

FÁRMACO DEL MES (Mayo 2013)

Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

FÁRMACO-EVIDENCIA

FIDAXOMICINA

Consideraciones básicas

La infección por *Clostridium difficile* que mayormente se presenta como un síndrome diarreico agudo ocurre luego del tratamiento por cierto tipo de antibióticos. Dicha infección, en algunos casos, últimamente ha aumentado la incidencia de casos en pacientes sanos. La aparición de una cepa muy virulenta (NAP1/B1/027) ha aumentado la significativamente la severidad y recurrencias de la infección por *Clostridium difficile*. Dichos efectos motivaron la búsqueda de esquemas que mejoren la respuesta al tratamiento y disminuyan la posibilidad de recurrencia.

La mayor prevalencia de las infecciones por *Clostridium difficile* deriva del uso de potentes y muy eficaces antibióticos que destruyen no solo los gérmenes patógenos, sino una parte importante de la flora intestinal inocua para el correcto funcionamiento del tracto digestivo. La infección continúa siendo más prevalente en ancianos ingresados en hospitales o residencias. Sin embargo, la incidencia está aumentando entre adultos jóvenes, e incluso en niños, tanto dentro como fuera del ámbito hospitalario.

En 1,971 el experto en enfermedades infecciosas, Sherwood L. Gorbach, en respuesta al efecto de inflamación intestinal y diarrea que causó el uso de antibióticos en algunos pacientes, donde algunos de ellos fallecieron, dedicó parte de su carrera científica para solucionar ese problema y encontrar el medicamento adecuado. En 2,011, cuarenta años más tarde, la Food and Drug Administration (FDA) logró aprobar el medicamento desarrollado por Gorbach.

La aprobación de los comprimidos de Fidaxomicina se basó en dos estudios en los que participaron 564 pacientes que tenían diarrea relacionada con *Clostridium difficile*. En estos estudios se demostró que la Fidaxomicina tiene una eficacia y una inocuidad similar a la de la vancomicina. Los estudios también demostraron que un mayor número de pacientes tratados con fidaxomicina tenían una respuesta persistente tres semanas después de concluido el tratamiento que los que se trataron con vancomicina. Los

efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (11%), vómitos (7%) dolor abdominal (6%), hemorragia digestiva (4%), anemia y neutropenia (2%). La fidaxomicina posee un escaso efecto sobre la flora intestinal normal (enterobacterias y bacteroides). En contraste, y además de estas características, los pacientes que son tratados con fidaxomicina presentan una menor colonización, posterior al uso, por *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV).

En abril de este año, al revisar los resultados de los estudios de fidaxomicina y vancomicina, el Comité Consultivo sobre Fármacos Antiinfecciosos de la FDA de manera unánime recomendó la fidaxomicina para el tratamiento de la diarrea letal relacionada con *Clostridium difficile*.

La fidaxomicina es un fármaco macrolido antibacterial que se administra por vía oral. Actúa localmente en el tracto gastrointestinal sobre *Clostridium difficile* (causante de diarrea asociada a *Clostridium difficile* CDAD), inhibe la síntesis del ARN por la ARN polimerasa. Se transforma por hidrólisis en el éster isobutyryl para formar su metabolito activo (OP-1118). Es el primer fármaco de una nueva clase de espectro estrecho de antibióticos macrocíclicos.

Perfil Farmacológico:

Estructura molecular: C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈

Peso molecular: 1058.04

Mecanismo de acción: Inhibe la subunidad sigma de la ARN Polimerasa, resultando en inhibición de la síntesis proteica y muerte celular en organismos susceptibles.

Biodisponibilidad: Absorción Sistémica mínima.

Volumen de distribución: Confinado mayormente al tracto gastrointestinal, concentraciones fecales de fidaxomicina y su metabolito activo son altas y bajas en suero, casi indetectables.

Metabolismo y Eliminación: Metabolizado por hidrólisis en el ester isobutyryl para formar OP-1118, no dependiente de CYP 450. Excreción mayormente por heces (Más del 92% droga sin modificaciones y metabolitos). Orina (Menos del 1% como metabolito)

Dosis:

Adulto-Geriátrica: 200mg (Oral) 2 veces al día durante 10 días.

Compromiso Renal o Hepático: No hay necesidad de reajustar dosis.

Categoría en el embarazo: B

LCR: No

Advertencias: No deben usarse en infecciones sistémicas, la absorción sistémica de la fidaxomicina es muy baja. Debe usarse solo en pacientes de los cuales se sospecha infecciones por *Clostridium difficile*.

FÁRMACO-EVIDENCIA

Nivel de evidencia	Patología/Enfermedad	Conclusión importante del estudio	Cantidad	Año
Metanálisis			1	
Fidaxomicin Versus Vancomycin for <i>Clostridium difficile</i> Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials. doi: 10.1093/cid/cis499.	Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Se demostró que la fidaxomicina no es inferior a la vancomicina para curar la infección por y es superior para reducir la recurrencia de las mismas.	1164	2012
ECC: TOTAL ESTUDIOS CLÍNICOS: pubmed			14	

Treatment of first recurrence of <i>Clostridium difficile</i> infection: fidaxomicin versus vancomycin. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752865	Tratamiento contra primera recurrencia de <i>Clostridium difficile</i>	Fidaxomicina igual de efectiva que vancomicina pero previene más la segunda recurrencia.	1164 sujetos	2012
Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752862	Tratamiento contra C difficile sin afectar la microbiota intestinal y prevención de recurrencia de infección por <i>Clostridium difficile</i>	Fidaxomicina preserva la microbiota intestinal por lo que hay menor riesgo de recurrencia.	89 sujetos	2012
Relapse versus reinfection: recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752857	Comparación de cepas de <i>Clostridium difficile</i> que causan recurrencia en pacientes que entraron a fase 3 de estudios clínicos de fidaxomicina vs vancomicina	Las recurrencias se dan por la misma cepa que causo la infección en primer lugar	194 sujetos	2012
Fidaxomicin for <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhoea: epidemiological method for estimation of warranted price. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22708825	Verificar relación de costo-efectividad	El costo del fármaco se justifica por la efectividad del mismo.	1105 sujetos	2012
RAMs SERIAS				
http://www.drugs.com/sfx/fidaxomicin-side-effects.html	Nausea, vómitos, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal.			2013
http://www.drugs.com/cdi/fidaxomicin.html	Nausea, dolor abdominal y vómitos.			201

	Reacción alérgica, fiebre, escalofríos, estreñimiento persistente, hemorragia gastrointestinal y debilidad.			3
doi: 10.1177/1756283X12461294	Nausea, vómito, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, anemia y neutropenia.			201 2
OP. EXP				
FDA http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm257024.htm	Aprobado	Tratamiento contra infección específica de Clostridium difficile, con resultados similares a Vancomicina	564	201 1
EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002087/human_med_001511.jsp&mid=WC0b01ac058001d124	Aprobado	Tratamiento contra infecciones de Clostridium difficile		201 1
Expert Opin Pharmacother http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20446864		Infecciones de Clostridium difficile		201 0
Total Publicaciones pubmed: "Fidaxomicina Titulo"			40	

Autores:

Sofía Barrios
Paola Castillo

Alejandro Cruz
Mario Galindo
Erika González
Otto Ralón

Referencias:

- "Complete Fidaxomicine information." *Drugs.com*. 15 febrero 2013. Web. 6 Mar 2013. <<http://citationmachine.net/index2.php?reqstyleid=1&mode=form&rsid=6&reqsrcid=MLAWebDocument&more=yes&nameCnt=1>>.
- "Dificid (fidaxomicin)." *Medscape*. 2012 Web. 6 Mar 2013. <<http://reference.medscape.com/drug/dificid-fidaxomicin-999663>>
- "DIFICID (fidaxomicin)." . Optimer Pharmaceuticals, Inc, 2011 Web. 6 Mar 2013. <<http://www.dificid.com/sites/default/files/prescribing.pdf>>.