

PROTOCOLO DE USO DE ANTIFÚNGICOS

*Autores: Comisión de Infecciones y Política Antibiótica del H.U. Puerto Real.
Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 29.11.2006.*

1.- INTRODUCCION

La infección fúngica invasiva (IFI) es la enfermedad infecciosa que produce mayor mortalidad en el paciente que la desarrolla y, por desgracia, no parece que ésta haya disminuido de forma significativa en los últimos años.

Además, el incremento del uso de fármacos inmunosupresores, tanto en pacientes con patología oncológica como en poblaciones con enfermedades autoinmunes o de etiología incierta, el espectacular incremento del número de trasplantes de órganos, la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así como el aumento de la esperanza de vida de los enfermos sometidos a cuidados críticos, han incrementado sustancialmente el número de pacientes que las padecen.

La anfotericina B ha sido durante casi cuatro décadas el único fármaco disponible para el tratamiento de la IFI. Sin embargo, la importante toxicidad asociada a su uso, los malos resultados con respecto a la curación de los pacientes y el incremento en el número de pacientes que están en riesgo de padecer una IFI han estimulado el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos.

Algunos de ellos se han comercializado muy recientemente (voriconazol y caspofungina), por lo que la información disponible sobre su utilidad clínica es aun escasa. Además, y tal como ha sido puesto de manifiesto por muchos autores, la realización de ensayos clínicos con fármacos antifúngicos en el tratamiento de la IFI se ve dificultado por la heterogeneidad de los pacientes que las padecen, y por la dificultad para establecer un diagnóstico definitivo de la infección en muchos casos.

En todo caso, es muy probable que la creciente disponibilidad de fármacos más seguros, más eficaces y con mejores propiedades farmacocinéticas para el tratamiento de las micosis sistémicas sea capaz de reducir la mortalidad que producen éstas aún hoy.

En el presente protocolo se realiza una revisión de los fármacos antifúngicos disponibles en el mercado español para el tratamiento de la IFI, con especial mención a su utilidad en la práctica clínica.

2.- DOSIS USUALES Y EN SITUACIONES ESPECIALES

Voriconazol: Dosis usual en adultos y niños > 12 años				
VIA	DOSIS CARGA		DOSIS MANTENIMIENTO	
	Peso >40 Kg	Peso <40 Kg	Peso >40Kg	Peso <40Kg
ORAL	400mg/12h (primeras 24h)	200mg/12h (primeras 24h)	200mg/12h	100mg/12h
	Biodisponibilidad 96% (<i>Terapia Secuencial</i>). Administrar 1 hora antes/después las comidas			
IV	6mg/Kg/12h (primeras 24h)		4mg/Kg/12h (aspergilosis)	
			3mg/kg/12h (candidiasis)	
Velocidad máxima de infusión: 3mg/Kg/hora durant 1-2 horas				

Voriconazol: Dosificación en situaciones especiales:	
Insuficiencia Hepática:	Cirrosis, dar mitad de dosis de mantenimiento. (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave).
Insuficiencia renal	La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Creat <50 ml/min , debido a acumulación del excipiente, debe pasarse a vía oral. Dicho excipiente (sulfo-butil-eter-ciclodextrina =SBECD) está asociado a efectos histológicos negativos en el riñón (vacuolización citoplasmática del epitelio de los túbulos renales, de la pelvis renal y de la vejiga urinaria).
Dosis Pediátrica	No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años Niños de 2 a <12 años: Vía Intravenosa, oral: Dosis de carga (primeras 24 horas): IV: 6 mg/kg cada 12 horas (durante las primeras 24 horas). Dosis de mantenimiento(tras las primeras 24 horas): 4 mg/kg dos veces al día.

Duración del tratamiento: 15 días tras último cultivo positivo y/o resolución clínica.

Caspofungina: Dosis usual en adultos		
VIA	DOSIS CARGA	DOSIS MANTENIMIENTO
IV	70mg/24h (primeras 24h)	50mg/24h

Caspofungina: Dosificación en situaciones especiales:	
Insuficiencia Hepática:	Cirrosis, la dosis de mantenimiento: 35 mg/24h (no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave).
Pacientes Peso >80 kg	Dosis de mantenimiento: 70 mg/24h
Dosis Pediátrica	No se ha estudiado la caspofungina en pacientes pediátricos. No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Duración tratamiento: Existe poca información sobre seguridad en tratamientos superiores a 14 días

Anfotericina B: Dosis usual		
VIA	Ambisome®	Abelcet®
IV	3mg/Kg/día (infecciones muy graves hasta 5mg/kg/día)	5mg/Kg/día
	Velocidad de infusión: 30- 60 minutos	

Anfotericina B: Dosificación en situaciones especiales:	
Insuficiencia Renal:	Si afectación renal previa: utilizar Ambisome. Si no afectación renal previa: utilizar Abelcet
Dosis Pediátrica:	Dosis comparables a las utilizadas en el adulto, según Kg de peso corporal.

Duración del tratamiento: 14 días tras fin neutropenia, último cultivo positivo y/o resolución clínica.

Fluconazol: Dosis usual en adultos		
VIA	DOSIS CARGA	DOSIS MANTENIMIENTO
ORAL (dosis variable según tipo y gravedad micosis)	200-400mg/24h (primeras 24h)	100-200mg/24h
	Biodisponibilidad 90% (<i>Terapia Secuencial</i>). Administrar en ayunas	
IV (dosis variable según tipo y gravedad micosis)	400-800mg/24h (primeras 24h)	200-400mg/24h
	Velocidad de infusión: 10 ml/minuto	

Fluconazol: Dosificación en situaciones especiales:	
Dosis pediátrica:	Niños > 4 semanas: 6-12 mg/kg/día Niños 2- 4 semanas: la misma dosis niños mayores pero espaciada cada 48h Niños <2 semanas: la misma dosis niños mayores pero espaciada cada 72h

Duración del tratamiento: 14 días tras fin neutropenia, último cultivo positivo y/o resolución clínica.

Itraconazol: Dosis usual en adultos		
VIA	DOSIS CARGA	DOSIS MANTENIMIENTO
ORAL (dosis variable según tipo y gravedad micosis)	Igual que mantenimiento	100-200mg/24h
	Solución oral: Administrar sin alimentos Cápsulas: Administrar inmediatamente después de las comidas	
IV (dosis variable según tipo y gravedad micosis)	200mg/12h (primeras 48h)	200mg/24h
	Administrar infusión en 1 hora	

Itraconazol: Dosificación en situaciones especiales:	
Insuficiencia renal:	La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Creat <30 ml/min , debido a acumulación del excipiente (Hidroxipropil- β-ciclodextrina), debe pasarse a vía oral
Dosis pediátrica:	No se dispone de suficiente experiencia clínica en este grupo de edad

Duración tratamiento: Existe poca información sobre seguridad en tratamientos IV superiores a 14 días

3.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Resumen de los estudios disponibles para cada indicación

A) Aspergillosis

A.1.- VORICONAZOL

1 -: Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15. Estudio randomizado, frente a anfotericina B deoxicolato

Ensayo aleatorizado, no ciego, en 277 pacientes con Aspergillosis invasora confirmada o probable (45 % neutropénicos):144 en el grupo de voriconazol y 133 en el de anfotericina B deoxicolato.

Dosis:

-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 4mg/Kg/12h mínimo 7 días, después 200 mg/12h oral

-Anfotericina convencional 1 a 1,5 mg/Kg/día

Si fracasaba el tratamiento o intolerancia, se permitía el uso de otros antifúngicos

Análisis por intención de tratar modificada (MITT): Respuesta a las 12 semanas: 53% voriconazol, 32% con anfotericina B deoxicolato (diferencia: 21,2% - IC 95%: 10,4%-32,9%)

Supervivencia: 71% con voriconazol, 58% con anfotericina B deoxicolato

Voriconazol en aspergilosis invasora vs Anfotericina B deoxicolato						
RESUMEN RESULTADOS EFICACIA						
Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15						
Resultados evaluados en el estudio, a la semana 12.	Voriconazol MITT n=144	Anfo deoxicolato MITT n=133	B RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)	(IC
EFICACIA*						
Primarios						
-Respuesta parcial + completa	52,8 %	31,6 %	-21,2% (IC: 10,4-32,9)	0,001	5 (3-10)	
Secundarios subgrupos(Resp Parc+Comp)						
-Estado hem neutropénico	63,0%	38,1%	-25,3 % (IC: 9,8-32,6)	0,02	4 (2-14)	
-No neutropenia.	54,3 %	31,5%	-23,8%	s	4	
-Neutropenia	50,8%	31,7 %	-19,1%	s	5	
Secundarios						
-Supervivencia	70,8 %	57,9 %	-12,9 % (IC: 1,7-24,1)	0,02	8 (4-59)	

RESUMEN RESULTADOS SEGURIDAD						
Resultados evaluados en el estudio,	Voriconazol n=194	Anfo deoxicolato n=185	B RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)	(IC
SEGURIDAD*						
-Alteraciones visuales	44,8%	4,3 %	-40,5% (IC:32,9-48,1)	<0,001	2,5 (2-3)	
-Intolerancia infusión	3,1 %	24,9%	+21,8 % (IC:15,1-28,59)	<0,001	5 (4-7)	
-Reacciones cutáneas	8,2 %	3,2 %	-5 % (IC: 0,4-9,6)	=0,05	20 (10-250)	
-Insuficiencia renal	1,0%	10,3%	+9,2% (IC:4,6-13,8)	<0,001	11(7-22)	

* Datos extraídos de la publicación . IC calculados mediante el programa "EBM calculator" para agendas PDA.

Evidencias aportadas.Ventajas:

-Eficacia: Diferencias absolutas significativas y de magnitud clínica a favor de Voriconazol en respuesta + 21 % (NNT=5), tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos, y también en supervivencia + 13 % (NNT =8)

-Seguridad: Diferencias significativas y de magnitud clínica de toxicidad: Voriconazol presenta un -9 % de Insuficiencia renal , -22 % de intolerancia infusión, +40,5% de alteraciones visuales, + 5 % de reacciones cutáneas.

Limitaciones de la evidencia. Validez y aplicabilidad:

- Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
- Muestra de 391 pacientes (MIT) , pero análisis por intención de tratar modificado (MITT) evalúa 277 pacientes (se pierden 29 % debido principalmente a que no se confirma diagnóstico de aspergilosis), seguramente el tratamiento en nuestro medio, de inicio empírico, se acercará más a la muestra de MIT, por lo que los resultados de eficacia a favor de Voriconazol es posible que sean menores en la práctica.
- Se compara con Anfo B deoxicolato y no con Anfo B liposomal que es
 - a) el estándar en nuestro medio.
 - b) tiene mejor perfil de toxicidad renal y de tolerancia de la infusión. Ello puede haber influido en los resultados de duración de tto (mediana de 10 días con Anfo deoxicolato vs 77 días con Voriconazol) y de la necesidad de suspensión y terapia alternativa (80,5 % de los pacientes con Anfo B deoxicolato vs 36 % de los pacientes con Voriconazol). Otra explicación que explicaría estas diferencias, en cuanto a duración de tratamiento, se justificarían por una prolongación de la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con voriconazol.
- Duración del tratamiento antifúngico
 - Duración medicamento adjudicado 10 días Anfo B deoxicolato vs 77 días Voriconazol
 - Duración global (Medicamento en ensayo + terapia alternativa) es de mediana 87 días en Voriconazol y 46-57 días en Anfo B deoxicolato (datos EMEA)
 - Ello puede haber influido en la diferencia de eficacia , de hecho se acepta implícitamente en la discusión del ensayo publicado "No es probable que la duración del tratamiento sea el único factor que contribuye a los mejores resultados globales obtenidos con Voriconazol"

	Voriconazol	Anfo B convencional
Mediana de duración de tratamiento	77 días total (con tratamiento intravenoso 10 días) 87 días sobre ITT duración total (EMEA)	10 días total 57 días - 46 días i d id (EMEA)
Se administró otro antifúngico	en 52/144 (36%) pacientes (Anfo B 20, Anfo B formulación lipídica 14, Itraconazol 17 y combinación 1)	en 107/133 (80,5%) pacientes Anfo formulación lipídica 47 pacientes, itraconazol 38, otros o combinación 22).

- Se excluyen del ensayo pacientes con ventilación artificial

2 –Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Eficacia y seguridad de voriconazol en el taratamiento de aspergilosis invasiva. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.

Estudio abierto, no comparativo

60 pacientes con neoplasia hematológica maligna o trasplante alogénico
 Respuesta completa o parcial total: 48%
 Respuesta completa o parcial en pacientes con tratamiento completo con voriconazol: 59%
 Respuesta completa o parcial como terapia de rescate: 38%
 Estudio no controlado y comparación con resultados de otros estudios publicados entre 5 y 10 años antes

A.2.- CASPOFUNGINA

a-Comparación con placebo. No se dispone de estudios clínicos

b-Comparación con Anfotericina B .No se dispone de estudios clínicos

c-Estudios no comparativos en Aspergilosis.

Hay dos estudios. El primero es un estudio clínico prospectivo, no comparativo y no publicado, que incluyó 69 pacientes con una aspergilosis extrapulmonar probada o aspergilosis pulmonar probada o probable. Los pacientes eran refractarios al tratamiento por alguna de las formulaciones de Anfotericina B o por Itraconazol, o bien los pacientes eran intolerantes a dichos tratamientos. Fueron evaluables 56 pacientes, 54 recibieron al menos una dosis de Caspofungina. Tras la administración de Caspofungina un 35,4% de los refractarios y un 70 %

de los intolerantes presentaron mejoría, ver tabla. **Cabe señalar la escasa eficacia en neutropénicos.** Ver tabla. (Maertens J ICAAC 2000) (Drugs 2001)

Estudio prospectivo no comparativo				
		Pacientes evaluables	Presentaron mejoría clínica y radiológica (respuesta completa o parcial)	
			nº y porcentaje de pac.	IC 95%
69 pacientes refractarios o intolerantes, 58 evaluables (Hiemenz J 2001), (Drugs 2001) (Informe EMEA)	Total	54	22/54 (40,7%)	
	Refractarios	44	15/44 (34,1%)	20,5 - 49,9 %
	Intolerantes	10	7/10 (70%)	34,8 - 93,3 %
	Neutropénicos	11	2/11 (18,2 %)	2,3 - 51,8 %
	No neutropénicos	43	20/43 (46,5%)	31,2 - 62,3 %

El segundo estudio es una comparación histórica. Se comparan los resultados del estudio anterior con una cohorte retrospectiva de 206 pacientes (Hiemenz J 2001), (Drugs 2001).

Estudio comparativo con una cohorte histórica		
	Presentaron mejoría clínica y radiológica	
	Estudio 019 63 pacientes, con Caspofungina	Cohorte histórica 1995-1998 214 pacientes, trat tradicional
Global	41 %	16 %
Neutropénicos	14 %	9 %
No neutropénicos	49 %	19 %

B) Candidiasis

B.1.- VORICONAZOL

1 – Ally R, et al. Clin Infect Dis 2001;33:1447-54. Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparativo en pacientes con candidosis esofágica

Voriconazol 200 mg/12h frente a fluconazol 200 mg/24h
391 pacientes (mayoría VIH+)
Mínimo 7 días (rango 2-6 semanas) hasta resolución clínica
Curación: 98,3% con voriconazol, 95,1% con fluconazol

B.2.- CASPOFUNGINA

1 – Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM et al. Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de caspofungina versus anfotericina B en el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica. Antimicrob Agents Chemother 2002 ; 46(2) : 451-7

2 – Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de caspofungina versus anfotericina B en el tratamiento de candidiasis esofágica. Clin Infect Dis 2001; 33(9): 1529-35

Hay dos estudios para esta indicación que comparan Anfotericina B y Caspofungina, realizados en Esofagitis por candidas (Villanueva A CID 2001) y en Candidiasis orofaríngea y esofágica (Arathonn EG 2002). Presentan una eficacia similar, aunque Caspofungina presenta mejor perfil de efectos secundarios. Dado que para esta indicación Caspofungina no está aprobada en España, se pospone su evaluación.

C) Neutropenia Febril

C.1.- ANFOTERICINA B

1 – Walsh T, Finberg R, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999;340:764-71

Con el fin de comparar la anfotericina B convencional y la anfotericina B liposomal como tratamientos empíricos antifúngicos en pacientes con neutropenia y fiebre persistente se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico, de tipo aleatorio y de forma doblemente ciega. El tratamiento con anfotericina B liposomal se efectuó en 343 pacientes durante una media de 10,8 días, mientras que el tratamiento con anfotericina B convencional se realizó en 344 durante una media de 10,3 días.

La eficacia del tratamiento resultó ser similar en ambos grupos de pacientes (50% para la anfotericina B liposomal y 49% para la anfotericina B convencional), y fue independiente de la utilización de profilaxis antifúngica o factores estimuladores de colonias. Ambos grupos obtuvieron también resultados parecidos con respecto a los parámetros de supervivencia, resolución de la fiebre e interrupción de la terapia debida a efectos tóxicos o a escasa eficacia. Se registraron menos infecciones fúngicas no invasivas en el grupo tratado con anfotericina B liposomal que en aquellos tratados con anfotericina B convencional. La utilización de la formulación liposómica también registró un número menor de pacientes con fiebre, escalofríos o rigidez relacionada con la infusión, así como otras reacciones adversas que incluyen hipotensión, hipertensión e hipoxia. Asimismo, los efectos nefrotóxicos fueron significativamente menos frecuentes en pacientes tratados con anfotericina B liposomal que en aquellos tratados con anfotericina B convencional.

En vista de los resultados anteriores, se podría concluir que la anfotericina B liposomal parece ser igual de eficaz que la anfotericina B convencional como terapia empírica antifúngica en pacientes con fiebre persistente y neutropenia. No obstante, la anfotericina B liposomal se ha asociado con menor incidencia de infecciones fúngicas no invasivas, menos toxicidad relativa a la infusión, así como menor nefrotoxicidad.

C.2.- VORICONAZOL

1 – Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al.. Voriconazol comparado con anfotericina B liposomal en el tratamiento empírico antifúngico en pacientes con neutropenia febril persistente. N Engl J Med 2002;346:225-234

837 pacientes con neutropenia febril: 415 en el grupo de voriconazol y 422 en el de anfotericina B liposomal.

Dosis

-Voriconazol 6mg/Kg/12h primer día y 3 mg/Kg/12h iv o 200 mg/12h oral

-Anfotericina liposomal 3 mg/Kg/día

Resultado: Voriconazol inferior a anfotericina B liposomal en éxito terapéutico según definición de curación (diferencias de intervalo de confianza no podían exceder 10 puntos)

Infecciones fúngicas: 8 (1,9%) en el grupo de voriconazol y 21 (5%) en el grupo de anfotericina B liposomal (p=0.02)

El análisis individual de 4 de los 5 elementos que se consideraron como criterios de éxito terapéutico favorecieron a la anfotericina B liposomal

Mortalidad similar en ambos grupos

Voriconazol en neutropenia febril vs Anfotericina B Liposomal

RESUMEN RESULTADOS EFICACIA

Walsh, et al. N Engl J Med 2002;346:225-234

Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EFICACIA*					
Primario					
-Variable compuesta de 5 items	26,0 %	30,6%	--	ns	--
Secundarios (variables desagregadas)					
1-No emergencia infección fúngica en 7 días	98,1%	95,0%	+3,1 % (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
2-Supervivencia 7 días después de final tto	92,0 %	94,1%	--	ns	--
3-No interr. prematura de terapia por tox. o falta eficacia.	90,1 %	93,4%	--	ns	--
4-Resolución fiebre durante periodo neutrop.	32,5 %	36,5%	--	ns	--
5-Resp parcial/completa en pac con infec, al final del tto	46,2 %	66,7%	--	ns	--
Secundario (complementarios de punto 1, 2 y 3)					
-Emergencia de infección fúngica documentada	1,9%	5,0%	-3,1 (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
-Mortalidad	8,0%	5,9%	--	ns	--
-Interrupción por falta de eficacia (persistencia fiebre)	5,3 %	1,2%	+4,1% (1,7-6,5)	0,001	24 (15-59)
Análisis subgrupos					
-Emergencia infección fúngica durante tto en PAC ALTO RIESGO	1,4%	9,2%	-7,8 % (2,6-12,9)	0,003	13 (8-38)

RESUMEN RESULTADOS SEGURIDAD

Resultados	Voriconazol n=415	Anfo B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURIDAD*					
-Visión anormal	21,9%	0,7%	+21,1 % (17,1-25,2)	<0,001	5 (4-6)
-Visual alucinaciones	4,3%	0,5%	+3,9 % (1,8-5,9)	<0,001	26 (17-56)
-Creat serica x 2	7,0%	7,6%	--	ns	--
-Creat serica x 1,5	10,4%	19,0%	-8,6 % (3,8-13,3)	<0,001	12 (8-26)
-Intolerancia admón. . Ej Flushing	3,4%	10,9%	-7,4 %	<0,001	13,5

* Datos extraídos de la publicación . IC calculados mediante el programa "EBM calculator" para agendas PDA.

Limitaciones de la evidencia. Validez y aplicabilidad:

- Ensayo no ciego, tiene menos validez interna
- No diferencia significativa de eficacia en variable principal. Variable de difícil interpretación clínica.
- Variable secundarias solo 1 de las 5 a favor de voriconazol de magnitud + 3,1 % e IC inferior cerca del 0 y NNT bastante elevado, aprox 30.
- En las otras 4 variables secundarias la tendencia es a favor de Anfotericina B Liposomal, incluyendo una menor mortalidad aunque no significativas. La interrupción por falta de eficacia es más alta con voriconazol 5,3 % vs 1,2 % (p=0,001)
- Subgrupos: En pacientes de alto riesgo hay menos emergencia de infección fúngica durante la terapia 2/143 (1,4%) vs 13/141 (9,2%) p=0,003 . (Los pacientes con emergencia de infección durante terapia, tienen más mortalidad a 30 días).
- Seguridad con diferencias significativas pero de poca magnitud en intolerancia infusión y toxicidad renal (menos en grupo Voriconazol) y alteraciones visuales (menos en grupo Anfotericina)

5.- AREA ECONOMICA

Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Solo coste de medicación.

-El coste de Voriconazol 30 días, teniendo en cuenta que se puede administrar vía oral es bastante inferior a Caspofungina, Anfotericina B liposomal y Anfotericina B complejo lipídico.

-El coste de Caspofungina para 30 días de tratamiento es del orden de 14.616 € (2.431.890 ptas.). A dosis equivalentes es intermedio entre Abelcet y Ambisome (un 22% superior Abelcet , y 13 % a 30 % inferior a Ambisome), y muy superior a Fungizona.

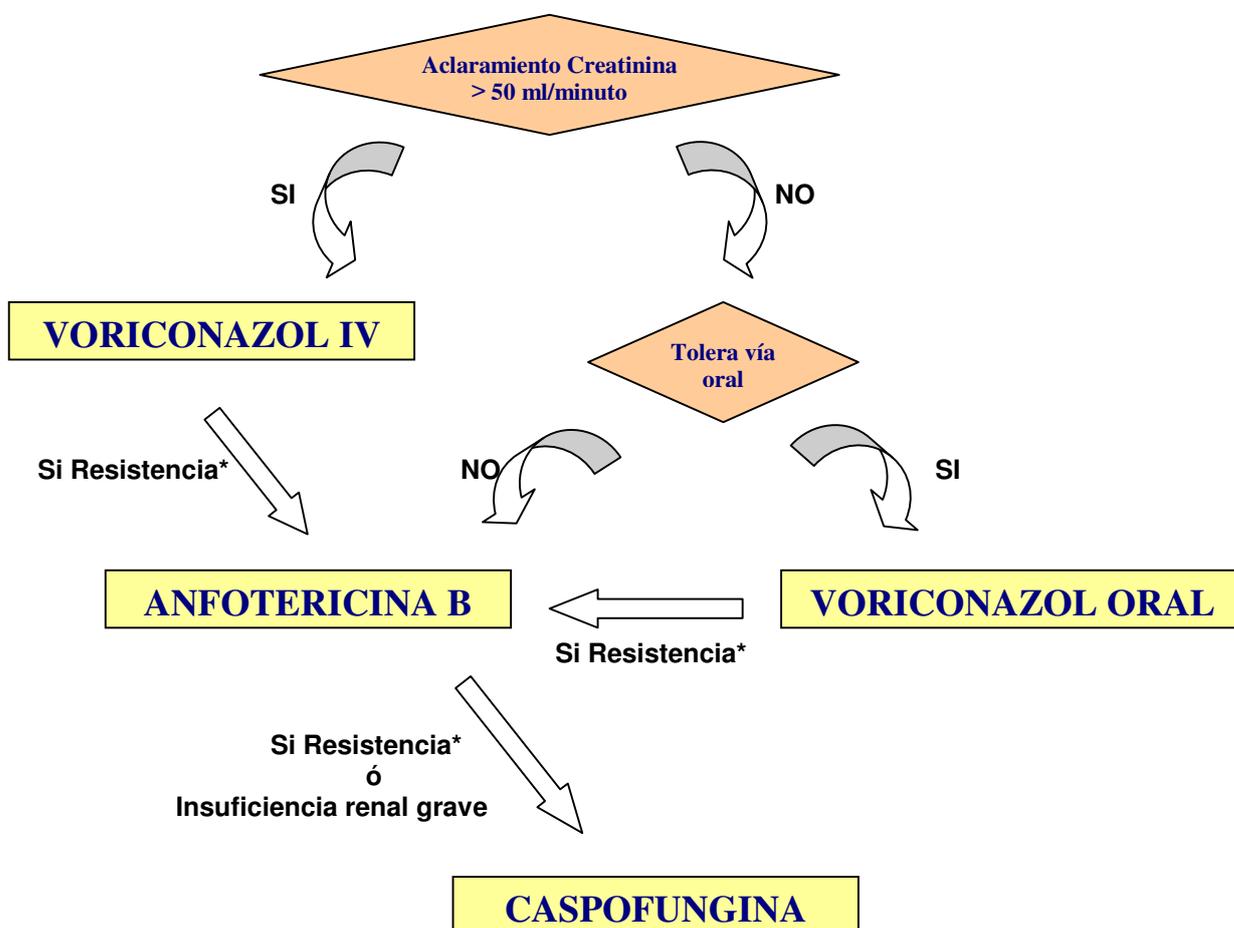
En la **tabla** desarrollada a continuación se expresan, de forma orientativa, los precios de las distintas alternativas considerando una duración de tratamiento de 30 días. Sin embargo, los tratamientos pueden acortarse o prolongarse en infecciones fúngicas concretas. Una candidiasis puede tratarse durante 10-15 días, mientras que determinadas micosis invasoras puede alcanzar duraciones que superan los 30 días establecidos en la tabla de referencia. Otro aspecto a tener en cuenta, tal como se ha comentado anteriormente, es la posibilidad de asociar distintos antifúngicos. En este caso, un tratamiento podría superar los 30.000 € (asociación de anfotericina B liposomal más caspofungina durante un mes).

Estimación de costes (PVL medio) de adquisición de un hospital.						
PVL medio aproximado a dosis de mantenimiento						
Primer día dosis de carga						
	PVL medio*****	Dosis****	Dosis día 65 Kg (u)	Coste por día	Coste 30 días €	Coste 30 días pts
Amfotericina B						
Fungizona iny 50 mg	2,13	1mg/kg/día	65 mg (2)	4,23	127	21.131
Ambisome iny 50 mg	133,49	3 mg/Kg/día	195 mg (4)*	533,96	16.019	2.665.337
Abelcet iny 100 mg	97,52	5 mg/Kg/día	325 mg (4)	390,08	11.702	1.947.049
Voriconazol						
Vfend iny 200 mg	142,0	4 mg/Kg dos veces al día	260 mg/12h (4)	568 (426)**	(5680+1520=7.200)***	1.197.979***
Vfend or 200 mg	38,0	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	76	2.280****	379.360****
Caspofungina						
Caspofungina iny 50 mg	478,0	50 mg/día	50 mg (1)	478	14.340	2.385.975
Fluconazol						
Diflucan iny 100 mg	3,30	200 mg/12h	200 mg/12h (4)	13,2	396	65.889
Diflucan cap 200 mg	4,98	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	9,96	299	49.716
U: Nº de unidades de medicamento (viales, comprimidos) por 24 horas de tto.						
*Para un paciente de 70 Kg se emplea un vial más de Ambisome, el coste por 30 días sube a 20.023 € (3.331.630 ptas)						
**Si se aprovecha el vial de 200 mg en 10 días de tratamiento se ahorran 1420 € (236.268 ptas).						
***Se consideran 10 días de tto intravenoso y 20 días de tratamiento oral.						
****Se consideran 30 días de tto oral						
*****Para la tabla se calcula sobre dosis de mantenimiento. En general el primer día se indica una dosis de carga (Ej: 70 mg de Caspofungina, 6mg/Kg de Voriconazol)						

6.- PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE ANTIFÚNGICOS

A.-Aspergilosis

A1.- Aspergilosis invasora (pulmonar ó extrapulmonar)



VORICONAZOL IV

1º día: 6mg/kg/12h infusión IV
Mantenimiento: 4mg/kg/12h (VIA ORAL cuando tolere)

VORICONAZOL ORAL

1º día: 400mg/12h
Mantenimiento: 200mg/12h

ANFOTERICINA B

Pacientes con alteración renal: Ambisome® → Dosis usual: 3mg/kg/día infusión IV
Dosis máxima: 5mg/kg/día infus. IV

Pacientes *sin* alteración renal: Abelcet® → Dosis usual: 5mg/kg/día infusión IV

CASPOFUNGINA

1º día: 70mg/24h infusión IV
Mantenimiento: 50mg/24h infusión IV

* Se considera Resistencia a la no obtención de resultados clínicos tras un mínimo de 7 días de tratamiento antibiótico previo, o bien, 3 días con mala evolución clínica.

A2.- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Tratamiento de Elección:

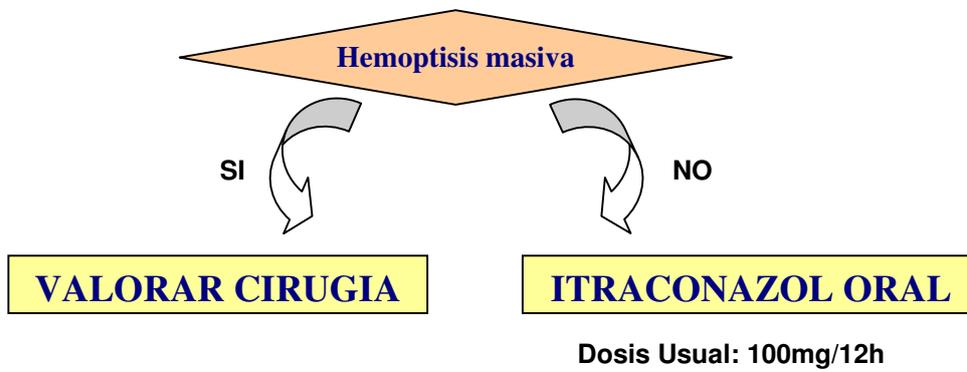
CORTICOIDES

+

ITRACONAZOL ORAL

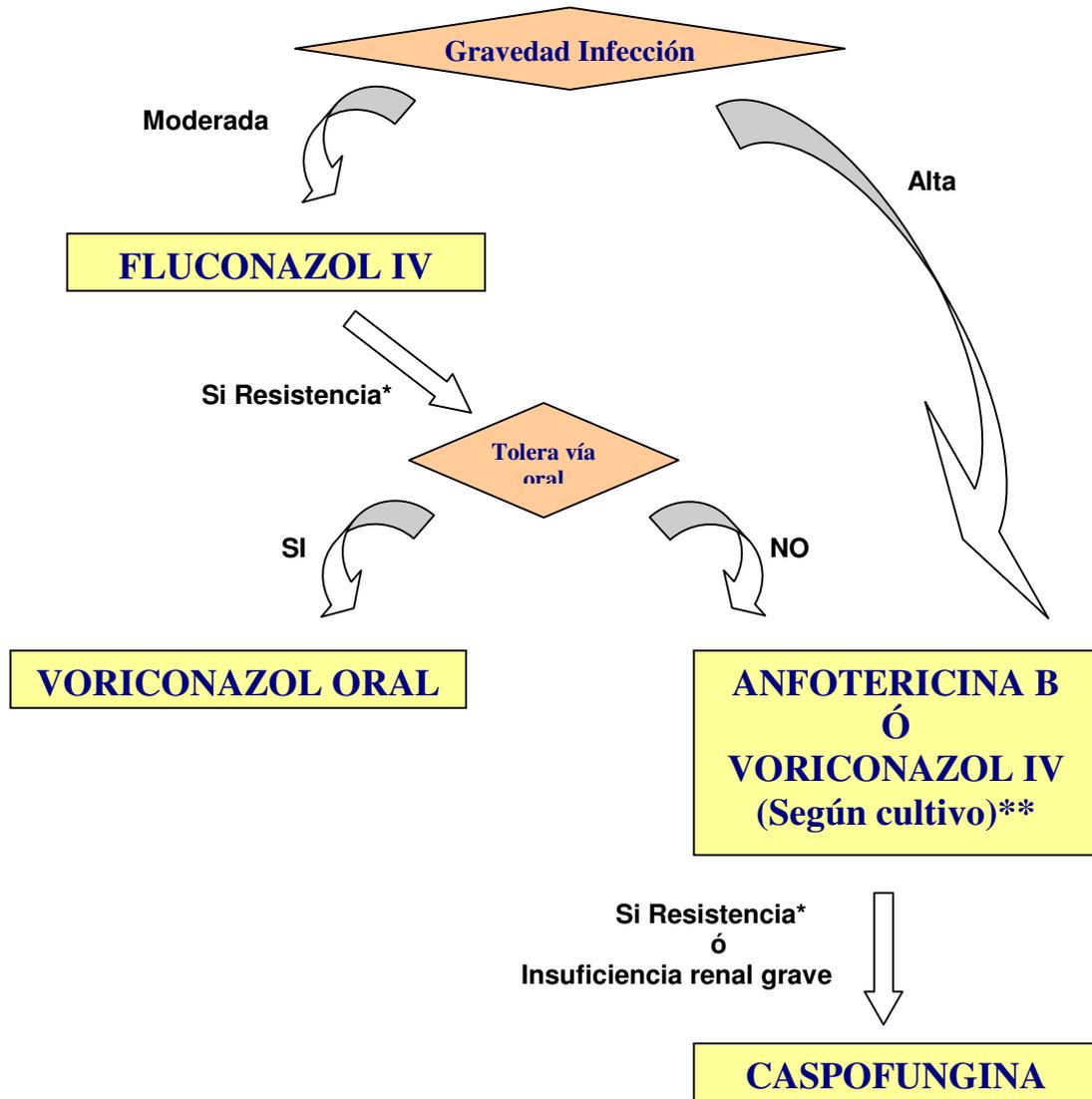
Dosis Usual: 200mg/12h

A3.- Aspergiloma



B.-Candidiasis

B1.- Candidiasis invasora



FLUCONAZOL IV

1º día: 400mg/12h infusión IV
Mantenimiento: 200mg/12h infusión IV

VORICONAZOL ORAL

1º día: 400mg/12h
Mantenimiento: 200mg/12h

VORICONAZOL IV

1º día: 6mg/kg/12h infusión IV
Mantenimiento: 3mg/kg/12h (VIA ORAL cuando tolere)

ANFOTERICINA B

Pacientes con alteración renal: Ambisome® → Dosis usual: 3mg/kg/día infusión IV

Pacientes *sin* alteración renal: Abelcet® → Dosis usual: 5mg/kg/día infusión IV

CASPOFUNGINA

1º día: 70mg/24h infusión IV

Mantenimiento: 50mg/24h infusión IV

* Se considera Resistencia a la no obtención de resultados clínicos tras un mínimo de 7 días de tratamiento antibiótico previo, o bien, 3 días con mala evolución clínica.

** Si Candida glabrata o C. krusei resistente a Fluconazol emplear VORICONAZOL

B2.- Candidiasis orofaríngea y esofágica



FLUCONAZOL ORAL

Orofaringea: 50-100mg/24h (7-14 días)
Esofágica: 100mg/24h (14-30 días)

ITRACONAZOL ORAL

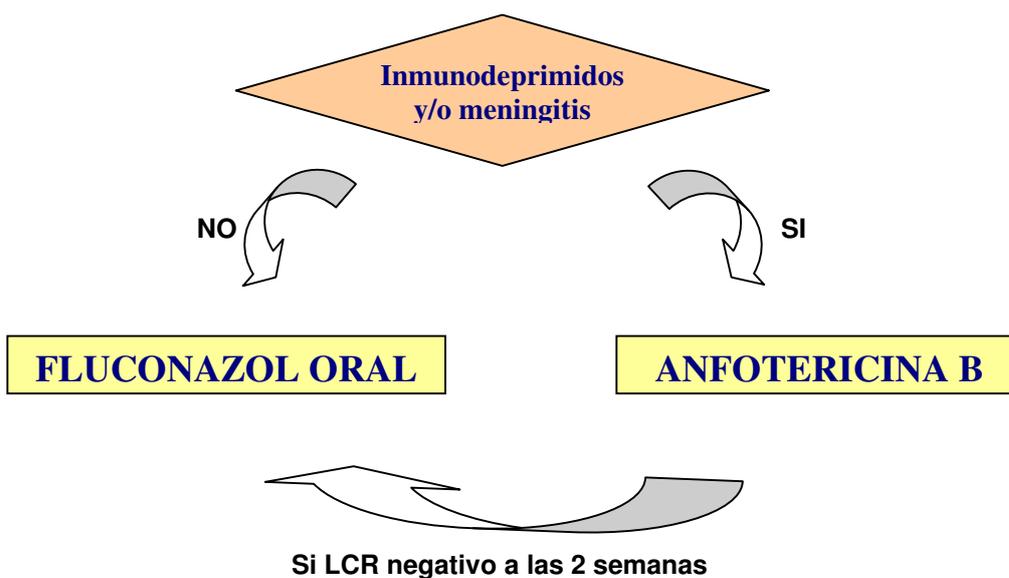
Dosis usual: 100mg/24h (15 días)

VORICONAZOL ORAL

1º día: 400mg/12h
Mantenimiento: 200mg/12h

* Se considera Resistencia a la no obtención de resultados clínicos tras un mínimo de 7 días de tratamiento antibiótico previo.

C.- Criptococosis



ANFOTERICINA B

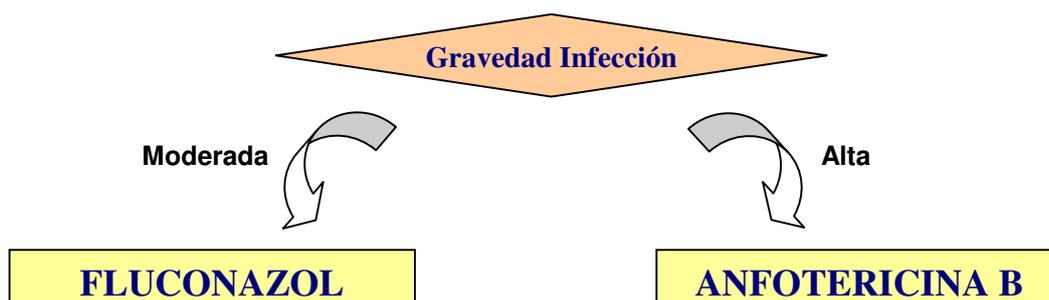
Pacientes con alteración renal: Ambisome® → Dosis usual: 3mg/kg/día infusión IV

Pacientes *sin* alteración renal: Abelcet® → Dosis usual: 5mg/kg/día infusión IV

FLUCONAZOL

1º día: 400mg/24h
Mantenimiento: 200mg/24h (hasta CD4>200)

D.- Neutropenia



ANFOTERICINA B

Pacientes con alteración renal: Ambisome® → Dosis usual: 3mg/kg/día infusión IV

Pacientes *sin* alteración renal: Abelcet® → Dosis usual: 5mg/kg/día infusión IV

FLUCONAZOL

Oral: 100mg/12h
Infusión IV: 200mg/12h

4.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

4.1 Fluconazol

Fluconazol es un fármaco seguro y generalmente bien tolerado. Sólo se requiere la suspensión en el 1-2% de los pacientes tratados.

El efecto secundario más común son las molestias gastrointestinales, la cefalea y el exantema cutáneo. Más raramente pueden encontrarse elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas que, de manera excepcional, pueden desembocar en cuadros de hepatitis grave. En tratamientos prolongados y con dosis elevadas se ha descrito la aparición de alopecia.

Las interacciones medicamentosas de fluconazol son mucho menos importantes que las asociadas al uso de itraconazol y voriconazol (véase más adelante). En general, fluconazol a dosis superiores a 200 mg/día puede ocasionar aumentos significativos de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, glipicida, gliburida, tolbutamida, dicumarínicos o ciclosporina. La rifampicina disminuye las concentraciones sanguíneas de fluconazol en alrededor del 25%.

4.2 Itraconazol

La administración en **cápsulas**, de itraconazol generalmente es bien tolerada y menos del 5% de los enfermos abandonan la medicación por efectos adversos. En tratamientos cortos, la intolerancia digestiva, el prurito, la cefalea y vértigo son los síntomas más comunes.

La diarrea, las náuseas y otros trastornos gastrointestinales son más frecuentes con la **solución oral** que con los comprimidos, seguramente por el efecto osmótico o a las sales biliares unidas a la ciclodextrina.

La **vía intravenosa** no debe emplearse cuando CI Creat <30 ml/min, debido a acumulación del excipiente(ciclodextrina), debe pasarse, si es posible, a vía oral.

Entre el 1 y el 2% de los pacientes tratados pueden presentar elevaciones transitorias y asintomáticas de las transaminasas y se han descrito casos excepcionales de hepatitis tóxica atribuidas al itraconazol. Se han demostrado algunos casos de hipopotasemia e hipertensión moderada en tratamientos prolongados.

En los animales de experimentación se ha apreciado un efecto embriotóxico y teratogénico, por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las numerosas interacciones del itraconazol con otros fármacos pueden dificultar su empleo. La rifampicina, rifabutina, isoniacida, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y cisaprida disminuyen los valores sanguíneos de itraconazol.

El itraconazol, a su vez, reduce las concentraciones sanguíneas de rifampicina y aumenta las de los antihistamínicos terfenadina y astemizol, y puede provocar taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*), así como aumento de las concentraciones de cisaprida, dicumarínicos, benzodiacepinas, bloqueantes de los canales del calcio, digoxina, quinidina, ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona, inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir, indinavir) y los alcaloides de la VINCA (vincristina, vinblastina).

4.3 Anfotericina B

El uso de anfotericina B se han asociado una gran cantidad de efectos adversos tanto en relación temporal con la infusión como en cuanto a toxicidad. Se revisarán los más importantes, refiriéndonos a la **Anfotericina B deoxicolato (Fungizona®)(ABD)** para posteriormente compararla con las nuevas formulaciones lipídicas.

Es muy frecuente la **aparición de fiebre y escalofríos durante la infusión** en la primera semana de tratamiento, disminuyendo posteriormente. Esto ha llevado al uso bastante generalizado de premedicación con fármacos que eviten la aparición de estos efectos, como el paracetamol, dexclorfeniramina y/o meperidina administrados 30 min antes de la infusión de anfotericina..

La aparición de náuseas y vómitos es frecuente, aunque disminuye con el tratamiento. Es frecuente la **tromboflebitis** asociada a la infusión intravenosa, aunque rara vez es necesario el uso de vías centrales. Su extravasación puede producir necrosis tisular. Las reacciones anafilácticas a la anfotericina B son muy raras, pero justifican la realización de dosis de prueba antes de iniciar el tratamiento.

Sin duda, el efecto adverso de mayor relevancia y que supone el principal factor limitante es la **toxicidad renal**. Suele ser reversible, aunque casi todos los pacientes que reciben la terapia completa quedan con algún grado de reducción de la filtración glomerular residual. Se puede desarrollar fracaso renal irreversible. El riesgo de toxicidad renal puede ser reducido asegurando una adecuada hidratación del paciente. En aquellos pacientes que lo toleren se recomienda la administración de una carga de 500-1.000 ml de salino fisiológico 1 o 2 h antes de la infusión de anfotericina.

La aportación fundamental de las formulaciones lipídicas de anfotericina B es su mejor tolerancia y sobre todo su menor nefrotoxicidad frente a la ABD, lo que permite dosis diarias más altas y dosis totales acumuladas mucho mayores y en un tiempo mucho menor.

La **Anfotericina B complejo lipídico (Abelcet®)(ABCL)** es mejor tolerada que la ABD y presenta una menor incidencia de efectos relacionados con la infusión, aunque éstos son suficientemente comunes como para que se recomiende el uso de premedicación. aunque globalmente la nefrotoxicidad es menor.

Con el uso de **Anfotericina B liposomal (Ambisome®)(ABL)** es rara la aparición de efectos adversos durante la infusión y, de hecho, no se usa premedicación.

Sólo existe un estudio aleatorizado que haya comparado la seguridad de las dos presentaciones disponibles comercialmente en España(Wingard JR); en él, la utilización de ABL se asoció con una menor incidencia de nefrotoxicidad y de reacciones durante la infusión que el uso de ABCL.

4.4 Voriconazol

El voriconazol es bien tolerado y tiene unos efectos adversos mínimos tras su administración. Los más frecuentes son los **trastornos visuales reversibles** y relacionados con la dosis (8%-69%) como la percepción visual alterada, visión borrosa y fotofobia (1-24%). En los estudios de fase I e II la tasa de suspensión del tratamiento por los efectos adversos visuales fue de <1% .

El siguiente efecto secundario más común es la aparición de exantema cutáneo(1-19%), que sólo excepcionalmente es grave, aunque los pacientes deben ser avisados de la potencial fotosensibilización asociada a la utilización de voriconazol y evitar la exposición directa al sol.

También se han descrito efectos adversos como alucinaciones (4,3%), cefaleas (12%-56%), náuseas (5,9%), vómitos (4,8%), diarrea (1,1%) y dolor abdominal (1,7%).

Se ha observado que da alteraciones en las pruebas de función hepática entre el 4,3% y 26,5% y el riesgo de presentarlo aumenta cuánto más elevadas sean las concentraciones plasmáticas del fármaco, pero se trata de un efecto reversible que desaparece cuando se suspende el tratamiento.

De forma poco frecuente, se ha asociado a casos de toxicidad hepática grave en pacientes con ictericia, hepatitis y IH con resultado fatídico.

Debido a su metabolización a través de las isoenzimas del citocromo P-450, el potencial de interacciones medicamentosas de voriconazol es elevado. En la tabla se resumen las interacciones más importantes.

Tabla Resumen de las interacciones medicamentosas del voriconazol^a.

Droga	Mecanismo	Resultado	Recomendación
Rifampicina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Rifabutina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Carbamacepina	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Barbituratos	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	Contraindicado
Fenitoína	Inducción enzimática	↓ [VCZ]	↑ dosis VCZ; monitorizar fenitoína
Astemizol	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado
Cisaprida	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Contraindicado

Ciclosporina	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monitorizar
Tacrolimus	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Reducir dosis y monitorizar
IP	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
ITIAN	Inhibición enzimática	↑ [fármaco]	Vigilar toxicidad
Warfarina	Inhibición enzimática	↑ TP	Vigilar TP

^aAbreviaturas y símbolos. ↓: disminuir; ↑: aumentar; VCZ: voriconazol IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; TP: tiempo de protrombina.

-Ins renal: La vía intravenosa no debe emplearse cuando Cl Creat 50 ml/min, debido a acumulación del excipiente, debe pasarse, si es posible, a vía oral.

4.5 Caspofungina

En general, la caspofungina es un fármaco muy seguro. En los estudios clínicos publicados sólo entre el 3 y el 4% de los pacientes tratados con el fármaco han tenido que abandonar la medicación por efectos adversos. **No es nefrotóxico**, y, aunque se producen elevaciones de las cifras de transaminasas, éstas son leves y generalmente no están relacionadas con el fármaco.

- Síntomas generales: Fiebre (2,9%), náuseas (2,9%), vómitos, diarrea (2,9%)
- Hepatotoxicidad: 11 % de los pacientes
- Anemia
- Exantema < 5 %,
- Tromboflebitis 16 %

Estudios in vitro demuestran que el fármaco no inhibe ninguna enzima del sistema del Citocromo P450 (CYP).

La **ciclosporina A** aumenta el AUC de Caspofungina un 35%. Caspofungina no aumenta los niveles plasmáticos de ciclosporina. Al administrar los dos fármacos se objetivó aumento de GOT/GPT por lo que se recomienda la utilización limitada de ambos fármacos y en todo caso monitorizar función hepática.

Caspofungina disminuye la concentración de **Tacrolimus** en un 25 %, por lo que es obligado monitorizar niveles de fármaco.

Rifampicina produce un aumento de la AUC de Caspofungina de 60% y un aumento de la concentración del 170%, este efecto disminuye con el tiempo

Uso de Caspofungina con Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Dexametasona, Fenitoina o Carbamacepina puede producir disminución del AUC de Caspofungina. Se recomienda aumentar la dosis a 70 mg/día.

No alteraciones en concentraciones de Anfotericina B, Itraconazol o Micofenolato al administrarse conjuntamente con Caspofungina

7.- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Lumbreras C, Lizasoain M y Aguado JM: Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(7):366-80

Gavaldá J e Ruiz I : Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(9):498-508

Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A: 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 Nov;31(5):1155-63

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. : Estudio randomizado, frente a anfotericina B deoxicolato. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15

Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al.: Eficacia y seguridad de voriconazol en el tratamiento de aspergilosis invasiva. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.

Ally R, et al.: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparativo en pacientes con candidosis esofágica. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54

Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM et al.: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de caspofungina versus anfotericina B en el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46(2) : 451-7

Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al.: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de caspofungina versus anfotericina B en el tratamiento de candidiasis esofágica. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1529-35

Walsh T, Finberg R, Arndt C, et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-71

Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al.: Voriconazol comparado con anfotericina B liposomal en el tratamiento empírico antifúngico en pacientes con neutropenia febril persistente. *N Engl J Med* 2002;346(4):225-234

Anónimo: Nuevas opciones terapéuticas en la infección fúngica invasiva: voriconazol y caspofungina. *Boletín de Terapéutica H.U. Marquez de Valdecillas*, 2000 vol 1(4): 2-4

DrugDex Micromedex 2004

Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al: A randomized trial of itraconazol in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N.Engl J Med* 2000; 342: 756-62.

Caillot D: Tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva refractaria a anfotericina B con itraconazol intravenoso seguido de itraconazol oral. *Acta Haematol* 2003; 109: 111-118

Gilbert DN, et al: Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana. Ed. 2004

Mensa J, et al: Guía Masson de terapéutica antimicrobiana. Ed. 2004

Villa F: Guía Medimecum de terapia farmacológica, Adis ed. 2004

Burke A, Cunha MD: Antibiotic Essentials. Ed. 2004