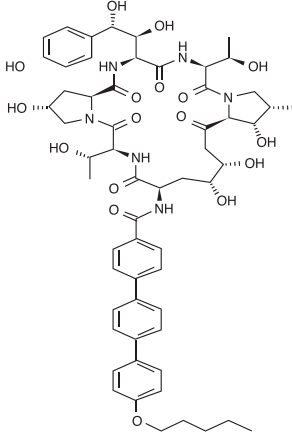
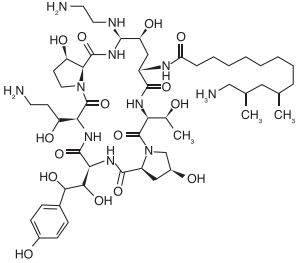


# BOLETÍN CIME

[Centro de Información sobre Medicamentos]

## Área de Farmacia

### EQUINOCANDINAS

	ANIDULAFUNGINA	CASPOFUNGINA
<b>Estructura</b>		
<b>Grupo terapéutico</b>	Equinocandinas	
<b>Mecanismo de acción</b>	Son inhibidores no competitivos de la enzima 1,3-B-D glucano-sintasa presente en las células fúngicas, responsable de la formación del polisacárido 1,3-B-D glucano, [componente esencial de la pared celular]. El bloqueo de su síntesis y la consecuente disrupción de la integridad de dicha pared, resulta en la lisis osmótica de la célula fúngica.	
<b>Resistencia</b>	La incidencia de la resistencia de las equinocandinas es baja. Se daría por dos mecanismos: mutaciones en el gen fKs, que codifica para una de las dos subunidades de la enzima target y la presencia de bombas de eflujo en la pared celular.	
<b>Farmacodinamia</b>	Las equinocandinas presentan un perfil concentración dependiente. La eficacia de muerte se relaciona con el pico plasmático C <sub>máx</sub> /CIM o con el AUC/CIM. Presentan efecto post-antifúngico (PAFE).	
<b>Farmacocinética</b>	<p><b>Biodisponibilidad:</b> por su alto PM, presentan baja biodisponibilidad vía oral y solo pueden usarse vía endovenosa.</p> <p><b>Cinética:</b> lineal entre dosis de 15-130 mg.</p> <p><b>Unión a proteínas:</b> 99%.</p> <p><b>Distribución:</b> Vd: 30-50 l. Se distribuyen bien en los tejidos (alcanzan concentraciones 10 veces mayores que las plasmáticas) y rápidamente (0.5-1 h). No atraviesa BHE.</p> <p><b>Metabolismo:</b> no presenta metabolismo hepático ni renal.</p> <p><b>Eliminación:</b> t 1/2: 24 hs; vida media terminal: 40-50 hs.</p> <p>Sufre degradación química espontánea en la sangre, hasta un péptido de anillo abierto e hidrólisis hasta aminoácidos, a pH y temperatura fisiológica, que luego se elimina.</p> <p><b>Renal:</b> &lt; al 1%.</p> <p><b>Fecal:</b> 30%.</p> <p>No dializable.</p>	<p><b>Cinética:</b> logarítmica-lineal influenciada por peso y edad.</p> <p><b>Unión a proteínas:</b> 97% a albumina.</p> <p><b>Distribución:</b> se obtienen concentraciones mayores a las plasmáticas en hígado, riñones e intestino grueso e iguales a las plasmáticas en pulmón, intestino delgado y bazo. No atraviesa BHE.</p> <p><b>Metabolismo:</b> Por hidrólisis y por N-acetilación en hígado.</p> <p><b>Eliminación:</b> t 1/2: 9 a 11 hs. (8 hs. en niños &lt; 12 años); vida media terminal: 40-50 hs.</p> <p>Sufre degradación química espontánea en la sangre, hasta un péptido de anillo abierto e hidrólisis hasta aminoácidos, a pH y temperatura fisiológica, que luego se elimina.</p> <p><b>Renal:</b> 41% (1,4 % sin cambios).</p> <p><b>Fecal:</b> 35%.</p> <p>No dializable.</p>

	ANIDULAFUNGINA	CASPOFUNGINA
<b>Espectro de acción</b>	Presentan actividad frente a <i>Aspergillus spp</i> y <i>Candida albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. dubliniensis</i> y <i>C. krusei</i> . Son menos activas contra la <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. guilliermondii</i> (con CIM más altas para estas especies). También son activas contra el <i>Pneumocystis jirovecii</i> . No son activas contra <i>Mucor spp</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> y <i>Fusarium spp</i> y hongos filamentosos. Se recomienda CIM < o igual a 2 mcg/ml debido a las resistencias de las equinocandinas frente a la <i>Cándida</i> . Muestran actividad contra biofilms.	
<b>Indicaciones</b>	Las equinocandinas se recomiendan como primera línea para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y para candidemias relacionadas a catéteres. <b>Según IDSA guidelines:</b> candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos; tratamiento de candidiasis crónica diseminada (hepatoesplénica); tratamiento empírico de candidiasis de pacientes no neutropénicos en la UCI. <b>Indicaciones de la FDA:</b> 1. Tratamiento empírico de neutropenia febril. 2. Candidemia y candidiasis diseminada, incluido absceso intraabdominal, peritonitis e infecciones en el espacio pleural. 3. Candidiasis esofágica. 4. Aspergillosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias (para anidulafungina no hay datos).	
	La FDA autoriza el uso anidulafungina para pacientes mayores de 16 años. En nuestro Hospital el servicio de Infectología lo indica restringido a: 1. Pacientes con sospecha o documentación de infección por <i>Candida spp</i> y <i>Aspergillus spp</i> . 2. Profilaxis de infección fúngica en trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas. 3. Tratamiento de infecciones fúngicas refractarias por <i>Aspergillus spp</i> en combinación con voriconazol o anfotericina.	La FDA autoriza el uso de caspofungín para pacientes mayores de 3 meses.
<b>Dosis</b>	<b>Candidiasis; terapia antifúngica empírica en pacientes no neutropénicos; candidiasis oro faríngea (no VIH): Niños:</b> dosis de carga: 3 mg/kg/día, luego 1.5 mg/kg/día. <b>Adultos:</b> dosis de carga: 200 mg/día, luego 100 mg una vez al día. <b>Esofagitis por cándida en pacientes HIV y no HIV, candidiasis orofaríngea en pacientes HIV: Niños:</b> dosis de carga: 1.5 mg/kg/día, luego 0.75 mg/kg/día. <b>Adultos:</b> dosis de carga: 100 mg/día, luego 50 mg/día. No se ajusta por insuficiencia renal, insuficiencia hepática ni terapia de reemplazo renal continuo (TRRC).	<b>Neonatos y lactantes de 1 a 3 meses:</b> 2 mg/kg/día o 25 mg/m <sup>2</sup> /día. <b>Lactantes y niños de 3 meses a 17 años:</b> dosis de carga: 70 mg/m <sup>2</sup> /día, seguidos de 50 mg/m <sup>2</sup> una vez al día. En pacientes que reciben inductores enzimáticos evaluar dosis 70 mg/m <sup>2</sup> /día, dosis máxima: 70 mg/día. <b>Adultos:</b> dosis de carga: 70 mg, seguidos de 50 mg una vez al día. En pacientes que reciben inductores enzimáticos evaluar dosis 70 mg una vez al día. No se ajusta por insuficiencia renal, ni en insuficiencia hepática leve. En caso de insuficiencia hepática moderada o severa disminuir 30% la dosis diaria.
<b>Administración/ conservación</b>	<b>Preparación:</b> reconstituir el frasco ampolla con agua para inyectables. Diluir en dextrosa 5% o solución fisiológica hasta una concentración final de 0.77 mg/ml. La solución diluida es estable 24 hs. a temperatura ambiente (hasta 25 °C) o 72 hs. refrigerada. El frasco sin reconstituir debe almacenarse entre 2-8 °C. No congelar. Pueden estar no refrigerados hasta 96 hs, luego el vial puede volver a refrigerarse entre 2-8 °C. <b>Administración:</b> no superar una velocidad de perfusión de 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 ml/minuto u 84 ml/hs).	<b>Preparación:</b> reconstituir el liofilizado con 10,8 ml de solución fisiológica o agua para inyectables, el mismo es estable 1 hora a 25 °C, descartar el remanente. Diluir dosis en solución fisiológica en concentraciones entre 0,1-0,5 mg/ml. La solución diluida es estable 24 hs a 25 °C o 48 hs refrigerado (2-8 °C). No usar diluyentes que contengan dextrosa. El frasco ampolla no reconstituido debe almacenarse entre 2-8 °C. <b>Administración:</b> administrar en infusión intravenosa lenta, durante una hora. Dosis altas se pueden administrar en más de dos horas. No administrar en push.

	<b>ANIDULAFUNGINA</b>	<b>CASPOFUNGINA</b>
<b>Reacciones adversas</b>	<p>La mayoría están relacionados con la liberación de histamina, sobre todo asociado con la velocidad de infusión.</p> <p><b>Cardiovasculares:</b> trombosis venosa profunda (0.8%) prolongación del intervalo QT (&lt;2%) con dosis de 100 mg/día y (&lt;1%) con dosis de 50 mg/día.</p> <p><b>Dermatológicas:</b> flebitis (0.7%), rash (1%).</p> <p><b>Endócrinas y metabólicas:</b> hipokalemia (3.1%).</p> <p><b>Gastrointestinales:</b> diarrea (3.1%), indigestión grave, dispepsia (0.3%), náuseas (1%), vómitos (0.7%).</p> <p><b>Hematológicas:</b> leucopenia (0.7%), neutropenia (1%), trombocitopenia (&lt;2% con 100 mg/día y &lt; 1% con 50mg/día).</p> <p><b>Hepáticas:</b> alteración de la función hepática, aumento de fosfatasa alcalina (1.5%), aumento de GPT (2.3%), aumento de GOT (0.3-0.8%), aumento de gamma-GT (1.3%), necrosis hepática (&lt;2%), aumento de enzimas hepáticas (1.5%).</p> <p><b>Neurológicos:</b> cefalea (1.3%), convulsiones (&lt;2 % con 100 mg/día y &lt;1 % con 50mg/día).</p> <p><b>Otros:</b> fiebre (0.7%).</p>	<p><b>Cardiovasculares:</b> hipotensión (3-20%), taquicardia (&lt;11%).</p> <p><b>SNC:</b> escalofríos, fiebre, cefalea.</p> <p><b>Dermatológicas:</b> rash (4-23%) exantema, prurito (6-77%), eritema (4-9%), síndrome de Stevens-Johnson.</p> <p><b>Gastrointestinales:</b> diarrea (6-27%), náuseas (4-15%), vómitos (6-17%), dolor abdominal, pancreatitis.</p> <p><b>Hepáticas:</b> elevación de fosfatasa alcalina (9-22%), GPT (4-18%), GOT (2-17%) y bilirrubina sérica (&lt;13%). Necrosis hepática, falla hepática.</p> <p><b>Endócrinas y metabólicas:</b> hipokalemia (&lt;8%), hipercalcemia.</p> <p><b>Neuromusculares:</b> dorsalgia.</p> <p><b>Renales:</b> incremento de la creatinina (3-11%), insuficiencia renal.</p> <p><b>Inmunológicas:</b> anafilaxia.</p> <p><b>Respiratorias:</b> distress respiratorio (&lt;8%), efusión pleural (9%), falla respiratoria (2-20%).</p> <p><b>Hematológicas:</b> anemia (&lt;11%), disminución de Hb (18-21%).</p>
<b>Teratogenicidad y lactancia</b>	<p><b>Embarazo:</b> categoría B de riesgo en el embarazo por la FDA. No existen datos sobre la utilización de anidulafungina en mujeres embarazadas.</p> <p><b>Lactancia:</b> se ha detectado anidulafungina en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si es excretado en leche humana. Debe administrarse a las madres lactantes solo si el beneficio potencial justifica el riesgo.</p>	<p><b>Embarazo:</b> categoría C de riesgo en el embarazo por la FDA. No existen estudios controlados sobre utilización en mujeres embarazadas. Estudios en ratas y conejos han reportado embriotoxicidad. Debe ser administrado solo si el beneficio potencial justifica el riesgo de daño en el feto.</p> <p><b>Lactancia:</b> se ha detectado caspofungina en la leche de ratas, pero se desconoce si es excretado en leche humana. Debe administrarse solo si el beneficio potencial justifica el riesgo.</p>
<b>Contraindicaciones</b>	Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y en casos de hipersensibilidad a otras equinocandinas.	Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
<b>Interacciones</b>	No presenta interacciones de relevancia clínica descritas en la literatura hasta el momento.	<p><b>Inductores enzimáticos:</b> rifampicina, nevirapina, efavirenz, dexametasona, fenitoína y carbamazapina pueden disminuir los niveles plasmáticos de caspofungin por lo cual su dosis debe ser ajustada en caso de ser administrados de manera concomitante.</p> <p><b>Ciclosporina:</b> inhibe el metabolismo de la caspofungina aumentando el área bajo la curva aproximadamente un 35% y en consecuencia el riesgo de hepatotoxicidad.</p> <p><b>Tacrólimus:</b> la administración simultánea puede reducir los niveles plasmáticos de tacrólimus.</p>
<b>Compatibilidades e incompatibilidades</b>	No hay datos disponibles en la literatura hasta el momento.	No mezclar con diluyentes que contengan dextrosa. No se recomienda mezclar o infundir de manera simultánea con otras drogas.
<b>Presentación y costo</b>	Viales de 100 mg/30 ml: \$ 4.511,66	Viales de 50 mg: \$ 10.258,63 Viales de 70 mg: \$ 11.995,59
<b>Costo del tratamiento (7 Días)</b>	Pte. 10 kg: \$ 18.046,64 Pte. 40 kg: \$ 22.558,30	Pte. 10 kg: \$ 71.810,41 Pte. 40 kg: \$ 73.547,00

## Bibliografía:

1. Taketomo CK, Hodding JH, Krauss DM. Pediatric Dosaje Hnadbook. Lexi-Comp Inc. Hudson, Ohio, 18th Ed; 2012.
2. Micormedex, Inc 2016.
3. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis – Review of the literature. G. Kofla, M. Ruhnke Eur J Med Res (2011) 16: 159-166.
4. Anidulafungin for the treatment of invasive candidiasis. A. Mayr, M. Aigner and C. Lass-Flo“rl. Infection “2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 17 (Suppl. 1), 1–12.
5. Anidulafungin dosing during CRRT: do not underestimate adsorption! Patrick M Honore\*, Rita Jacobs, Elisabeth De Waele and Herbert D Spapen. Honore et al. Critical Care 2014, 18:618.
6. Eficacia y seguridad de la caspofungina en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis. Rosanova MT, Bes D, Serrano Aguilar P, Cuellar Pompa L, Sberna L, Lede R. Arch Argent Pediatr 2016;114(4):305-312
7. Anidulafungin in children: experience of a tertiary pediatric hospital in Argentina. Rosanova MT, Sarkis C, Escarrá F, Epelbaum C, Sberna N, Bologna R, Lede R

## Autoras:

Lorenzini L\*, Cinqui G\*, Bologna R°, Rosanova M°, Sberna N\*.

\*Área de Farmacia, °Servicio de Infectología.

## Área de Farmacia

Combate de los Pozos 1881, 1º piso - (1246) CABA

Tel: 4122-6000 Interno 6301

