



Capítulo 14 - Fármacos Antifúngicos para el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasora (EFI)

Dra. Pilar Rivas

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Dr. José M. Oñate

Centro Medico Imbanaco, Clínica de Occidente de Cali, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Introducción

El tratamiento del paciente con EFI ha alcanzado una gran complejidad con la incorporación de nuevas moléculas antifúngicas, la disponibilidad de pruebas diagnósticas más rápidas y la adopción de diferentes estrategias terapéuticas. El uso de los fármacos antifúngicos sistémicos convencionales, junto con estas nuevas moléculas antifúngicas, ya sea en monoterapia o terapia combinada, han brindado alternativas novedosas y efectivas, para el manejo del paciente de alto riesgo con enfermedad invasora. El conocimiento de los mecanismos de acción, dosis, interacciones medicamentosas, efectos adversos, así como las indicaciones terapéuticas en el contexto clínico específico, junto al empleo de herramientas complementarias, como la monitorización terapéutica de los fármacos antifúngicos (MAF) y las pruebas de sensibilidad del agente implicado (Tablas 1-4), son imprescindibles a la hora de establecer la mejor opción terapéutica para el manejo del proceso infeccioso, donde siempre debe considerarse los múltiples factores presentes en el paciente que pueden influir en la respuesta a un tratamiento antifúngico de elección.

Debido a la alta carga de morbilidad y mortalidad asociada a la EFI, el tratamiento de estas enfermedades infecciosas debe ser potente y eficaz, y en general, los fármacos antifúngicos disponibles son efectivos si se utilizan en los contextos adecuados, y se tiene conocimiento de sus limitaciones, toxicidades y advertencias relacionadas. La resistencia a los fármacos antifúngicos de uso común, son un problema creciente en el manejo rutinario de la infección nosocomial, y ya existen reportes de aparición de resistencia antifúngica incluso



para los fármacos más nuevos, lo que subraya la importancia de comprender mejor todos los mecanismos de la resistencia antifúngica. Actualmente se reporta resistencia clínica y microbiológica en todos los fármacos antifúngicos disponibles, donde la resistencia antifúngica ha evolucionado tanto en especies que anteriormente eran consideradas sensibles, como en el aumento en la prevalencia de hongos considerados intrínsecamente resistentes, junto con la presencia de nuevos agentes etiológicos responsables de la infección. La aparición de resistencia antifúngica a cualquiera de los fármacos antifúngicos (azoles, equinocandinas y/o polienos), tiene el potencial de limitar las opciones terapéuticas, especialmente si están en juego otros factores asociados como toxicidades o interacciones farmacológicas.

Aunque el arsenal de fármacos antifúngicos se ha ampliado, los fármacos antifúngicos actualmente disponibles no cumplen con los crecientes requisitos de manejo de infecciones en poblaciones de pacientes complejas. El desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos ha sido un constante requerimiento en el manejo clínico. La investigación de nuevos compuestos antifúngicos, que se encuentran en diferentes etapas de desarrollo clínico, y de nuevas terapias novedosas y prometedoras con objetivos biológicos diferentes, son un desafío y una necesidad urgente, que permitirían aumentar el arsenal terapéutico y ser una opción al tratamiento convencional en los diferentes entornos clínicos (Tabla 5).

Los fármacos antifúngicos sistémicos que han demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de las EFI se encuentran agrupados en cuatro categorías: las equinocandinas (caspofungina [CAS], anidulafungina [ANF] y micafungina [MCF]), los polienos (anfotericina B deoxicolato [AmB-D], AmB liposomal [AmB-L] y AmB complejo lípido [AmB-CL]), los triazoles (fluconazol [FCZ], itraconazol [ITZ], voriconazol [VCZ], posaconazol [PCZ] e isavuconazol [ISZ]) y la 5-flucitosina (5-FC).

1. Equinocandinas

Mecanismo de acción:

Las equinocandinas (CAS, ANF, MCF) representan una clase de antifún-



gicos utilizados particularmente para el tratamiento de la candidiasis invasora (CI). Son análogos modificados de las neumocandinas y son productos de la fermentación de una variedad de microorganismos, la ANF se deriva de la equinocandina B0 (*Aspergillus nidulans*), la CAS de la neumocandina B0 (*Glarea lozoyensis*) y la MCF de la neumocandina A0 (*Coleophoma empetri*).

Estos fármacos se dirigen a la 1,3- β -D-glucano sintasa provocando una disminución en la síntesis de 1,3- β -D-glucano, que es un componente esencial en la pared celular fúngica. Como es un mecanismo diferente al de los fármacos azólicos, las equinocandinas generalmente conservan su actividad contra la mayoría de las especies de *Candida* resistentes a los azoles.

Resistencia antifúngica:

La forma más común de resistencia a las equinocandinas implica mutaciones en el gen FKS1 de la 1,3- β -D-glucano sintasa. Las sustituciones de aminoácidos asociadas con estas mutaciones dan como resultado una sensibilidad significativamente reducida que, desafortunadamente, causan resistencia cruzada entre todos los miembros de la clase de equinocandinas.

Últimamente, la resistencia a las equinocandinas está cobrando fuerza, especialmente con aislamientos clínicos de *C. glabrata*. Otras especies de *Candida* también poseen polimorfismos naturales de los genes FKS, lo que causan concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) relativamente más altas para las equinocandinas, por ejemplo, *C. parapsilosis* que tiene la sustitución P660A, y *C. guilliermondii* que tiene L633M y T634A, lo que provocan CMIs inherentemente más altas en comparación con los aislamientos de tipo salvaje de otras especies, como *C. albicans* y *C. tropicalis*. Sin embargo, las equinocandinas aún pueden inhibir la glucano sintasa en *C. parapsilosis* a concentraciones terapéuticas, y aunque no se considera una razón suficiente para evitar su uso, en el tratamiento de infecciones causadas por *C. parapsilosis*, puede respaldar el cambio a un fármaco azólico, si el perfil de sensibilidad respalda esta decisión.

Otro mecanismo de resistencia estudiado implica la producción de quitina regulada al alza. Al igual que el glucano, la quitina es un componente estructural de la pared celular fúngica. En respuesta a la inhibición de la 1,3- β -D-glucano sintasa por una equinocandina, y la disminución resultante en la síntesis de



glucano, el organismo aumenta la producción de quitina, lo que se asocia con una sensibilidad reducida a estos fármacos.

a. Caspofungina

Interacción con otros fármacos:

- La CAS reduce en un 20% la concentración plasmática del tracrolimus, y la ciclosporina eleva en un 35% la concentración plasmática de CAS.
 - Acción sugerida: sin ajuste, monitorear la función hepática.
- Se ha observado una reducción de la concentración plasmática de CAS en pacientes tratados con efavirenz, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona y carbamazepina.
- La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales* y *Fusarium*.

230

Efectos adversos:

- En general, la CAS es bien tolerada; la incidencia global de efectos adversos es del 14% (similar al FCZ).
- Puede observarse flebitis en el lugar de la administración, cefalea, signos relacionados con la liberación de histamina (eritema o edema facial, urticaria, broncoespasmo, náuseas, dolor abdominal y disnea), hipotensión, toxicodermia (más frecuente en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con ITZ), fiebre y elevación de las transaminasas (habitualmente transitoria).

b. Anidulafungina

Interacción con otros fármacos:

- La ciclosporina A eleva en un 22% la concentración plasmática de ANF (no se considera clínicamente relevante)
 - Acción sugerida: sin ajuste.
- Se debe utilizar con precaución con la nifedipina y sirolimus.



- La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales* y *Fusarium*. La administración conjunta con un azol puede ser aditiva frente a *Candida*. La combinación con ITZ, VCZ o PCZ puede ser sinérgica frente a *Aspergillus* y otros hongos filamentosos.

Efectos adversos:

- En general, la ANF es bien tolerada, la incidencia global de efectos adversos es del 9%.
- Puede observarse flebitis en el lugar de administración, cefalea, signos relacionados con la liberación de histamina (eritema o edema facial, urticaria, broncoespasmo, náuseas, dolor abdominal y disnea), hipotensión, toxicodermia, fiebre, elevación de las transaminasas y la GGT ([gama glutamil transpeptidasa], habitualmente transitoria), hipopotasemia e hipomagnesemia.

c. Micafungina

Interacción con otros fármacos:

- La ciclosporina A eleva en un 10% la concentración plasmática de MCF (no se considera clínicamente relevante), eleva el área bajo la curva del sirolimus en un 21% (sin afectar su $C_{máx}$), y eleva la $C_{máx}$ de la nifedipina en un 42%.
 - Acción sugerida: sin ajuste.
- No se han descrito interacciones significativas con ciclosporina, tacrolimus, mofetil micofenolato, rifampicina, FCZ o ritonavir.
- Aunque la MCF es un sustrato y un inhibidor del CYP3A, la hidroxilación por el CYP3A no constituye una vía metabólica importante in vivo.
- La MCF no es un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína P.
- La administración conjunta con AmB puede ser aditiva o sinérgica frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales* y *Fusarium*.



Efectos adversos:

- En general, la MCF es bien tolerada.
- Puede observarse flebitis en el lugar de administración, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, toxicodermia, fiebre, elevación de las transaminasas y síntomas relacionados con la liberación de histamina (erupción cutánea, prurito, vasodilatación y edema facial), leucopenia y trombocitopenia.

2. Anfotericina B

Mecanismo de acción:

La AmB B es un heptaeno cíclico producido por la bacteria Gram-positiva *Streptomyces nodosus*.

Los polienos alteran la permeabilidad de la membrana celular al unirse al ergosterol y provocar la fuga del contenido intracelular, teniendo dos mecanismos de acción. Primero, varias moléculas de AmB se incorporan a la bicapa lipídica fúngica y se unen al ergosterol, mediante el secuestro de ergosterol, se forman poros y se liberan tanto los iones (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y Cl^-) como la glucosa electrolítica, el rápido agotamiento de los iones intracelulares da como resultado la muerte de las células fúngicas. En segundo lugar, la AmB induce la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que da como resultado daños en el ADN, las proteínas, las mitocondrias y las membranas.

Resistencia antifúngica:

La resistencia adquirida a la AmB es rara, y la resistencia generalmente se desarrolla en cepas fúngicas específicas que son intrínsecamente menos susceptibles. Los agentes etiológicos con sensibilidad intrínsecamente reducida incluyen especies de *Aspergillus* menos comunes (no *fumigatus*), como *A. terreus*, *A. flavus* y *A. nidulans*, *Fusarium spp.* y *Scedosporium spp.*

Los mecanismos de resistencia a la AmB son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos se encuentran relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana, o un aumento de los fosfolípidos que reduce



la interacción del fármaco con los esteroides; estas alteraciones se han asociado con mutaciones en los genes ERG2 o ERG3, que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol. Se han propuesto otros mecanismos de resistencia a la AmB relacionados con el efecto oxidativo que presenta el polieno en el interior celular.

a. Anfotericina B deoxicolato

Interacción con otros fármacos:

- La AmB-D sólo puede diluirse en suero glucosado al 5%.
- La administración concomitante con azoles, corticoides, ciclosporina, digitálicos, flucitosina, foscarnet, nefrotóxicos, relajantes musculares y tiazidas potencian su nefrotoxicidad.
 - Acción sugerida: evitar otros fármacos nefrotóxicos concomitantes, monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores, controlar la función renal.
- En pacientes con infección por VIH, la asociación con pentamidina puede producir insuficiencia renal aguda reversible.
- En pacientes neutropénicos, la administración simultánea con transfusiones de granulocitos puede causar una neumonitis.
- Puede aumentar el efecto farmacológico de algunos citostáticos (doxorubicina, carmustina, ciclofosfamida, fluoracilo).
- La administración conjunta con la 5FC, o la terbinafina, puede ser sinérgica frente a *Candida spp.* y *Cryptococcus spp.* La asociación con una equinocandina puede ser sinérgica frente *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* y *Mucorales*.

Efectos adversos:

- La administración de AmB-D puede producir fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión (que pueden controlarse mediante premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos), náuseas y vómitos relacionados con la perfusión (>50% de los pacientes tratados), que suelen desaparecer con la administración repetida del fármaco.



- Produce elevación de la creatinina (en el 25-50% de los pacientes), ante un aumento de la creatinina > 2 mg/L, es aconsejable suprimir temporalmente su administración.
- La administración en perfusión continua, durante 24 horas, puede ser mejor tolerada y ser menos nefrotóxica, aunque hay pocos estudios que determinan que mantiene la misma eficacia clínica, el aporte suplementario de 70-150 mEq/día de sodio puede disminuir la nefrotoxicidad.
- En pacientes que reciben dosis totales >5 g, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos puede producir una lesión renal irreversible.
- Puede producir hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, disminución del flujo y filtrado glomerular, tromboflebitis y anemia normocítica-normocrómica (a partir de 7-10 días de tratamiento, que mejora con la administración de eritropoyetina).

b. Anfotericina B liposomal

Interacción con otros fármacos:

- Para la interacción con otros fármacos: consultar AmB-D.

Efectos adversos:

- Los pacientes que presentan toxicidad aguda con AmB-D suelen tolerar bien la formulación liposomal.
- Alrededor del 20% de los pacientes refieren dolor torácico, con disnea e hipoxia, dolor en flanco, abdomen o piernas, enrojecimiento o urticaria relacionados con la infusión.
- Casi el 10% de los pacientes presentan toxicidad aguda o nefrotoxicidad leve, casi siempre relacionada con el empleo simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos.
- Pueden observarse alteraciones de la función hepática (sobre todo, elevación de la fosfatasa alcalina) hasta en un 25% de los pacientes, especialmente en los receptores de trasplante hepático.



- Hasta en un 30% de los pacientes se ha descrito hipopotasemia, reacciones alérgicas, obnubilación, disnea, pancreatitis o fibrilación ventricular y atribuibles al vehículo lipídico.

c. Anfotericina B complejo lipídico

Interacción con otros fármacos:

- Para la interacción con otros fármacos: consultar AmB-D.
- La AmB-CL, se considera una mezcla químicamente inestable, que se degrada durante la infusión y aumenta la liberación de AmB.
- Puede favorecer la toxicidad de la digoxina debido a la hipopotasemia, y su asociación con corticoides aumenta el riesgo de hipopotasemia.

Efectos adversos:

- La administración de AmB-CL puede producir fiebre y escalofríos durante la infusión (puede controlarse con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos o antieméticos), con náuseas y vómitos relacionados con la perfusión (10-20% de los pacientes tratados) que suelen desaparecer con la administración repetida del fármaco.
- La AmB-CL, tiene que ser infundida antes de 6 horas y pre-agitada con vórtex de alta frecuencia y en dosis no >3 mg/kg/d.
- Produce elevación de la creatinina (en el 20% de los pacientes tratados) por disminución del flujo y filtrado glomerular.
- La administración conjunta de aminoglucósidos, ciclosporina, tacrolimus, AINES, foscarnet, cidofovir, cisplatino o arabinósido de citosina potencian su nefrotoxicidad.
- Puede producir hipopotasemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, tromboflebitis, anemia normocítica-normocrómica (a partir de 7-10 días de tratamiento, que mejora con la administración de eritropoyetina).



3. Azoles

Mecanismo de Acción:

Los azoles bloquean la síntesis de ergosterol, un componente principal de la membrana citoplasmática fúngica.

El mecanismo de acción de los triazoles se basa en la inhibición de la 14- α -desmetilasa microsomal dependiente del citocromo P450 (CYP450) mono-oxigenasa. La desmetilación del lanosterol fúngico es un proceso de dos pasos que implica la forma reducida de la Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato (NADPH) y el oxígeno. Como el nitrógeno del anillo de triazol se une al hierro hemo, se evita la oxidación del grupo metilo. La combinación de la acumulación de 14- α -metilesteroles tóxicos y el agotamiento del ergosterol da como resultado el efecto fungistático.

Resistencia antifúngica:

236

La resistencia a los azoles se ha identificado a través de la resistencia adquirida y la resistencia intrínseca. La resistencia a los azoles está aumentando en los últimos tiempos, especialmente entre *Candida no albicans*.

Se han descrito alteraciones del gen ERG11 relacionados con la manifestación de resistencia, con presencia de mutaciones puntuales, sobreexpresión del gen, amplificación genética debida a la duplicación cromosómica, conversión genética y recombinación mitótica, que producen un descenso en la afinidad por los azoles. El mecanismo de resistencia que se detecta con mayor frecuencia en aislamientos clínicos levaduriformes, y con menor frecuencia en hongos filamentosos, es la reducción de la concentración intracelular de los azoles, que puede deberse a una disminución en la captación del fármaco o más frecuentemente, a un aumento en la expulsión del azol, por incremento en el número y la actividad de las bombas de flujo o transportadores, un mecanismo de resistencia secundaria debido a la sobreexpresión de los genes que los regulan, con dos tipos de bombas: los transportadores ABC (*ATP binding cassette*) que se asocian con la expulsión de todos los azoles, y los MFS (*major facilitators superfamily*) que parece sólo se relacionan con la resistencia al FCZ. Además, la resistencia intrínseca a los triazoles a menu-



do es causada por la formación de biopelículas de *Candida*. Las biopelículas albergan organismos en alta densidad, algunos de los cuales tienen una tasa de crecimiento reducida o bombas de expulsión reguladas al alza, así como material de matriz extracelular que puede actuar como una barrera física para la penetración de fármacos azólicos.

La resistencia en especies de *Candida* puede ocurrir por múltiples mecanismos, pero los más comunes son la expresión de bombas de expulsión y la regulación al alza, o mutaciones en el gen ERG11, que es responsable de la producción de 14 α -lanosterol desmetilasa.

La resistencia en *Aspergillus* está mediada principalmente por mutaciones del gen CYP51A que codifica la 14 α -lanosterol desmetilasa, lo que conduce a una reducción de la afinidad del azol por la enzima. La sobreexpresión de CYP51A también es posible en *Aspergillus*, lo que lleva a una producción excesiva de enzima que supera al azol en concentraciones terapéuticas. También es posible la regulación al alza de las proteínas de transporte ABC, que reducen las concentraciones intracelulares de los azoles a través del flujo de salida. Por último, un hallazgo importante es la presencia de especies crípticas de *Aspergillus*, que se han asociado con una sensibilidad reducida a múltiples antifúngicos.

En el momento en que fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés), el ISZ era el antifúngico más nuevo en llegar al mercado en casi una década. Aunque tiene un mecanismo similar, ofrece ventajas clínicas frente a otros triazoles, como la falta de prolongación del intervalo QTc y una biodisponibilidad oral más consistente, aunque las interacciones farmacológicas son similares a las de otros triazoles. Se evaluó la actividad de ISZ y otros azoles contra cepas de *Candida* con mecanismos de resistencia conocidos. Aunque en menor grado que con el FCZ y el VCZ, las CMI de ISZ aumentaron en presencia de transportadores de salida del gen CDR, sin embargo, entre los aislamientos de *C. albicans* y *C. glabrata*, la expresión del transportador MDR1 no tuvo efecto sobre las CIM de ISZ o PCZ, a diferencia de FCZ y VCZ. Los aislamientos con múltiples mutaciones en ERG11 mostraron aumentos relativos de 4 a 32 veces en las CMI de ISZ, por lo que es recomendable determinar la CMI de ISZ, para guiar las decisiones sobre su uso



para el manejo oral en terapia de desescalamiento en el tratamiento de la CI causada por una especie de *Candida* resistente a FCZ.

Al igual que con otros triazoles, la actividad de ISZ contra las especies de *Aspergillus* se ve afectada por mutaciones en el gen CYP51A, que codifica el 14 α -lanosterol desmetilasa, particularmente en aquellos aislados con múltiples alteraciones genéticas, por lo que este fármaco no se considera una opción para tratar la infección invasora causada por *Aspergillus* resistente al VCZ, a menos que la CMI del ISZ está dentro del rango de tipo salvaje, (generalmente ≤ 1 mg/L).

a. Fluconazol

Interacción con otros fármacos:

- El FCZ es inhibidor del citocromo P450 y 3A4.
- La rifampicina disminuye la concentración sérica de FCZ y la hidroclorotiacida la eleva.
- Puede aumentar el efecto anticoagulante de los cumarínicos
- Puede aumentar la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, difenilhidantoína, barbitúricos, amitriptilina, hipoglucemiantes orales, rifabutin, teofilina, zidovudina, alfentanilo, metadona, etinilestradiol, anti-H1 ([terbinafina y astemizol]), con prolongación del QT y riesgo de taquicardia ventricular), y cisaprida (mismo efecto que con los anti-H1).

238

Efectos adversos:

- En general, el FCZ es bien tolerado y probablemente es el antifúngico menos tóxico de los que se usan de manera sistémica.
- Produce intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), elevación de las transaminasas en cerca del 10% de los casos (aunque se considera menos hepatotóxico que el ketoconazol [KTZ])
- Hasta en un 20% de los niños y en los pacientes VIH+, produce elevación de las transaminasas, y se han descrito varios casos de necrosis hepática asociado.



- Produce prurito, con o sin erupción cutánea (se han descrito reacciones cutáneas graves incluido el síndrome de Stevens-Johnson en algunos pacientes infectados por VIH) y cefalea.
- Puede conllevar a una sobreinfección por *C. krusei* y *C. glabrata*.

b. Itraconazol

Interacción con otros fármacos:

- El ITZ tiene muchas interacciones, lo cual constituye una de sus limitaciones, es un potente inhibidor de la CYP3A4 y del inhibidor de la glucoproteína P.
- Los antiácidos (alcalinos, anti-H2, anticolinérgicos, omeprazol, sucralfato), didanosina, rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e isoniazida disminuyen la concentración sérica del ITZ, al dificultar su absorción o aumentar su metabolismo hepático.
- Puede incrementar el efecto anticoagulante de los cumarínicos y potenciar la neurotoxicidad de la vincristina.
- Eleva la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, difenilhidantoína, barbitúricos, hipoglucemiantes orales, digoxina, felodipino y otros calcio-antagonistas dihidropiridínicos, quinidina, de varias benzodiazepinas (triazolam, alprazolam, midazolam y clordiazepóxido), los anti-H1 (terbinafina y astemizol), con prolongación del QT (y riesgo de taquicardia ventricular polimórfica), cilostazol, cisaprida, corticoides, buspirona e inhibidores de las proteasas del VIH (saquinavir, ritonavir).
- Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y debe evitarse su empleo con lovastatina (por el posible riesgo de rabdomiolisis), en caso de asociación con atorvastatina se debe reducir la dosis de este fármaco.
- La asociación con ciclofosfamida y probablemente con busulfán origina la formación de metabolitos hepatotóxicos.
- La asociación con terbinafina puede ser aditiva o sinérgica contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Lomestospora prolificans*.



Efectos adversos:

- El ITZ produce intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), especialmente con la solución oral, por el efecto osmótico de la ciclodextrina; prurito y/o erupción cutánea; elevación reversible de las transaminasas en 1-5% de los casos (puede ocurrir hepatitis colestásica en pacientes mayores de 50 años tratados durante más de 4 semanas) y neuropatía periférica con los tratamientos prolongados.
- Una dosis ≥ 600 mg/d puede causar insuficiencia suprarrenal o síntomas de hiperaldosteronismo (hipertensión, edemas, hipocalemia)
- Se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca (tiene un efecto inotrópico negativo).

c. Voriconazol

Interacción con otros fármacos:

- Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital y ritonavir inducen el metabolismo del VCZ y reducen su concentración sérica.
 - Acción sugerida: En lo posible evitar la combinación o realice MAF de VCZ.
- El VCZ es metabolizado por CYP2C19, CYP2C9, y CYP3A4, el VCZ incrementa la concentración sérica de omeprazol, fenitoína, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (debe evitarse), astemizol, cisaprida, alcaloides de la ergotamina, quinidina, terfenadina, anticoagulantes cumarínicos, estatinas, benzodiacepinas y prednisolona.
 - Acción sugerida: disminuir dosis de tacrolimus en 2/3, disminuir dosis de ciclosporina en 1/2, monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores, evitar la combinación con inhibidores de mTOR o sirolimus, evitar la combinación cuando sea posible, o usar estos medicamentos con precaución y a dosis más bajas.
- La cimetidina puede aumentar la concentración sérica de VCZ.



- Es contraindicada su administración conjunta con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, porque produce prolongación del espacio QT y torsades de pointes.
 - Acción sugerida: evitar la combinación.

Efectos adversos:

El VCZ produce alteraciones gastrointestinales, elevación de las transaminasas (10-15% de los pacientes tratados), hepatitis, alteraciones visuales reversibles (fotofobia, fotopsias, visión borrosa y cambios en la percepción de los colores) hasta en un 30% de los pacientes, alucinaciones (con una concentración sérica > 5,5 mg/L), toxicodermia (1-5% de los pacientes tratados) y fototoxicidad.

d. Posaconazol

Interacción con otros fármacos:

- El PCZ tiene menos interacciones que el ITZ y el VCZ.
- Es un potente inhibidor de la CYP3A4, y eleva la concentración sérica de ciclosporina, tacrolimus, rifabutina, midazolam y posiblemente de cualquier fármaco que sea metabolizado por el CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina).
 - Acción sugerida: disminuir la dosis tacrolimus en 2/3, disminuir niveles de ciclosporina en 1/4, monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores.
- Se debe evitar la asociación de PCZ con cimetidina, fenitoína, rifabutina y sirolimus.
 - Acción sugerida: en lo posible evitar la combinación o realizar MAF de PCZ

Efectos adversos:

- El PCZ produce fatiga, cefalea, dolor ocular, somnolencia, sequedad de boca, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, trastornos menstruales, toxicodermia y elevación de las transaminasas.



- Con la administración prolongada se han observado casos de insuficiencia suprarrenal y prolongación del QT.
- Produce síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica (especialmente en pacientes tratados simultáneamente con ciclosporina o tacrolimus) y neuropatía periférica en caso de un tratamiento prolongado.

e. Isavuconazol

Interacción con otros fármacos:

- El ISZ está contraindicado con el QT largo congénito.
- Es inhibidor moderado de CYP3A4 y CYP3A5, e inductor de CYP2B6.
- Los niveles de ISZ aumentan con la administración conjunta con KTZ, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de larga acción, fenitoína, efavirenz, oxacilina, etravirina y ritonavir a altas dosis (>200 mg c/12 horas).
- Debe utilizarse con cuidado al asociarse con lopinavir/ritonavir, atorvastatina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, midazolam, bupropion, micofenolato, digoxina.
 - Acción sugerida: monitorización terapéutica de las dosis de tacrolimus y ciclosporina; no se requiere reducción empírica mientras se espera de monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores, considerar la reducción temprana de la dosis con sirolimus

Efectos adversos:

El ISZ produce náusea, vómito, diarrea, cefalea, elevación de las pruebas hepáticas, hipocalcemia, constipación, disnea, tos, edema periférico, dolor de espalda y prolongación del QT.



4. 5-Flucitosina

Mecanismo de Acción:

La 5-FC es un análogo sintético de la citosina. Después de la administración, la citosina permeasa absorbe la 5-FC en la célula fúngica, y la citosina desaminasa la desamina a 5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo se convierte posteriormente en trifosfato de 5-fluorouridina. A diferencia del ácido uridílico, este compuesto se incorpora al ácido ribonucleico (ARN) fúngico, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas. Además, el 5-fluorouracilo se puede metabolizar a 5-fluorodesoxiuridina monofosfato mediante la pirofosforilasa monofosfato de uridina. Este compuesto inhibe la timidilato sintetasa, la fuente principal de timidina en la biosíntesis de ADN, debido a la incapacidad de la enzima para eliminar el átomo de flúor.

Resistencia antifúngica:

La 5-FC es conocida por su rápido desarrollo de resistencia, por lo tanto, se usa solo en terapia combinada con AmB y triazoles.

La resistencia secundaria se desarrolla con facilidad y casi invariablemente ocurre si se emplea en monoterapia, este fenómeno se produce por mutaciones en los genes que regulan la fosforilación de los productos derivados de la fluorocitosina. La resistencia primaria y secundaria en *Candida spp.* es clínicamente relevante, y han surgido como consecuencia de alteraciones en los genes FCY2, FCY1 y FUR1 responsables de la captación y conversión de 5-FC, respectivamente. La resistencia intrínseca a la 5-FC es frecuente en levaduras y en casi todas las especies de hongos miceliales, debido a mutaciones en el gen que codifica la citosina de aminasa.

Interacción con otros fármacos:

No hay reportes frecuentes reportes acerca de interacciones medicamentosas con la 5-FC, excepto por su uso concomitante con fármacos nefrotóxicos, entre ellos, al usarlo en combinación con la AmB, por lo que se recomienda en estos casos, la monitorización de los niveles de 5-FC y el seguimiento estrecho de los valores de creatinina.



Efectos adversos:

- La toxicidad de la 5-FC, es debido a uno de sus metabolitos, el 5-fluorouracilo, que aparece en el tracto digestivo por acción de las bacterias intestinales, produciendo náuseas, vómitos, diarrea, afectación hepática y toxicidad en la medula ósea.
- Los efectos tóxicos del medicamento se alcanzan cuando los niveles terapéuticos están por encima de 100 µg/mL, donde el nivel deseado de 5-FC se debe mantener entre 20-50 µg/mL.

Candida auris

C. auris es un patógeno emergente que tiene especial relevancia como hongo resistente. *C. auris* ha sido clasificada como una amenaza global grave según el CDC de Atlanta, EE.UU. (*Centers for Disease Control and Prevention*, por sus siglas en inglés). Lo más preocupante de este agente etiológico es su capacidad para albergar múltiples determinantes de resistencia y mostrar características de transmisión similares a las bacterias, teniendo el potencial de propagación nosocomial.

La mayoría de los aislamientos de *C. auris* en los EE. UU. han sido resistentes a los antifúngicos azoles, lo que hace que las equinocandinas sean de vital importancia como modalidad de tratamiento para las infecciones por esta levadura. Recientemente se ha descrito dos grupos de cepas de *C. auris* resistentes a la equinocandina, algunas de las cuales eran panresistentes, lo que ha generado preocupación sobre esta especie y su capacidad para propagarse dentro de los centros de atención médica. Igualmente, es preocupante la falta de opciones farmacológicas para las infecciones por *C. auris* panresistente.

Tabla 1. Estrategias para prevención y tratamiento de la EFI.

Estrategia	Definición	Ventajas	Limitaciones
Profilaxis Universal	Administración del tratamiento antifúngico durante un período definido como prevención del desarrollo de una EFI.	<ul style="list-style-type: none"> Efectivo y lógicamente sencillo. 	<ul style="list-style-type: none"> Toxicidad del fármaco. Desarrollo de resistencia antifúngica. Costos incurridos en pacientes que nunca desarrollaran una EFI.
Tratamiento Empírico	Inicio de un tratamiento ante la sospecha de una EFI en función de las características clínicas (Ej. tratamiento antifúngico en padentes con fiebre persistente, a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado, sin una fuente conocida y en el contexto de una neutropenia).	<ul style="list-style-type: none"> Resultados mejor documentados en el contexto de fiebre neutropénica de origen desconocido. 	<ul style="list-style-type: none"> El esperar hasta que aparezcan signos o síntomas de una EFI retrasa un tratamiento potencialmente efectivo.
Tratamiento Anticipado	Inicio del tratamiento basado en el monitoreo seriado de biomarcadores y/o de estudios imagenológico, para tratamiento temprano de la EFI.	<ul style="list-style-type: none"> Dirigido a aquellos pacientes con más probabilidades de beneficiarse de un tratamiento antifúngico. Facilita el inicio temprano de un tratamiento antifúngico, lo que mejora los resultados. La monitorización a partir de sangre no es invasiva. 	<ul style="list-style-type: none"> La efectividad es basada en el desempeño de la estrategia de detección en diferentes poblaciones de pacientes. Es difícil de incorporar en el manejo ambulatorio. Costo de las pruebas de detección. Todavía no ha demostrado que mejore la morbilidad y mortalidad asociada a la EFI.
Tratamiento Dirigido/ Definitivo	Tratamiento de pacientes que cumplen con criterios de una EFI demostrada o probable.	<ul style="list-style-type: none"> Los agentes antifúngicos actualmente disponibles son efectivos en algunos pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Esperar hasta que aparezcan signos o síntomas de una EFI retrasa un tratamiento potencialmente efectivo.

Referencias: EFI: Enfermedad fúngica invasora. Adaptado de: Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2019. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019.



Tabla 2. Parámetros PK/PD de los antifúngicos.

Fármacos	Actividad in vitro	EPA in vitro	Parámetros predictivos de eficacia
Polienos (Anfotericina B)	Fungicida. Concentración dependiente frente a <i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus</i> y <i>Aspergillus spp.</i>	Prolongado. Concentración dependiente frente a levaduras y filamentosos.	$C_{máx}/CMI$: 4-10.
Triazoles (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol)	Fungistático. Concentración dependiente frente a <i>Candida spp.</i> y <i>Cryptococcus spp.</i> Fungistático. Tiempo y concentración dependiente frente a <i>Aspergillus spp.</i>	Prolongado. Concentración y tiempo dependientes frente a <i>Candida spp.</i> y <i>Cryptococcus spp.</i> y nada frente a filamentosos.	ABC/CMI : ≥ 25 frente a <i>Candida spp.</i> C_{min} : >500 frente a <i>Aspergillus spp.</i> en Itraconazol y Voriconazol. Posaconazol requiere una concentración plasmática de 1000-1500 mg/L
Equinocandinas (Caspofungina, Anidulafungina, Micafungina)	Fungicida. Concentración dependiente frente a <i>Candida spp.</i> Fungistático. Concentración dependiente frente a <i>Aspergillus spp.</i>	Prolongado. Concentración dependiente frente a <i>Candida spp.</i>	$C_{máx}/CMI$: > 4 frente a <i>Candida spp.</i> ABC/CMI : > 250 en tejido y plasma. $C_{máx}/CME$ (efectiva): 10 frente a <i>Aspergillus spp.</i>

Referencias: EPA: Efecto Post-antifúngico. Adaptado de: Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-17; Bellmann R, Smuszkiwicz P. Infection. 2017;45(6):737-79.



Tabla 3. Fármacos antifúngicos sistémicos Farmacocinética/Farmacodinamia.

Fármacos		Farmacocinética	
EQUINOCANDINAS	Caspofungina	$C_{m\acute{a}x}$	12 mg/L (con 50 mg IV.)
		ABC_{24h}	75 mg x h/L (con 50 mg/d IV.)
		$T_{\frac{1}{2}}$	9-11 h
		Fijación proteica	97 %
	Anidulofungina	$C_{m\acute{a}x}$	7,2 mg/L (con 100 mg IV.)
		ABC_{24h}	105 mg x h/L (con 100 mg/d IV.)
		$T_{\frac{1}{2}}$	26 h
		Fijación proteica	99 %
	Micafungina	$C_{m\acute{a}x}$	7 mg/L (con 100 mg IV.)
		ABC_{24h}	103 mg x h/L (con 100 mg/ IV.)
		$T_{\frac{1}{2}}$	15 h
		Fijación proteica	>99 %
POLIENOS	Anfotericina B deoxicalato	$C_{m\acute{a}x}$	2 mg/L (con 50 mg IV.)
		ABC_{24h}	17 mg x h/L (con 50 mg IV.)
		$T_{\frac{1}{2}}$	24h
		Fijación proteica	>90 %
	Anfotericina B liposomal	$C_{m\acute{a}x}$	80 mg/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		ABC_{24h}	555 mg x h/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		$T_{\frac{1}{2}}$	24-30 h
		Fijación proteica	90 %
	Anfotericina B complejo lipídico	$C_{m\acute{a}x}$	1,7 mg/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		ABC_{24h}	14 mg x h/L (con 5 mg/kg/d IV.)
		$T_{\frac{1}{2}}$	19-45 h
		Fijación proteica	90 %
		Vd	130 L/kg

Referencias: $C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima (pico sérico); ABC_{24h} : Área bajo la curva (fármaco total, incluyendo unido a proteínas) 24h; $T_{\frac{1}{2}}$: Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución; CME: Concentración mínima efectiva; CMI: Concentración mínima inhibitoria; h: Hora; g: Gramos; min: Minuto; IV.: Vía intravenosa; VO: Vía oral; kg: Kilogramo; L: Litro; mEq: Miliequivalente; mg: Microgramo; min: Minuto.

Adaptado de: Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., Pavia, A., Boucher, H. W., & Sanford, J. P. (2023). The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023. 53rd edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc; Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2019. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019; Bellmann R, Smuszkiwicz P. Infection. 2017;45(6):737-79; Cuenca-Estrella M. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169-76; Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-17; Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar.;30(1):51-83; Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar.;30(1):51-83.



///Sigue

Tabla 3. Fármacos antifúngicos sistémicos Farmacocinética/Farmacodinamia.

Fármacos		Farmacocinética	
AZOLES	Fluconazol	$C_{m\acute{a}x}$	6 mg/L con 100 mg oral, 20-30 mg/L con 400 mg VO.
		ABC_{24h}	412 mg x h/L con 400 mg/d IV.
		$T_{1/2}$	30 h, 18 h en niños (en insuficiencia renal grave no hay datos)
		Fijación proteica	11%
		Vd	0,6-0,8 L/kg
	Itraconazol	$C_{m\acute{a}x}$	0,25-1 mg/L con 200 mg VO., 1,9 mg/L con 200 mg VO.
		ABC_{24h}	15 mg x h/L con 200 mg/d IV.
		$T_{1/2}$	20-42 h
		Fijación proteica	99%
		Vd	9 L/kg
	Voriconazol	$C_{m\acute{a}x}$	3-6 mg/L con 4 mg/kg IV.; 2-3 mg/L con 200 mg VO. (ambas en estado estacionario)
		ABC_{24h}	16 mg x h/L con 4 mg/d IV.
		$T_{1/2}$	6 h (en insuficiencia renal grave: no hay datos)
		Fijación proteica	60%
		Vd	4,6 L/kg
	Posaconazol	$C_{m\acute{a}x}$	0,22 mg/L
		ABC_{24h}	7,7-33,8 mg x h/L
		$T_{1/2}$	35 h
		Fijación proteica	98-99%
		Vd	4,9-18,8 L/kg
Isavuconazol	$C_{m\acute{a}x}$	7,2 mg/L	
	ABC_{24h}	121.4	
	$T_{1/2}$	130	
	Fijación proteica	99%	
	Vd	450 L	
FLUCTOSINA	$C_{m\acute{a}x}$	45mg/L con 2 g oral	
	ABC_{24h}	825 mg x h/L con 6 g/d IV.	
	$T_{1/2}$	3-5 h (en insuficiencia renal grave: 200 h)	
	Fijación proteica	< 10%	
	Vd	0,6 L/kg	

Referencias: $C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima (pico sérico); ABC_{24h} : Área bajo la curva (fármaco total, incluyendo unido a proteínas) 24h; $T_{1/2}$: Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución; CME: Concentración mínima efectiva; CMI: Concentración mínima inhibitoria; h: Hora; g: Gramos; min: Minuto; IV.: Vía intravenosa; VO: Vía oral; kg: Kilogramo; L: Litro; mEq: Millequivalente; mg: Microgramo; min: Minuto.

Adaptado de: Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., Pavia, A., Boucher, H. W., & Sanford, J. P. (2023). The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023. 53rd edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc; Ghannoum M, Perfect J. Antifungal Therapy, 2nd Edition. New York. CRC Press. 2019. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019; Bellmann R, Smuszkieicz P. Infection. 2017;45(6):737-79; Cuenca-Estrella M. Rev Esp Quim. 2010;23(4):169-76; Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-17; Nett JE, Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar.;30(1):51-83; Andes DR. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar.;30(1):51-83.



Tabla 4. Interacciones medicamentosas de los azoles

Fármacos	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol ^a	Posaconazol ^a
Ciclosporina	++	++	+++	++
Sirolimus	++	++	++++	++
Tacrolimus	++	++	+++	++
Bloqueadores de los canales de calcio	++	++	++	++
Busulfan	Ninguno	++	++	++
Alcaloides de Vinca		++	++	++
Midazolam	↑ Fluconazol	++	++	++
Simvastatina	+	++++	++++	+++
Rifampicina	↓ Fluconazol	↓↓ Itraconazol	↓↓↓ Voriconazol	↓ Posaconazol
Fenitoína	+++ ↓↓↓ Fluconazol	+++ ↓↓↓ Itraconazol	+++ ↓↓↓ Voriconazol	+++ ↓ Posaconazol
Omeprazol	Ninguno	↓↓ Itraconazol	↑ Voriconazol	↓ Posaconazol

Referencias: a: El tratamiento con voriconazol y / o posaconazol más sirolimus e itraconazol, voriconazol y/o tratamiento con posaconazol más el embarazo pueden presentar importantes contraindicaciones. +: Efectos leves; ++: Efectos moderados; +++: Efectos altos; ++++: Efectos muy altos; ↓: Disminución de la concentración plasmática; ↑: Aumento de las concentraciones plasmáticas. Adaptado de: Lass-Flörl C. Drugs. 2011 Dec 24;71(18):2405-19.



Tabla 5. Nuevos fármacos antifúngicos en estudios clínicos (parte I).

Clase	Nuevo Agente	Mecanismo de acción	Espectro de actividad
Inhibidores del glicosilfosfatidilinositol (GPI)	Fosmanogepix (APX001)	Inhibe la enzima fúngica Gwt1 para interrumpir la modificación de proteína posttraduccional de anclaje GPI	<i>Candida spp.</i> excepto <i>C. krusei</i> <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Lomentospora prolificans</i> <i>Purpureocillium lilacinum</i> <i>Rhizopus arrhizus</i> <i>Coccidioides spp.</i>
Terpenoides	Ibrexafungerp (SCY-078)	Inhibe la 1,3-β-D-glucano sintasa	<i>Candida spp.</i> Incluyendo <i>C. glabrata</i> resistente a equinocandina y <i>C. auris</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Paecilomyces variotii</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Equinocandinas	Rezafungina (CD101)	Inhibe la 1,3-β-D-glucano sintasa	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Poliénos	Anfotericina B encocleada (MAT2203)	Se une al ergosterol para formar poros en la membrana celular fúngica	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Cryptococcus spp.</i>
Tetrazoles	Oteseconazol (VT-1161), VT-1598	Inhibición de la enzima laosterol 14-alfa-desmetilasa para interrumpir la síntesis de ergosterol	<i>Candida spp.</i> incluyendo <i>C. glabrata</i> resistente a fluconazol y equinocandina <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Rhizopus arrhizus</i>
Triazoles	Olorofim (F901318)	Inhibe la enzima de biosíntesis de pirimidina dihidroorotato deshidrogenasa	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Scedosporium spp.</i> <i>Lomentospora prolificans</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides spp.</i>

Referencias: EFI: Enfermedad fúngica invasora; VVC: Vulvovaginitis candidiásica. Adaptado de: Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. F1000Res. 2022 Jan 12; 10:507.



Tabla 5. Nuevos fármacos antifúngicos en estudios clínicos (parte II).

Clase	Nuevo Agente	Ensayos clínicos de fase 2 y 3 completados/en curso	Ventajas potenciales
Inhibidores del gli cosilfosfatidilinositol (GPI)	Fosmanogepix (APX001)	En curso: Tratamiento de EFI por <i>Aspergillus</i> spp o mohos raros (NCT04240886) Tratamiento de candidemia o candidiasis invasora por (NCT04148287) Tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos (NCT03604705)	Amplio espectro y activo contra hongos altamente resistentes.
Triterpenoides	Ibrexafungerp (SCY-078)	Terminado: • Terapia reductora para candidemia y/o candidiasis invasora (NCT02244606) • Tratamiento de CVV aguda (DOVE, NCT03253094; VANISH-303, NCT03734991; NCT02679456) En curso: • Tratamiento en pacientes con enfermedades fúngicas refractarias o intolerantes (FURI, NCT03059992) • Combinación de Ibrexafungerp y voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasora (NCT03672292) • Tratamiento de la infección por <i>Candida</i> a uris (CARES, NCT03363841) • Prevención de CVV recurrente (CANDLE, NCT04029116) • Tratamiento de la CVV aguda (Vanish 306, NCT03987620)	<ul style="list-style-type: none"> • Activo contra especies de <i>Candida</i> resistentes • Primer inhibidor biodisponible por vía oral de 1,3-β-D-gluconosintasa • Terapia combinada contra la aspergilosis invasora • Terapia fungicida oral contra <i>Candida</i> spp., incluida la desescalada de la candidemia
Equinocandinas	Rezafungina (CD101)	Terminado: • Tratamiento de candidemia y/o candidiasis invasora con reducción gradual de fluconazol (STRIVE, NCT02734862) • Tratamiento de CVV aguda de moderada a grave (RADIANT, NCT02733432) En curso: Tratamiento de candidemia y/o candidiasis invasora (ReSTORE, NCT03667690) Prevención de la enfermedad fúngica invasora en pacientes sometidos a TCH alógeno (ReSPECT, NCT04368559)	La vida media prolongada permite una dosificación semanal No hepatotóxico La actividad puede prevenir la neumonía por <i>Pneumocystis</i>
Polienos	Anfotericina B encocleada (MAT2203)	Terminado: • Tratamiento de CVV (NCT02971007) En curso: • Tratamiento de la candidiasis mucocutánea refractaria (NCT02629419) • Tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH (ENACT, NCT04031833)	Formulación oral Menos toxicidad que el desoxicolato y las formulaciones lipídicas de anfotericina B
Tetrazoles	Oteseconazol (VT-1161), VT-1598	Completado (Oteseconazol): • Tratamiento de la onicomicosis de las uñas de los pies (NCT02267356) • Tratamiento de CVV recurrente (NCT02267382) • Tratamiento de la candidiasis vaginal aguda (NCT01891331) En curso (oteseconazol): • Tratamiento de CVV recurrente (NCT02267382, NCT03562156, NCT03561701, NCT03840616) • Tratamiento de la tiña del pie (NCT01891305)	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo de la enzima específica de hongos conduce a menos interacciones farmacológicas • Amplio espectro contra levaduras, hongos endémicos y mohos (VT-1598)
Triazoles	Olorofim (F901318)	En curso: • Tratamiento de EFIs por hongos resistentes (FORMULA-OLS, NCT03583164)	• Activo contra mohos altamente resistentes.

Referencias: EFI: Enfermedad fúngica invasora; VVC: Vulvovaginitis candidiásica. Adaptado de: Jacobs SE, Zagalot P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. F1000Res. 2022 Jan 12; 10:507.



Bibliografía

1. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia A, Boucher HW, Sanford JP. (2023). *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2023*. 53rd edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc.
2. Ghannoum M, Perfect J. *Antifungal Therapy, 2nd Edition*. New York. CRC Press. 2nd ed. Ghannoum M, Perfect J, editors. New York: CRC Press; 2019.
3. Mensa-Pueyo J, Gatell-Artigas J, García-Sánchez JE. *Guía De Terapéutica Antimicrobiana*. Barcelona, España: Antares; 2016.
4. Khanina A, Tio SY, Ananda-Rajah MR, Kidd SE, Williams E, Chee L, Urbancic K, Thursky KA; Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. *Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021*. *Intern Med J*. 2021 Nov;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36. doi: 10.1111/imj.15586.
5. Houšť J, Spížek J, Havlíček V. *Antifungal Drugs*. *Metabolites*. 2020 Mar 12;10(3):106. doi: 10.3390/metabo10030106.
6. Lewis RE. *Current concepts in antifungal pharmacology*. *Mayo Clin Proc*. 2011 Aug;86(8):805-17. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
7. Nett JE, Andes DR. *Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications*. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):51-83. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
8. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. *Antifúngicos para uso sistémico [Antifungals for systemic use]*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Jun;27(6):353-62. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2009.04.001.
9. Bellmann R, Smuszkievicz P. *Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients*. *Infection*. 2017 Dec;45(6):737-779. doi: 10.1007/s15010-017-1042-z.
10. Gonzalez JM, Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. *Antifungal pharmacodynamics: Latin America's perspective*. *Braz J Infect Dis*. 2017 Jan-Feb;21(1):79-87. doi: 10.1016/j.bjid.2016.09.009.
11. Cuenca-Estrella M. *Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias*. *Rev Esp Quim*. 2010;23(4):169-76. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/277261113_Antifungicos_en_el_tratamiento_de_las_infecciones_sistemicas_importancia_del_mecanismo_de_accion_espectro_de_actividad_y_resistencias
12. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. *Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology*. *J Antimicrob Chemother*. 2014 May;69(5):1162-76. doi: 10.1093/jac/dkt508.
13. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. *Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric pa-*



- tients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Nov;15(11):881-895. doi: 10.1080/17425255.2019.1671971.
14. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e383-e392. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X.
 15. Logan A, Wolfe A, Williamson JC. Antifungal Resistance and the Role of New Therapeutic Agents. *Curr Infect Dis Rep*. 2022;24(9):105-116. doi: 10.1007/s11908-022-00782-5.
 16. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med (Lausanne)*. 2016 Mar 15;3:11. doi: 10.3389/fmed.2016.00011.
 17. Rivas-Pinedo P, Oñate JM, Berrio I, Celis AM, Fernández-Suarez H, Castañeda-Luquerna X, et al. Colombian consensus on the diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis and Aspergillus disease in adult and pediatric patients. *Infectio* 2022; 26(3): 262-296. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/363226839_Section_1_Colombian_consensus_on_the_diagnosis_and_follow-up_of_invasive_aspergillosis_and_Aspergillus_disease_in_adult_and_pediatic_patients_From_the_Colombian_Association_of_Infectious_Diseases_ACI
 18. Oñate JM, Rivas-Pinedo P, Saavedra-Trujillo CH, Camacho-Moreno G, Enciso-Olivera L, Cuervo-Maldonado SI, et al. Colombian consensus for prophylaxis, treatment and prevention of invasive aspergillosis in adult and pediatric patients. *Infectio* 2022; 26(3): 297-339. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/362720455_Section_2_Colombian_consensus_for_prophylaxis_treatment_and_prevention_of_invasive_aspergillosis_in_adult_and_pediatic_patients_From_the_Colombian_Association_of_Infectious_Diseases_ACIN_Mycosis_Grou
 19. Hoenigl M, Salmanton-Garcia J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, Lackner M, Sprute R, Al-Hatmi AMS, Bassetti M, Carlesse F, Freiburger T, Koehler P, Lehrnbecher T, Kumar A, Prattes J, Richardson M, Revankar S, Slavin MA, Stemler J, Spiess B, Taj-Aldeen SJ, Warris A, Woo PCY, Young JH, Albus K, Arenz D, Arsic-Arsenijevic V, Bouchara JP, Chinniah TR, Chowdhary A, de Hoog GS, Dimopoulos G, Duarte RF, Hamal P, Meis JF, Mfinanga S, Queiroz-Telles F, Patterson TF, Rahav G, Rogers TR, Rotstein C, Wahyuningsih R, Seidel D, Cornely OA. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis*. 2021 Aug;21(8):e246-e257. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr;21(4):e81. .
 20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. *Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis*: 2016 Upda-



- te by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
21. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
 22. Pianalto KM, Alspaugh JA. *New Horizons in Antifungal Therapy*. *J Fungi (Basel)*. 2016 Oct 2;2(4):26. doi: 10.3390/jof2040026.
 23. Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. *F1000Res*. 2021 Jun 28;10:507. doi: 10.12688/f1000research.28327.2.
 24. McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Perfect JR, Walsh TJ. Novel Agents and Drug Targets to Meet the Challenges of Resistant Fungi. *J Infect Dis*. 2017 Aug 15;216(suppl_3):S474-S483. doi: 10.1093/infdis/jix130.