

Potencial de anidulafungina en el paciente hematológico

Lourdes Vázquez López^a e Isabel Ruiz Camps^b

^aServicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España.

^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Hasta hace relativamente poco tiempo, el tratamiento disponible para las infecciones fúngicas invasoras (IFI) en pacientes hematológicos constaba de anfotericina B y azoles. Cada uno de estos grupos presentaba sus limitaciones y efectos secundarios. Las equinocandinas son una nueva clase de antifúngicos que han demostrado resultados prometedores en el tratamiento de numerosas IFI. Anidulafungina es una nueva equinocandina que, además de presentar una potente actividad in vitro contra *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. (incluidos los microorganismos resistentes a fluconazol o anfotericina B), tiene algunas ventajas respecto a las otras candinas. Su degradación en el ser humano es a través de un proceso de biotransformación, en vez de un proceso metabólico, y no presenta interacciones farmacológicas. En concreto, en el paciente hematológico la anidulafungina tendría un papel «potencial» como tratamiento empírico en la neutropenia febril, tal como lo tiene caspofungina. Además, y dada la epidemiología de la infección candidiásica en el paciente hematológico, podría usarse como tratamiento inicial en la candidemia para desescalar a fluconazol oral, si ello fuese posible según el fungigrama. También estaría indicada en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras por *Aspergillus* spp. en pacientes con insuficiencia hepática o renal o con medicaciones concomitantes. Por los estudios in vitro, también tendría un papel importante en las combinaciones de antifúngicos. Dado su excelente perfil de seguridad y la falta de interacciones, la anidulafungina será sin duda una ayuda valiosa en el manejo de las infecciones micóticas de difícil tratamiento en pacientes hematológicos.

Palabras clave: Anidulafungina. Pacientes hematológicos. Neutropenia febril.

Potential of anidulafungin in hematological patients

Until relatively recently, the treatment available for invasive fungal infections in hematological patients consisted of amphotericin B and azoles. Each of these groups had limitations and secondary effects. The echinocandins are a new class of antifungal agent that has shown promising results in the treatment of numerous invasive fungal infections. Anidulafungin is a new echinocandin that, in addition to showing potent in vitro activity against *Aspergillus* spp. and *Candida* spp. (including fluconazole- and amphotericin B-resistant microorganisms), also provides some advantages over other candins. In humans, these drugs are degraded through biotransformation rather than a metabolic process. No drug interactions have been found. In hematological patients, anidulafungin would play a «potential» role as empirical therapy in febrile neutropenia, as is the case of caspofungin. Given the epidemiology of *Candida* infection in these patients, anidulafungin could be used as initial therapy in candidemia before starting treatment with oral fluconazole, if indicated by the fungigram. This drug would also be indicated in the treatment of invasive *Aspergillus* spp. infections in patients with hepatic or renal insufficiency or in those taking concomitant medications. The available in vitro studies also suggest an important role for this drug in combinations of antifungal agents. Given the excellent safety profile and absence of interactions of anidulafungin, this drug will undoubtedly be of great utility in the management of difficult-to-treat mycotic infections in hematological patients.

Key words: Anidulafungin. Hematological patients. Febrile neutropenia.

Introducción

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) han aumentado en los últimos años su frecuencia y su complejidad. La anfotericina B ha sido durante décadas el único fármaco disponible para el tratamiento de las IFI. En los últimos 5 años, hemos comenzado a disponer de nuevos compuestos pertenecientes a familias ya conocidas (itraconazol, voriconazol, posaconazol) y otros dirigidos a nuevas dianas (equinocandinas: caspofungina, anidulafungina). Además, han ido surgiendo diferentes guías con el fin de racionalizar su uso, evitar la toxicidad grave y las interacciones no

Correspondencia:
Dra. Lourdes Vázquez.
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente, s/n.
37007 Salamanca, España.
Correo electrónico:lvazlo@usal.es

deseadas y procurar contener el gasto farmacéutico que ello supone.

Este incremento en el número de IFI también se ha constatado en pacientes hematológicos inmunodeprimidos debido al uso de nuevos agentes inmunosupresores y quimioterápicos y al incremento en el número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH). Además, se han experimentado cambios en el TPH que favorecen este aumento, como son un mayor número de trasplantes con régimen de intensidad reducida en pacientes de mayor edad y con mayor índice de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y un incremento en el número de trasplantes que utilizan como fuente de progenitores las células de cordón umbilical¹⁻³.

Sabemos que en nuestro medio la incidencia global de IFI en el TPH es de un 6,71%; en este momento son más frecuentes las infecciones producidas por *Aspergillus* spp. que por *Candida* spp., debido a la profilaxis administrada hasta ahora con fluconazol⁴. En el trasplante alogénico se da la incidencia más alta de IFI (el 8,3% para aspergilosis y el 3,4% para candidiasis), datos parecidos a los registrados en otras series^{5,6}. Un hecho a destacar, también común en otros estudios y condicionado por la profilaxis recibida, es que cuando estos pacientes presentan una candidiasis invasora, está producida con mayor frecuencia por una *Candida* distinta de *C. albicans*³⁻⁶. Aunque no se conoce bien la incidencia exacta de las IFI en pacientes hematológicos con neutropenia secundaria a quimioterapia, sabemos que ésta en ocasiones es más alta que la presentada en el trasplante alogénico y está asociada a una importante morbimortalidad.

Nos encontramos en un momento crucial en la evolución del tratamiento de las IFI, ya que hasta ahora nunca habíamos dispuesto de tantos antifúngicos y de tantas expectativas generadas por los nuevos fármacos⁷⁻¹⁰, ya sea solos o en combinación, hecho que hace difícil, en ocasiones, tomar una decisión terapéutica^{11,12}.

Ahora, más que nunca, resulta necesario intentar establecer las bases que ayuden en las decisiones terapéuticas diarias, basándose en la estimación apropiada del riesgo de IFI en un paciente determinado, considerando además el impacto económico.

Factores de riesgo

Los factores implicados en el riesgo de los pacientes hematológicos de presentar infecciones fúngicas son complejos, y el principal es la neutropenia inducida por quimioterapia. Existen, además, otros condicionantes, como la presencia de un catéter vascular central, la nutrición parenteral, la colonización por levaduras o el tratamiento inmunosupresor, que incrementan el riesgo³. Dos subgrupos de pacientes hematológicos se consideran de riesgo muy alto de IFI: los sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y los afectados de leucemia mieloblástica aguda en quimioterapia intensiva. El uso de análogos de las purinas en diversas enfermedades hematológicas también se ha asociado a un mayor riesgo de IFI. En la tabla 1 se definen los principales factores de riesgo de IFI para el paciente hematológico¹³. Los factores de riesgo de IFI para los enfermos hematológicos con o sin trasplante de progenitores se dividen, según todos los au-

tores, en tres grupos; por un lado, los factores relacionados con el huésped; por otro, los factores relacionados con la enfermedad, entre éstos se pueden incluir los ambientales y los relacionados con el tratamiento, y en tercer lugar, los factores relacionados con las complicaciones debidas a la inmunosupresión, el tratamiento o sus complicaciones (EICH, esteroides, CMV, etc.)³. Después de analizar todos los factores, en general los pacientes se dividen en dos grandes grupos: alto riesgo y bajo riesgo, como se puede apreciar en la tabla 1¹³. En el último año, además del riesgo de IFI, se establecen otros factores asociados a la posibilidad de sobrevivir a ella dependiendo de las comorbilidades, tal como se ve en el trabajo de Upton et al¹⁴, que hemos resumido en la tabla 2.

¿Por qué puede interesar la anidulafungina en hematología?

Como ya se ha comentado, durante las últimas décadas, los pacientes con neoplasias hematológicas se han tratado con regímenes de quimioterapia citotóxica y trasplante de progenitores hematopoyéticos cada vez más radicales que condicionan neutropenias prolongadas y han hecho de estos huéspedes una población altamente susceptible a infecciones fúngicas. Dado que estos pacientes reciben además un número no despreciable de fármacos, en el momento de escoger un antifúngico es

TABLA 1. Estratificación del riesgo de infección fúngica invasora

Riesgo bajo	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos Leucemia linfoblástica aguda infantil Linfoma
Riesgo intermedio-bajo	Neutrófilos < 500 y > 100/ml menos de 3 semanas Edad avanzada Catéter venoso central
Riesgo intermedio-alto	Neutrófilos < 500 y > 100/ml más de 3 semanas y menos de 5 semanas Leucemia mieloide aguda Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con HLA idéntico. Colonización > 1 sitio por <i>Cándida</i> spp.
Riesgo alto	Neutrófilos < 500/ml más de 5 semanas Neutrófilos < 100/ml más de 3 semanas Enfermedad injerto contra huésped Corticoides > 1 mg/kg y neutropenia < 100/ml más de 1 semana Corticoides > 2 mg/kg durante más de 2 semanas Colonización por <i>C. tropicalis</i> Altas dosis de citarabina. ¿Fludarabina?

Tomado de Prentice HG. Br J Haematol. 2000;110:273.

TABLA 2. Aspergilosis invasiva en trasplante de progenitores hematopoyéticos: factores pronósticos asociados a mortalidad

Factores relacionados con el trasplante	HLA no idéntico
Complicaciones del trasplante	Hiperbilirrubinemia
	Alteración de la función renal
	Corticoides > 2 mg/kg/día
Factores relacionados con la AI	Tardía

Tomada de Upton et al. Clin Infect Dis. 2007;44:531-40.

evidente que, a igual eficacia, son las características farmacológicas lo que puede condicionar su idoneidad en determinadas situaciones. El que presente menos efectos adversos y menos interacciones farmacológicas será el más indicado en tal situación. Las equinocandinas, por cumplir estas características, se han posicionado en estos pacientes: caspofungina, con un grado de evidencia A I en el tratamiento empírico de la neutropenia febril¹⁵, y micafungina como profilaxis antifúngica en la fase neutropénica en el paciente sometido a un trasplante alogénico (CI)¹⁶.

Desde este punto de vista, y extrapolando de los datos que tenemos en pacientes no neutropénicos y en el modelo experimental, podríamos decir que anidulafungina, también «potencialmente», cumpliría con estos requisitos para ser utilizada en el paciente hematológico.

Anidulafungina, comparada con las otras equinocandinas, presenta una vida media más larga, alcanza el estado de equilibrio más rápidamente y no presenta interacciones farmacológicas. Una ventaja de anidulafungina respecto a las otras equinocandinas es la ausencia de interacciones conocidas. Anidulafungina no tiene metabolización hepática, sino que sufre un proceso de degradación en sangre, por lo que no interacciona con inductores, ya sean inhibidores o sustratos del citocromo P450^{9,17,18}. En el paciente sometido a un TPH, este hecho es muy importante, ya que la inmunosupresión con inhibidores calcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) se prolonga durante largo tiempo como prevención de la EICH. Aunque con las otras equinocandinas se producen interacciones farmacológicas que motivaron una nota de precaución en la ficha técnica de caspofungina, se ha comprobado en la práctica diaria que dichas interacciones tienen escaso valor clínico^{19,20}. Sin embargo, evitar cualquier potencial interacción en estos pacientes tan complicados es siempre deseable.

Aunque en la ficha técnica no consta está posible interacción, debido a que anidulafungina debe reconstituirse con etanol (12 g en dosis de ataque y 6 g en mantenimiento), había dudas sobre la posible reacción a disulfiram (*flushing*, náuseas, vómitos y cefalea) al administrarse conjuntamente con metronidazol, hecho no infrecuente en el contexto hematológico. En un estudio²¹, 12 pacientes han recibido metronidazol en algún momento del tratamiento con anidulafungina una media de 4 (mediana, 8,5; intervalo, 1-48) días y en ningún momento presentaron síntomas compatibles con reacción a disulfiram.

Anidulafungina podría también hacer un papel relevante contra la infección de catéter que afecta a estos

pacientes. En este tipo de infección, las biopelículas de *Candida* spp. constituyen verdaderos ecosistemas formados por agrupaciones de hongos recubiertas de una matriz protectora exopolimérica que motiva su difícil eliminación. Estudios *in vitro* han demostrado que anidulafungina tiene una eficacia similar a la de la anfotericina B contra biopelículas de *C. albicans*²². Además, la anidulafungina mostró sinergia con los polimorfonucleares del donante sano aumentando sus efectos, lo cual no sucede con otras equinocandinas estudiadas²³. Este hecho confiere un gran potencial a esta equinocandina. Aunque en una candidemia se recomienda la retirada del catéter, por una parte, ya ha sido demostrado que la retirada precoz no mejora la supervivencia²⁴ y, por otra parte, en caso de que retirar el catéter central sea imposible por las connotaciones de base del paciente, el uso de anidulafungina podría ser beneficioso. En el estudio de Reboli et al²⁵, el 75% (3 de 4) de los pacientes a los que no se retiró el catéter antes del inicio del tratamiento con anidulafungina presentaron una respuesta satisfactoria, frente al 27,3% (3 de 11) de los tratados con fluconazol. Es evidente que hacen falta estudios aleatorizados y con un mayor número de pacientes en este campo antes de sacar alguna conclusión válida.

Desde hace algunos años, el interés en el uso combinado de antifúngicos para el tratamiento de las micosis invasoras ha aumentado considerablemente, y es probable que anidulafungina tenga un papel relevante en este campo^{26,27}.

Las combinaciones de antifúngicos ya han demostrado ventajas y una eficacia mayor en el tratamiento de determinadas micosis; por ejemplo, el tratamiento de elección de las infecciones por *Cryptococcus* es la combinación de anfotericina B y fluocitosina²⁸. En los últimos años se han publicado abundantes estudios *in vitro* y en modelos experimentales de infección fúngica²⁹ que respaldan el uso de tratamiento combinado sobre la monoterapia. Aunque se conocen casos clínicos en los que la infección fúngica ha respondido al tratamiento combinado, apenas hay ensayos clínicos que evalúen la eficacia del tratamiento combinado frente a la monoterapia. Aunque la combinación no está avalada por las guías de práctica clínica como tratamiento de primera línea de candidiasis y de aspergilosis, es evidente que es una práctica frecuente en pacientes severamente inmunodeprimidos con formas diseminadas de enfermedad e insuficiencia respiratoria y en terapias de rescate. Las mejores combinaciones, al menos basándonos en estudios *in vitro*, son las que asocian antifúngicos con diferentes dianas terapéuticas, por ejemplo azoles o poliénicos con equinocandinas (voriconazol o anfotericina liposomal con caspofungina)^{27,30}. Por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de anidulafungina, es previsible que pueda agregarse en dicho contexto, aunque hasta el momento no existan ensayos clínicos que lo avalen. En la tabla 3 se describe el efecto que presentan las diferentes combinaciones de antifúngicos.

Aunque valorar el aspecto económico en el paciente hematológico es más difícil, estudios farmacoeconómicos realizados en pacientes con candidiasis invasora ingresados en unidades de cuidados intensivos han demostrado que el uso de anidulafungina reduce el coste total, a expensas de reducir la estancia en la unidad y en el hospital^{31,32}.

TABLA 3. Efecto de combinación de antifúngicos

	In vitro	Modelos animales
<i>Anfotericina B + azoles</i>		
Candidias	Indiferencia, antagonismo	Similar a monoterapia
<i>Aspergillus</i>	Indiferencia	Antagonismo, indiferencia
<i>Anfotericina B + equinocandinas en aspergilosis</i>		
Equinocandinas + anfotericina B	Efecto aditivo, sinergia	Sin datos
Micafungina + anfotericina B	Efecto aditivo, indiferencia	Sinergia
<i>Azoles + equinocandinas en aspergilosis</i>		
Equinocandinas + voriconazol	Sinergia	Sinergia

Experiencia con anidulafungina

Anidulafungina en modelo animal neutropénico

Se han desarrollado varios modelos experimentales con animales neutropénicos para evaluar la seguridad y la eficacia de la anidulafungina en infecciones por hongos y levaduras en este contexto. Los primeros, con fines farmacocinéticos, se realizaron en conejos neutropénicos con candidiasis subaguda diseminada por *C. albicans*³³. Las concentraciones más altas se alcanzaron en hígado, pulmones, bazo y riñón. A dosis de 0,5 mg/kg/día, consiguió una total eliminación de la infección.

En un segundo estudio³⁴, esta vez en ratones neutropénicos con candidiasis invasiva, se comparó la farmacocinética de anidulafungina con la de anfotericina B y fluconazol. Se concluye que anidulafungina se difunde bien a tejidos profundos y que su actividad persiste durante varios días. Este efecto está relacionado con la concentración alcanzada en sangre y tejidos. Por los resultados obtenidos en animales, los autores concluyen que probablemente la anidulafungina resultará más eficaz que fluconazol en el paciente neutropénico.

Por otra parte, se han realizado estudios farmacodinámicos con anidulafungina para predecir la respuesta del fármaco en humanos y, además, resultan también útiles para el desarrollo de estrategias de dosis optimizando la respuesta del fármaco.

En un modelo de candidiasis en ratones neutropénicos, se demuestra que la eficacia contra *C. albicans* y *C. glabrata* depende de la concentración, y se establece que la dosis de 100 mg/día es la óptima contra candidiasis invasora³⁵.

También se ha estudiado la combinación de voriconazol y anidulafungina en un modelo experimental de aspergilosis pulmonar en neutropenia prolongada, la combinación fue más efectiva que cualquiera de los fármacos en monoterapia²⁶.

Experiencia con anidulafungina en el paciente hematológico

En un estudio farmacocinético, con fines de establecer la dosis óptima, la seguridad y la tolerancia de anidulafungina, 25 niños, divididos en dos grupos de edad (2-11 y 12-17 años), neutropénicos y sin IFI, recibieron dosis de 0,75 mg/kg/día o 1,5 mg/kg/día durante 5-25 días. Los perfiles farmacocinéticos en ambos grupos de edad y con am-

bas dosis fueron similares a los de los adultos tratados con 50 y 100 mg, y el fármaco resultó seguro en dichos pacientes¹⁰.

En el estudio de Reboli et al²⁵, en pacientes con candidemia, tan sólo 7 pacientes presentaban neutropenia, 3 de ellos se trataron con anidulafungina y 4 con fluconazol. Aunque no podemos sacar ningún tipo de conclusión en este grupo, en ningún momento se comunicó diferencia alguna en estos pacientes respecto a los demás pacientes.

En un hospital terciario, 4 pacientes neutropénicos y 2 sometidos a TPH recibieron anidulafungina²¹, ya fuera como tratamiento de IFI o como tratamiento empírico de neutropenia febril (2 casos), con buena tolerancia y eficacia igual a la del resto de los pacientes.

Posicionamiento de anidulafungina en las guías internacionales de práctica clínica

Candidiasis

La anidulafungina está incluida en la Guía 2008 de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis invasiva que se publicará durante este año. Esta guía, cuyas líneas principales se expusieron en el congreso de la IDSA en San Diego y en el ICAAC de Chicago del año pasado, es una actualización de la emitida en el año 2004. Entre los cambios con respecto a la edición anterior destaca el énfasis en la posición de las equinocandinas, la anidulafungina entre ellas, como una de las opciones preferidas para el tratamiento de la candidiasis invasiva (tabla 4).

ECIL-1 es una iniciativa conjunta del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea y Sangre (EBMT-IDWP), el grupo de Enfermedades Infecciosas de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC-IDG), la Red Europea de Leucemia (ELN) y la Sociedad Internacional del Huésped Inmunocomprometido (ICHS). Un grupo de expertos clasificó a la anidulafungina con evidencia AI para el tratamiento de la candidemia en la población general³⁶. Por último, dentro de las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la Red Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCCN), la dedicada a la Prevención y Tratamiento de las Infecciones Relaciona-

TABLA 4. Anidulafungina en la Guía 2008 de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el Tratamiento de la Candidiasis Invasiva

1. Candidemia en pacientes no neutropénicos	<p>Si se desconoce la especie de <i>Candida</i>, en la mayoría de los pacientes adultos es adecuado iniciar tratamiento con una equinocandina, como anidulafungina (en pacientes graves o muy graves o que han recibido recientemente tratamiento o profilaxis con un azol) o con fluconazol (en pacientes menos graves y sin un tratamiento o profilaxis previa con un azol)</p> <p>En pacientes con infección posible o comprobada por <i>C. glabrata</i>, las equinocandinas, y entre ellas anidulafungina, constituyen la opción preferible como tratamiento inicial</p> <p>En caso de infección posible o comprobada por <i>C. parapsilosis</i>, puede continuarse un tratamiento con equinocandinas si el paciente está clínicamente estable</p> <p>En entornos de recursos limitados o cuando no se dispone de equinocandinas, puede usarse anfotericina B como alternativa al fluconazol</p> <p>El voriconazol no se considera uno de los tratamientos principales</p> <p>Se recomienda encarecidamente retirar el catéter intravenoso</p> <p>El tratamiento de la candidemia sin fungemia persistente ni complicaciones metastásicas ha de mantenerse durante 2 semanas después de la confirmación de la eliminación de <i>Candida</i> spp. del torrente sanguíneo y la desaparición de los síntomas atribuibles a la candidemia</p>
2. Candidemia en pacientes neutropénicos	<p>Si se desconoce el tipo de <i>Candida</i>, para la mayoría de los pacientes se recomienda una equinocandina como anidulafungina (una dosis inicial de 200 mg y a continuación 100 mg/día). En pacientes menos graves y sin exposición previa a un azol, puede usarse fluconazol. En algunos casos puede usarse voriconazol si se pretende cubrir hongos filamentosos</p> <p>En pacientes con infección posible o comprobada por <i>C. glabrata</i>, las equinocandinas, y entre ellas anidulafungina, o una formulación liposomal de anfotericina B constituyen la opción preferible como tratamiento inicial</p> <p>En caso de infección posible o comprobada por <i>C. parapsilosis</i>, es mejor administrar fluconazol o anfotericina B como tratamiento inicial</p> <p>En la infección por <i>C. krusei</i>, se recomiendan equinocandinas o voriconazol como tratamiento inicial</p> <p>Se recomienda que el tratamiento de la candidemia sin fungemia persistente ni complicaciones metastásicas se mantenga durante 2 semanas después de la confirmación de la eliminación de <i>Candida</i> spp. del torrente sanguíneo y la desaparición de los síntomas atribuibles a la candidemia y la resolución de la neutropenia</p> <p>Si es posible, debería retirarse el catéter intravenoso</p>
3. Tratamiento empírico en caso de sospecha de candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos	<p>El tratamiento en caso de sospecha de candidiasis es similar al de la candidiasis confirmada:</p> <p>Equinocandinas y entre ellas anidulafungina como tratamiento inicial, incluidos los pacientes tratados recientemente con un azol o con alto riesgo de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i></p> <p>También puede usarse fluconazol</p> <p>La anfotericina B y su formulación liposomal quedan reservadas para casos de intolerancia o falta de disponibilidad de los otros antifúngicos</p> <p>La selección de los pacientes no neutropénicos que han de recibir tratamiento antifúngico empírico debería basarse en al menos uno de los criterios siguientes: a) evaluación clínica de los factores de riesgo; b) marcadores serológicos de candidiasis invasiva, y c) datos de cultivo de sitios no estériles</p>
4. Uso de anidulafungina (equinocandinas) en infecciones urinarias	<p>La duración del tratamiento ha de valorarse en cada paciente</p> <p>Aunque se dispone de pocos datos clínicos, la anidulafungina (equinocandinas) puede usarse en la pielonefritis por <i>Candida</i> spp. en pacientes con insuficiencia renal y/o con microorganismos resistentes al fluconazol</p>
5. Medidas generales para mejorar la calidad del tratamiento antifúngico	<p>a) practicar un fondo de ojo a todos los pacientes con candidiasis invasiva demostrada; b) iniciar el tratamiento con antifúngicos en las primeras 24 h después de un cultivo positivo, y c) hacer hemocultivos para confirmar la negatividad después de iniciar el tratamiento</p>

das con el Cáncer en su versión 2007 considera que la anidulafungina está indicada para el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva con una eficacia superior a la del fluconazol y con una seguridad excelente. Asimismo, y aunque no se ha estudiado específicamente para la prevención de las infecciones micóticas, algunos expertos opinan que puede ser eficaz. La anidulafungina es también una de las opciones para la candidiasis esofágica³⁶.

Aspergilosis

La guía 2008 para el tratamiento de la aspergilosis de la IDSA considera que el voriconazol es el tratamiento recomendado en primer término para la mayoría de los pacientes con aspergilosis invasiva³⁷. Los datos in vitro e in vivo muestran un posible beneficio de la asociación de un triazólico y una equinocandina en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva, pero que no puede recomendarse el uso sistemático de esta asociación debido a la falta de estudios clínicos controlados. Sin embargo, en el tratamiento de rescate podría añadirse una equinocandina o una asociación de fármacos distintos del inicial³⁷.

Seguridad y tolerabilidad

Una revisión de los efectos adversos en 4 estudios clínicos de fases II y III en pacientes con candidiasis mucosa, candidiasis invasiva, candidemia o aspergilosis que recibieron anidulafungina demostró una baja incidencia de efectos adversos³⁸. De 6.712 dosis de anidulafungina administradas, fueron identificados 14 efectos adversos posiblemente relacionados con la infusión en 6 (1,3%) de 456 pacientes con candidiasis y en 3 (17,6%) de 17 pacientes con aspergilosis.

Aunque raro, el efecto adverso relacionado más frecuentemente con la infusión fue la hipotensión (el 0,8% de los pacientes con candidiasis). Hasta ahora no se ha presentado ningún caso de anafilaxia³⁸. Durante un estudio de dosificación, de fase I, en el que participaron 30 sujetos, únicamente 1 paciente, que recibió la dosis más alta de anidulafungina (130 mg/día), presentó reacciones relacionadas con la infusión (disnea, náuseas, enrojecimiento facial y desvanecimiento) que se resolvieron en el término de 6 min.

Los efectos adversos de laboratorio generalmente incluyeron elevaciones en los niveles de gammaglutamil transpeptidasa (el 1,3% de los pacientes en cada grupo de tratamiento), aspartatoaminotransferasa (el 0,3% de los pacientes tratados con anidulafungina frente al 2,3% de los tratados con fluconazol), y alaninaminotransferasa (ninguno de los pacientes tratados con anidulafungina frente al 1% de los tratados con fluconazol). Los distintos grupos de estudio no evidenciaron diferencia en las alteraciones de los valores de la función hepática. La anidulafungina administrada en dosis de 50 a 100 mg diarios fue en general bien tolerada y debe ser considerada un régimen terapéutico opcional seguro en los pacientes gravemente enfermos con múltiples comorbilidades subyacentes.

Conclusiones

Las IFI en pacientes graves, inmunodeprimidos, con cáncer o sometidos a un trasplante puede ser mortal sin un tratamiento precoz y adecuado. La elección del trata-

miento precoz correcto es clave para conseguir un buen resultado clínico y microbiológico.

La anidulafungina es una equinocandina que presenta un perfil farmacocinético diferente del de las demás equinocandinas. No se metaboliza en el hígado ni se excreta por vía renal. No presenta interacciones farmacológicas ni requiere ajuste de dosis en función de la edad, el peso, el sexo, la raza o cualquier grado de insuficiencia renal y/o hepática. Tiene una actividad in vitro excelente contra *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., incluso en cepas resistentes al fluconazol y la anfotericina B. La combinación con voriconazol es muy prometedora. La actividad presentada in vitro se traduce en eficacia en los estudios clínicos y presenta buena actividad incluso frente a las biopelículas, que suelen ser más resistentes y difíciles de tratar.

En un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, comparativo y multicéntrico, la anidulafungina mostró superioridad clínica frente al fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos, mayor éxito microbiológico y mejor tolerabilidad global. Además, la anidulafungina presentó una mayor tasa de supervivencia que el fluconazol. Por lo tanto, la anidulafungina se perfila como una alternativa al fluconazol, con una eficacia superior y una mejor tolerabilidad en el tratamiento de la candidiasis invasiva, hecho que ha conducido a su inclusión en diversas guías internacionales de práctica clínica como fármaco de primera línea en el paciente no neutropénico, y se ha empezado a citar como posible tratamiento de la aspergilosis invasiva.

Además, en todos los estudios la anidulafungina ha sido muy bien tolerada. La anidulafungina no interacciona con los fármacos inmunosupresores empleados en el TPH. Asimismo, de estudios farmacoeconómicos se desprende que anidulafungina es un tratamiento que presenta una buena relación entre coste y efectividad.

Aunque todo lo expuesto se refiere principalmente a pacientes no neutropénicos, dados los resultados que se están obteniendo, no es aventurado señalar que la anidulafungina ocupará un lugar preferente entre los tratamientos de las infecciones fúngicas graves en pacientes hematológicos.

En concreto, en el paciente hematológico, la anidulafungina tendría un papel «potencial» como tratamiento empírico en la neutropenia febril, tal como lo tiene caspofungina. Además y dada la epidemiología de la infección candidiásica en el paciente hematológico, podría usarse como tratamiento inicial en la candidemia u otras formas de candidiasis invasora, para pasar después a fluconazol oral tras conseguir una respuesta clínica adecuada, siempre y cuando esto sea posible por el fungigrama de la especie aislada. También estaría indicada el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras por *Candida* spp. o *Aspergillus* spp. en pacientes con insuficiencia hepática o renal o con medicaciones concomitantes. Por los estudios existentes in vitro, también tendría un papel importante en las combinaciones de antifúngicos.

En resumen, la anidulafungina se perfila como un excelente tratamiento y un valioso agente antimicótico con un nuevo mecanismo de acción. Los estudios clínicos terminados han demostrado que la anidulafungina es de utilidad como agente de primera línea en el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluida la candidiasis resistente a los azoles. Su eficacia contra infecciones invasoras por mo-

hos, como la aspergilosis, en monoterapia o en combinación, se encuentra actualmente en estudio.

Es evidente que, hoy por hoy, son necesarios más estudios para posicionarla en el manejo diario del paciente hematológico.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;15:100-13.
- Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, et al; alloPBSCT Infectious/Non-infectious Complications Subcommittees of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol*. 2002;116:475-82.
- Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2007;139:519-31.
- Ruiz I, Rovira M, Gavaldà J, et al. Proven or Probable Invasive Fungal Infections (IFI) in Hematopoietic Stem Cell (HSCT) Transplant Recipients. Poster number M-888. P48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, USA: September 2006.
- Pagano L, Cairn M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1161-70.
- Post MJ, Lass-Floerl C, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:189-95.
- Dupont B. New antifungal agents: voriconazole and caspofungin. *Arch Pediatr*. 2003;10 Suppl 5:S592-8.
- Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother*. 2003;37:90-8.
- Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis*. 2006;43:215-22.
- Benjamin DK Jr, 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.
- Viscoli C. Combinacion therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:803-5.
- Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer*. 2003;97:1025-32.
- Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 2000;110:273-84.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;44:531-40.
- Walsh TJ, Tepler 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.
- Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1407-16.
- De la Torre P, Reboli AC. Anidulafungin: a new echinocandin for candidal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:45-52.
- Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:227-33.
- Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, Lopez J, Arranz R, Cisneros JM, et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:13-20.
- Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino JM, Lipka CJ, et al. Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. *Transpl Infect Dis*. 2004;6:110-6.
- Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy*. 2008;28:64-73.
- Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindós G. In vitro activity of amphotericin B and anidulafungin against *Candida* spp. Biofilms. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24:272-7.
- Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Dalakiouridou M, Diza-Mataftsi E, Tsantali C, et al. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:357-60.
- Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:788-93.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-82.
- Petratis combination therapy of voriconazole and anidulafungin improves outcome of experimental pulmonary aspergillosis. *ICAAC*. 2007;M-882.
- Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al; Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1563-71.
- Rapp RP. Changing strategies for the management of invasive fungal infections. *Pharmacotherapy*. 2004;24(2 Pt 2):S4-28.
- Wheat LJ. Combination therapy for aspergillosis: is it needed, and which combination? *J Infect Dis*. 2003;187:1831-3.
- Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 2003;98:292-9.
- Earnshaw SR, Graham CN, Gasper SM. Cost effectiveness of anidulafungin therapy in confirmed candidemia and other forms of invasive candidiasis. Poster O-1867. P49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: September 2007.
- Kett DH, Reboli A, Rotstein C, Shorr A, Gasper S, Schlamm H. An evaluation of hospital length of stay in intensive care patients with invasive candidiasis treated with anidulafungin versus fluconazole. *ECCMID*. Barcelona: April 2008.
- Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2845-55.
- Gumbo T, Drusano GL, Liu W, Ma L, Deziel MR, Drusano MF, et al. Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50: 3695-700.
- Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Prince RA, Marchillo K, Ashbeck J, et al. In vivo pharmacodynamic characterization of anidulafungin in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:539-50.
- Marchetti O, Cordonnier C, Calandria T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer Suppl*. 2007;5:5-12.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
- Schranz J, Krause D, Henkel T. Lack of infusion-related adverse events with anidulafungin. En: Program and abstracts of the 15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (San Antonio, TX). Atlanta, GA: International Society for Human and Animal Mycology; 2003.