



Características diferenciales de los distintos antifúngicos usados en profilaxis

Dra. Eva Romá Sánchez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

54 Congreso SEFH. Zaragoza, 2009.

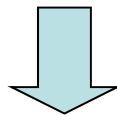
Factores responsables del **incremento de IFI** en pacientes oncohematológicos (TPH)

Mayor n° huéspedes susceptibles

- Quimioterapia intensiva / más neoplasias linfoides
- Nuevas modalidades de TPH: TSCU, mini-alotrasplantes
- Corticoides / Nuevos inmunosupresores



IFI
hasta 50% pacientes TPH



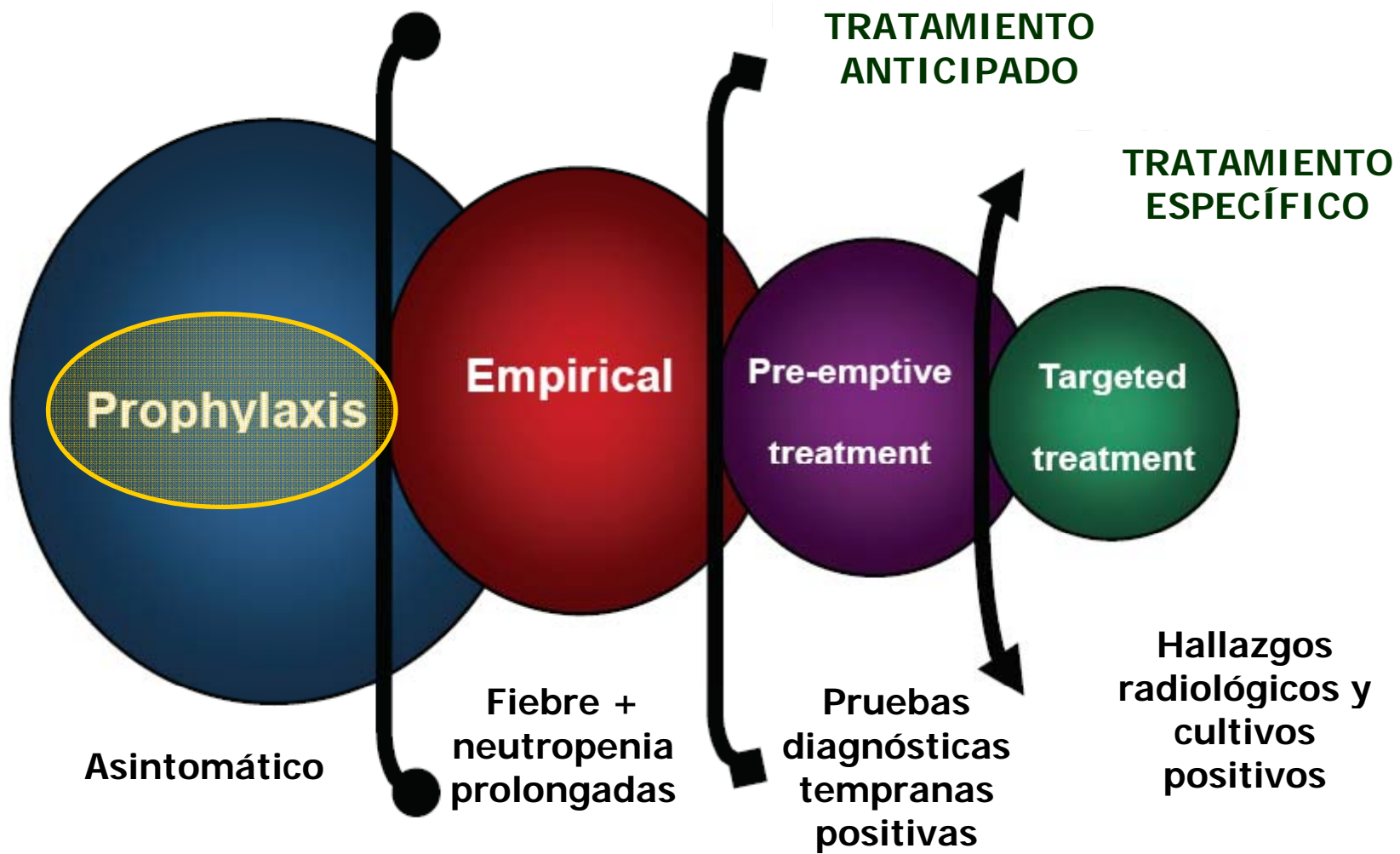
Elevada mortalidad 20% hasta 80%

Mejoras tratamiento de soporte

- Antibióticos amplio espectro
- Mejor control sepsis por BGN
- Profilaxis antiinfecciosa
- Uso rutinario CVC
- Uso frecuente de NPT



Estrategia antifúngica por grupos de riesgo



Zaragoza R et al. Ther Clin Risk Management 2008;4:1-20.

Características diferenciales de los distintos antifúngicos usados en profilaxis. 54 Congreso SEFH. Zaragoza, 2009.

ÍNDICE - PROFILAXIS

 **Antifúngicos utilizados en profilaxis de infección fúngica e indicaciones autorizadas**

 **Estructura y mecanismo de acción**

 **Farmacocinética: Interferencias farmacológicas críticas**

 **Efectos adversos**

 **Niveles plasmáticos**

Profilaxis: Recomendaciones Guías

LMA/
SMD

Antifúngico	ECIL*	NCCN	IDSA 08**	IDSA 09†
Posaconazol	A I	1	A I	A I
Itraconazol (solución / IV)	B I	No gradación	B I	A I
Itraconazol (cápsulas)	E I	NC	Ineficaz	NC
Voriconazol	NC	2 B	ND	NC
Fluconazol	C I	2 A (LAL) 1 (ATPH + mucositis)	NC	A I
Micafungina	Datos insuficientes	1 (ATPH + mucositis)	Utilidad limitada	Caspofungina BII
Anfotericina	C I	2 B	Utilidad No demostrada	NC

TPH alogénico

Antifúngico	ECIL*	NCCN	IDSA 08**	IDSA 09†
Posaconazol (con EICH)	A I	1	A I	A I
Posaconazol (neutropenia)	NC	2 B	NC	A I
Itraconazol (solución / IV)	B I	1	B I	NC
Itraconazol (cápsulas)	E I		Ineficaz	
Voriconazol	NC	2 B	ND	NC
Fluconazol	A I	1	NC	A I
Micafungina	C I	1	Utilidad limitada	A I
Anfotericina	C I	2 B	Utilidad No demostrada	NC

* ECIL: leucemias agudas (en conjunto)

** IDSA 08: limitadas a prevención *Aspergillus*

† IDSA 2009: Limitadas a Candidiasis. Para pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia

ATPH: TPH autólogo

ND: No hay datos

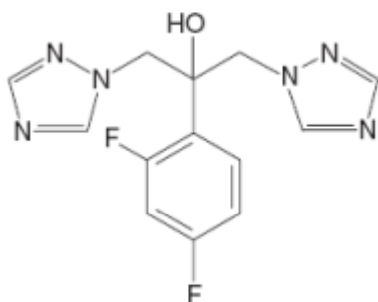
NC: No comentado

INDICACIONES

Antifúngico	PROFILAXIS Adultos y pediatría	TRATAMIENTO
FLUCONAZOL IV/oral	✓	✓
ITRACONAZOL Sol. Oral	✓	✓
POSACONAZOL Oral	✓	✓
VORICONAZOL IV/oral	✗	✓
CASPOFUNGINA IV	✗	✓
ANIDULAFUNGINA IV	✗	✓
MICAFUNGINA IV	✓	✓

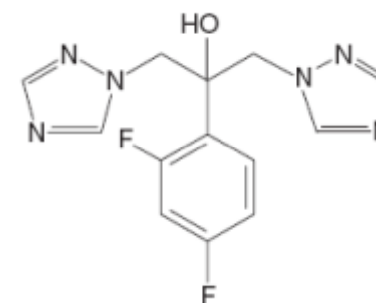
INDICACIONES

FLUCONAZOL IV/oral



- Prevención IF en pacientes con neoplasias predispuestos a estas infecciones consecuencia de la quimio o radioterapia

- NO indicado
- Estudio vori vs itra en pacientes TPH con EICH tratados con corticoides*
- Guía Antifúngicos HULF → Alo-TPH en fase postinjerto con prednisona



VORICONAZOL IV/oral

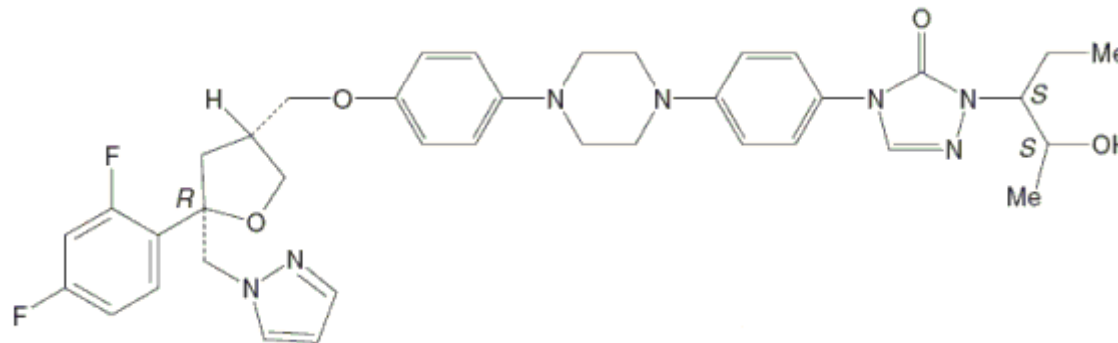
*Gergis U et al. Bone Marrow Transplant 2009;1-6.

INDICACIONES

POSACONAZOL oral

Profilaxis de IFI en pacientes con riesgo alto de desarrollar IFI y con las siguientes características:

- ✓ en tratamiento con quimioterapia de remisión-inducción para **LMA o SMD**, que se espera desarrollen neutropenia prolongada.
- ✓ receptores de **TPH** que están recibiendo dosis altas de tratamiento **inmunsupresor para EICH**

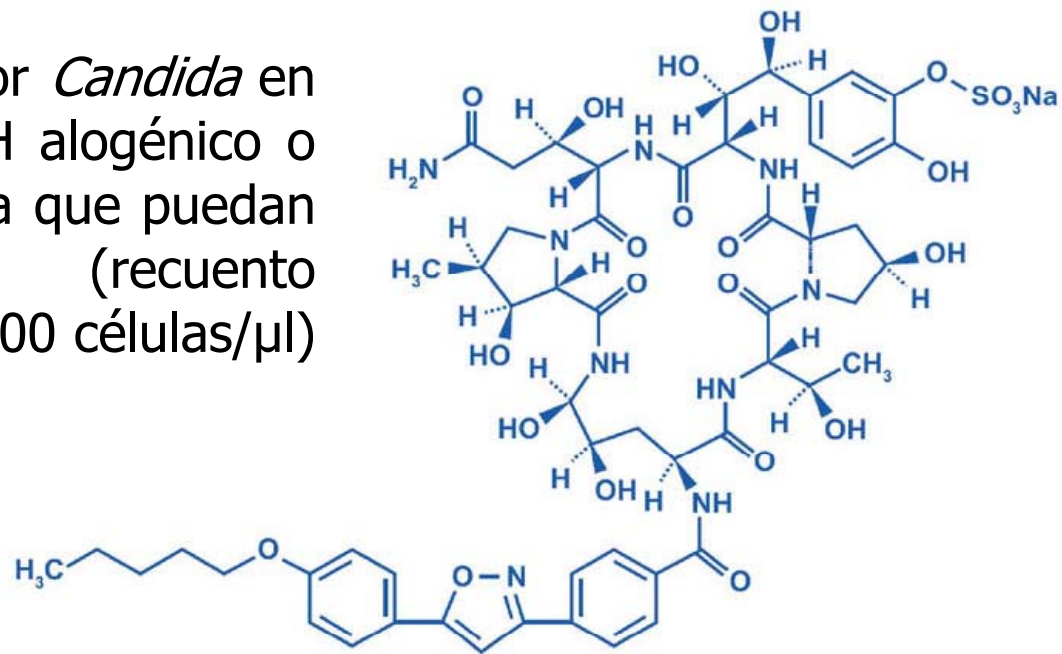


INDICACIONES

MICAFUNGINA IV

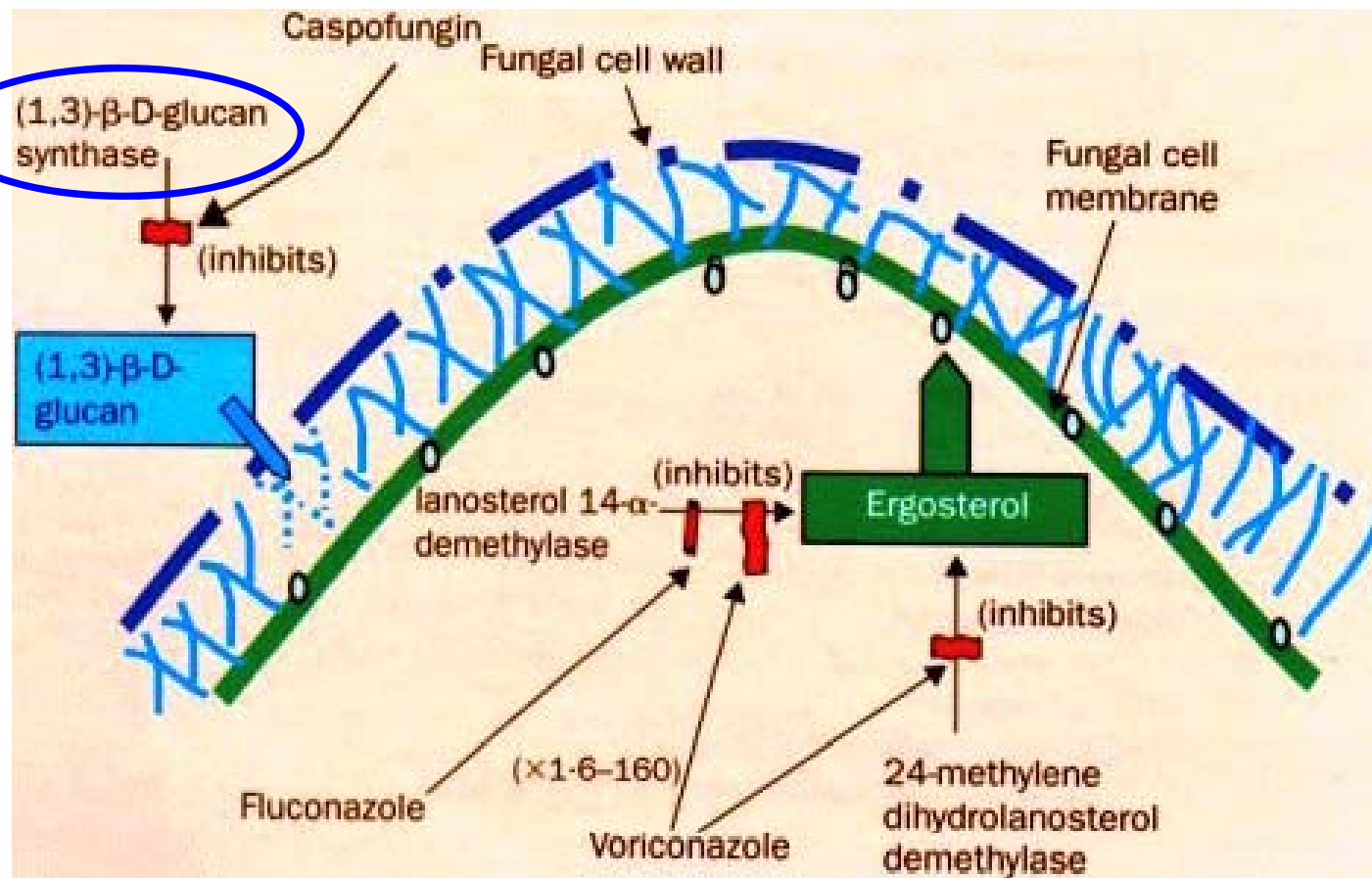
Niños (neonatos incluidos), adolescentes, adultos y ancianos:

Profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes sometidos a TPH alogénico o en pacientes que se espera que puedan presentar neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/ μ l) durante 10 o más días.



Mecanismo de acción

No en células humanas → Mayor tolerancia



FLUCONAZOL

- ✓ Cápsulas/suspensión oral → biodisponibilidad 90%



No le afecta la ingesta de alimentos

- ✓ Unión PP > 11%
- ✓ Excreción biliar / renal → 2% / >80%
- ✓ Semivida plasmática 20-30h
- ✓ Metabolismo hepático CYP-450 → potencial de interacciones

ITRACONAZOL

- ✓ Cápsulas/solución oral → biodisponibilidad dependiente de alimentos

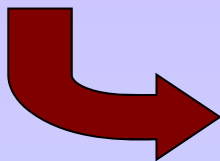


Capsulas 55% → 100% con alimentos
Sol. Oral máxima sin alimentos

- ✓ Unión PP > 99%
- ✓ Excreción biliar / renal → 60-70% / 30-40%
- ✓ Semivida plasmática 20-30h
- ✓ Metabolismo hepático CYP-450 → potencial de interacciones

VORICONAZOL

- ✓ Biodisponibilidad oral del 96%
- ✓ Unión PP 51-67%
- ✓ Excreción biliar / renal → >80% / <5%
- ✓ Semivida eliminación 6-24h → dosificación /12h → **IV / oral**
- ✓ Aclaramiento Cr < 50 ml/min → riesgo acúmulo solubilizante forma IV
- ✓ **Amplio metabolismo hepático CYP-450**



INTERACCIONES → principal inconveniente

POSACONAZOL

- ✓ Suspensión oral → biodisponibilidad dependiente de alimentos



400mg /12h **CON** alimentos
200mg /6h **SIN** alimentos

- ✓ Comida no grasa o suplemento alimenticio (14g grasa) → **AUC 2,6 veces mayor** y comida grasa (50g) → **AUC 4 veces mayor**
- ✓ Semivida plasmática 35h
- ✓ Metabolismo hepático pero mediante **glucuronidación enzimática vía UDP-glucuronosil-transferasa (VGT 14A)** → menor potencial de interacciones

MICAFUNGINA

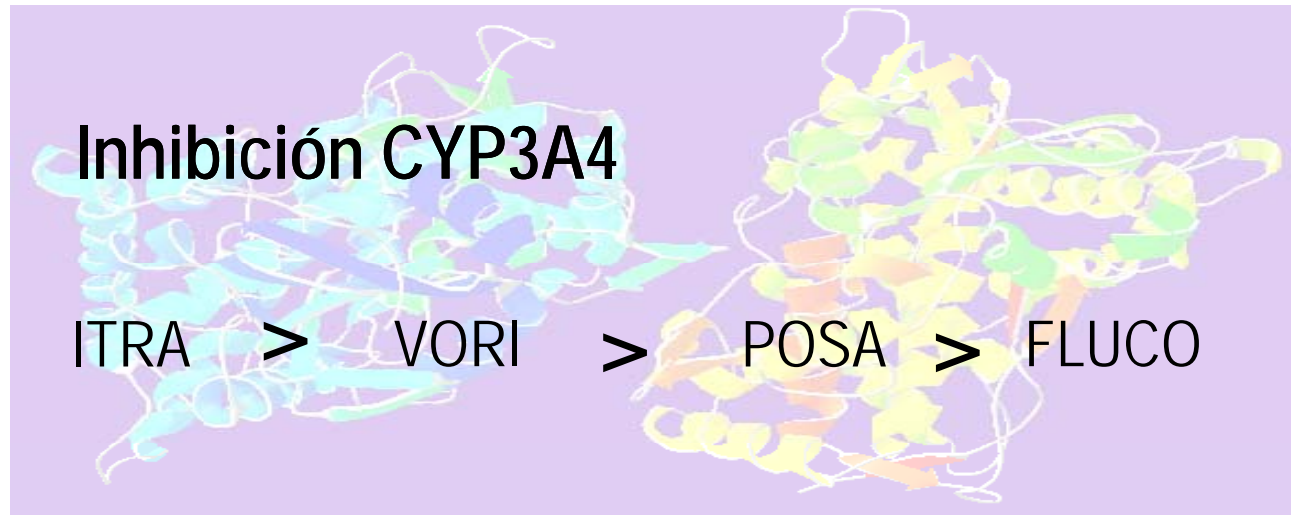
- ✓ Semivida eliminación 10-15h → dosificación /24h → IV
- ✓ Insuficiencia renal → no ajuste de dosis
- ✓ Insuficiencia hepática moderada → < dosis
- ✓ Degradación espontánea por arilsulfatasas a un compuesto con un anillo abierto → no sustrato de P-450 (CYP3A)
- ✓ Menor potencial de interacciones
- ✓ Efectos adversos: fiebre, cefalea, complicaciones en el lugar de inyección, náuseas, vómitos, rubefacción, elevación enzimas hepáticas
- ✓ Warning: desarrollo tumores hepatocelulares en modelos animales tras tratamientos muy prolongados

TIPO Y GRADO DE INTERACCIÓN DE LOS AZOLES

	FLUCO	ITRA	VORI	POSA
Sustratos				
CYP3A4	++	+++	+	++
CYP2C9 (CYP2C19)	-	-	+++	-
Glucoproteína P	-	Si	-	Si
BCRP (transportador)	-	No	No	-
Inductores del				
CYP3A4 y CYP2C9	++	+++	+++	++
Inhibidores del				
CYP3A4	+++	+++	++	+++
CYP2C9	+	+	++	No
CYP2C19	++	-	+++	No
Glucoproteína P	-	Si	-	Si
BCRP (transportador)	-	Si	No	-

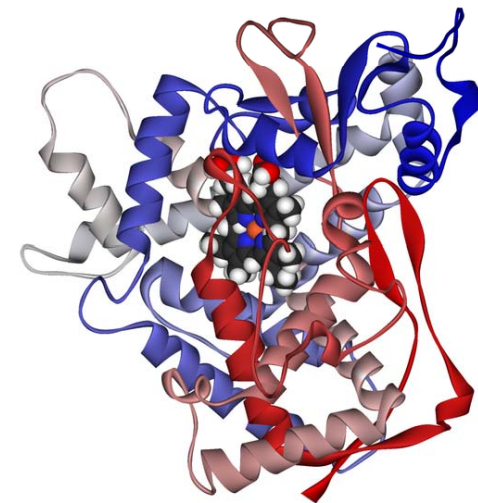
+ leve; ++ moderada; +++ alta; ++++ muy alta

INTERACCIÓN DE LOS AZOLES CON FÁRMACOS CONCOMITANTES



Inhibición CYP2C9 y CYP2C19

Fluconazol, itraconazol y voriconazol



Interacciones farmacológicas críticas

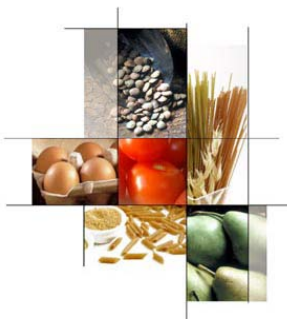
	Fluco	Itra	Vori	Posa	Efecto ocasionado
Sustratos CYP3A4 y CYP2C9					
Alcaloides ergóticos	P	C	C	C	Posible toxicidad (ergotismo)
<i>Antiepilépticos</i> Fenitoína	P	P	P	P	↑ concentraciones fenitoína, seguimiento y vigilancia frecuente de posibles efectos adversos
<i>Antirretrovirales</i> IP: ritonavir	P	P	C	P	Puede reducir concentraciones voriconazol*. Seguimiento por posibles efectos adversos con otros IP
ITINN: efavirenz	P	P	C	P	↑ concentraciones efavirenz. Si es necesaria la coadministración, aumentar dosis voriconazol a 400 mg/12 h y reducir efavirenz a 300 mg/día. Seguimiento por posibles efectos adversos con otros ITINN
<i>Benzodiacepinas</i>	P	C	P	P	Seguimiento posible toxicidad de aquellas metabolizadas por CYP3A4 (midazolam, triazolam, alprazolam)
Cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, quinidina	C	C	C	C	Elevado potencial de prolongación del segmento QT y aparición, en raras ocasiones, de <i>torsada de pointes</i>
Estatinas	P	C	P	C	↑ concentraciones estatinas. Seguimiento posibles efectos adversos, como rabdomiólisis. Pueden requerir ajuste de dosis
Hipoglucemiantes orales (sulfonilureas)	P	P	P	P	Seguimiento posibles signos y síntomas de hipoglucemia. Pueden requerir ajuste de dosis IBP
Omeprazol	P	P	P	P	↑ concentración de omeprazol, riesgo de la aparición de efectos. Reducir dosis de omeprazol a la mitad. Puede ocurrir lo mismo con el resto de IBP
<i>Inmunodepresores</i> Ciclosporina	P	P	P	P	↑ ABC. Toxicidad, fallo renal. Reducir dosis ciclosporina al menos un 50%, controlar los valores y seguimiento continuo tras suspender el azol
Tacrolimus	P	P	P	P	↑ concentraciones*. Toxicidad, fallo renal. Reducir dosis tacrolimus al un tercio, controlar los valores y seguimiento continuo tras suspender el azol
Sirolimus	P	P	C	P	↑ concentraciones sirolimus. No se recomienda, si es necesario reducir dosis de sirolimus
Vardenafilo	-	P	-	P	↑ concentraciones, persistencia efecto prolongado
Vincristina	-	P	P	P	↑ concentraciones alcaloides vinca, riesgo de toxicidad
Warfarina	P	P	P	P	↑ tiempo protrombina. Seguimiento y ajuste de dosis de warfarina
Inductores CYP3A4 y CYP2C9					
<i>Antiepilépticos</i> Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	P	P	C	C	↓ concentraciones triazoles*
<i>Antirretrovirales</i> IP: ritonavir a dosis altas	P	P	C	P	↓ concentraciones triazoles*
ITINN (efavirenz)	P	P	C	P	
<i>Antituberculosos</i> Rifabutina, rifampicina	P	C	C	C	↓ concentraciones triazoles*
Hierba de San Juan	-	P	P	-	↓ concentraciones de estos triazoles*

ABC: área bajo la curva; C: contraindicado; IBP: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, etc.). IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; Fluco: fluconazol; Itra: itraconazol; P: precaución; Posa: Posaconazol; Vori: voriconazol.

*C_{max} y ABC.

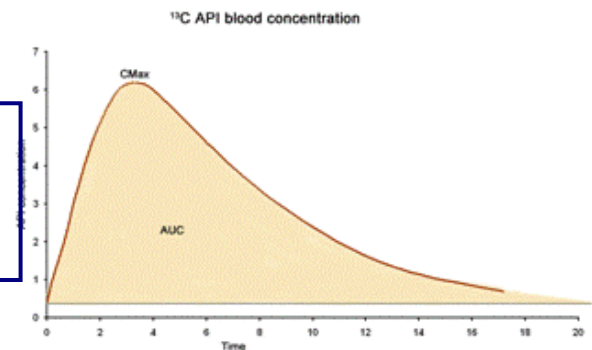
Absorción

- Inhibidores bomba protones
 - Antagonistas H2
- Reducen el pH gástrico
- disminuye la absorción de itraconazol
- ? Alteración mucosa gastrointestinal
- Mucositis grado 1-2 parece reducir absorción de posaconazol

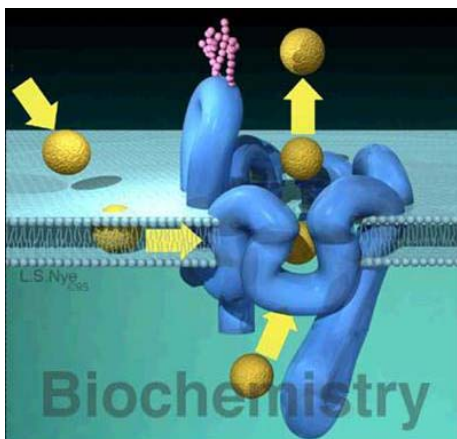


Alimentos

Rico en grasa → 400% aumento Cmax y AUC de posaconazol



Transporte activo



Glicoproteína-P (P-gp)

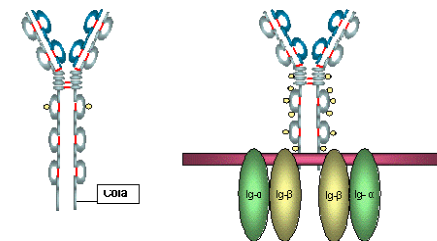
Itraconazol y posaconazol son sustratos e inhibidores *in vitro* del gen productor de esta proteína transportadora

DIGOXINA + ITRACONAZOL → 20% reducción Cl renal y 50% aumento AUC de digoxina (dosis reducción hasta 75%)

BRCP (breast cancer resistant protein)

En intestino delgado y membrana hepática

Puede influir en interacciones de itraconazol



Metabolismo

Inductores enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9
reducen concentración de azoles

C

Rifampicina, rifabutin, carbamacepina y
barbituratos (fenobarbital)

- ✓ Afectaría a fluconazol, itraconazol y voriconazol
- ✓ La inducción máxima se alcanza a las 2 semanas de tratamiento

P

Inhibidores enzimáticos CYP3A4 aumentan
concentración de azoles

La inhibición puede aparecer tras la primera dosis

Interacciones con sustratos CYP3A4 y CYP2C9

	FLUCO	ITRA	POSA	
Alcaloides ergóticos	P	C	C	Posible toxicidad (ergotismo)
Fenitoína	P	P	P	↑ Conc.fenitoína: vigilancia efectos adversos
Ritonavir	P	P	P	↓ Conc. azoles
ITINN (efavirenz)	P	P	P	Posible ↑ conc. efavirenz
BZD	P	C	P	Toxicidad si igual metabolismo (triazolam, alprazolam...)
Estatinas	P	C	C	↑ Conc. Estatinas (rabdomiolisis)
Hipoglucemiantes orales	P	P	P	Posibles signos y síntomas de hipoglucemia

	FLUCO	ITRA	POSA	
Cisaprida, astemizol, terfenadina...	C	C	C	Elevado potencial prolongación QT y aparición torsada de pointes
Ciclosporina	P	P	P	↑ AUC, toxicidad y fallo renal. Reducir dosis 50% y niveles
Tacrolimus	P	P	P	↑ Conc., toxicidad, reducir dosis un tercio
Sirolimus	P	P	P	↑ Conc., toxicidad, reducir dosis
Warfarina	P	P	P	↑ tiempo protrombina, seguimiento y ajuste dosis
Omeprazol (IBP)	P	P	P	↑ Conc. IBP, reducir dosis a la mitad

Efectos adversos más relevantes

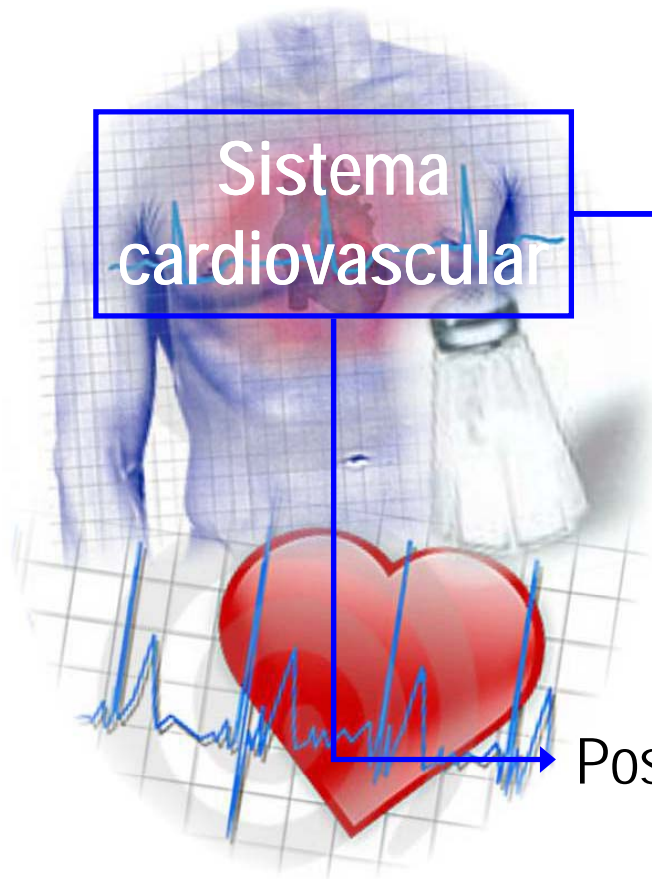
Alteraciones gastrointestinales

- náuseas, vómitos, diarrea o dolor
- leves y destacan con itraconazol
- Posaconazol sólo 6-8%

Hepatotoxicidad

1-2% itraconazol
12,4% voriconazol
1-3% posaconazol

- sólo suspenden 5-7% pacientes
- desde elevación leve transaminasas hasta hepatitis, colestasis y fallo hepático



Sistema
cardiovascular

58 casos de insuficiencia cardíaca
→ 45% tratados con itraconazol

Prolongación intervalo QT
→ taquiarritmias graves

Posaconazol menor potencial (incidencia baja 1%)

Alteraciones visuales, reacciones dérmicas → típicos de voriconazol

Los adecuados **ajustes de dosis** y el control de **valores plasmáticos** podrían contribuir a limitar la toxicidad

Nueva línea dedicada a la **detección de polimorfismos genéticos** que predisponen a la aparición de efectos adversos → permitiría seleccionar a los pacientes

Efectos adversos

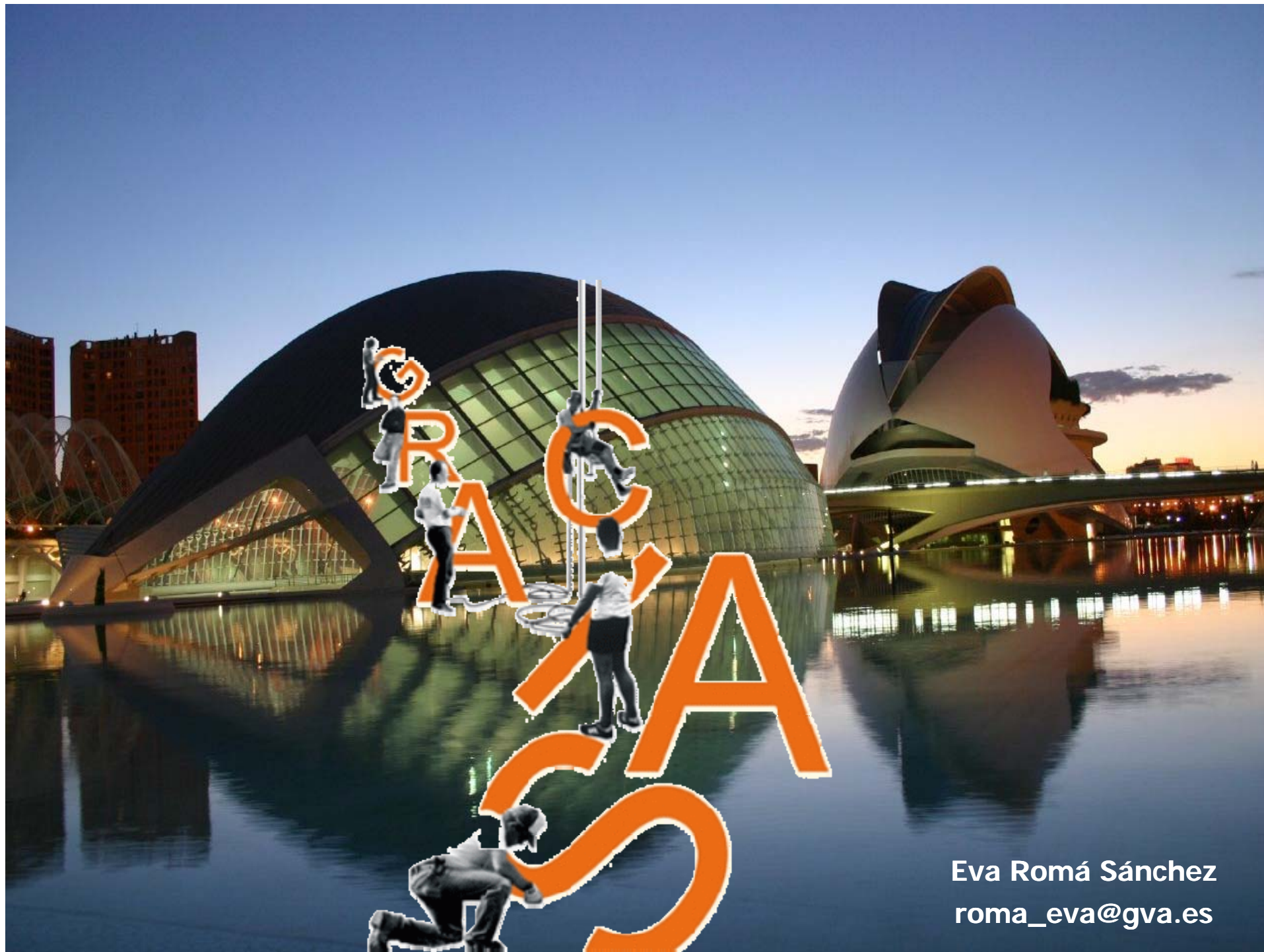
Fármaco	Efecto secundario
Fluconazol	Molestias gastrointestinales (5%) Cefalea Hepatotoxicidad (5-20%) Prolongación del intervalo QT
Itraconazol	Exantema cutáneo (5-19%) Cefalea Discrasias sanguíneas (raramente)
Voriconazol	Alteraciones visuales, normalmente transitorias (30%) Efectos cardiovasculares: prolongación del intervalo QT, arritmias Varios: síndrome de Stevens-Johnson, pérdida de pelo, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia), alucinaciones
Posaconazol	Alteraciones gastrointestinales Fiebre Cefalea

Monitorización niveles plasmáticos

Antifúngico	Momento	Objetivo/rango	Comentarios
Itraconazol (HPLC)	Entre 5-7 días	Profilaxis >0,5 µg/ml	Tto inicio, empeoramiento clínico, interacciones
Posaconazol	3-5 días	>0,5-2 y <6 µg/ml	Tto inicio, empeoramiento clínico, interacciones
Voriconazol	Valle: 2-3 días/5-7 días*	> 1,5 µg/ml**	Tto inicio, empeoramiento clínico, interacciones, cambio dosis, toxicidad

*según diferentes autores

** Niveles >5,5 µg/ml se asocian a incremento transaminasas, encefalopatía y alteraciones electrolíticas, y <1 µg/ml se relacionan con riesgo de IFI de brecha



Eva Romá Sánchez
roma_eva@gva.es