

BOLETÍN AFinf

Actualización en terapéutica antimicrobiana y enfermedades infecciosas

Grupo de trabajo AFinf – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Volumen 6 Nº 1 - Abril 2023

Contenido:

- **Selección bibliográfica**
 - Revisiones sistemáticas y metaanálisis
 - Estudios originales
- **Guías de práctica clínica y documentos de consenso**
- **Novedades PRAN**
- **Novedades CIMA AEMPS**
- **Informe de nuevos antimicrobianos**
 - Ibrexafungerp
- **Agenda de congresos, cursos y jornadas**
- **Autores**

Selección bibliográfica

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Roberts JA, Croom K, Adomakoh N. **Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy.** *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2023;21:375-385. <https://bit.ly/3nXY93p>

La infusión continua (IC) de antibióticos β -lactámicos puede ser beneficiosa en determinados pacientes, fundamentalmente aquellos con infecciones graves. Sin embargo, es necesario disponer de resultados clínicos para su empleo. El artículo realiza una revisión sistemática en PubMed sobre el empleo de β -lactámicos administrados en IC con resultados clínicos. Se identificaron un total de 12 artículos, todos ellos realizados en pacientes hospitalizados con infecciones graves, describiendo dichos resultados. Además, se muestran datos de interés para la terapia antibiótica parenteral ambulatoria.

Hasanpour AH, Sepidarkish M, Mollalo A, *et al.* **The global prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents of elderly care centers: a systematic review and meta-analysis.** *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12:4. <http://bit.ly/3KKHJTZ>

Los microorganismos multirresistentes se encuentran entre las principales causas de morbimortalidad en los pacientes residentes en centros de atención a personas mayores. Uno de los microorganismos MDR más frecuentes es el *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), y España es uno de los países con mayores tasas de prevalencia.

En el artículo se realiza una revisión sistemática y metanálisis sobre la prevalencia y los factores de riesgo para desarrollar una infección o colonización por MRSA en estos pacientes. Se demuestra que la prevalencia de infecciones por MRSA en estos centros a nivel global es de 14.69% (IC95% 12.39-17.15%). Los factores de riesgo fueron: infección previa por MRSA, hospitalización durante el año previo, uso de antibióticos, presencia de heridas cutáneas, uso de catéter urinario o cualquier dispositivo médico, y los pacientes con diabetes.

Entre las intervenciones disponibles para reducir la carga de MRSA en estos centros encontramos: reducción del consumo de antibióticos (especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación), baños con clorhexidina, vigilancia rutinaria de microorganismos multirresistentes y aislamiento de pacientes colonizados o infectados por MRSA en habitaciones individuales. Adicionalmente, se debe promover la educación y capacitación de los adultos mayores y trabajadores de la salud en higiene personal.

Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, *et al.* **Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical Microbiology and Infection.* 2023;29: 302-309. <https://bit.ly/3zOkz9U>

Meta-análisis para describir el efecto de la pandemia Covid-19 en la resistencia a los antimicrobianos. En este trabajo, sólo se observó un incremento de las resistencias para microorganismos Gram-negativos, que no llegó a ser significativo. Los autores justifican esta pequeña relación, a pesar del gran impacto de la pandemia, por la gran heterogeneidad en la medida de resistencia a los antimicrobianos de los diferentes estudios. Como otros factores moduladores, resaltan el papel de los Equipos de Prevención y Control de infecciones y el de optimización antimicrobiana de los equipos PROA, y propone reforzarlos para la recuperación de los efectos de la pandemia.

ESTUDIOS ORIGINALES

Tseng TC, Chuang YC, Yang JL, *et al.* **The Combination of Daptomycin with Fosfomicin is More Effective than Daptomycin Alone in Reducing Mortality of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study.** *Infect Dis Ther.* 2023;12:589-606. <http://bit.ly/43jfNPi>

Aunque el comité EUCAST no recomienda el uso de daptomicina en el tratamiento de las bacteriemias por *Enterococcus spp*, en alguna situación clínica podría ser necesario (resistencia a vancomicina, toxicidad a linezolid, etc). En estos casos se ha sugerido mejorar la actividad de daptomicina utilizando dosis altas (≥ 8 mg/kg) y asociando un β -lactámico (ampicilina). Los autores administraron a 176 pacientes monoterapia con daptomicina a dosis ≥ 8 mg/kg y a 48 pacientes combinación daptomicina a dosis ≥ 8 mg/kg + fosfomicina. En comparación con la monoterapia, la adición de fosfomicina mostró una mortalidad significativamente menor para una CIM de fosfomicina ≤ 64 mg/l (ORa: 0,28; IC 95% 0,11–0,68; p = 0,005). Sin embargo la combinación no fue más eficaz en 16 pacientes con una CMI de fosfomicina ≥ 128 mg/l (ORa 0,45; IC 95%, 0,14–1,47; p= 0,19), lo que limita la sinergia a CMI fosfomicina <64 mg/l. La combinación se asoció también con tasas más altas de hipernatremia (10,4% vs. 2,8%, p = 0,04) e hipopotasemia (33,3 % vs. 15,3 %, p = 0,009).

Sethuvel DPM, Bakthavatchalam YD, Karthik M, *et al.* **β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview.** *Infect Dis Ther.* 2023;12:829–841. <http://bit.ly/40UkwW9>

Además de la producción de β -lactamasas, las mutaciones de la diana (PBP) también son un mecanismo importante de resistencia a antibióticos β -lactámicos. Existen más de 8 tipos de PBP nativas cuya implicación a nivel de síntesis del peptidoglicano varía de unas bacterias a otras al tiempo que la afinidad por los diferentes β -lactámicos.

En esta revisión se discute el papel de la selectividad de las PBP contra una variedad de antibióticos β -lactámicos entre los patógenos “ESKAPE”. La selección de un β -lactámico con capacidad de unión a varias PBP o combinaciones adecuadas de estos agentes permitirá superar de manera efectiva las mutaciones de las PBP, en comparación con la monoterapia o aquellas moléculas que se dirigen a una sola PBP.

Rabaan AA, Sulaiman T, Al-Ahmed SH *et al.* **Potential Strategies to Control the Risk of Antifungal Resistance in Humans: A Comprehensive Review.** *Antibióticos.* 2023;12:608. <http://bit.ly/3MvdAKM>

Las infecciones fúngicas se están volviendo cada vez más comunes. La preocupación aumenta en situaciones en las que se demuestra la aparición de cepas resistentes a múltiples antimicóticos. En esta revisión los autores discuten los distintos tipos de antifúngicos disponibles así como sus mecanismos de resistencia, incorporando los futuros avances que permitirán afrontar el problema.

Raccagni AR, Candela C, Mileto D, *et al.* **Breakthrough monkeypox infection among individuals previously immunized with smallpox or monkeypox vaccination.** *J Infect.* 2023;86:154-225. <http://bit.ly/3mIX4C4>

Esta serie de casos refuerza que los individuos previamente vacunados contra la viruela requieren una dosis de refuerzo, mientras que aquellos individuos previamente no inmunizados, necesitan la administración de una pauta completa que consiste en dos dosis de vacuna contra la viruela del mono.

Corrigan R, Sliepen J, Rentenaar RJ, *et al.* **The effect of guideline-based antimicrobial therapy on the outcome of fracture-related infections (EAT FRI Study).** *J Infect.* 2023;86:227-232. <http://bit.ly/419AefE>

Estudio observacional, multicéntrico e internacional, donde se incluyeron pacientes tratados quirúrgicamente, con infección relacionada con fracturas (FRI) entre 2015 y 2019, y con seguimiento de al menos un año. El objetivo fue evaluar los resultados del cumplimiento de la antibioterapia según las guías clínicas.

Los distintos regímenes de antibióticos elegidos se compararon con las directrices publicadas por el Grupo de Consenso de FRI y se correlacionaron con el resultado. El éxito del tratamiento se definió como la erradicación de la infección con preservación de la extremidad.

Se incluyeron 433 pacientes con fractura de tibia (50,6%) y fémur (21,7%), principalmente. En el 24,7% de los casos se finalizó correctamente el tratamiento antibiótico. El incumplimiento se debió principalmente a desviaciones de la dosis recomendada, seguida de la administración de un antibiótico alternativo al recomendado o un uso incorrecto o no uso de rifampicina. Sin embargo, los pacientes no cumplidores no tuvieron un mayor fracaso del tratamiento (12,1% de los pacientes cumplidores fracasaron vs el 13,2% de los no cumplidores).

Van Epps P, Musoke L, McNeil CJ. **Sexually Transmitted Infections in Older Adults: Increasing Tide and How to Stem It.** *Infectious disease clinics of north America.* 2023;37:47-63. <https://bit.ly/41hdw5n>

Durante la última década ha habido un aumento alarmante de las infecciones de transmisión sexual (ITS) entre todos los grupos de edad en Estados Unidos, alcanzando proporciones meteóricas en los últimos años. Según los centros para el control de enfermedades, se reportaron más 2,5 millones de casos de clamidia, gonorrea y sífilis en el 2019 alcanzando niveles récord, siendo especialmente preocupante este incremento en grupos de población de mayor edad.

En dicho artículo se concluye el incremento de ITS especialmente en personas adultas mayores. Se ha visto que factores relacionados con el envejecimiento pueden hacer que este grupo de población sea más vulnerable a las ITS. La prevención sigue siendo la mayor estrategia para combatir estas enfermedades y a su vez existen nuevos paradigmas en el tratamiento de dichas enfermedades en este grupo de población.

Boattini M, Bianco G, Charrier L, *et al.* **Rapid diagnostics and ceftazidime/avibactam for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: impact on mortality and role of combination therapy.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42:431-439. <https://bit.ly/40RMd1l>

Estudio observacional, retrospectivo, con el objetivo de investigar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC, el impacto del diagnóstico precoz de esta bacteriemia, y el impacto clínico del tratamiento con ceftazidima/avibactam +/- combinación con polimixinas.

En el análisis multivariante se observa que la edad avanzada, el uso de terapias de reemplazo renal continuado los 30 días previos al diagnóstico de la bacteriemia, una puntuación de ≥ 8 puntos en la escala INCREMENT-CPE, y tener una candidemia de forma simultánea eran los factores de riesgo con mayores tasas de mortalidad (tanto hospitalaria como a los 30 días).

El factor de riesgo protector de la mortalidad a los 30 días es el tratamiento con ceftazidima/avibactam, tanto en monoterapia (OR 0.34, IC95% 0.11–1.00) como en combinación con polimixinas (OR 0.21, IC95% 0.22–1.19). El diagnóstico precoz, aunque no se asocia a un aumento en la tasa de supervivencia, tiene utilidad en la instauración precoz de estrategias de tratamiento efectivas así como en establecer políticas de control de la infección.

Leventogiannis K, Mouktaroudi M, Giamarellos B, *et al.* **Clinical evidence supporting ceftaroline fosamil and ceftobiprole for complicated skin and soft tissue infections.** *Current Opinion in infectious diseases.* 2023;36:89-94. <http://bit.ly/3zOKrm0>

La ceftarolina y el ceftobiprol son cefalosporinas de última generación con actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y bacilos Gram-negativos. En este artículo se realiza una revisión para resumir su eficacia clínica para las infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos.

Ambos fármacos están indicados en los tratamientos de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos con resultados de no inferioridad frente a la combinación de vancomicina más aztreonam. A su vez ceftobiprole se considera no inferior a los comparadores logrando un éxito clínico temprano a las 72 horas. Ceftarolina por su parte logra una curación clínica del 81% de infecciones de pie diabético.

La revisión que se realiza en el artículo concluye que ceftarolina y ceftobiprole se pueden utilizar en monoterapia para el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas.

Frescas BE, McCoy CM, Kirby J, *et al.* **Outcomes associated with empiric cefepime for bloodstream infections caused by ceftriaxone-resistant, cefepime-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.** *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2023;61:106762. <https://bit.ly/3zKESFd>

Estudio unicéntrico retrospectivo que compara el tratamiento en una cohorte de 36 y 18 pacientes que recibieron meropenem y cefepime respectivamente, para el tratamiento de sepsis con hemocultivos positivos por *E. coli* o *K. pneumoniae* resistentes a ceftriaxona y con CMI ≤ 2 mg/L a cefepime.

La mortalidad a los 30 días, objetivo principal del estudio, fue similar para ambos antimicrobianos, pero los pacientes que recibieron cefepime presentaron mayor retraso en alcanzar la estabilidad clínica.

Este estudio nos evoca el estudio MERINO, que compara meropenem y piperacilina-tazobactam en similares circunstancias y que tanto debate ha suscitado.

Huang HW, Liu HY, Chuang HC, *et al.* **Correlation between antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a teaching hospital implementing an antimicrobial stewardship program: A longitudinal observational study.** *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2023;56:337-343. <https://bit.ly/3KsOI9i>

La rápida aparición de resistencia a *Pseudomonas aeruginosa* hace que la selección de antibióticos sea un desafío mayor. Por ello, resulta urgente implantar programas de optimización de antimicrobianos (PROA) para controlar la resistencia de *P. aeruginosa*. Este estudio describe la reducción significativa de la resistencia de *P. aeruginosa* a ceftazidima, aminoglucósidos y quinolonas, mientras que la resistencia a piperacilina-tazobactam y carbapenémicos permaneció estable, tras 14 años de la implementación de un PROA cuyas principales medidas fueron la priorización como agente de elección de piperacilina-tazobactam en perfusión continua y la restricción de quinolonas.

Laffont-Lozes P, Salipante F, Leguelinel-Blache G, *et al.* **Effect of antimicrobial consumption on *Escherichia coli* resistance: assessment and forecasting using Dynamic Regression models in a French university hospital (2014-2019).** *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2023;61:106768. <https://bit.ly/3mjXUzj>

El objetivo de este estudio fue determinar la correlación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia a los mismos en *Escherichia coli* en un hospital terciario francés durante un periodo de 6

años, y evaluar la capacidad de los modelos de regresión dinámica para predecir la resistencia a los antimicrobianos para su uso en el desarrollo de programas de administración de antimicrobianos. Se observó una correlación entre la disminución de la resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas con la reducción del consumo de fluoroquinolonas y el aumento del consumo de penicilinas asociadas a inhibidor de betalactamasas, mientras que las tasas de resistencia a penicilinas se mantuvieron elevadas y estables. Los resultados indican que estos modelos predictivos deben usarse con precaución para relacionar programas de optimización del uso de antimicrobianos con la selección y propagación de resistencias bacterianas.

Fresan D, Luque S, Benítez-Cano A, *et al.* **Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR Gram-negative bacterial infections.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;78:678–683. <https://bit.ly/40XAOh1>

En los últimos años se han desarrollado nuevas combinaciones de moléculas de β -lactámicos con un inhibidor de β -lactamasas como ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI), para combatir el creciente número de infecciones bacterianas multirresistentes. Sin embargo ya se han publicado informes de resistencia antibiótica a estos nuevos fármacos, lo que muestra la necesidad de optimizar las pautas posológicas para evitar la selección de cepas resistentes.

El estudio describe la experiencia de un grupo de investigadores sobre la monitorización terapéutica y consecución del objetivo PK/PD de CAZ/AVI administrado por infusión extendida o continua en pacientes con infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* XDR y *Klebsiella pneumoniae* ESBL. La administración de CAZ/AVI en infusión continua permitió alcanzar el objetivo PK/PD deseado en alta proporción de pacientes de su estudio con infecciones bacterianas MDR Gram-negativas, incluso a dosis diarias inferiores a las recomendadas para una infusión prolongada de 2 horas. La monitorización terapéutica de CAZ/AVI puede ser una herramienta útil para reducir las dosis, especialmente cuando se usa infusión continua y se aíslan cepas bacterianas con CMI bajas; de esta manera se podrían reducir los efectos adversos relacionados con los antimicrobianos y los costos del tratamiento.

Corredoira J, Grau I, García-Rodríguez JF, *et al.* **Species and biotypes of *Streptococcus bovis* causing infective endocarditis.** *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2023;41:215-220. <https://bit.ly/3mivjui>

Estudio de cohortes, observacional, retrospectivo de un subgrupo de población adulta con endocarditis infecciosa (EI) extraída de un estudio prospectivo realizado en 3 hospitales españoles (Lugo, Barcelona y Ferrol) durante 1999 y 2019.

El complejo *Streptococcus bovis/equinus* es un grupo de bacterias de 7 especies que colonizan el tracto gastrointestinal de los animales, principalmente aves y rumiantes, y pueden transmitirse a los humanos. Las especies causantes de infecciones humanas son: *S. gallolyticus* subsp. *Gallolyticus* (antiguo *S. bovis* biotipo I), *S. infantarius* (antiguo *S. bovis* biotipo II/1) y *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (antiguo *S. bovis* biotipo II/2). Producen diferentes tipos de infección, siendo la bacteriemia la más prevalente. Una proporción variable de casos de bacteriemia se ha asociado a EI y cáncer colorrectal (CCR).

Los objetivos de este estudio fueron determinar la incidencia y las características clínico-epidemiológicas de 3 áreas geográficas españolas diferentes, de EI por *S. bovis*, y comparar las EI causadas por el *S. gallolyticus gallolyticus* (SGG) y el resto del complejo *S. bovis/equinus* (CSBE).

Se determinó la existencia de diferencias significativas en la incidencia de EI por CSBE en Lugo vs Barcelona y Ferrol (26.3 vs 8.8 vs 7.1 respectivamente, $p < 0.001$). En cuanto a las características clínico-epidemiológicas, las EI por SGG mostraron afectar a pacientes más jóvenes (68.5 vs. 73 años, $p < 0.001$), debutar con una enfermedad más larvada (46.9 \pm 46.5 vs. 30.4 \pm 40.9 días; $p < 0.01$), y afectar a pacientes con menos comorbilidades (39.1 vs 54.2%, $p < 0.04$). La infección por CSBE produjo más EI sobre válvulas protésicas o dispositivos intravasculares (52.4 vs 24.6%, $p < 0.001$). No hubo diferencias en la producción de eventos embólicos, necesidad de cirugía, o mortalidad. La asociación con el CCR fue en ambos grupos alta (77.7 vs 66.6%).

Baraz A, Chowders M, Nevo D, *et al.* **The time-varying association between previous antibiotic use and antibiotic resistance.** *Clinical Microbiology and Infection.* 2023;29:390.E1-390.E4. <https://bit.ly/3mkeWxh>

Estudio retrospectivo en un hospital Israelí, que aplica un tipo de regresión logística para explicar la evolución en el tiempo de la resistencia de los microorganismos respecto a la toma previa de antimicrobianos. Se observa que el uso previo de antimicrobianos incrementa el riesgo de resistencia, aunque este efecto disminuye con el tiempo. Esto pone de manifiesto que el hecho de transformar el uso previo de antibióticos en una variable binaria con puntos de corte habituales, de 30, 90 o 180 días, podría clasificar erróneamente a los pacientes. Por tanto concluye que el uso previo de antibióticos debe considerarse un factor de riesgo siempre dependiente del tiempo para la resistencia antimicrobiana, tanto en la investigación epidemiológica como en la práctica clínica.

Fernández-Polo A, Ramon-Cortes S, Plaja-Dorca J et al. **Impacto del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE) como parte de un programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) específico para pediatría.** *Enf Inf Microbiol Clin* 2023;41:230-4. <https://bit.ly/3oeG15B>

Estudio descriptivo, retrospectivo en un hospital de tercer nivel español que analiza los datos sobre los días de ingreso ahorrados y una estimación económica del coste oportunidad que supone el programa TADE pediátrico para el hospital. En los 2 años de seguimiento 57 pacientes realizaron un total de 106 episodios de tratamiento. En el 74,5% hubo una evolución clínica favorable. El principal motivo de interrupción prematura fue una mala evolución de la infección (37,1%). Se liberaron 2,62 camas diarias, suponiendo un beneficio económico de 1.069.963€.

Guías de práctica clínica y documentos consenso

Manejo clínico de pacientes con sospecha o confirmación de alergia a antibióticos. Guía consenso SEIMC, SEIAC, SEFH y SEMICYUC

bit.ly/3yf7B4b

Diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la infección por el virus de la gripe. Documento de consenso SEIMC, SEI, AEV, SEMFYC y SEMPSPGS

bit.ly/3ZTRQuV

Recomendaciones del grupo de trabajo holandés sobre política antibiótica (SWAB) para el diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con cáncer

bit.ly/3zLObF2

Documento de consenso SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC y SEIP sobre actividades PROA en grupos específicos de pacientes, síndromes y otros aspectos (PROA-2)

<https://bit.ly/3KxgOL4>

Novedades PRAN

Norma para la certificación de los equipos PROA hospitalarios

bit.ly/3kRAUXG

Norma para la certificación de los equipos PROA Comunitarios

bit.ly/3kPagP4

Novedades CIMA AEMPS

Informe de posicionamiento terapéutico de cefiderocol

<https://bit.ly/3GWSMZ9>

Informe de posicionamiento terapéutico de delafloxacino

<https://bit.ly/41s73EL>

ZERBAXA (ceftolozano-tazobactam) Extensión de las indicaciones de infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas a pediatría

<https://bit.ly/3N1qQHp>

Lagevrio (molnupiravir) Opinión negativa del Comité de Medicamentos de Uso humano de la EMA. Retirada de disponibilidad como medicamento extranjero en la AEMPS.

<https://bit.ly/4166xwo>

Informe de nuevos antimicrobianos

IBREXAFUNGERP

Estructura, mecanismo de acción y espectro

Ibrexafungerp es un triterpenoide que inhibe la 1,3- β -D glucano sintasa y bloquea la formación del 1,3- β -D glucano, componente esencial de la pared fúngica. El punto de unión de la enzima es distinto al de las equinocandinas, por tanto, la resistencia no es necesariamente cruzada.

- Hongos sensibles: *Candida* spp, excepto cepas de *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae* y algunos aislados de *C. auris*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* spp, *Scedosporium apiospermum*, *Alternaria* spp.
- Hongos resistentes: *Cryptococcus* spp, *Fusarium* spp, *Paecilomyces lilacinus*, *Scopulariopsis* spp y mucorales

Disponibilidad e Indicaciones terapéuticas

BREXAFEMME, comprimidos con 150 mg de ibrexafungerp.

Aprobado por la FDA para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal en mujeres y niñas postmenáurquicas.

<https://bit.ly/43hojhM>

A fecha actual no está aprobado por la EMA. La disponibilidad en España está limitada a través de la plataforma de solicitud de medicamentos extranjeros en un programa de acceso expandido exclusivamente para su uso fuera de ficha técnica en infecciones fúngicas graves que comprometan la vida del paciente.

Posología

Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal: 300 mg/12 h durante 1 día por vía oral.

Dosificación en situaciones especiales: Solo requiere ajuste de dosis a la mitad cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol)

Administrar con o sin alimentos.

Farmacocinética

Biodisponibilidad oral: 30-50%. La administración con alimentos grasos aumenta su biodisponibilidad en un 30% pero no se considera significativo para recomendar administrar con comidas.

Unión a proteínas plasmáticas: 99%.

Volumen de distribución: 5 L/Kg.

Metabolismo hepático a través del CYP3A4. Excreción renal inalterado <2%.

Semivida de eliminación: 20-30 h.

Eficacia clínica

Dos estudios de diseño idéntico compararon la eficacia y seguridad de ibrexafungerp 300 mg dos veces al día durante 1 día, frente a placebo en pacientes con candidiasis vulvovaginal. Los resultados del análisis conjunto de ambos estudios se presentan en la siguiente tabla:

Resultados a los 11 \pm 3 días	Ibrexafungerp	Placebo	Valor p
Curación clínica	56.9 % (214/376)	35.7% (65/182)	<0.0001

Mejoría clínica	68.4% (257/376)	45.1% (82/182)	<0.0001
Erradicación microbiológica	54.0% (203/376)	24.2% (44/182)	<0.0001
Resolución mantenida de los síntomas (25±4 días)	66.8% (251/376)	48.4% (88/182)	<0.0001

Otros ensayos clínicos en curso con ibexafungerp (disponibles en: <https://clinicaltrials.gov>):

- Estudio en fase III que evalúa ibrexafungerp administrado 1, 3 o 7 días en la candidiasis vulvovaginal refractaria a fluconazol.
- Estudio en fase III que evalúa la eficacia y seguridad de ibrexafungerp 300 mg/12 h, un día cada 4 semanas durante 24 semanas en la profilaxis de la candidiasis vulvovaginal recurrente.
- Estudio en fase II que evalúa la terapia secuencial oral con ibrexafungerp (1000-1250 mg el primer día seguido por 500-750 mg/día) tras un régimen inicial con equinocandina en candidiasis invasiva y candidemia
- Estudio en fase II que evalúa la eficacia y seguridad de ibrexafungerp 500 mg/12 h durante 2 días y después 500 mg/24 h + voriconazol en la aspergilosis pulmonar invasiva.

Interacciones

Ibexafungerp es un sustrato del CYP3A4. Es preciso reducir la dosis a la mitad cuando se administra con inhibidores potentes de esta isoenzima (ketoconazol, itraconazol) y evitar su uso con inductores potentes (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan, barbitúricos de acción prolongada, efavirenz y etravirina)

Efectos secundarios

Alteraciones gastrointestinales de leve intensidad: náuseas, diarrea, dolor abdominal.

Embarazo

Contraindicado. Estudios en animales se asociaron con malformaciones fetales.

Posicionamiento terapéutico

Ibexafungerp se presenta como una interesante alternativa terapéutica en el futuro próximo, dentro del campo de la infección fúngica, donde el arsenal terapéutico es limitado.

Ha demostrado su eficacia en la candidiasis vulvovaginal, entidad que, cuando es refractaria a fluconazol, dispone de escasas alternativas de tratamiento eficaces en el ámbito del paciente ambulatorio.

Por otra parte, su mecanismo de acción que augura una acción aditiva o sinérgica con azoles y polienos, su amplio espectro de actividad, su buena disponibilidad oral y su adecuado perfil de seguridad pueden ofrecer, si los estudios en curso demuestran resultados positivos, una opción terapéutica muy interesante en el tratamiento de otras infecciones fúngicas de carácter más grave.

Referencias

Schwebke JR, Sobel R, Gersten JK, *et al.* **Ibexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303).** *Clin Infect Dis.* 2022;74:1979–85. <https://bit.ly/43iDffc>

R Sobel, P Nyirjesy, MA Ghannoum, *et al.* **Efficacy and safety of oral ibrexafungerp for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis: a global phase 3, randomised, placebo-controlled superiority study (VANISH 306).** *Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129:412–20. <https://bit.ly/400tUWJ>

Goje O, Sobel R, Nyirjesy P, *et al.* **Oral Ibexafungerp for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: An Analysis of VANISH 303 and VANISH 306.** *J Womens Health.* 2023;32:178-86. <https://bit.ly/3ZVxul1>

Agenda de congresos, cursos y jornadas

CONGRESOS

CONGRESOS	LOCALIDAD	FECHA	DEADLINE
SEFH https://68congreso.sefh.es	Bilbao	05/10/23	16/04/23
SEIMC https://seimc2023.org	Santiago de Compostela	01/06/23	07/02/23
ESCP https://escpweb.org/escp_events/aberdeen-symposium-2023/	Aberdeen (Escocia)	31/10/23	17/05/23
ASHP https://www.ashp.org/meetings-and-conferences/midyear-clinical-meeting-and-exhibition	California (EEUU)	03/12/23	15/06/23
IDSA https://idweek.org	Boston (EEUU)	11/10/23	3/05/23

CURSOS Y JORNADAS

CURSOS	ORGANIZADOR	FECHA/LUGAR
XVI Reunión anual GEIPC https://eventos.aymon.es/geipc2023/	GEIPC SEIMC	11-12 mayo 2023 Málaga
Actualización en la patología infecciosa de pacientes inmunodeprimidos https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesitra/reunionesyeventos/gesitra-rye-2023-Programa-ReunionGESITRA.pdf	GESITRA-IC SEIMC	18/05/2023 Madrid
IV Edición curso on-line de Infección Relacionada con la asistencia Sanitaria https://geiras-seimc.org/wp-content/uploads/2022/12/geiras-IV_Curso_de_Actualizacion_en_IRAS_Programa.pdf	GEIRAS SEIMC	Hasta nov 2023
Farmacocinética y farmacodinamia aplicada a la terapia antimicrobiana https://seimc.org/contenidos/formacioncontinuada/patrocinados/Seimc-fc2023-P02.pdf	Hospital del Mar Barcelona	11 y 12 de mayo de 2023 Barcelona
Curso on-line de interpretación del antibiograma 2023: del Laboratorio a la práctica clínica https://redemc.net/portfolio/antibiograma2023/?orig_p=fichatecnica_antibiograma2023	redEMC Infectología- EviMed	19 de abril al 13 de junio de 2023
3ª Edición Ciclo Videoconferencias sobre infección osteoarticular "Cinco retos en cinco casos" https://seimc.org/contenidos/formacioncontinuada/patrocinados/Seimc-fc2023-P06.pdf	GEIO SEIMC MSD	Abril-Nov 2023
Curso práctico de Patología Infecciosa en el paciente Inmunodeprimido https://eventos.aymon.es/curso-infecciones-pacienteinmunodeprimido/?sec=introduccion	Unidad de Infecciosas Hospital Univ 12 de Octubre	22 y 23 de junio de 2023
Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) en infección por Clostridioides difficile (ICD) https://profesionales.msd.es/medicos/recursos_profesionales/cursosdetail.xhtml?courseId=98018208	SEIMC MSD	On-line Disponible hasta el 05/02/2024

Autores

Margarita Beltrán García
Marina Calvo Salvador
Sara García Agudo
María Dolores García Cerezuela
José María Gutiérrez Urbón
Marta Mejías Trueba
Iván Oterino Moreira
Alba Pan Parra
Mar Ronda Serrat