la candidiasis orofaringea grave y recidivante, así como en el tratamiento de rescate de la aspergilosis, la fusariosis, la mucormicosis y algunas micosis endémicas¹⁷. No obstante, su principal utilidad terapéutica es la profilaxis de la infección fungica invasora en el paciente hematológico con enfermedad de injerto contra huésped o con neutropenia prolongada en leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico^{24,25}. Posaconazol demostró una mayor eficacia en la prevención de la infección (2%) que fluconazol e itraconazol (7%), por lo que se ha convertido en un fármaco de primera elección en la profilaxis primaria con antifúngicos.

Como en el caso de voriconazol, se aconseja realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco, ya que

puede haber limitaciones en su absorción, interacciones con fármacos con metabolismo hepático (tabla 2)¹⁶ y, posiblemente, variaciones individuales en su metabolismo. Se recomienda que las concentraciones plasmáticas en el valle superen 0,5–0,7 mg/ml para considerarse terapéuticas. No existe acuerdo sobre cuándo cuantificar el fármaco, pero parece apropiado hacerlo si se utiliza como profilaxis cuando existen fármacos con posibles interacciones y en caso de ausencia de respuesta clínica^{11,22}.

Efectos adversos

Fluconazol tiene escasos y leves efectos adversos incluso a dosis tan elevadas como 2 g/día. En algunos enfermos se han descrito náuseas, vómitos, molestias abdominales, alteraciones de enzimas hepáticas, cefalea, reacciones cutáneas eosinofilia y, en tratamientos prolongados, arritmias cardíacas.

Itraconazol causa molestias intestinales en un 10% de los pacientes en tratamiento, aunque rara vez obligan a abandonar la terapia. También se han descrito alteraciones electrolíticas y hepáticas, reacciones cutáneas y cefalea. Cuando se usan dosis de 600 mg/día se ha comunicado excepcionalmente una reacción adversa, caracterizada por hipotensión, edema y hipopotasemia, que desaparece al reducir las dosis.

Voriconazol muestra el mismo tipo de efectos adversos que se han descrito para los otros azoles. La formulación oral puede causar molestias gástricas en un porcentaje significativo de enfermos (10%). Se han descrito algunos efectos adversos específicos, como visión borrosa y fotosensibilidad transitorias y reversibles hasta en el 30–45% de los pacientes tratados con este fármaco y taquicardias en el 2% de los pacientes¹⁹. Los efectos adversos obligan a suspender el tratamiento en pocas ocasiones.

Tabla 4

Dosisificación recomendada para las diferentes equinocandinas

Equinocandina	Dosis recomendadas
Caspofungina (Cancidas®)	<80 kg: 70 mg/día 1, seguido de 50 mg/día >80 kg: 70 mg/día Niños entre 12 meses y 17 años: 70 mg/m ² día 1, seguido de 50 mg/m ²
Anidulafungina (Ecalta®)	200 mg/día el día 1, seguido de 100 mg/día
Micafungina (Mycamine®)	Candidiasis invasiva: >40 kg: 100 mg/día <40 kg: 2 mg/kg/día Candidiasis esofágica >40 kg: 150 mg/día <40 kg: 3 mg/kg/día Profilaxis de <i>Candida</i> en TPH* >40 kg: 50 mg/día <40 kg: 1 mg/kg/día

* TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

Posaconazol causa efectos adversos en un 18% de los pacientes, aunque sólo en un 1-2% de los casos se ha descrito abandono de la terapia por estas razones. Los efectos descritos con más frecuencia son molestias gástricas, diarrea, erupción cutánea, anorexia, cefalea, alteraciones del electrocardiograma y alteraciones analíticas^{24,25}.

Equinocandinas

Aunque el desarrollo de esta familia de antifúngicos se inició en 1974, la caspofungina no recibió la aprobación para ser utilizada en humanos hasta 2001, lo que la convirtió en el primer antifúngico disponible cuya diana residía en la pared fúngica. En la actualidad disponemos de 3 equinocandinas con indicaciones clínicas: caspofungina, micafungina y anidulafungina²⁶. Las dosis recomendadas de cada fármaco se recogen en la tabla 4.

Mecanismo de acción

La principal novedad de estos antifúngicos es su mecanismo de acción, ya que actúan sobre la 1,3-beta-glucano sintetasa, enzima necesaria para la formación de polímeros de 1,3-beta-glucano, uno de los principales componentes de la pared fúngica. La inhibición de esta enzima origina una disminución de la síntesis del glucano, que causa inestabilidad osmótica en la célula fúngica y su posterior muerte. Gracias a este mecanismo de acción cuya diana es diferente de la del resto de antifúngicos comercializados, no existe resistencia cruzada con azoles ni con polienos.

Espectro de actividad

Las tres equinocandinas presentan una excelente actividad in vitro frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis carinii* y los hongos dimórficos. Se ha descrito un descenso de actividad in vitro frente a *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii*, aunque no está clara su trascendencia clínica. Son inactivas frente a las especies que tienen 1,6-beta glucano en su pared como *Cryptococcus* spp., otros Basidiomycetos y los Mucorales. También son inactivas frente a *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp.²⁷. Se han detectado cepas de *Candida* spp. con mutaciones en el gen que codifica la beta-glucano sintetasa, que genera resistencia cruzada a toda la familia farmacológica²⁸.

Uso clínico

Las equinocandinas presentan un tamaño molecular muy elevado, que condiciona en gran medida su perfil farmacocinético. No se absorben por vía oral, por lo que sólo existe una formulación parenteral. Su distribución se ajusta a un modelo tricompartimental, aunque existen diferencias respecto a la distribución y metabolización de cada una de ellas.

El acetato de caspofungina es un lipopeptido semisintético sintetizado a partir de la fermentación de la *Glarea lozoyensis*, un hongo aislado en la ribera del río Lozoya, en Madrid. Se administra en dosis de 50-70 mg/día, se une en un 97% a proteínas plasmáticas, se distribuye a los tejidos, fundamentalmente en el hígado, el bazo y la pared intestinal, se metaboliza en el hígado y se excreta en heces y orina. Es metabolizada en el hígado mediante hidrólisis y acetilación, y parece que el citocromo p450 no participa en su metabolismo. Un 2% del fármaco se elimina sin cambios por orina, por lo que no es necesario modificar su dosis en caso de insuficiencia renal. No se elimina con la diálisis, por lo que no es necesario ajuste de dosis. En casos de insuficiencia hepática moderada-grave, se recomienda reducir la dosis a 35 mg/día²⁶.

Muestra algunas interacciones medicamentosas. Las concentraciones de tacrolimus pueden reducirse hasta un 20%, por lo que sus concentraciones plasmáticas deben monitorizarse cuando se administra con caspofungina. El uso concomitante de caspofungina y fármacos inductores enzimáticos, como efavirenz, nevirapina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, puede producir una reducción en los valores séricos de caspofungina.

Caspofungina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica, aunque se recomienda que se utilice sólo en pacientes con resistencia a fluconazol¹⁰. También ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la candidemia y de la candidiasis sistémica, por lo que se ha convertido en un tratamiento de primera línea cuando existe sospecha de resistencia a fluconazol (tabla 3). En pacientes neutropénicos es tan eficaz como anfotericina B, con menor incidencia de efectos tóxicos²⁹. También tiene indicaciones en el tratamiento de la neutropenia febril, ya que su eficacia es comparable con la de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) en la prevención de infecciones fúngicas invasoras, con una respuesta global del 33,9 frente al 33,7%³⁰. Caspofungina también puede utilizarse como tratamiento de rescate en la aspergilosis, ya que se ha observado una respuesta completa o parcial en el 45% en pacientes con aspergilosis refractaria o intolerante a otros antifúngicos¹¹. Recientemente, se han publicado datos sobre la utilización de caspofungina a dosis de 50 mg/m²/día en población pediátrica (de 6 meses a 17 años); se han observado una eficacia y una seguridad similares a las comunicadas en adultos, tanto en el tratamiento de la neutropenia febril (41% de respuesta) como en la terapia de diferentes formas de candidiasis y de aspergilosis³¹.

Anidulafungina fue la segunda equinocandina comercializada y es un derivado lipopeptídico semisintético obtenido a partir de *Aspergillus nidulans*. Debido a su insolubilidad en agua debe reconstituirse con etanol. Deben administrarse 200 mg como dosis de carga, tras lo que se utilizan dosis de 100 mg/día; se alcanza el estado estacionario tras la primera dosis. Se une casi en su totalidad (>99%) a las proteínas plasmáticas. No se metaboliza en el hígado, sino que experimenta una lenta degradación química, dando lugar a un péptido de anillo abierto, carente de actividad antifúngica que se excreta por la vía biliar. Su dosis no debe ajustarse en casos de insuficiencia hepática o renal, y las concentraciones plasmáticas no se alteran por la hemodiálisis. No se han descrito interacciones medicamentosas^{26,28}.

Anidulafungina está indicada como terapia de la candidemia y otras formas de candidiasis invasora; también ha demostrado utilidad en la candidiasis orofaríngea. Su uso clínico en la

candidemia se recoge en la tabla 3. Su aprobación para este uso se basó en un estudio multicéntrico en el que se comparó con fluconazol. La respuesta global fue del 75 frente al 60% a favor de anidulafungina. La mortalidad global fue inferior en la rama de anidulafungina (el 22,8 frente al 31,4%) y la mortalidad atribuible de un 1,6% y un 4,2%, respectivamente. La mayoría de los pacientes enrolados eran pacientes críticos y apenas se incluyó a sujetos con neutropenia³². También se han analizado la farmacocinética, la tolerabilidad y la seguridad de anidulafungina en niños con neutropenia, entre 2 y 17 años. Se ha establecido que una dosis de 1,5 mg/kg/día es equiparable a la de 100 mg/día del adulto, aunque no se disponen de datos de eficacia³³.

Micafungina es un derivado semisintético del hongo *Coleophoma empetri*. No precisa dosis de carga y se aconsejan dosis de 50–150 mg/día para sus diferentes indicaciones. Su unión a proteínas plasmáticas es superior al 99%. Se metaboliza en el hígado en diferentes componentes inactivos que se eliminan por vía biliar. Tan solo un 1% de sustancia activa se excreta por la vía renal. Puede usarse en insuficiencia hepática aguda o moderada y no se recomienda su uso en la grave. Micafungina tiene un cierto potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través de las vías mediadas por el citocromo CYP3A. En los pacientes tratados con sirolimus, nifedipino o itraconazol en combinación con micafungina debe monitorizarse la toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol y, si es necesario, debe reducirse la dosis de estos fármacos^{26,28}. Micafungina es la equinocandina que más se ha estudiado en población pediátrica y se recomienda dosis, tanto en niños como en neonatos, de 2 mg/kg/día para tratamiento y de 1 mg/kg/día para profilaxis.

En la práctica clínica, micafungina (100 mg/día o 2 mg/kg/día) está indicada para el tratamiento de la candidiasis sistémica, tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos, así como en población pediátrica y neonatos. Su aprobación se basó en un ensayo en el que se comparó con anfotericina B liposomal (3 mg/kg). La respuesta fue similar (el 89,6 frente al 89,5%), pero con menor porcentaje de toxicidad^{34,35}. También ha demostrado eficacia en la candidiasis esofágica y, asimismo, a dosis de 50 mg/día es más eficaz que fluconazol en la prevención de la candidiasis en pacientes sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos, por lo que está indicada en la profilaxis de la infección por *Candida* spp. en pacientes sometidos a trasplante alógénico y en pacientes que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/μl), durante 10 o más días¹⁰. Existen pocos datos sobre el uso de micafungina en la aspergilosis invasora, pero algunas guías la aceptan como terapia de rescate, tras observar tasas de respuesta del 40% en algunos estudios^{11,17}.

Efectos adversos

Las tres equinocandinas presentan un buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos. Se han descrito reacciones mediadas por histamina con caspofungina, pero éstas son raras si se administran lentamente. Con las tres se han detectado incrementos de las transaminasas, empeoramiento de la función hepática, leves alteraciones de la función renal, cefalea, náuseas y vómitos, aunque en muchas ocasiones no se ha podido establecer con seguridad que se debiera a estos fármacos. La incidencia de efectos adversos en los ensayos clínicos fue inferior al 10% y en menos de un 5% de los sujetos debieron abandonar los estudios.

Terapia antifúngica combinada

La mortalidad de las infecciones fúngicas invasoras continúa siendo muy elevada, aunque existan nuevos fármacos y nuevos

métodos de diagnóstico temprano. Infecciones como la candidiasis, la aspergilosis y la mucormicosis causan la defunción del 40–80% de los pacientes^{12,19}. Por ello, se han planteado nuevas estrategias terapéuticas entre las que se encuentran la terapia combinada. Ésta presenta varias ventajas teóricas, como la actividad sinérgica al actuar sobre dianas diferentes en la célula fúngica, aumentar la capacidad fungicida o reducir la toxicidad al poder reducir las dosis administradas³⁶.

La terapia combinada se lleva utilizando décadas, en concreto, anfotericina B más fluorocitosina en el tratamiento de la criptococosis, ya que la combinación demostró su superioridad terapéutica sobre la monoterapia. Sin embargo, no ocurre lo mismo con otras combinaciones y otras micosis.

El interés por la terapia combinada despertó con la aparición de las equinocandinas. Su novedoso mecanismo de acción, la pared fúngica, y su escasa toxicidad ofrecen la posibilidad de combinarlos con fármacos como los polienos y los azoles, cuya diana se encuentra en la membrana. La utilidad de la combinación fue avalada por estudios *in vitro* o en modelos animales que indicaban que podía existir sinergia entre polienos o azoles con equinocandinas. Hasta ese momento, los estudios con antifúngicos *in vitro* o en animales sólo habían demostrado una clara sinergia entre polienos o azoles con fluorocitosina, e indiferencia o incluso un marcado antagonismo entre anfotericina B y azoles.

Por ello, la terapia combinada empezó a emplearse hace unos años en muchos centros de todo el mundo. Esta terapia suele utilizarse para tratar infecciones por hongos filamentosos y, generalmente, se pautan anfotericina B o voriconazol más una equinocandina. La combinación de anfotericina B con un azol no ha demostrado ser antagónica *in vivo*, por lo que también se utiliza en algunos centros. Curiosamente, la combinación de anfotericina B más fluconazol es la única que ha sido analizada en un ensayo clínico con poder estadístico, pero en enfermos con candidiasis. La combinación no resultó antagonista y se logró una eliminación más rápida del hongo con la combinación que con la monoterapia con fluconazol³⁷.

Otras combinaciones que han demostrado su eficacia son azoles con fluorocitosina en pacientes con criptococosis refractaria o que no pueden recibir polienos. También las combinaciones de terbinafina con voriconazol, asociadas generalmente a cirugía, han resultado útiles en la curación o control de las infecciones profundas producidas por el hongo multirresistente *Scedosporium prolificans*, micosis con una mortalidad muy elevada³⁶.

No obstante, ha sido en el tratamiento de la aspergilosis donde se ha empleado la terapia combinada con más profusión. Existen varios estudios publicados que combinan una equinocandina (caspofungina o micafungina) con voriconazol o anfotericina B liposomal para el tratamiento de aspergilosis invasora probada o probable. Estos estudios tienen problemas de diseño y muestran muchos factores de confusión, pero hasta la fecha no se ha podido demostrar que ninguna combinación sea superior a la monoterapia. Actualmente, las recomendaciones terapéuticas aconsejan el tratamiento combinado sólo como terapia de rescate, aunque esto no evita que se utilice como tratamiento inicial en muchos centros, dado el mal pronóstico que presenta la aspergilosis^{1-3,10,11,17}. Por tanto, es posible que estas recomendaciones puedan modificarse a corto plazo.

Nuevos antifúngicos

Gran parte de los antifúngicos no pueden aplicarse a la práctica clínica por su toxicidad sobre las células humanas. Se conocen centenares de moléculas con actividad frente a los hongos, pero solo una decena son aplicables al tratamiento de las micosis sistémicas. Por eso, el desarrollo de nuevas moléculas sigue siendo

un campo en expansión en el sector farmacéutico. Una revisión en profundidad de este asunto excede los objetivos de este capítulo; no obstante, deben conocerse algunas novedades que pueden aumentar el arsenal terapéutico en los próximos años.

Un nuevo triazol, isavuconazol, se encuentra en una avanzada fase de desarrollo. Tiene un perfil de actividad parecido a voriconazol y se está evaluando en el tratamiento de la candidiasis y de la aspergilosis. Parece que sus características farmacológicas permitirán la preparación de una formulación oral y otra parenteral. Si esto se confirma en los estudios que están en marcha, este fármaco puede tener un papel en el tratamiento de las micosis³⁸.

Por otra parte, varias familias farmacológicas están en fase de desarrollo preclínico. Las aminocandinas son una evolución dentro de la clase de las candinás, con mayor potencia que las equinocandinas y, quizás, mejor perfil farmacocinético. Las sordarinas y las azasordarinas son derivados de sustancias naturales producidas por la especie fúngica *Graphium putredinis*. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del factor de elongación proteíco número 2, lo que apoya su desarrollo al aportar un mecanismo de acción novedoso^{39,40}.

Por último, en los últimos años se ha propuesto utilizar la inmunoterapia como tratamiento coadyuvante de los antifúngicos. Los factores estimulantes de colonias se utilizan desde hace años de forma rutinaria en pacientes neutropénicos en riesgo de infección fúngica, pero como tratamiento específico de las micosis, no hay muchos datos publicados sobre la inmunoterapia. Recientemente, un ensayo clínico demostró la utilidad de un anticuerpo monoclonal recombinante contra la proteína 90 de *C. albicans*, llamado efungumab (Mycrograb)⁴¹. El tratamiento combinado con amfotericina B redujo la mortalidad de la candidiasis sistémica hasta un 18%. Sin embargo, problemas sobre la reproducibilidad de los diferentes lotes del anticuerpo monoclonal, así como su elevado precio, están retrasando su aprobación y comercialización.

Bibliografía

- Gavalda J, Ruiz I. [Guidelines for the treatment of infection due to *Aspergillus* spp]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2003;21:571–8.
- Gavalda J, Ruiz I. [Guidelines for the treatment of invasive fungal infection. Invasive fungal infection by *Candida* spp. Invasive Fungal Infection Study Group (MICOMED) and Infection in Transplantation Study Group (GESITRA) of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2003;21:498–508.
- Pachon J, Cisneros JM, Collado-Romacho AR, Lomas-Cabezas JM, Lozano dL-N, Parra-Ruiz J, et al. [Treatment of invasive fungal infections. 2005. Andalusian Infectious Disease Society.]. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:254–63.
- Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs.* 2008;68:1941–62.
- Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekerky 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.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:917–21.
- Baddley JW, Benjamin Jr DK, Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:519–29.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, L Amphy/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1155–63.
- Gomez-Lopez A, Zaragoza O, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Pharmacotherapy of yeast infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:2801–16.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327–60.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007;44:1289–97.
- Monforte V, Ussetti P, Lopez R, Gavalda J, Bravo C, De Pablo A, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:170–5.
- Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1401–8.
- Cuenca-Estrella M, Diaz-Guerra TM, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL. Flucytosine primary resistance in *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:276–9.
- Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Bllijlevens NM, Billaut EM, Kosterink JG, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1441–58.
- Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients —recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009;88:97–110.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005;366:1435–42.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408–15.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical anti-fungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346:225–34.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41:634–53.
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:24–34.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Bucin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008;46:201–11.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348–59.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335–47.
- Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:889–91.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Monzon A, Buitrago MJ, Rodriguez-Tudela JL. Analysis of the activity profile in vitro of micafungin against spanish clinical isolates of common and emerging species of yeasts and moulds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2192–5.
- Rogers TR, Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol.* 2009;144:629–41.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347:2020–9.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391–402.
- Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebelle W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123:877–84.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472–82.
- Benjamin Jr DK, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:632–8.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369:1519–27.
- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver, Chotpitayasanondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:820–6.

36. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy –what value are they? *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:854–69.
37. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1221–8.
38. Perkhofer S, Lechner V, Lass-Florl C. In vitro activity of Isavuconazole against *Aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1645–7.
39. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:i19–30.
40. Ghannoum MA, Kim HG, Long L. Efficacy of aminocandin in the treatment of immunocompetent mice with haematogenously disseminated fluconazole-resistant candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:556–9.
41. Pachl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, Van Der HB, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1404–13.