

JORNADA CIENTÍFICA



Grupo ARIInf

**Nuevos antiinfecciosos, viejas indicaciones**  
(Pros y Contras)

24 DE MAYO DE 2011  
MADRID




**Análisis de equinocandinas ¿cuál de ellas?** Modera Santiago Grau  
Pros y contras: Miguel Salavert. Hospital Universitario La Fe, Valencia.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

JORNADA CIENTÍFICA



Grupo ARIInf

**Nuevos antiinfecciosos, viejas indicaciones**  
(Pros y Contras)

24 DE MAYO DE 2011  
MADRID




**Análisis de equinocandinas ¿cuál de ellas?** Modera Santiago Grau  
Pros y contras: Miguel Salavert. Hospital Universitario La Fe, Valencia.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sumario / Tópicos utópicos

*[Outline of this 25-30 min. talk]*

- Mecan. Acción, moléculas, espectros
- Actividad in vitro, sensibilidad / NS
- Indicaciones clínicas de uso
- Población pediátrica
- Eficacia, respuesta, mortalidad
- Exigencias especiales
- Interacciones farmacológicas
- Farmacoeconomía
- Ecotoxicidad
- ¿Cuántas, cuáles, y qué candidinas elegir?.....Conclusiones

*(Sin conflicto de intereses, pero con posicionamientos personales...)*






---

---

---

---

---

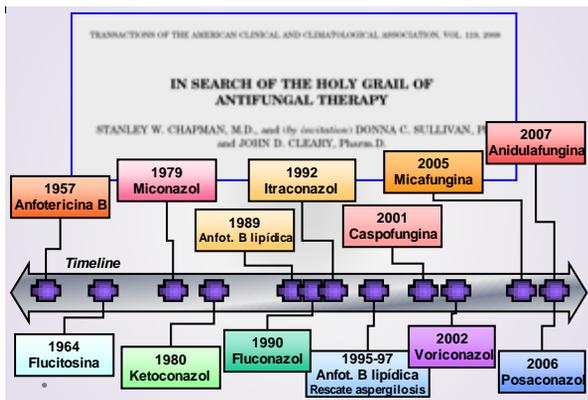
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Mecanismo de acción, molécula, espectro**

Rubens

---

---

---

---

---

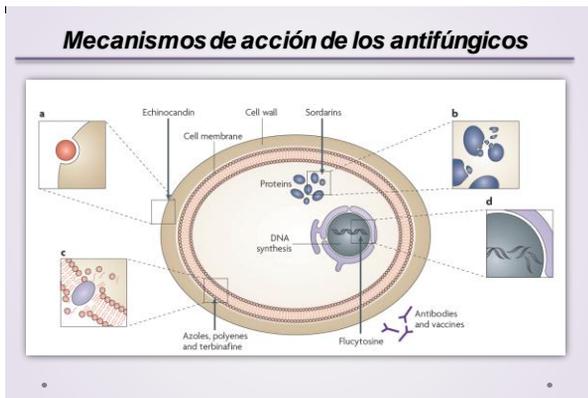
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

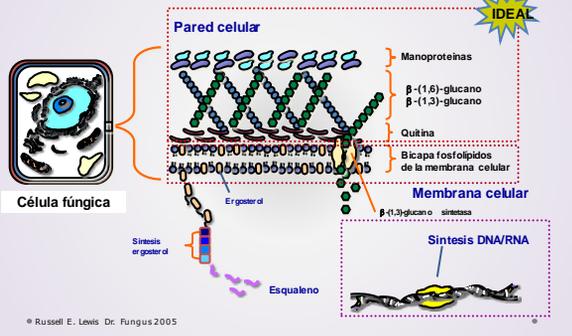
---

---

---

---

# DIANAS




---

---

---

---

---

---

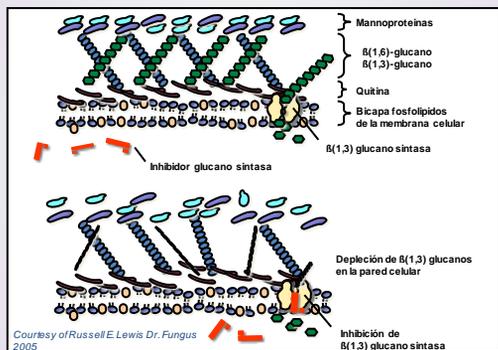
---

---

---

---

## Pared Celular




---

---

---

---

---

---

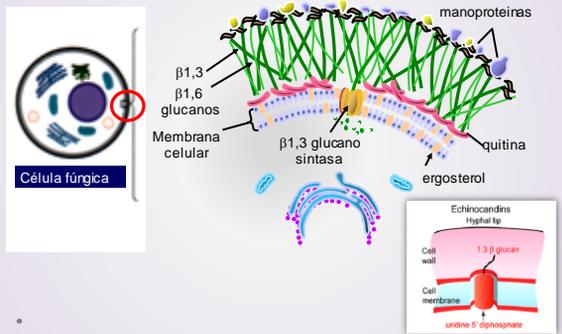
---

---

---

---

## Pared celular fúngica




---

---

---

---

---

---

---

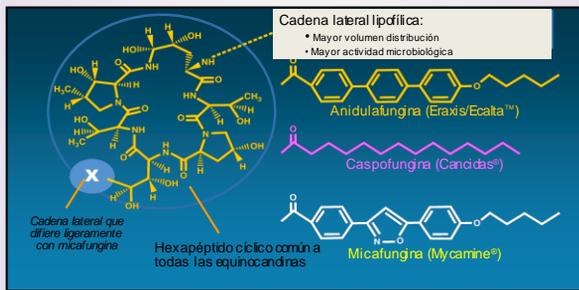
---

---

---



### Cierta estructura química diferente entre candidinas



Odds FC et al. Trends Microbiol. 2003;11:272-279.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Sensibilidad *in vitro* de las especies de hongos a los principales antifúngicos (> 75% sensible, ≤ 50%, < 5%)

| Hongo                  | AmB   | FCZ    | ITCZ   | VCZ    | POSA   | EQUINO CANDINAS | Flucito | TERBI  |
|------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|-----------------|---------|--------|
| <i>C. albicans</i>     | Green | Green  | Green  | Green  | Green  | Green           | Green   | Green  |
| <i>C. parapsilosis</i> | Green | Green  | Green  | Green  | Green  | Green           | Green   | Green  |
| <i>C. lusitanae</i>    | Green | Green  | Green  | Green  | Green  | Green           | Green   | Green  |
| <i>C. tropicalis</i>   | Green | Green  | Green  | Green  | Green  | Green           | Green   | Green  |
| <i>C. glabrata</i>     | Green | Orange | Orange | Orange | Orange | Green           | Orange  | Orange |
| <i>C. krusei</i>       | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>Cryptococcus</i>    | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>A. fumigatus</i>    | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>A. flavus</i>       | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>A. terreus</i>      | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| Zigomicetos            | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>Fusarium</i>        | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>Scedosporium</i>    | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |
| <i>Trichosporon</i>    | Green | Red    | Red    | Red    | Red    | Green           | Red     | Red    |

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Actividad «in vitro», sensibilidad o NS



Raffaello Sanzio

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---







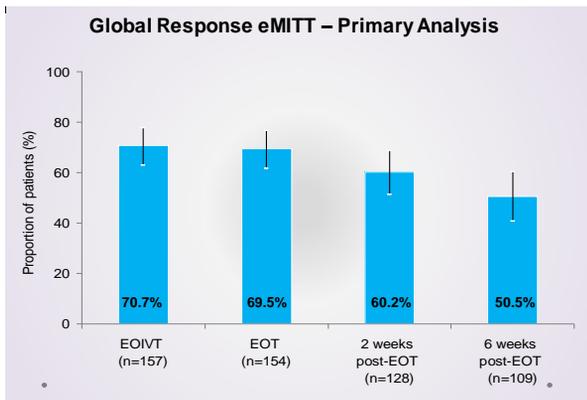













---

---

---

---

---

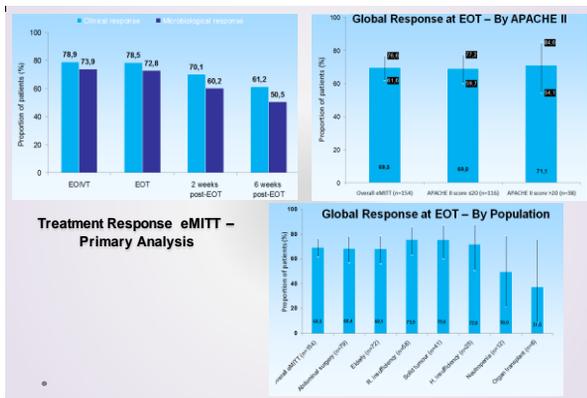
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### La ley de la balanza... en el tratamiento

- Tolerancia
- Interacciones
- Efectos adversos
- Comodidad (QD)
- Secuencialidad (iv → vo)
- Ecotoxicidad
- Resistencias
- Costes
- Rescatabilidad

**EFICACIA**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





## Antifúngicos y depuración extrarrenal

- ¿Podrían «desaparecer» cantidades significativas del fármaco (AF/candina) en pacientes sometidos a estas técnicas?
- ¿Qué factores podrían influir en mayor grado?: Principio físico de depuración, Tasas de flujo sanguíneo / dializado, duración de la diálisis, soluciones de diálisis, tipo de filtro / membrana, etc.
- Otras variables PK/PD alteradas en pacientes críticos
- Riesgo de concentraciones subóptimas del fármaco



- Considerar la PD, dosis apropiadas y recalcular los intervalos de dosificación
- Disponer de guías de manejo de dosis para conseguir la distribución del fármaco a concentraciones apropiadas

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Fisiopatología o condiciones iatrogénicas en pacientes críticos que afectan a la distribución y eliminación del fármaco



Adaptado de F. Scaglione et al. International Journal of Antimicrobial Agents 2008;32: 294-301

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Dosis de AF recomendadas en adultos según tipo de técnica de reemplazamiento renal

| Antifúngico                           | Dosis de carga para CRRT | Dosis de mantenimiento para CRRT        |                 |             |                    |
|---------------------------------------|--------------------------|---|-----------------|-------------|--------------------|
|                                       |                          | CVVH                                    | CVVHD           | CVVHDF      | IHD                |
| <b>Antifotercina B deoxicolato</b>    | Ninguna                  | 0.5-1 mg/kg q24h                        | Igual           | Igual       | Igual              |
| <b>Antifotercina B form. lipídica</b> | Ninguna                  | 3-5 mg/kg q24h                          | Igual           | Igual       | Igual              |
| <b>Fluconazol</b>                     | 400-800 mg               | 200-400 mg q24h                         | 400-800 mg q24h | 800 mg q24h | 200-400 mg q48-72h |
| <b>Itraconazol</b>                    | Ninguna                  | 200 mg q12h x 4, seguido de 200 mg q24h | Igual           | Igual       | Igual              |
| <b>Voriconazol</b>                    | 400 mg (vo) q12h x 2     | 200 mg (vo) q12h                        | Igual           | Igual       | Igual              |
| <b>Caspofungina</b>                   | 70 mg                    | 50 mg q24h                              | Igual           | Igual       | Igual              |
| <b>Micafungina</b>                    | Ninguna                  | 100-150 mg q24h (tto); 50 mg q24h (px)  | Igual           | Igual       | Igual              |

(Pharmacotherapy 2009;29(3):561-577)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

F Alvarez-Lerma<sup>1</sup>, S Grau<sup>2</sup>, Y Diaz<sup>2</sup>, J Fernández<sup>2</sup>

### Experiencia de micafungina en pacientes con técnicas de depuración extrarrenal

Rev Esp Quimioter 2010;23(6):184-189

**Candina con más información sobre la influencia de las técnicas de depuración extrarrenal en los parámetros FC/FD**

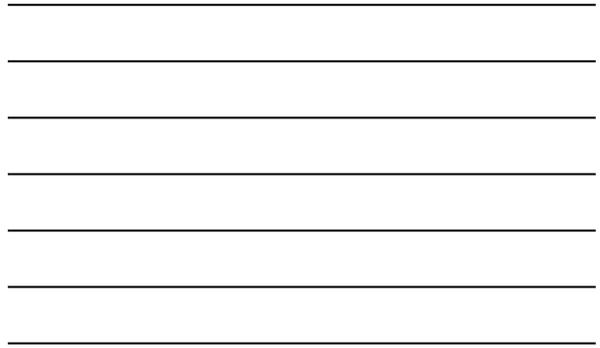
**Tres estudios con datos FC de micafungina durante el empleo de HDVVC (2) y HDFC (1)**

- Mínimas variaciones de la concentración plasmática a la entrada y la salida del hemofiltro
- Nula o mínima presencia en el líquido ultrafiltrado

**Micafungina puede administrarse en pacientes críticos que precisan de HD o de HDFC sin necesidad de modificar las dosis o los intervalos recomendados**

Concentraciones de micafungina en la entrada y salida del filtro de hemodiálisis

Kishino S, et al. Clin Transplant 2004;18:676-80



### Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: Special considerations in adult critically ill patients\*

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 3

Kimberly N. Jagard, PharmD, BCPS, Nicole T. Peterson, PharmD, BCPS, Troy J. Plumb, MD, Michael W. Erwin, PharmD, BCPS, Patrick D. Fisher, PharmD, BCPS, Keith M. Owen, PharmD, FCCP, FCCM

**Table 2. Review of published pharmacokinetic studies and case reports with antimicrobial agents during sustained low-efficiency dialysis**

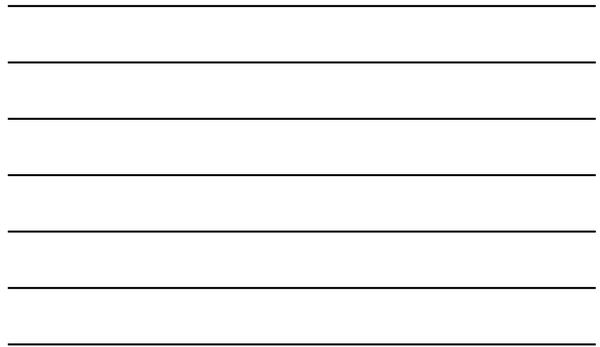
| Drug               | Study Design                | Patients | SLED Duration (hr) | Qd (mL/min) | Qb (mL/min) |
|--------------------|-----------------------------|----------|--------------------|-------------|-------------|
| Anidulafungin (66) | Single-dose pharmacokinetic | 1        | 8                  | 180         | 180         |
| Daptomycin (25)    | Single-dose pharmacokinetic | 1        | 12                 | 180         | 200         |
| Daptomycin (26)    | Single-dose pharmacokinetic | 10       | 8                  | 160         | 160         |

SLED, sustained low-efficiency dialysis; Qd, dialysate flow; Qb, blood flow

**Table 3. Antimicrobial dosing recommendations during sustained low-efficiency dialysis**

| Drug                | Nebraska Medical Center Dosing Recommendations <sup>a,b</sup> |
|---------------------|---|
| Anidulafungin (66)  | No dosing adjustments necessary                               |
| Daptomycin (25, 26) | Dose every 24 hrs on SLED<br>Dose every 48 hrs off SLED       |

Burkhardt O, Kaefer V, Burhenne H, et al. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. *Int J Antimicrob Chemother* 2009;34:282-283.



### Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration

J Antimicrob Chemother doi:10.1093/ajac/dkq545

Judith M. Leitner<sup>1\*</sup>, Brigitte Meyer<sup>2</sup>, Valentin Fuhrmann<sup>3</sup>, Katrin Saria<sup>4</sup>, Clara Zuba<sup>5</sup>, Walter Jäger<sup>6</sup>, Michaela Böhmendorfer<sup>6</sup> and Florian Thalhammer<sup>2</sup>

Concentration-time profile of the study population

- Anidulafungina no se elimina de la circulación por filtración
- La alta fijación proteica (85%) y la adsorción a las superficies sintéticas del equipo de CVVHF explican la falta de cantidades cuantificables en el ultrafiltrado
- No acumulo del fármaco en dosis sucesivas
- No necesidad de modificación de dosis en pacientes críticos con CVVHF
- Estudio en 10 pacientes: No incluye pacientes neutropénicos ni con fallo hepático

| Patient group                                | C <sub>max</sub> (mg/L) | AUC <sub>0-24</sub> (mg·h/L) | V (L) | t <sub>1/2β</sub> (h) |
|--|-------------------------|------------------------------|-------|-----------------------|
| Healthy adults <sup>10</sup>                 | 8.6                     | 111.8                        | 30-50 | —                     |
| Patients with fungal infection <sup>10</sup> | 7.2                     | 110.3                        | —     | 26.5                  |
| Patients on CVVHF <sup>6</sup>               | 8.5                     | 109.9                        | 42    | 28.8                  |

\*Pre-filter port measurements.

Comparison between pharmacokinetic parameters \*



### Candinas y técnicas de depuración extrarrenal

- Candinas tiene alta fijación proteica (85-99%)
- Pequeños volúmenes de distribución (0.15-0.6 L/Kg en el steady state)
- Semividas (relativamente) largas (9-26 hs)



- Datos muy limitados; No ensayos prospectivos
- No impacto sobre las @plasmáticas (comparables a adultos sanos)
- No fármaco detectable en el dializado
- No impacto sobre la PK candinas (anidula / mica)
- No requieren ajuste de dosis (anidula, mica) durante o después de la IHD

---

---

---

---

---

---

---

---

### Farmacoeconomía



Antoni Pixot

---

---

---

---

---

---

---

---

### Farmacoeconomía de las candinas

#### !! Claro, el "fluco" es más barato... !!

- Modelos Ph-e comparativos de coste-eficiencia Anidula vs Fluco en candidemia/CI (ensayos clínicos pivotales)
  - Costes adquisición Anidula-5.780 € Fluco-2.082 €
  - Costes globales tto. Anidula-37.240 € Fluco-37.327 €
  - Éxito clínico Anidula- 74% Fluco- 57%
  - Cociente incremental de - 505 € por paciente tratado con éxito

Grau et al., 19th ECCMD, 2009, Poster 1745

- Estudio de costes basados en el ensayo clínico fase III de anidula
  - Mejora de resultados en pacientes hospitalizados y en críticos
  - Tendencia no significativa a costes más bajos con Anidula vs Fluco
  - Reducción de estancias en UCI / Hospitalarias
  - Ventaja significativa en nº de días libres de hospital (18,2 vs 4,3 días; p = .04)

Reboli et al., 19th ECCMD, 2009, Poster 1746

---

---

---

---

---

---

---

---



**¿Cuáles y cuantas candinas?, ¿Porqué esa y no otras?**



Javier Parada

---

---

---

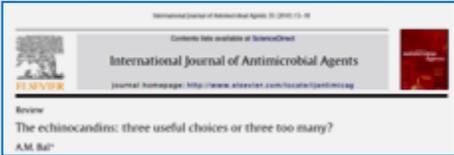
---

---

---

---

---



**Situación clínica del paciente**  
**Historia previa de uso de candinas**  
**Contexto clínico y estrategia**  
**Interacciones farmacológicas potenciales**  
**Datos de laboratorio (in vitro)**  
**Coste**

---

---

---

---

---

---

---

---

**¿Qué o cuantas Candinas?, ¿En qué hospitales?**








**Hospital comarcal o regional:**

- < 200 camas, (< 5-10 UC)
- Cirugías generales y alguna «mayor»
- Pediatría «básica»

**1 Candina: (Caspo)**

**Hospital secundario, de área:**

- < 600 camas, (< 25 UC)
- Cirugías generales y muchas «mayores»
- Pediatría «compleja» (neonatos, intensivos)
- Inmunosuprimidos
- No TOS, si TPH

**2 Candinas: (Caspo o Mica) (Anidula)**

**Hospital terciario, de referencia:**

- 900-1200 camas, (25-50 UC)
- Cirugías generales y todas las «mayores», Gran quemado
- Pediatría «compleja» (neonatos, intensivos)
- Inmunosuprimidos
- Con TOS y TPH

**3 Candinas: (Caspo) (Anidula) (Mica)**

---

---

---

---

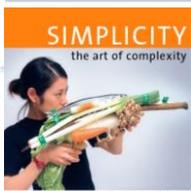
---

---

---

---





**!!! Muchas gracias,  
por vuestra atención !!!**



**Agradecimientos: a los amigos  
del Hongo en Valencia;  
Javier, Isidro, Rafa, Amparo,  
Marino, Eva, Emilia, Paula, Fran...**

**salavert\_mig@gva.es**

---

---

---

---

---

---

---

---