

BOLETÍN AFinf

Actualización en terapéutica antimicrobiana y enfermedades infecciosas

Grupo de trabajo AFinf – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Volumen 7 Nº 3 – Diciembre 2024

Contenido:

- **Selección bibliográfica**
 - Revisiones sistemáticas y metaanálisis
 - Estudios originales
- **Informe: "Actualización en tratamiento antifúngico"**
- **Guías de práctica clínica y documentos de consenso**
- **Novedades PRAN/AEMPS**
- **Agenda de congresos, cursos y jornadas**
- **Autores**

Selección bibliográfica

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

- Connor Prosty, Mark Sorin, Khaled Katergi, Roy Khalaf, Clare Fogarty, Malick Turenne, Todd C Lee, Emily G McDonald Revisiting the Evidence Base That Informs the Use of Adjunctive Therapy for Enterococcus faecalis Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis Clinical Infectious Diseases, Volume 79, Issue 5, 15 November 2024, Pages 1162–1171, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae379>

Se revisó la evidencia sobre el uso de gentamicina y ceftriaxona como terapia complementaria en la endocarditis infecciosa por Enterococcus faecalis (EFIE). Un metanálisis de 10 estudios observacionales (911 pacientes) mostró que gentamicina tiene eficacia similar a ceftriaxona en mortalidad, recaídas y fracaso del tratamiento, pero mayor toxicidad (discontinuación: 26,3%). La evidencia sobre monoterapia es limitada y no permite conclusiones claras. Ceftriaxona es igualmente eficaz y menos tóxica que gentamicina, por lo que representa una alternativa razonable como tratamiento complementario. Son necesarios ensayos aleatorizados para definir la mejor estrategia.

- Jacobs E, Chaturvedi V. CAF to the Rescue! Potential and Challenges of Combination Antifungal Therapy for Reducing Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients With Serious Fungal Infections Samantha. Open Forum Infectious Diseases. 2024; 11 (11). <https://academic.oup.com/ofid/article/11/11/ofae646/7852653>

Las enfermedades fúngicas invasivas están aumentando, y que presentan elevada mortalidad. Esta revisión sistemática resulta bastante interesante, ya que se ha centrado en analizar la evidencia disponible sobre los resultados obtenidos al emplear tratamiento combinado en infecciones fúngicas. De este modo, han incluido los estudios de terapia combinada para la candidiasis invasiva, criptococosis, aspergilosis invasiva y mucormicosis. Asimismo, han resumido los hallazgos obtenidos en modelos animales y han evaluado los diferentes métodos de laboratorio para determinar la eficacia del tratamiento.

Los autores destacan la falta de investigaciones clínicas rigurosas sobre la terapia antifúngica combinada para la candidiasis invasiva y la mucormicosis, mientras que múltiples ensayos clínicos aleatorizados establecen la superioridad del tratamiento con polienos y 5-FC para la criptococosis, y un EC basado en azoles y equinocandinas para la aspergilosis invasiva sugiere un beneficio en pacientes con neoplasias hematológicas y aspergilosis probable.

- Oliver-Gutiérrez, D., van der Veen, RLP, Ros-Sánchez, E. et al. Fascitis necrotizante periorbitaria: perspectivas clínicas de nueve casos. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43 , 2053–2059 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04908-6>

Revisión multicéntrica de la fascitis necrotizante periorbitaria que incluye nueve casos, de 41 a 82 años de edad, en su mayoría mujeres, y principalmente postraumáticos o idiopáticos. *Streptococcus pyogenes* fue el patógeno más frecuente. El tratamiento consistió en desbridamiento junto con terapia con antibióticos en todos los casos. Dos casos experimentaron un shock tóxico, sin muertes. Los resultados variaron desde exenteración hasta agudeza visual preservada con un impacto estético mínimo. La detección temprana y la intervención rápida son primordiales debido a los riesgos significativos asociados con esta afección, que puede conducir a complicaciones graves que van desde pérdida de visión hasta deterioro sistémico o muerte.

- Beltran-Reyes, Paula; Ostrosky-Zeichner, Luis; Gonzalez-Lara, Maria F. Update on diagnosis and treatment of fungal meningitis: lessons from recent outbreaks. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 37(6):437-442, December 2024. DOI: 10.1097/QCO.0000000000001061

Recientemente, se han producido brotes de meningitis fúngica asociados a la anestesia neuroaxial y epidural en pacientes inmunocompetentes. En este artículo, describimos la evolución de esos brotes, su diagnóstico, tratamiento, pronóstico y lecciones aprendidas. Los brotes de meningitis fúngica debidos a hongos filamentosos suelen estar asociados a la inoculación epidural directa. Producen cuadros graves y una alta mortalidad. Se debe sospechar un diagnóstico temprano y se recomienda realizar pruebas de detección de BD-Glucan en LCR. Se debe administrar un tratamiento antimicótico agresivo basado en pruebas de sensibilidad a los antimicóticos lo antes posible. La aparición de métodos de diagnóstico molecular y nuevos fármacos antimicóticos puede permitir un diagnóstico y tratamiento oportunos, lo que aumenta las posibilidades de supervivencia.

- Blechman S.E. and Wrigh E.S. Applications of Machine Learning on Electronic Health Record Data to Combat Antibiotic Resistance. *The Journal of Infectious Diseases* 2024;230:1073–82. DOI: <https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:EU:890858c3-9e8b-4258-8102-dec957d190b3?viewer%21megaVerb=group-discover>

Se trata de una revisión narrativa sobre el uso clínico de la Inteligencia artificial y en concreto de las tecnologías “Machine Learning” (ML). El enorme interés de la aplicación de esta tecnología en la clínica, radica en la combinación de 2 factores: enorme disponibilidad de registros médicos electrónicos y la capacidad de predicción de estos modelos. Se hace una breve introducción de estas tecnologías, así como su aplicación en relación a la resistencia a los antimicrobianos. Se comentan los modelos de ML ya usados para predecir la colonización o infección de patógenos, la optimización de la terapia empírica, así como facilitar las tareas del equipo PROA. Finalmente se describen los posibles peligros y barreras para la implementación de modelos de ML en la clínica.

- Ghahramani A, Mahdi M, Hossein M. Overall status of carbapenem resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 79, Issue 12, December 2024, Pages 3264–3280, <https://doi.org/10.1093/jac/dkae358>

La resistencia a los carbapenémicos, tratamiento de primera línea para las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, está aumentando en todo el mundo.

Los resultados del estudio indicaron que la resistencia general a los carbapenémicos en los aislados clínicos de *A. baumannii* es relativamente alta y que ha ido aumentando desde el año 2000 hasta el 2023. Esto pone de relieve la importancia de realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de forma sistemática antes de seleccionar un tratamiento, así como de supervisar y controlar los patrones de resistencia a los antibióticos en las cepas de *A. baumannii* y buscar nuevas opciones de tratamiento para reducir la aparición y propagación de cepas resistentes y reducir el fracaso del tratamiento.

ESTUDIOS ORIGINALES

- Sunish Shah, Kathleen Adams, Lloyd Clarke, Justin Ludwig, Dayna McManus, Minh-Hong Nguyen, Jeffrey E. Topal, Ryan K. Shields. Clinical outcomes of a twice daily metronidazole dosing strategy for *Bacteroides* bloodstream infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107403>

El estudio analizó retrospectivamente la eficacia de dos regímenes de dosificación de metronidazol (500 mg dos vs. tres veces al día) en 242 pacientes con bacteriemia por *Bacteroides* spp. entre 2010 y 2024. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de fracaso clínico (15% vs. 18%) ni en la mortalidad a 30 días (15% vs. 17%) entre los dos grupos. Tras el análisis ajustado, no se observó mayor riesgo de fracaso clínico o mortalidad con la dosificación dos veces al día. Esto sugiere que ambos regímenes son comparables en efectividad.

- Bai AD, Daneman N, Brown KA, Boyd JG, Gill SS. Long-term morbidity and mortality of patients who survived past 30 days from bloodstream infection: A population-based retrospective cohort study. *Journal of Infection*. 2024; 89 (5). [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(24\)00217-2/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(24)00217-2/fulltext)

El estudio analiza la mortalidad y morbilidad a un año en pacientes que sobrevivieron a una bacteriemia frente a aquellos con hemocultivos negativos. Usando datos poblacionales (2014-2021), se incluyeron 981.341 pacientes con hemocultivos, de los cuales el 10.1% presentó bacteriemia. Los pacientes con bacteriemia mostraron mayor riesgo de complicaciones y mortalidad:

- Mortalidad: 16.9% vs. 9.6% en pacientes sin bacteriemia.
- Complicaciones: Mayor incidencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, exacerbación de insuficiencia cardíaca, inicio de diálisis y admisión en centros de larga estancia.

Los riesgos ajustados para estas complicaciones fueron significativamente mayores en el grupo con bacteriemia, especialmente para inicio de diálisis (sHR: 3.42) y admisión en centros de larga estancia (sHR: 1.87).

- Martínez-Campreciós J, Aznar ML, Zacarias A, Terán R, Nindia A, Espinosa-Pereiro J, et al. A non-randomized pragmatic historically controlled trial evaluating the effectiveness and safety of a bedaquiline or a linezolid-based short regimen for rifampicin-resistant tuberculosis. 2024; 89 (6). [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(24\)00225-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(24)00225-1/fulltext)

Estudio con un diseño en forma de ensayo pragmático no aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de una estrategia ShORRT (regímenes cortos basados en tratamientos orales) para la tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR). Los participantes fueron asignados a recibir un régimen basado en bedaquilina (BDQ) o en linezolid (LZD), complementado con levofloxacino, clofazimina y cicloserina durante un máximo de 9 meses.

Se incluyeron un total de 121 participantes con TB-RR pulmonar, de los cuales, 69 recibieron el régimen basado en bedaquilina y 52 el basado en linezolid. En general, en 98 (81%) participantes el tratamiento fue exitoso, lo que fue significativamente superior en comparación con el régimen histórico de 20 meses basado en inyectables (tasa de éxito, incluyendo curación y tratamiento completado: 53.7%) ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas entre las tasas de éxito del tratamiento (85.5% vs. 75.0%), fracaso del tratamiento (0.0% vs. 1.9%), muerte (5.8% vs. 13.5%) o abandono (8.7% vs. 9.6%) entre los regímenes basados en BDQ y LZD. Se identificaron un total de 72 eventos adversos en 36 (29.7%) participantes. El 14.9% fueron de grado ≥ 3 y se observaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió LZD ($p = 0.02$).

- Scharloo, F., Cogliati Dezza, F., López-Hernández, I. et al. Clinical characteristics, predisposing factors and outcomes for *Enterococcus faecalis* versus *Enterococcus faecium* bloodstream infections: a prospective multicentre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43, 2011–2022 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04917-5>

La bacteriemia por enterococos se asocia con tasas de mortalidad de aproximadamente el 20-30%. Existen diferencias microbiológicas y clínicas entre las infecciones por *E. faecalis* y *E. faecium*. El objetivo de este estudio fue investigar las diferencias en los factores predisponentes para la infección por *E. faecalis* y *E. faecium* y explorar los factores pronósticos. Se incluyeron un total de 431 pacientes. Los factores asociados con la infección por *E. faecium* fueron el uso previo de penicilinas o carbapenémicos, la infección adquirida en el hospital y foco biliar, mientras que la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad cerebrovascular y foco urinario (se asociaron con la infección por *E. faecalis*). Los factores asociados a la infección por *E. faecium* y *E. faecalis* son diferentes. Estas variables pueden ser útiles para sospechar una u otra especie y, de esta forma, tomar decisiones terapéuticas empíricas, además de proporcionar información valiosa sobre el pronóstico.

- Malinowski, L., Zayet, S., Chiaruzzi, M. et al. Linezolid en la infección del tracto urinario por enterococos: un estudio multicéntrico. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43, 2107–2115 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04923-7>

Se han publicado pocos datos sobre la eficacia de linezolid en la infección del tracto urinario por enterococos. Los objetivos de este estudio fueron describir las características de los pacientes con ITU por enterococos tratados con linezolid y evaluar la eficacia y la tolerancia del tratamiento con linezolid. Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico observacional en 5 hospitales de Francia. Se incluyeron pacientes que cumplían los siguientes criterios: ≥ 18 años, criterios clínicos y microbiológicos de ITU por enterococo y tratamiento con linezolid > 48 h. El resultado primario fue el fracaso clínico. Se incluyeron 81 pacientes entre enero de 2015 y diciembre de 2021. Se notificó

E. faecium en 65 (80%) casos y E. faecalis en 26 casos (32%). Se produjeron infecciones polimicrobianas en 41 (51%) casos. Ningún enterococo fue resistente a la vancomicina. Antes de la prescripción de linezolid se inició un tratamiento antimicrobiano empírico en 48 (59%) casos y fue eficaz contra los enterococos en 19/48 (39,5%) pacientes durante una mediana de 3,5 días. La mediana de duración del tratamiento antibiótico con linezolid fue de 13 días. El fracaso clínico se reportó en 2 casos (2,5%). Se notificaron tres eventos adversos, ninguno fue grave pero uno provocó la interrupción del tratamiento. El estudio demostró la eficacia y seguridad del uso de linezolid en la ITU por enterococo.

- Gutiérrez-Urbón JM., Campelo-Sánchez E, Cobo-Sacristán S, Domínguez-Cantero M, Gil-Navarro M.V., Luque S, et al. Members of the Pharmaceutical Care Group for Patients with Infectious Diseases (AFinf) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Agreement between pharmacists and physicians on the assessment of appropriateness of antimicrobial prescribing. Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. Vol. 42. Núm. 10. Páginas 546-554 (diciembre 2024). [DOI:10.1016/j.eimc.2023.06.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2023.06.008)

Las auditorías para evaluar la calidad de las prescripciones antibióticas son una herramienta fundamental en los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos, sin embargo, la concordancia entre evaluadores no ha sido valorada de forma concluyente. El objetivo fue medir el nivel de acuerdo entre farmacéuticos y médicos en la evaluación de la adecuación de las prescripciones antibióticas en hospitales.

Estudio multicéntrico, transversal en pacientes hospitalizados que recibieron antibióticos un día de abril de 2021. Participaron 101 hospitales y se revisaron 411 prescripciones antibióticas. El acuerdo fue moderado en la calificación global de la prescripción ($AC1=0,51$; $95\%CI=[0,44-0,58]$). Se alcanzó un nivel de acuerdo muy bueno ($AC1>0,80$) en todos los aspectos que conforman la calidad de la prescripción, excepto la duración del tratamiento, valorado como bueno ($AC1=0,79$; $95\%CI=[0,75-0,83]$), y el registro en la historia clínica, valorado como moderado ($AC1=0,34$; $95\%CI=[0,26-0,43]$). El acuerdo fue mayor en unidades de críticos, oncohematología y pediatría que en unidades médicas y quirúrgicas.

Informe: Actualización en el tratamiento antifúngico

Introducción

Las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) están aumentando en general y en particular entre las poblaciones inmunocomprometidas. Se calcula en España una incidencia de 8 millones de infecciones fúngicas al año siendo 10.000 EFI (principalmente en pacientes con infección VIH, tratamiento con quimioterapia, receptores de trasplante y tratamiento con glucocorticoides).

Patógenos (dianas)

La OMS desarrolló en 2022 una lista prioritaria de patógenos fúngicos siendo el primer esfuerzo mundial para priorizar sistemáticamente los patógenos fúngicos, teniendo en cuenta sus necesidades de investigación y desarrollo no satisfechas y la importancia percibida para la salud pública.

Esta lista tiene como objetivo enfocar e impulsar más investigaciones e intervenciones políticas para fortalecer la respuesta mundial a las infecciones fúngicas y la resistencia a los antimicóticos.

El desarrollo siguió un enfoque de análisis de decisiones multicriterio. El proceso de priorización se centró en los patógenos fúngicos que pueden causar infecciones fúngicas sistémicas invasivas agudas y subagudas para las que existen resistencia a los medicamentos u otros desafíos de tratamiento y manejo.

Se incluyeron 19 patógenos y se categorizaron en tres grupos de prioridad: crítico, alto y medio:

- **Grupo prioritario crítico:** *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*.
- **Grupo prioritario alto:** *Nakaseomyces glabrata* (antigua *Candida glabrata*), *Histoplasma spp.*, agentes causantes de eumicetoma, *Mucorales*, *Fusarium spp.*, *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*
- **Grupo prioritario medio:** *Scedosporium spp.*, *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides spp.*, *Pichia kudriavzevii* (antigua *Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii* y *Paracoccidioides spp.*

Opciones de tratamiento (Arsenal)

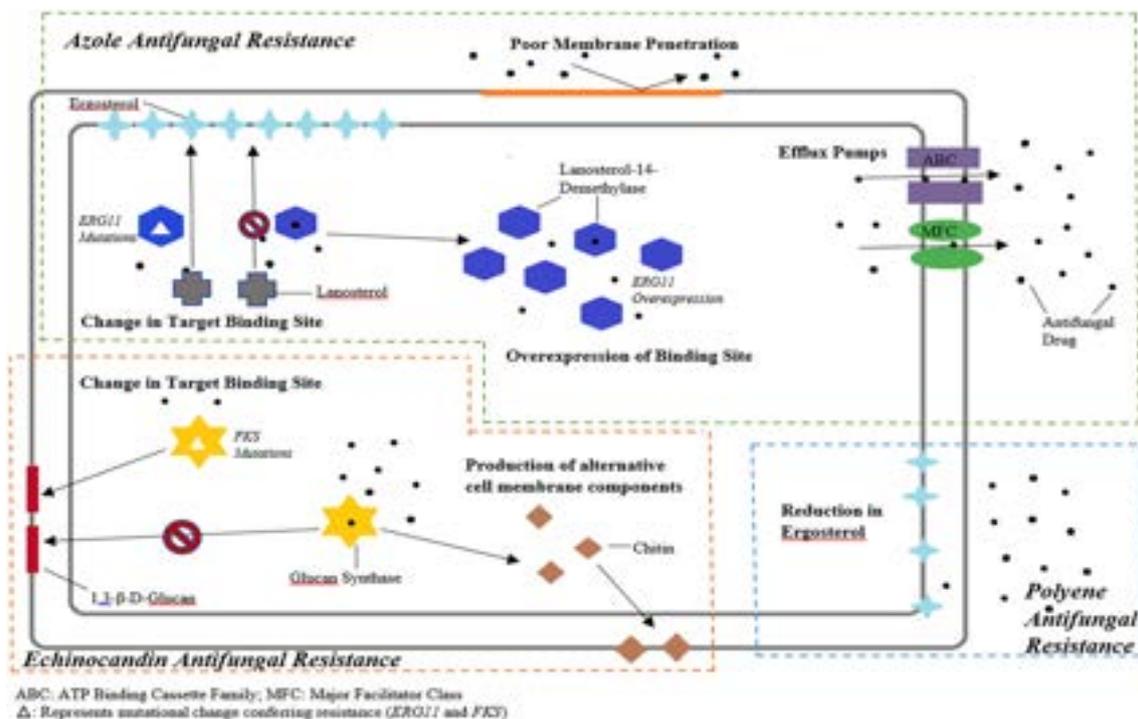
El arsenal antifúngico ha estado históricamente muy restringido a un puñado de fármacos, muchos de ellos demasiado tóxicos como para permitir su administración sistémica. A continuación, se detallan las familias tradicionales de antifúngicos disponibles hasta el año 2015.

FAMILIA	FÁRMACO	MECANISMO ACCIÓN	RESTRICCIÓN
Antibióticos Polienos	Amfotericina B	Se fija a ergosterol y alteración permeabilidad (salida Na, K, H)	Vía tópica. Disponible MSE
	Natamicina		
	Nistatina		Vía tópica
Antibióticos Polienos	no Griseofulvina	Se une a queratina haciéndola resistente a la destrucción por el hongo. Inhibe la mitosis fúngica por interacción con los microtúbulos	Disponible MSE
Imidazoles	Miconazol, ketoconazol, bifonazol, clotrimazol, eberconazol, fenticonazol, sertaconazol, terconazol, tioconazol	Bloqueo lanosterol 14-alfa-desmetilasa (síntesis ergosterol)	Vía tópica

Triazoles	Fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, isavuconazol		
Alilaminas	Terbinafina	Inhibición escualeno-epoxidasa (síntesis ergosterol)	
Pirimidinas fluoradas	Flucitosina	Conversión en 5-fluoruracilo en la célula fúngica (citosina desaminasa)	Disponible MSE. Uso en combinación en ciertas micosis sistémicas graves causadas por candidiasis, criptococosis, cromomicosis y ciertas formas de aspergilosis
Equinocandinas	Micafungina, caspofungina, anidulafungina	Inhibición beta- (1,3)-glucano sintetasa (polimerización beta 1,3-glucano)	
Otros	Clicopirox, amorolfina, tolnaftato, clioquinol	Alteración membrana celular del hongo	Vía tópica

Sin embargo, durante los últimos años, las crecientes resistencias antifúngicas han empezado a suponer un grave problema al tratamiento. Los principales mecanismos de resistencia detectados a las familias de antifúngicos sistémicos más comunes son:

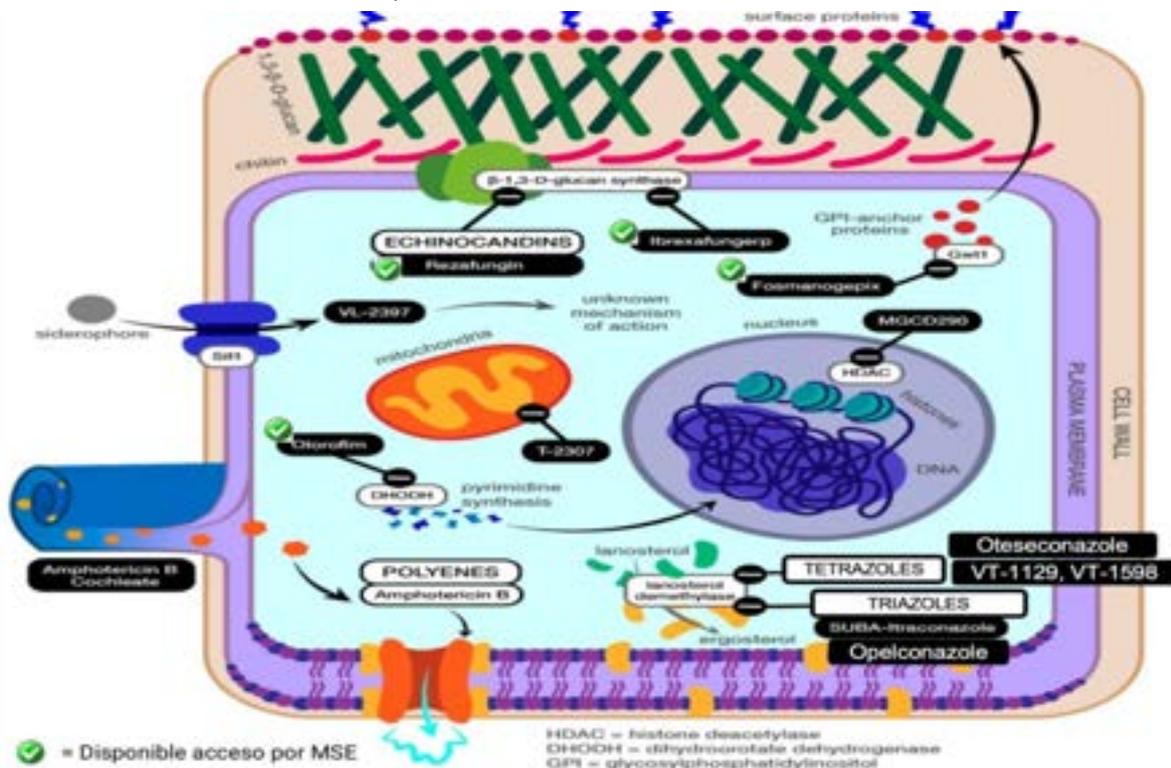
- **Azoles:** pobre penetración por modificación de la pared celular, modificaciones en la lanosterol-14 α -desmetilasa, sobreexpresión de esta enzima y bombas de eflujo.
- **Polienos:** reducción del ergosterol de la membrana plasmática.
- **Equinocandinas:** producción alternativa de quitina, modificaciones de la glucano-sintetasa



En la actualidad el desarrollo de agentes antimicóticos con nuevos mecanismos de acción o sistemas de administración novedosos ofrecen alternativas terapéuticas a las opciones de tratamiento existentes.

- **Rezafungina:** nueva equinocandina con un perfil posológico más favorable que permite administración ambulatoria.
- **Ibrexafungerp:** inhibidor de la 1,3-glucano sintetasa en un punto diferente a las equinocandinas, por lo que no tiene resistencias cruzadas con estas.
- **Fosmanogepix:** inhibe la enzima Gwt1, responsable de la síntesis del glicosilfosfatidilinositol que sirve de anclaje de muchas manoproteínas a la pared celular. Estas manoproteínas tienen diversas funciones como la señalización, la adhesión celular, el metabolismo de la pared celular y la respuesta inmunitaria
- **Olorofilm:** pertenece a la familia de las orotomidas, que inhiben la síntesis de dihidroorotato deshidrogenasa, enzima de la ruta de la síntesis de pirimidinas, cruciales para la síntesis de ADN y ARN. Aunque esta enzima está presente en mamíferos, este fármaco es mucho más potente contra las células fúngicas.
- **Amfotericina B cocleato:** los cocleatos están compuestos de fosfatidilserina con precipitados de calcio y fosfolípidos. Su estructura multicapa forma una bicapa lipídica sólida, que está configurada en espiral, sin espacio acuoso interno. Después de la administración oral, el cocleato se absorbe en el tracto gastrointestinal y entra en la circulación; una vez que las concentraciones de calcio en los cocleatos disminuyen, la formación espiral se abre y libera el fármaco encapsulado en la célula.
- **Tetrazoles:** VT-1129, VT-1598, Oteseconazol. No se metabolizan y tampoco son sustrato de la Glucoproteína- P por lo que mejoran su perfil de interacciones con respecto a los triazoles.

- **Triazoles:** SUBA-Itraconazol ("super" itraconazol por estar formulado en una forma farmacéutica que mejora su biodisponibilidad oral), Opelconazol (administración inhalada con absorción sistémica prácticamente nula, por lo que no produce interacciones en el CYP)



- **Otros en investigación:** inhibidores de histona desacetilasa (MGCD290), inhibidores de la respiración mitocondrial (T-2307), sideróforos (VL-2397)

Espectro de los antifúngicos

A continuación, se resumen las principales diferencias en el espectro antifúngico, de manera muy esquemática, de los fármacos disponibles para la administración sistémica.

Triazoles

	Candida	Aspergillus	Cryptococcus neoformans	Mucorales	Hongos dimorfos endémicos	Fusarium	Scedosporium
Fluconazol	✓*		✓		✓		
Itraconazol	✓	✓	✓		✓		
Posaconazol	✓	✓	✓	✓	✓		
Voriconazol	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Isavuconazol	✓	✓	✓	✓	✓		
Oteseconazol (Tetrazol)	✓	✓	✓		✓		
Opelconazol	✓	✓	✓		✓		

- **Fluconazol:** no tiene actividad frente *P. kudriavzevii* y *C. auris* y presenta CMI elevados *N. glabrata* y *Meyerozyma guilliermondii* (c. *guilliermondii*).
- **Itraconazol:** presenta resistencia cruzada frente a *Candida* con fluconazol y su actividad frente *Aspergillus* es limitada por la elevada tasa de resistencias. Además su biodisponibilidad oral es baja y tiene mínima actividad frente a mucorales y *Fusarium*.
- **Voriconazol y Posaconazol:** tienen un espectro de acción ampliado respecto a los dos triazoles anteriores. No obstante, aquellas levaduras resistentes al fluconazol, como *N. glabrata* o *P. kudriavzevii*, presentan valores altos de CMI de estos fármacos antifúngicos. Presentan buena actividad contra *Aspergillus*, incluidas aquellas especies resistentes a AmB, como *A. terreus*. Con hongos como *Fusarium* y *Scedosporium*, la actividad de los triazoles depende de cada aislamiento clínico. En el caso del voriconazol, los valores CMI para especies de *Scedosporium* son más bajos que los de otros triazoles y, además, tiene muy baja actividad contra los mucorales, de hecho, en algunos estudios su utilización se ha relacionado con un incremento de casos de mucormicosis. Por el contrario, el posaconazol presenta una mayor actividad contra los mucorales, con valores CMI bajos.
- **Isavuconazol:** contra la mayoría de las especies de *Candida*, así como contra *P. kudriavzevii* y *N. glabrata*, y *Cryptococcus*. Sin embargo, su actividad es variable contra *C. auris*. Muestra buena actividad contra los hongos filamentosos, con valores de CMI similares a los observados para el voriconazol. En el caso de los mucorales, el isavuconazol es menos activo que el posaconazol. Los datos respaldan su uso en la aspergilosis invasiva y la mucormicosis, pero la utilidad en el tratamiento de *Candida* resistente al voriconazol debe confirmarse con pruebas de sensibilidad. Además, proporciona ventajas clínicas a otros triazoles, como la falta de prolongación del intervalo QTc y una biodisponibilidad oral más consistente, con menos interacciones farmacológicas que otros triazoles, pero no exento.
- **Opelconazol:** no es activo frente *A. fumigatus* resistente a voriconazol ni *A. niger*. Podrá tener un papel importante en profilaxis antifúngica en pacientes con trasplante de pulmón o fibrosis quística y como terapia combinada con triazol sistémico en EFI.

Polienos, Equinocandinas

	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Mucorales	Hongos dimorfos endémicos	<i>Fusarium</i>	<i>Scedosporium</i>
Amfotericina B	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Equinocandinas	✓	✓					

Los polienos AmB, junto con natamicina y nistatina presenta una baja tasa de resistencia aunque algunos patógenos emergentes, como *Candida auris*, presentan tasas de resistencia entre el 10 y el 30%

La AmB liposomal, debido al tamaño de los liposomas, carece de filtración glomerular y de eliminación renal, por lo que evita la interacción de la amfotericina B con las células de los túbulos distales y se reduce el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de amfotericina B convencional.

Las Equinocandinas son fungicidas contra *Candida*; sin embargo, actúan como fungistáticos contra hongos filamentosos al inhibir el crecimiento en la terminación de las hifas.

Las tres equinocandinas tienen un patrón similar de actividad antifúngica y son activas contra *Candida*, *N. glabrata* y *P. kudriavzevii*. Contra *Candida parapsilosis* y *M. guilliermondii* tienen una menor actividad *in vitro* (los valores de CMI son más elevados), aunque esta circunstancia no contraindica su uso terapéutico. El espectro de las equinocandinas no incluye a los hongos basidiomicetos como *Cryptococcus*, los hongos dimorfos endémicos, ni los mucorales debido a que su pared está compuesta por 1,6-β-D-glucano. Tampoco tienen actividad contra *Fusarium* o *Scedosporium*.

Nuevos antifúngicos

Antifungal drug	Candida spp.		Aspergillus spp.		Mucorales	Fusarium spp.	Scedosporium / Lomentospora spp.
	Wild-type ¹	Echinocandin-resistant ²	Wild-type ¹	Azole-resistant ⁴			
Rezafungin	Except <i>C. parapsilosis</i> (higher MIC)						
Ibrexafungerp							
Olorofim						Activity against <i>F. oxysporum</i> vs <i>F. solis</i>	
Manogepix	Except <i>P. kudriavzevii</i> (higher MIC)					Some resistant isolates (<i>F. oxysporum</i> , <i>F. verticillioides</i>)	Few resistant isolates (<i>S. apiospermum</i>)

La actividad *in vitro* de nuevos agentes antifúngicos contra los patógenos fúngicos invasores más relevantes se comenta a continuación.

- **Ibrexafungerp:** extiende su espectro a los hongos resistentes a las equinocandinas. Es un nuevo agente prometedor para la candidiasis invasiva, incluidas las especies de *Candida* resistentes a los azoles, y en terapia combinada con voriconazol para la aspergilosis ya que algunos estudios *in vitro* han descrito actividad fungistática contra *Aspergillus*, incluidas cepas resistentes a azoles. Es un compuesto altamente biodisponible y que se administra de forma oral.
- **Fosmanogepix:** inaugura una nueva familia de fármacos antifúngicos. Tiene actividad contra levaduras y hongos miceliares incluidos *Aspergillus*, *Fusarium* y hongos dematiáceos. Diversos estudios muestran que este nuevo fármaco antifúngico tiene una gran actividad contra aislamientos de *Aspergillus* resistentes a triazoles y polienos. En comparación con los fármacos antifúngicos habituales de uso clínico, ha mostrado una mayor eficacia y tasa de supervivencia en modelos murinos con aspergilosis pulmonar. También tiene actividad contra levaduras del género *Candida* resistentes a azoles y equinocandinas, excepto *P. kudriavzevii*. Disponible por vía oral e intravenosa.
- **Olorofim:** ha mostrado gran actividad *in vitro* contra *Aspergillus*, con incluyendo *A. fumigatus* (resistentes y sensibles a azoles), *A. terreus* y *A. nidulans*. Un aspecto interesante es su actividad contra hongos filamentosos multirresistentes como *L. prolificans*. Sin embargo, es inactivo contra los mucorales y *Candida*. La formulación disponible es vía oral.
- **Rezafungina:** muestra *in vitro* una potencia mejorada, con valores de CMI más bajos contra diferentes especies de *Aspergillus* y una gran actividad contra *C. auris*. Sin

embargo, su mayor ventaja radica en su farmacocinética, con una vida media muy prolongada que permite su utilización en intervalos de dosificación semanales. Esta característica hace que su indicación vaya especialmente dirigida a la profilaxis de las micosis por *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis jirovecii* en pacientes receptores de trasplante de médula ósea. Se administra vía intravenosa.

Interacciones farmacológicas

Una de las peculiaridades de la terapia antifúngica son las interacciones farmacológicas que implican a estos fármacos.

Existen dos tipos de interacciones:

- **Farmacodinámicas:** afectan a la modificación de la respuesta en el órgano efector de modo que la combinación del fármaco precipitante y el fármaco interferido produzcan sinergia/potenciación o antagonismo. En general no se deberían combinar dos fármacos que actúen sobre la misma diana terapéutica ya que se producirá un antagonismo competitivo por la fijación a la diana, mientras que la combinación de fármacos que actúen sobre diversos puntos de la célula fúngica conseguirá un efecto sinérgico.
- **Farmacocinético:** afectan a la modificación del número de molécula que actúan sobre el órgano efector. Se pueden producir a nivel de la absorción (modificación del pH gástrico, modificación de la motilidad, formación de complejos insolubles, transporte por la Glucoproteína P), a nivel de la distribución (competencia por fijación a proteínas plasmáticas), metabolismo (inductores e inhibidores del CYP450) y de la excreción (interferencia con el transporte renal, principalmente la Glucoproteína P)

Para poder predecir y manejar estas interacciones, debemos conocer las características farmacocinéticas de los diferentes fármacos para elegir el más idóneo (evitar asociaciones antagónicas y conseguir sinergia en infecciones complicadas) o actuar en consecuencia (aumentar dosis, disminuir dosis, contraindicaciones).

A continuación de detalles unas tablas con las características farmacocinéticas más importantes de los diferentes antifúngicos más utilizados.

Azoles

	BD oral	UPP	Metabolismo	Excreción	Interacción
Fluconazol	>90%	11%	CYP3A4	Renal (70-80%) Biliar/fecal (5-10%)	Inhibidor moderado CYP3A4 Inhibidor fuerte CYP2C19 Inhibidor moderado CYP2C9

Itraconazol	55% cápsulas 80% solución oral	99,8%	CYP3A4 CYP2C9 (- importante) CYP2C19 (- importante)	Renal (40%) y Biliar/fecal (55%)	Inhibidor fuerte CYP3A4 (más fuerte que Vori. y Posaconazol) Inhibidor glucoproteína- P (mas fuerte que Posac.)
Posaconazol	55% Diarrea/mucositis disminuye BD	98%	CYP3A4	Renal (14%), Biliar/fecal (77%)	Inhibidor fuerte CYP3A4 Sustrato e Inhibidor glucoproteína-P (menso fuerte que Itra)
Voriconazol	50-80%	58%	CYP3A4 CYP2C19 (polimorfismos) CYP2C9 (- importante)	Renal (80%), Biliar/fecal (20%)	Inhibidor fuerte CYP3A4 Inhibidor moderado CYP2C19 Inhibidor débil CYP2C9
Isavuconazol	98%	99%	CYP3A4 CYP3A5 CYP2B6	Renal (40%) Biliar/fecal (46%)	Inhibidor moderado CYP3A4/5 Inductor débil CYP2B6 Inhibidor débil Glucoproteína P Inhibidor débil UGT Inhibidor débil OCT2, MATE1/2-K, BCRP
Otseconazol (tetrazol)	75%	99,7%	No se metaboliza (no CYP ni Gp)	Renal (25%) Biliar/fecal (56%)	Inhibidor BCRP (ABCG2)
Opelconazol	Casi nula	97%	CYP3A4 CYP2C9	no	no

Polienos, equinocandinas, Pirimidinas fluoradas

	BD oral	UPP	Metabolismo	Excreción	Interacción
--	---------	-----	-------------	-----------	-------------

Amfotericina B	Nula	95%	no	Renal (20%) Fecal (40%)	Fármacos nefrotóxicos (X: foscarnet) e hipotensores (D: ATO, obinutuzumab)
Caspofungina	Nula	98%	Hidrólisis hepática Degradación química espontánea	Renal (41%) Fecal (35%)	Reduce 20% tacrolimus. Ciclosporina aumenta caspofungina 35% (D) y rifampicina disminuye (D)
Micafungina	Nula	>99%	Catecol-o-metiltransferasa CYP1A2, 2B6 y 2C	Renal (10-30%) Fecal (70%)	Disminuye aclaramiento ciclosporina en un 16%, sirolimus 21%
Anidulafungina	Nula	99%	Degradación química espontánea	Fecal (90%)	No
Rezafungina	Nula	98%	Degradación química espontánea	Renal (25,7%) Fecal (74,3%)	No
Flucitosina	80%	<5%	Conversión escasa 5-fluorouracilo en TD (mielotoxicidad)	Inmodificada Renal (85-95%) Fecal (10%)	Nefrotóxicos (AmB, Ciclosporina), mielotóxicos (antineoplásicos). Citarabina (X), Inh DPYD (X: brivudina, sorivudina)

Nuevos antifúngicos

	BD oral	UPP	Metabolismo	Excreción	Interacción
Ibrexafungerp	30-50%	99%	CYP3A4	Renal (1%), Biliar (90%, siendo 51% inalterado)	Sustrato e inhibidor débil CYP3A4, Gp-P, OATP1B3 Inhibidor moderado CYP2C8
Olorofim	67%	99%	CYP3A4	Renal (<0,2%)	Sustrato e inhibidor débil CYP3A4 y CYP2D6

Fosmanogepix	90%	99%	Fosfatasas sistémicas	Biliar/fecal	Inductor moderado CYP3A4 y CYP2C19 Inhibidor débil CYP2C9 y CYP2D6 Inductor débil CYP2B6 Inh. calcineurina aumentan actividad fungicida: mayor exposición a glucanos inmunoestimuladores
---------------------	-----	-----	-----------------------	--------------	---

Lugar en la terapéutica de las nuevas terapias

A continuación, se presentan las recomendaciones de una opinión de expertos de la IDSA en relación con las opciones actuales y futuras para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas “difíciles de tratar” incorporando el nuevo arsenal antifúngico disponible en la actualidad.

Yeasts	Molds
<p style="text-align: center;">Invasive candidiasis caused by azole-resistant <i>Candida</i> spp. (e.g., <i>Candida auris</i>, <i>Candida glabrata</i>)</p> <p>Current options: Echinocandins^a, lipid AMB</p> <p>Future options: rezafungin^b, ibrexafungerp^b, fosmanogepix</p>	<p style="text-align: center;">Invasive aspergillosis caused by azole-resistant <i>Aspergillus</i> spp. (e.g. cyp51A mutant <i>A. fumigatus</i>, cryptic <i>Aspergillus</i> spp.)</p> <p>Current options: lipid AMB, (Echinocandins) ^{a,d}</p> <p>Future options: olorofim, fosmanogepix, (ibrexafungerp, rezafungin)^d</p>
<p style="text-align: center;">Invasive candidiasis caused by echinocandin-resistant <i>Candida</i> spp. (e.g., <i>Candida auris</i>, FKS-mutant <i>Candida glabrata</i>)</p> <p>Current options: azoles, lipid AMB</p> <p>Future options: ibrexafungerp, fosmanogepix</p>	<p style="text-align: center;">Invasive mucormycosis (Mucorales)</p> <p>Current options: lipid AMB, posaconazole, isavuconazole</p> <p>Future options: (fosmanogepix)^e</p>
<p style="text-align: center;">Early discharge of invasive candidiasis on a non-azole regimen</p> <p>Current options: None</p> <p>Future options: ibrexafungerp (oral)^b, rezafungin (iv 1/week) ^b, fosmanogepix (oral)</p>	<p style="text-align: center;">Disseminated fusariosis (<i>Fusarium</i> spp.)</p> <p>Current options: lipid AMB, voriconazole</p> <p>Future options: fosmanogepix^f, olorofim^f</p>
<p style="text-align: center;">Complicated candidiasis requiring prolonged and simplified intravenous therapy</p> <p>Current options: Echinocandins^a, lipid AMB</p> <p>Future options: rezafungin^b, ibrexafungerp^{b,c}, fosmanogepix</p>	<p style="text-align: center;">Disseminated Lomentosporiosis (<i>Lomentospora prolificans</i>)</p> <p>Current options: voriconazole</p> <p>Future options: olorofim, fosmanogepix</p>
Drug interactions/toxicity	
<p style="text-align: center;">Azoles: CYP3A4/5 interactions or hepatotoxicity</p> <p>Current options: lipid AMB, Echinocandins^a</p> <p>Future options: ibrexafungerp^b, rezafungin^b, fosmanogepix, olorofim</p>	<p style="text-align: center;">Lipid AMB: nephrotoxicity</p> <p>Current options: posaconazole, isavuconazole, voriconazole^e, Echinocandins^a</p> <p>Future options: fosmanogepix, olorofim</p>

- a. Including currently licensed echinocandins (caspofungin, micafungin, and anidulafungin).
- b. Drugs with comparable spectrum to echinocandins (ibrexafungerp more active for echinocandin-resistant *Candida* spp.)
- c. Intravenous formulation under development.
- d. Less active against *Aspergillus* spp. (only fungistatic), may be considered in combination therapy.
- e. Species dependent, possible combination therapy (data from single animal model).
- f. *Fusarium* complex dependent.
- g. No activity against Mucorales.

Bibliografía

1. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, et al. Antifungal drugs: What brings the future? *Medical Mycology*. 2019;57(Supplement_3):S328-S343. doi:10.1093/mmy/myz012
2. 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
3. Quiles-Melero I, García-Rodríguez J. Antifúngicos de uso sistémico. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2021;38(2):42-46. doi:10.1016/j.riam.2021.04.004
4. Gintjee TJ, Donnelley MA, Thompson GR. Aspiring Antifungals: Review of Current Antifungal Pipeline Developments. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):28. doi:10.3390/jof6010028
5. Lamot. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Accessed September 10, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/978924006024>
6. F, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Investigational Antifungal Agents for Invasive Mycoses: A Clinical Perspective. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(3):534-544. doi:10.1093/cid/ciab1070
7. Kriegl L, Egger M, Boyer J, Hoenigl M, Krause R. New treatment options for critically important WHO fungal priority pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024;0(0). doi:10.1016/j.cmi.2024.03.006
8. Wiederhold NP. Pharmacodynamics, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectrum of Activity of New Antifungal Agents. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(8):857. doi:10.3390/jof8080857
9. Resistance to Antifungal Drugs - ClinicalKey. Accessed September 10, 2024. <https://www-clinicalkey-es.m-hufa.a17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0891552021000131?returnurl=null&referrer=null>
10. Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs*. 2021;81(15):1703-1729. doi:10.1007/s40265-021-01611-0

Guías de práctica clínica y documentos de consenso

- Schoffelen T., Papan C., Carrara E., Eljaaly K., Paul M., Keuleyan E., Martín-Quirós A., Peiffer-Smadja N., Palos C., May L., Pulia M., Beovic B., Batard E., Resman F., Hulscher M., Schouten J., on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP). European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists). *Clinical Microbiology and Infection* 2024;30:1384e1407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.05.014>.

Esta guía Europea aporta la evidencia más actualizada en relación a 4 prácticas en el uso de antibióticos, de pacientes atendidos en los servicios de urgencias. En concreto sobre los biomarcadores o pruebas rápidas de patógenos, la toma de hemocultivos, la espera vigilante sin tratamiento antibacteriano y los programas estructurados de seguimiento de cultivos. La selección de estas 4 prácticas fue consensuada por un panel de expertos y para cada práctica se hizo una revisión sistemática y se resumió en un metanálisis si fue posible o, si no de manera narrativa.

- Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. NICE guideline.
Published: 31 October 2018. Last updated: 12 December 2024
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>

Actualización de la guía NICE en la profilaxis de infecciones recurrentes del tracto urinario en niños, jóvenes y adultos que no tienen sonda. Su objetivo es optimizar el uso de antibióticos y reducir la resistencia a los mismos.

Novedades PRAN/AEMPS

- Jornada uso prudente de antibióticos:
<https://www.resistenciaantibioticos.es/es/eventos/jornada-uso-prudente-de-los-antibioticos-2024-10-aniversario-para>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de **rezafungina** (Rezzayo®) en el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos (aemps.gob.es)

Agenda de congresos, cursos y jornadas

CONGRESOS

CONGRESOS	LOCALIDAD	FECHAS	FIN PLAZO COMUNICACIONES
ECCMID https://www.escmid.org	Viena	11-15 abril 2025	CERRADO
SEIMC https://www.seimc2024.org	Málaga	22-24 mayo 2025	Envío de comunicaciones no disponible
ESPID https://espidmeeting.org	Bucarest (Rumanía)	26-30 mayo 2025	Envío de comunicaciones no disponible
ID WEEK https://idweek.org/	Atlanta (EEUU)	19-22 octubre 2025	Envío de comunicaciones no disponible

CURSOS Y JORNADAS

CURSOS	ORGANIZADOR	FECHA/LUGAR
Actualización en PROA pediátrico Hospital Vall'Hebron	SEFH-SEIP	27/02/2025
II Jornada PROA hospitalari a Catalunya Hospital Sant Pau	Hospital Sant Pau	20/03/2025
Society of Infectious Diseases Pharmacist PK-PD Workshop https://sidp.org/page-1543694	SIPD ECCMID	2-3/06/2025
Manejo interacciones antifúngicos y tratamiento oncohematológico. Grupo AFinf	SEFH Pfizer	Webinar 26-09-2024 (disponible en diferido)

Efecto inóculo y papel de los inhibidores de beta-lactamasas. Grupo AFinf	SEFH Pfizer	Webinar 28-11-2024 (disponible en diferido)
Actualización sobre resistencias a antimicrobianos https://www.resistenciasantimicrobianos.com	SEIMC SAMICEI SMMC	On-line Hasta el 31/01/2025
VI Curso de Actualización en las Infecciones Relacionadas con las asistencia sanitaria GEIRAS https://profesionales.msd.es/courses/ecme-98018585/	SEIMC MSD	On-line Hasta 17/11/2025
18th International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Symposium 2026	ISCVID	Rennes (France) 29/06 – 01/07 de 2026

Autores

Margarita Beltrán García
Marina Calvo Salvador
Sara García Agudo
María Dolores García Cerezuela
José María Gutiérrez Urbón
Marta Mejías Trueba
Álvaro Eloy Monje López
Iván Oterino Moreira

Editado por: Grupo de Trabajo Atención farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. C/Serrano 40, 2º dcha. 28001 - Madrid

Tel: +34 91 571 44 87, **fax:** +34 91 571 45 86, **email:** sefh@sefh.es

Web: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/afinf/>

ISSN: 2445-2882