FARMACO DEL MES (6/2012)

Catedra de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad Francisco Marroquín.

FARMACO-EVIDENCIA

ANIDULAFUNGIN

Introducción:

La anidulagunfina es una de las más nuevas opciones para el tratamiento de candidiasis invasiva. El hongo más común, causante de enfermedad en el humano, es *Candida spp* Esta es una levadura que se reproduce por gemación y presenta tres formas de vida: blatosporas, seudohifa e hifa. *Candida spp* es un microorganismo que coloniza al ser humano es todas sus superficies: piel, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario femenino. En condiciones normales solamente es un colonizador del ser humano, sin embargo cuando hay alteraciones de los mecanismos inmunitarios se produce enfermedad. Estas alteraciones pueden consistir en:

1. Desbalance de la microflora normal como ocurre con el uso de antibióticos para tratar otras infecciones (infección urinaria, faringitis, etc.).
2. Inmunosupresión (uso de esteroides, infección por VIH/SIDA, uso de quimioterapia, receptores de trasplantes de médula ósea y órganos sólidos, tratamiento de enfermedades reumáticas con medicamentos biológicos).
3. Alteraciones de los mecanismos de inmunidad innata (neutropenia, quemaduras extensas de piel, perforaciones intestinales).
4. Procedimientos invasivos (vías intravenosas, catéteres para alimentación parenteral, cateterización vesical, uso de ventilación invasiva y procedimientos quirúrgicos abdominales).

5. Recién nacidos de bajo peso al nacer.

Las especies clínicamente más relevantes son: *Candida albicans* (40-42% de las candidemias en Brazil), *C. glabrata* (5%), *C. tropicalis* (25%), *C. krusei* (1-4%) y *C. parapsilosis* (20-21%). *C. albicans* y *C. tropicalis;* éstas son sumamente sensibles a los antimicóticos a diferencia de *C. glabrata* que presenta distintos grados de resistencia a los azoles e incluso a amfotericina B y solo es típicamente sensible a echinocandinas. Distinta a las anteriores es *C. parapsilosis* que es sensible a azoles pero resistente a echinocandinas. Por lo tanto, es muy importante el uso de métodos de diferenciación de especies (p.e. PNA-FISH para *C. albicans* vs *C. glabrata*) para el establecer un tratamiento apropiado.

Las manifestaciones clínicas pueden estar causadas por cualquier especie, pero la más común es *C. albicans*. La presentación clínica de la enfermedad por *Candida spp* puede ser mucocutánea o invasiva. La enfermedad mucocutánea es superficial y puede consistir en moniliasis o " trush", paroniquia, intertrigo, balanitis, foliculitis, candidiasis perianal y dermatitis del pañal (pañalitis). La enfermedad invasiva se caracteriza por la presencia de *Candida spp* en tejidos profundos y la puerta de entrada puede ser una ruptura de la barrera anatómica (lesión intestinal o esofágica), deficiencia severa de la función del neutrófilo (neutropenia por quimioterapia) y diseminación hematógena. La candidemia se ha asociado a un aumento de mortalidad el 15% en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Virtualmente cualquier tejido puede ser invadido incluidos el riñón, la retina, el cerebro y el endocardio. El diagnóstico típicamente se confirma visualizando la levadura y sus hifas en preparaciones en fresco (solución salina + 10% KOH), tinción de Gram, ácido peryódico de Schiff, y metenamina de plata en las muestras y con cultivo. El hemocultivo tiene un 70% de sensibilidad para aislar *Candida spp.* La baja sensibilidad y el tiempo de cultivo (2-3 días como mínimo) dificultan el diagnóstico temprano y por lo tanto atrasa la instauración del tratamiento.

El tratamiento consiste en diagnóstico temprano, retiro de catéteres y otros instrumentos invasivos y administración de antimicóticos. Las formas mucocutáneas se pueden tratar con azoles tópicos o vía oral. En las formas invasivas se prefiere utilizar inicialmente, en pacientes hemodinámicamente estables, fluconazol o voriconazol por su eficacia contra *C. albicans* y buen perfil de seguridad. Para pacientes con enfermedad severa o con infección por *C. glabrata* se utilizan equinocandinas (caspofungina, micofungina y anidulafungina). La amfotericina B se reserva para pacientes con intolerancia a los otros medicamentos o en pacientes en quienes la infección no respondió a drogas menos tóxicas. La anidulafungina se encuentra actualmente en estudios para determinar su eficacia para distintas formas de candidiasis y otros hongos.

Resumen Farmacológico
Lipopéptido, del grupo equinocandina.
Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de β (1,3) d-glucano- glucano. Con lo cual lesiona la pared celular del hongo.
Unión a proteínas: 99%
Vida media: De distribución 1 hora, de eliminación 27 – 50 horas
Eliminación / metabolismo: <1% renal, metabolismo espontáneo. NO REQUIRE AJUSTE POR DAÑO RENAL O HEPÁTICO.
Penetración LCR: NO
Dosis: Adulto, 100 a 200 mg IV inicial, seguido de 100 a 50 mg IV cada 24 horas.
Pediatría: 1.5 mg/kg/d
No exceder velocidad de infusión 1.1 mg por minuto.
RAM: Diarrea, cefalea, urticaria, arritmias, hematológicas, hepáticas, electrolitos.

Las equinocandinas son un grupo de antimicóticos relativamente recientes en ser aprobados, a pesar de que la primera molécula de este grupo fue aislada en 1974. Pertenecen a este grupo
la caspofugina, micafungina y anidulafungina (todas aprobadas por FDA). Su espectro incluye básicamente *Candida spp* y *Aspergyllus Spp.* Están indicadas
principalmente en candidiasis invasiva. Hasta el momento los estudios efectuados demuestran una aceptable tolerancia tanto en adultos como en población
pediátrica. Sin embargo la experiencia clínica aún es limitada con anidulafungina. Ninguna de estas drogas está disponible por vía oral.

FARMACO-EVIDENCIA

Nivel de evidencia		Patología/Enfermedad	Conclusión importante del estudio	Cantidad publicaciones	Año
Metanálisis/Revisiones sistemáticas					
	Efectividad				

Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparisonmeta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2009 Jun 26;8:23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558681.1		Candidiasis invasiva	11 estudios con 965 pacientes comparando efectividad en candidiasis invasiva. Azoles y equinocandinas muy similares. Amfotericina con mayores efectos adversos.	1	2009
Mayo Clin Proc. 2008 Sep;83(9):1011-21. **Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis.** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775201.1		Candidiasis invasiva	Efecto muy similar de azoles, equinocandinas, amfotericina. Fallo microbiológico con fluconazol. Mayores RAM con amfotericina.	1	2008
	Seguridadd				
ECC					
	Efectividad				
Estudios clínicos publicados: pubmed, anidulafungina /randomised controlled trials		Canidiasis	Efectividad en candidiasis invasiva, comparación con fluconazol y voriconazol	6	2004 - 2011
				2	
://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328277.	Seguridad	Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients.	Profilaxis en quimioterapia.	1	2012
Pharmacotherapy. 2008 Jan;28(1):64-73.		Candidiasis invasiva	Estudio de cohortes		2008
RAM Serias					
			NO HAY REPORTES AL MOMENTO, sin embargo considerar el número limitado de casos tratados.		
OP. EXP					
	FDA	Candidiasis invasiva	Aprobado		2006
	EMEA	Candidiasis invasiva	Aprobado		2007
Total Publicaciones (pubmed):Título				168	
	Humanos				

				1	

EEC: Estudios Clínicos Controlados
RAM: Reacción adversa a medicamento

Lecturas adicionales recomendadas

1. Aguado, J M, E Varo, P Usetti, J C Pozo, A Moreno, M Catalán, O Len, M Blanes, P Muñoz, and M Montejo. "Safety of Anidulafungin in Solid Organ Transplant Recipients." *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* (February 12, 2012). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328277.
2. Arendrup, M C, J-L Rodriguez-Tudela, C Lass-Flörl, M Cuenca-Estrella, J P Donnelly, and W Hope. "EUCAST Technical Note on Anidulafungin." *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17, no. 11 (November 2011): E18–20.
3. Benjamin, Daniel K., Timothy Driscoll, Nita L. Seibel, Corina E. Gonzalez, Maureen M. Roden, Rahki Kilaru, Kay Clark, James A. Dowell, Jennifer Schranz, and Thomas J. Walsh. "Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Anidulafungin in Children with Neutropenia at High Risk for Invasive Fungal Infections." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50, no. 2 (February 2006): 632–638.
4. Cantón, Emilia, Javier Pemán, Guillermo Quindós, Elena Eraso, Ilargi Miranda-Zapico, María Álvarez, Paloma Merino, et al. "Prospective Multicenter Study of the Epidemiology, Molecular Identification, and Antifungal Susceptibility of Candida Parapsilosis, Candida Orthopsilosis, and Candida Metapsilosis Isolated from Patients with Candidemia." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55, no. 12 (December 2011): 5590–5596.
5. Cohen-Wolkowiez, Michael, Daniel K. Benjamin, Lauren Piper, Ira M. Cheifetz, Cassandra Moran, Ping Liu, Jalal Aram, et al. "Safety and Pharmacokinetics of Multiple-Dose Anidulafungin in Infants and Neonates." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 89, no. 5 (May 2011): 702–707.
6. Cortés L, Jorge A, and July A Russi N. "[Echinocandins]." *Revista Chilena De Infectología: Órgano Oficial De La Sociedad Chilena De Infectología* 28, no. 6 (December 2011): 529–536.
7. Crandon, Jared L., Mary Anne Banevicius, Annie F. Fang, Penelope H. Crownover, R. Fredrick Knauft, J. Samuel Pope, John H. Russomanno, Eric Shore, David P. Nicolau, and Joseph L. Kuti. "Bronchopulmonary Disposition of Intravenous Voriconazole and Anidulafungin Given in Combination to Healthy Adults." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, no. 12 (December 2009): 5102–5107.
8. Dowell, James A, Jennifer Schranz, Alice Baruch, and Grover Foster. "Safety and Pharmacokinetics of Coadministered Voriconazole and Anidulafungin." *Journal of Clinical Pharmacology* 45, no. 12 (December 2005): 1373–1382.
9. Dowell, James A, Martin Stogniew, David Krause, and Bharat Damle. "Anidulafungin Does Not Require Dosage Adjustment in Subjects with Varying Degrees of Hepatic or Renal Impairment." *Journal of Clinical Pharmacology* 47, no. 4 (April 2007): 461–470.
10. Falcone, M, A Russo, F G De Rosa, D Pasero, L Toma, G Raponi, M C Ghezzi, and M Venditti. "Clinical Experience of Anidulafungin for the Treatment of Patients with Documented Candidemia." *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 22, no. 6 (December 2010): 397–401.
11. Gafter-Gvili, Anat, Liat Vidal, Elad Goldberg, Leonard Leibovici, and Mical Paul. "Treatment of Invasive Candidal Infections: Systematic Review and Meta-analysis." *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic* 83, no. 9 (September 2008): 1011–1021.
12. Kett, Daniel H, Andrew F Shorr, Annette C Reboli, Arlene L Reisman, Pinaki Biswas, and Haran T Schlamm. "Anidulafungin Compared with Fluconazole in Severely Ill Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: Support for the 2009 IDSA Treatment Guidelines for Candidiasis." *Critical Care* 15, no. 5 (2011): R253.
13. Krause, David S, John Reinhardt, Jose A Vazquez, Annette Reboli, Beth P Goldstein, Michele Wible, and Timothy Henkel. "Phase 2, Randomized, Dose-ranging Study Evaluating the Safety and Efficacy of Anidulafungin in Invasive Candidiasis and Candidemia." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, no. 6 (June 2004): 2021–2024.

14. Krause, David S, A E Simjee, Christo van Rensburg, Johann Viljoen, Thomas J Walsh, Beth P Goldstein, Michele Wible, and Timothy Henkel. “A Randomized, Double-blind Trial of Anidulafungin Versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 39, no. 6 (September 15, 2004): 770–775.
15. ———. “A Randomized, Double-blind Trial of Anidulafungin Versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 39, no. 6 (September 15, 2004): 770–775.
16. Mayr, A., M. Aigner, and C. Lass-Flörl. “Anidulafungin for the Treatment of Invasive Candidiasis.” *Clinical Microbiology and Infection* 17 (March 1, 2011): 1–12.
17. Pemán, Javier, Emilia Cantón, María José Linares-Sicilia, Eva María Roselló, Nuria Borrell, María Teresa Ruiz-Pérez-de-Pipaon, Jesús Guinea, et al. “Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Bloodstream Fungal Isolates in Pediatric Patients: a Spanish Multicenter Prospective Survey.” *Journal of Clinical Microbiology* 49, no. 12 (December 2011): 4158–4163.
18. Perkhofer, S, M Hell, B Gustorff, A Von Goedecke, U Illievich, C Kratzer, W Moosbauer, et al. “Austrian Clinical Practice with Anidulafungin in 2008: a Multicenter Survey.” *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 23, no. 5 (October 2011): 285–289.
19. Reboli, Annette C, Coleman Rotstein, Peter G Pappas, Stanley W Chapman, Daniel H Kett, Deepali Kumar, Robert Betts, et al. “Anidulafungin Versus Fluconazole for Invasive Candidiasis.” *The New England Journal of Medicine* 356, no. 24 (June 14, 2007): 2472–2482.
20. Reboli, Annette C, Andrew F Shorr, Coleman Rotstein, Peter G Pappas, Daniel H Kett, Haran T Schlamm, Arlene L Reisman, Pinaki Biswas, and Thomas J Walsh. “Anidulafungin Compared with Fluconazole for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis Caused by Candida Albicans: a Multivariate Analysis of Factors Associated with Improved Outcome.” *BMC Infectious Diseases* 11 (September 30, 2011): 261.
21. Ruhnke, M, J A Paiva, W Meersseman, J Pachl, I Grigoras, G Sganga, F Menichetti, et al. “Anidulafungin for the Treatment of Candidaemia/invasive Candidiasis in Selected Critically Ill Patients.” *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (January 30, 2012). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404732.
22. Vazquez, José A. “The Safety of Anidulafungin.” *Expert Opinion on Drug Safety* 5, no. 6 (November 2006): 751–758.
23. Fauci, Longo et al. Harrison´s: Principle of Internal Medicine. Ch: 196: Candidiasis. 17th edition. McGraw-Hill. 2008.
24. Bennett J. Echinocandins for Candidemia in Adults without Neutropenia. N Engl J Med 2006; 355: 1154-9.
25. Marr K. Invasive Candidiasis: The Challenges in Diagnosis and Early Therapy. Medscape Education Infectious Diseases. 2011.
26. Falagas M, Roussos N, Vardakas K. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) 954-966.

LUIS JOSE ARAGON YANES. ljaragon@ufm.edu
PAUL THOMAS KRONER FLORIT. thomaskroner@ufm.edu
ESTUARDO TERCERO MUXI. etercero@ufm.edu