



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO:

Mejoras farmacotécnicas en formulaciones de
antifúngicos

Autor: Raquel Fernández García

D.N.I.: 04583996-F

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Febrero 2016

RESUMEN

Las incidencias de las infecciones fúngicas sistémicas se ha incrementado notablemente en los últimos años, convirtiéndose en un gravísimo problema de salud pública e incrementando la importancia de una terapia eficaz frente a éstos.

Antiguamente, estas infecciones tenían un tratamiento muy limitado, siendo la anfotericina B en su forma convencional el fármaco más destacado en la terapéutica antimicrobiana de estas patologías. No obstante, dada la problemática que podía suponer el uso de anfotericina B, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevos medicamentos y procesos tecnológicos que suponen una alternativa clara al tratamiento antifúngico tradicional. Estas nuevas preparaciones han supuesto una revolución en la farmacología antimicótica, tanto por su multitud de ventajas respecto a la anfotericina B convencional como por los recursos farmacotécnicos utilizados en su formulación.

En este trabajo se van a analizar las múltiples opciones de tratamiento que presentan las infecciones sistémicas producidas por hongos, así como las mejoras farmacotécnicas que la industria farmacéutica ha empleado para la elaboración de las nuevas formulaciones.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las infecciones fúngicas sistémicas son infecciones producidas por hongos, habitualmente pertenecientes a los siguientes géneros: *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Mucor* y *Paracoccidioides*. Suelen colonizar el organismo humano entrando por vía respiratoria, asentándose en el parénquima pulmonar, o bien a través de la piel o mucosas, y, posteriormente, diseminándose al torrente circulatorio, colonizando distintos tejidos⁽¹⁾. Estas infecciones adquieren cada vez más importancia en la clínica diaria por el aumento en su frecuencia y por la morbilidad y mortalidad que suponen, especialmente en enfermos hospitalizados⁽²⁾. Esto último suele deberse a^(1,2):

- El uso creciente de inmunosupresores en el tratamiento del cáncer y en la prevención del rechazo en trasplantes de órganos.
- La existencia de patologías depresoras del sistema inmunitario, como el VIH.
- La utilización, a veces injustificada, de antibióticos de amplio espectro durante largos períodos de tiempo.
- La mayor utilización de catéteres intravasculares.

Los fármacos antifúngicos son aquellos utilizados en el tratamiento de las micosis⁽³⁾. Estos fármacos actúan sobre diversas dianas fúngicas:

- Pared celular: equinocandinas.
- Membrana plasmática: polienos.
- Síntesis de ergosterol: azoles, terbinafina, tolnaftato.
- Ácidos nucleicos: 5-fluorocitosina.
- Formación de microtúbulos: griseofulvina.

En función de su estructura química, clasificamos los antifúngicos de esta manera⁽³⁾:

- Antifúngicos naturales de estructura poliénica: anfotericina B, nistatina y natamicina. Se ligan a las membranas celulares y las rompen.
- Antifúngicos naturales de estructura no poliénica: griseofulvina. Bloquean los microtúbulos intracelulares.
- Equinocandinas: son de origen semisintético. Algunos ejemplos son: caspofungina, anidulafungina y micafungina. Inhiben 1,3- β -glucanos de la pared celular.
- Azoles: son de origen sintético. Bloquean la formación de ergosterol en la membrana celular por inhibición de la 14- α -desmetilasa dependiente el citocromo P450.
 - Azoles sistémicos: miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol y ravuconazol.
 - Otros, de uso exclusivamente tópico.
- Alilaminas: terbinafina y naltifina. Bloquean la formación de ergosterol en la membrana celular por inhibición del escualeno.
- Pirimidinas fluoradas: 5-fluorocitosina. Ingresan activamente vía permeasas y bloquean la síntesis de DNA o RNA.
- Otros: yoduro potásico, ciclopirox, tolnaftato.

Existen algunos antimicóticos empleados como primera línea de tratamiento ante infecciones producidas por hongos. De ellos, el que se utiliza más a menudo es el fluconazol, que es un fármaco muy seguro y de bajo rango. Aunque existen preparaciones genéricas conteniendo este principio activo existen distintas especialidades farmacéuticas cuyo principio activo es el fluconazol como son: Acandix®, Candifix®, Citiges®, Diflucan®,

Flumican®, Lavisal® y Loitin®. Estos antifúngicos están disponibles en la oficina de farmacia y pueden ser prescritos por el médico de atención primaria.

En caso de infecciones en la piel o mucosas (infecciones locales), se suelen emplear antimicóticos de atención primaria, entre los que destacan los azoles en preparaciones semisólidas: pomadas, cremas y champús de tratamiento. Entre las más habituales destacan Fungarest® y Ketoisdin® (ketoconazol) o Mycospor® (bifonazol). Mientras que en el caso de infecciones tópicas recurrentes se suele convinar con tratamientos orales como el itraconazol que se administra en cápsulas duras.

Los medicamentos anteriormente nombrados son de espectro reducido, además de presentar problemas de resistencias, efectos adversos o interacciones medicamentosas, por lo que ante una infección fúngica más grave y en tratamientos hospitalarios se debe pasar a una segunda línea de tratamiento. El primer antimicótico y el más utilizado de este segundo grupo es la anfotericina B, con graves problemas de toxicidad. Las opciones de tratamiento antifúngico sistémico eran limitadas hasta la aparición de los derivados azólicos y equinocandinas. Este hecho ha modificado el tratamiento de las micosis, por lo que la identificación de las especies y los estudios de sensibilidad a antimicóticos permiten que las recomendaciones terapéuticas sean variables dependiendo del tipo de infección^(1,2). Dentro del reciente arsenal terapéutico que existe para tratar estas infecciones, existen algunos muy eficaces, pero que, a su vez, tienen multitud de inconvenientes, ya sean desde el punto de vista farmacotécnico o farmacológico. Cabe destacar que la mayoría de antifúngicos usados para tratar las infecciones sistémicas son de uso hospitalario, por lo que son prescritos por médicos especialistas, y algunos de ellos son de uso restringido en los hospitales para evitar, en la medida de lo posible, la aparición de resistencias.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es conocer cómo afectan los recursos tecnológicos utilizados en este grupo terapéutico de nuevos antifúngicos, modificando las características desde el punto de vista tecnológico, biofarmacéutico y farmacológico de dichos fármacos, y aumentando o disminuyendo la aparición de reacciones adversas.

METODOLOGÍA

En este trabajo se han revisado distintas fuentes: artículos científicos, libros de diversas materias científicas y motores de búsqueda bibliográfica.

Especialmente destacamos la búsqueda en las bases de datos científicas: PubMed® y Google Académico®, buscando resultados para “amphotericin b”, “itraconazole”, “posaconazole”, “voriconazole”, “anidulafungin”, “antifungal”, “nephrotoxicity” o “sbecd”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Anfotericina B

La anfotericina B es un macrólido producido por *Streptomyces nodosus*^(1,3). Puede comportarse como fungostático o fungicida, dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración que el fármaco alcance en el lugar de la infección⁽¹⁾.

Esta molécula se une a los esteroides de la membrana de las células eucariotas, pero no de las células procariotas; sin embargo, tiene una gran afinidad por el ergosterol de los hongos, por lo que se une selectivamente a las células fúngicas, y no a las células de los mamíferos. Esta unión produce una alteración de la estructura de membrana, despolarizándola y modificando la permeabilidad de iones Na⁺, K⁺ y H⁺, además de la pérdida de glúcidos y proteínas, con acción letal sobre la célula. No obstante, la anfotericina B también puede producir daños en células humanas, al compartir mecanismos comunes con las células fúngicas; por ejemplo, es sabido que dicho fármaco es nefrotóxico⁽¹⁾.

La anfotericina B produce una acción estimulante de células del sistema inmune. Esto se produce si hay aumento de H₂O₂, formando radicales libres o aumento de la permeabilidad de la membrana, contribuyendo a sus propiedades antifúngicas⁽¹⁾.

Es el fármaco de elección en la mayoría de las infecciones sistémicas por hongos y tiene el mayor espectro de acción antifúngica conocido^(1,4,5).

Tiene baja biodisponibilidad por vía oral, por lo que todas sus presentaciones deben ser administradas por vía intravenosa^(1,4,6,7,8,9) por vía central, salvo en casos de meningitis, que se administra vía raquídea⁽¹⁾.

Existen numerosos recursos para la elaboración de formulaciones de anfotericina B, con distintas propiedades. Destacan: formulaciones con deoxicolato, complejos lipídicos, dispersiones coloidales o formas micelares y liposomas. A continuación, se describen los recursos tecnológicos anteriormente citados.

Anfotericina B convencional o deoxicolato (Fungizona®)

Fue la primera formulación de anfotericina B que apareció en el mercado. En esta formulación la anfotericina presenta una forma dimérica debida a la presencia del

desoxicolato sódico como excipiente y a un cambio de pH durante el proceso de elaboración. Se comercializó como polvo liofilizado y apirógeno de color amarillo, para solución para perfusión, con una dosis de 50mg de anfotericina B⁽⁴⁾. Solía utilizarse en: infecciones de riesgo vital por *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptoplasma*, *Histoplasma*, *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Canidiobolus*, *Basiodiobolus* y *Sporothrix*; leishmaniosis mucocutánea americana (tratamiento de segunda línea); inmunocomprometidos en los que ha fallado la terapia antimicrobiana habitual⁽⁴⁾.

Se trata de la forma deoxicolato de la anfotericina B. Se emplea desoxicolato sódico como excipiente tensioactivo, además, también incluye en su formulación fosfato disódico y fosfato sódico monobásico que controlan el cambio de pH⁽⁴⁾.

La Fungizona® produce efectos adversos elevados. Desde que este antimicótico comenzó a utilizarse en terapéutica se sabe que se trata de una molécula altamente nociva para el riñón, ya que disminuye el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, afectando a la reabsorción de electrolitos en los túbulos proximal y distal. La nefrotoxicidad aparece en casi todos los pacientes tratados con anfotericina B convencional debido al uso de desoxicolato de sodio y fosfato sódico, aunque es una lesión reversible que suele desaparecer tras suprimir el tratamiento con Fungizona®⁽¹⁾. También puede producir azotemia (niveles de compuestos nitrogenados en sangre anormalmente elevados), elevación de la creatinina sérica, hipocalcemia, hipostenuria (eliminación de orina poco concentrada), acidosis tubular renal y nefrocalcinosis. Además, puede asociarse a lesión renal, espasmo arteriolar, deplección de calcio en períodos de isquemia y toxicidad celular directa. Sin embargo, la suplementación de sodio puede reducir la incidencia de nefrotoxicidad, aunque puede producir una mayor pérdida de potasio, y una terapia concomitante con diuréticos predispone a la insuficiencia renal⁽³⁾. Además, es muy común la aparición de dolor en el lugar de inyección con o sin flebitis o tromboflebitis^(1,4), que se puede prevenir asociando 100U de heparina a la infusión intravenosa⁽¹⁾. También se han asociado casos de fiebre y escalofríos a la administración parenteral del medicamento⁽⁵⁾.

Por este motivo, se han llevado a cabo numerosos intentos de obtener derivados de anfotericina B que conservasen su actividad, pero sin los inconvenientes de Fungizona®, sobre todo a nivel renal. Para ello se han utilizado formulaciones lipídicas de anfotericina B, que pueden ser complejos lipídicos, micelas o liposomas^(1,3,6). En la actualidad, las formulaciones lipídicas de la anfotericina B son las únicas utilizadas en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas, ya que la autorización de comercialización de la Fungizona®

fue revocada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en mayo de 2012.

Complejos lipídicos (Abelcet®)

Constituye una formulación de complejo lipídico compuesto por L- α -dimiristofosfatidilcolina, L- α -dimiristofosfatidilglicerol y anfotericina B, en concentraciones casi equimoleculares de lípidos y principio activo⁽³⁾. El fármaco se encuentra en una suspensión de partículas de 1,6 a 11 μm de diámetro⁽¹⁾.

Abelcet® es un medicamento que se presenta como suspensión con una concentración de 5mg/mL para perfusión intravenosa. Se trata de una formulación de color amarillo. Esta presentación consiste en un complejo de anfotericina B con dos fosfolípidos, formando un complejo⁽⁷⁾.

Los complejos lipídicos de anfotericina B se emplean en el tratamiento de candidiasis invasivas graves, en micosis sistémicas graves (en pacientes con insuficiencia renal, contraindicaciones de la anfotericina B convencional o pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad por anfotericina B), en leishmaniosis visceral y profilaxis de leishmaniosis visceral en pacientes infectados por VIH con recuento de CD4+ inferior a 200 células/ μL ⁽⁷⁾.

Al igual que Fungizona®, la perfusión del medicamento puede producir reacciones adversas, por lo que se suelen utilizar antihistamínicos, corticoides y paracetamol como premedicación antes de ser administrado; además, su administración requiere de hospitalización y supervisión médica^(6,7). Puede producir un deterioro de la función renal, con aumento de creatinina, azotemia e hipocalcemia⁽⁷⁾.

Los estudios realizados sobre el uso de Abelcet® indican que esta forma de administración presenta una mejor tolerancia por parte del paciente cuando se compara con la Fungizona®.

La nefrotoxicidad se ve bastante reducida ccomparada con la anfotericina B convencional (Fungizona®), aunque sigue siendo un efecto adverso frecuente. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con fallo renal, la función renal debe monitorizarse antes de comenzar el tratamiento, y regularmente durante el mismo, así como en pacientes con uso habitual de otros tratamientos nefrotóxicos. En pacientes sometidos a diálisis renal, se deben monitorizar regularmente los niveles séricos de potasio y magnesio⁽⁷⁾.

El uso de Abelcet® permite alcanzar concentraciones de aproximadamente un 20% de las obtenidas tras la administración de Fungizona®. Sin embargo, se pueden administrar dosis mucho más altas de anfotericina B, ya que esta presentación es mucho mejor tolerada⁽⁷⁾.

Dispersión coloidal o forma micelar (Amphocil®)

Se trata de una formulación de anfotericina B formando un complejo con sulfato sódico de colesterilo en una proporción molar (1:1), formando partículas con un diámetro de 122nm y un espesor de 4nm⁽¹⁾. Esta formulación se presenta en forma liofilizada para su reconstitución en perfusión intravenosa que contiene 50mg (50.000UI) o 100mg (100.000UI) de principio activo por vial. Además, se incluyen trometamina, edetato disódico, ácido clorhídrico y lactosa monohidrato como excipientes⁽⁸⁾. Presenta un color amarillo en solución, muy parecido al de Fungizona®.

Se utiliza en el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes con insuficiencia renal u otras condiciones que impiden el uso de anfotericina B en dosis efectivas y en pacientes en los que ha fallado un anterior tratamiento antifúngico⁽⁸⁾.

Al igual que Fungizona® y Abelcet®, puede producir reacciones agudas anafilactoides asociadas a la perfusión que deben ser tratadas con antihistamínicos y corticosteroides adrenales^(6,8).

Respecto a la nefrotoxicidad conocida de la anfotericina B, diversos ensayos clínicos han indicado que Amphocil® es menos tóxico que Fungizona®. Los niveles séricos de creatinina tienden a mantenerse estables a lo largo del tratamiento, incluso en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal durante el tratamiento con Fungizona® se estabilizaron o mejoraron al sustituirlo por Amphocil®, existiendo muy pocos casos de insuficiencia renal atribuible a la forma micelar. Sin embargo, sí se debe controlar con especial precaución la función renal de los pacientes que estén siendo tratados con otros fármacos nefrotóxicos⁽⁸⁾.

En este caso, la anfotericina B presenta una farmacocinética muy diferente a la que presenta en Fungizona®, alcanzándose concentraciones plasmáticas más bajas^(1,8).

Liposomas (Ambisome®)

La anfotericina B se encuentra en forma liposomal debido a la presencia de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol y diestearoilfosfatidilglicerol⁽³⁾, formando liposomas unilaminares de pequeño tamaño o SUV (*small unilamellar vesicles*)^(1,9), de 55-

75nm de diámetro⁽³⁾, con una concentración final de 50mg de principio activo en 350mg de lípidos⁽¹⁾.

Ambisome® es un medicamento que se presenta como sólido pulverulento para dispersión para perfusión, en viales. Se trata de un polvo estéril liofilizado, de color amarillo⁽¹⁰⁾.

Los liposomas de anfotericina B se utilizan en el tratamiento de micosis sistémicas graves, como tratamiento empírico de micosis en pacientes con neutropenia grave (patologías hematológicas malignas o tratamiento con citotóxicos o inmunosupresores), o en leishmaniosis visceral en inmunocompetentes e inmunocomprometidos que no hayan respondido a otros tratamientos⁽¹⁰⁾.

Ambisome® es una forma menos activa y menos tóxica que el Abelcet®, y mucho menos tóxica que la Fungizona®^(1,10); aunque es habitual que aparezcan acontecimientos relacionados con la perfusión del medicamento⁽¹⁰⁾, siendo estos mucho menos graves que los aparecidos en la perfusión de Fungizona®, Abelcet® y Amphocil®, de hecho Ambisome® es la única presentación de anfotericina B en la que no se utiliza premedicación antes de su administración⁽⁶⁾. Además, se puede llegar a reducir la incidencia de nefrotoxicidad a la mitad respecto a la presentación convencional⁽¹⁰⁾. Esto es debido a que el tamaño de los liposomas evita la filtración glomerular y la eliminación renal del medicamento, evitando la interacción del principio activo con las células tubulares y reduciendo su toxicidad renal característica⁽¹⁾. Esto permite dosis diarias más altas y dosis totales acumuladas hasta 10 veces mayores, en un menor tiempo, con una mayor difusión tisular. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, se debe evitar la utilización de este medicamento⁽¹⁰⁾.

En relación al coste, la preparación liposomal de anfotericina B es uno de los tratamientos antifúngicos más caros en la actualidad⁽⁵⁾. Además, de su elevado coste, otra de las principales limitaciones de la anfotericina B en formulaciones lipídicas es su acción más lenta respecto a la Fungizona®.

Anfotericina B convencional mezclada con Intralipid®

Se trata de la combinación del antifúngico con un producto utilizado en nutriciones parenterales, que se está utilizando en algunos hospitales europeos con el objetivo de reducir el coste de los preparados lipídicos de anfotericina B^(1,5). Existen estudios que indican que se trata de una forma de preparación poco estable, que se puede administrar como mucho 2

semanas después de su elaboración⁽⁵⁾, y con mayor riesgo de nefrotoxicidad que la Fungizona®. Además, hay que destacar que esta preparación no está estandarizada y puede carecer de los controles de calidad necesarios. Sin embargo, hay estudios que demuestran la existencia de evoluciones favorables con este tratamiento en candidemias en pacientes neutropénicos, sugiriendo una menor toxicidad⁽¹⁾. Esta discrepancia de resultados debe tenerse en cuenta como una aproximación experimental, de eficacia incierta, de la cual no se pueden obtener conclusiones claras⁽⁵⁾.

Por último, hay que tener en cuenta, respecto a las formulaciones de anfotericina B, que son muy diferentes entre sí. Esto obliga a una mayor precaución por parte de los profesionales sanitarios en su administración, ya que una confusión entre los distintos medicamentos puede conllevar consecuencias fatales. Por ejemplo, se detectaron alertas por casos mortales y sobredosis al confundir Fungizona® con Ambisome®^(11,12); sobre esto, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) enfatiza en que ambas formulaciones no son intercambiables⁽¹²⁾.

Estudios en investigación

Actualmente, existen presentaciones de anfotericina B en investigación, entre ellas: congéneres de anfotericina B (SPK-843) y anfotericina B cocleato.

- El **SPK-843** es una sustancia soluble con potente actividad *in vitro*, con menor toxicidad que la anfotericina B, conservando sus propiedades.
- La **anfotericina B cocleato o anfotericina B vía oral** consiste en una vesícula en espiral con varios compartimentos, constituyendo un sistema lipídico de transporte y liberación del principio activo:
 - Presenta mayor estabilidad que los liposomas debido a su menor susceptibilidad a la oxidación.
 - Produce una liberación sostenida del fármaco, ya que los cocleatos se desenrollan lentamente o si no, se disocian.
 - Es menos tóxica que la Fungizona®. Tampoco es inmunogénica ni produce inflamación.
 - Puede almacenarse liofilizado, por lo que se puede conservar durante largos períodos de tiempo a temperatura ambiente. Además, una vez liofilizado, mantiene su estructura original.

Esta nueva formulación está siendo desarrollada por BioDelivery Sciences® y actualmente está en ensayos en fase I.

Su principal ventaja respecto a todas las demás formulaciones de anfotericina B corresponde a su vía de administración. El uso de cocleatos permite una protección del principio activo frente al pH ácido del estómago. De esta forma, la anfotericina B puede pasar al intestino delgado y posteriormente al torrente circulatorio⁽¹³⁾.

2. Derivados azólicos

Comprende un amplio grupo de antifúngicos, entre los que se encuentra el fluconazol, ya mencionado en la introducción. A partir del fluconazol se obtienen los nuevos derivados azólicos, como itraconazol, posaconazol y voriconazol⁽¹⁾. Estos derivados tienen un amplio espectro de actividad y un reducido número de efectos adversos, por lo que su descubrimiento supuso un gran avance, ya que suponen una alternativa terapéutica a la anfotericina B convencional que se utilizaba habitualmente^(2,6).

Tienen un mecanismo de acción antimicótico múltiple, actuando sobre el citocromo P450 del hongo y uniéndose al grupo hemo de muchas enzimas oxidativas, inhibiendo las mismas, entre las que se incluye la enzima catalizadora de la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, acumulándose ergosterol 14- α -metilados dentro de la célula. Este acúmulo frena el crecimiento fúngico, ya que se altera la permeabilidad de las membranas plasmáticas, modificando el medio intracelular y evitando el desarrollo y la división de la célula. Por otro lado, los derivados azólicos pueden actuar en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos e inhiben la acción de catalasas y peroxidases, acumulando H₂O₂, tóxico para las células de los hongos⁽¹⁾.

Este grupo de fármacos también es fungicida, pero para ello requiere concentraciones muy elevadas del antimicótico, por lo que los tratamientos fungostáticos con estos derivados siempre deben ser prolongados para evitar recaídas⁽¹⁾. Los derivados azólicos mencionados tienen un espectro de acción más amplio que el fluconazol y el ketoconazol⁽¹⁴⁾.

Una característica común de estos antifúngicos es la baja solubilidad en agua que presentan, lo que ha llevado a los laboratorios farmacéuticos a utilizar recursos para mejorar la solubilidad de estos antifúngicos^(15,16,17).

Su principal ventaja es que es posible administrarlos vía oral debido a su elevada biodisponibilidad por esta vía, de hasta el 96% en el caso del voriconazol^(15,16,17), haciendo mucho más fácil su uso para el paciente, debido a que en este caso puede administrarse su

tratamiento por sí solo, sin necesidad de personal especializado y en su domicilio. Además, se pueden evitar las reacciones adversas que suelen aparecer en el lugar de inyección. Sin embargo, en muchos casos, se inicia el tratamiento con derivados azólicos intravenosos y, posteriormente, se sustituye por antimicóticos de administración oral, cuando clínicamente esté indicado⁽¹⁷⁾. No obstante, esto no es así en todos los pacientes, ya que su formulación oral puede presentar dificultades de absorción en algunos individuos, además de tener una metabolización errática por el citocromo P450 en función de la genética del paciente⁽¹⁷⁾.

Itraconazol

El itraconazol fue el primer fármaco descubierto y utilizado de los 3 azoles mencionados. Por este motivo, existen numerosas presentaciones y está disponible tanto para administración parenteral como para vía oral; además, es el único antifúngico de este grupo que ha sido comercializado como equivalente farmacéutico genérico a día de hoy.

El itraconazol está indicado en tratamientos de corta duración, como candidiasis vulvovaginal, pitiriasis versicolor, dermatofitosis, queratitis fúngica y candidiasis oral. Además, se utiliza en tratamientos de larga duración, como onicomycosis, aspergillosis sistémicas, candidiasis sistémicas, criptococosis y meningitis criptocócica (en inmunocomprometidos y pacientes con criptococosis del sistema nervioso central únicamente cuando el tratamiento de primera elección esté contraindicado o no sea eficaz), histoplasmosis, esporotricosis, paracoccidiodomicosis, blastomicosis y otras micosis sistémicas⁽¹⁵⁾.

La principal ventaja que presenta este fármaco es que, al ser uno de los primeros derivados azólicos empleados en terapéutica, es uno de los más conocidos de su grupo. Se puede presentar de diversas formas, dependiendo de la vía de administración y del laboratorio que se encargue de la elaboración del medicamento. Encontrando en el mercado: soluciones para perfusión, soluciones orales y cápsulas para administración oral⁽¹⁵⁾.

Tiene una biodisponibilidad menor que el resto de fármacos de este grupo. Por ello, las cápsulas de itraconazol deben administrarse después de las comidas y en ausencia de antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H₂, para mejorar la absorción del principio activo⁽¹⁴⁾; aunque en el caso de la solución oral, debe ser administrada en ayunas.

Recursos tecnológicos en el itraconazol:

Para mejorar la solubilidad y su absorción plasmática, se emplean ciclodextrinas en la formulación de soluciones para perfusión y en preparaciones orales, debido a la baja solubilidad del principio activo. Por ejemplo, en el caso del Canadiol® 10mg/mL, tanto oral como intravenoso, se utiliza hidroxipropil- β -ciclodextrina, que aumenta la solubilidad del itraconazol⁽¹⁵⁾.

Posteriormente apareció el uso de cápsulas orales, que se formulan como pellets donde el itraconazol se pulveriza sobre unos nucleos solidificando en forma amorfa durante su secado en lecho fluido. Esta forma amorfa mejora la solubilidad del principio activo y estabilizándose la forma farmacéutica, pero con un coste mucho menor que las ciclodextrinas. Al emplear estos pellets amorfos de itraconazol los laboratorios genéricos han hecho desaparecer los registros de itraconazol con ciclodextrinas.

Actualmente existen diversos métodos de elaboración de formas solidificadas amorfas de itraconazol:

- Fundir el principio activo cristalino, manteniéndolo en estado licuado durante un tiempo limitado y dejándolo enfriar hasta obtener un sólido amorfo.
- Se puede transformar un fármaco en pequeñas cantidades en un estado amorfo al mezclar dicho fármaco en pequeñas cantidades de agua, junto con un agente inductor del estado amorfo y un agente estabilizador. Posteriormente, se calienta a una temperatura que produce la aparición de la forma amorfa durante el secado y evaporación de los solventes.
- También se puede disolver el antifúngico en hidroxipropilmetilcelulosa en una solución de alcohol y cloruro de metileno. Después, la solución se pulveriza sobre esferas de azúcar en un lecho fluidificado. Luego se aplica una capa impermeable a las esferas recubiertas para rellenar las cápsulas.
- En otro procedimiento se combina un principio activo con polivinilpirrolidona cuando están fundidos y posteriormente se dejan enfriar, aumentando la velocidad de disolución del antifúngico.
- Por último, se aumenta la estabilidad del itraconazol mediante extrusión por fusión de una mezcla del principio activo con un polímero soluble en agua⁽¹⁸⁾.

A pesar de la comodidad que supone para el paciente, tanto por su administración como por su forma de adquisición, y a pesar de su bajo coste, existen trabajos que indican que las

soluciones orales con ciclodextrinas presentan una mejor biodisponibilidad que las cápsulas de itraconazol en forma amorfa⁽¹⁴⁾.

Posaconazol (Noxafil®)

El posaconazol es un derivado azólico de segunda generación, que se comercializa con el nombre Noxafil® y es desarrollado por Merck Sharp and Dohme®. Actualmente hay tres presentaciones disponibles: comprimidos gastroresistentes de administración oral, concentrado para solución por perfusión y suspensión oral⁽¹⁶⁾. De las formas orales, la suspensión suele emplearse en el tratamiento antifúngico en pacientes con problemas de deglución.

Está indicado en aspergillosis invasora en resistencias e intolerancias a anfotericina B e itraconazol; fusariosis en resistencia e intolerancia a anfotericina B; cromoblastomicosis y micetoma en resistencia e intolerancia a itraconazol; coccidioidomicosis en resistencias e intolerancias a anfotericina B, itraconazol y fluconazol; candidiasis orofaríngea en pacientes con enfermedad grave o inmunosupresión⁽¹⁷⁾.

Según los estudios realizados *in vitro*, se cree que posaconazol tiene un comportamiento farmacocinético y una actividad muy similares al itraconazol⁽¹⁹⁾, pero con mejor espectro de acción antifúngica⁽²⁰⁾, aunque su biodisponibilidad depende de si se administra con o sin alimentos (tomar comprimidos o suspensiones de Noxafil® con alimentos incrementa la absorción del principio activo).

En este caso, hay que destacar el uso de sulfobutil éter- β -ciclodextrina sódica (SBECD) para aumentar la solubilidad del principio activo en agua en la solución para perfusión, en lugar de la hidroxipropil- β -ciclodextrina empleada en la formulación de itraconazol estéril. El SBECD es una ciclodextrina de estructura polimérica con diferentes grados de sustitución⁽²¹⁾.

Recursos tecnológicos en el posaconazol: Para la elaboración de Noxafil® solución para perfusión se lleva a cabo el siguiente método: en constante agitación, se añade SBECD hasta el 80% del volumen final de agua para inyectables, y se continúa agitando hasta que el SBECD se disuelve. Luego, se añade el principio activo y se disuelve por agitación. Posteriormente, se enrasa hasta el volumen final con agua para inyectables. La solución obtenida se debe filtrar a través de un filtro estéril de nylon de 0,2mm en un medio estéril. Por último, se rellenan los viales con el volumen deseado, debiendo estar dichos viales secos, congelados y estériles, y se liofiliza⁽²¹⁾.

Voriconazol (Vfend®)

El último derivado azólico tratado en este trabajo es el voriconazol, que también es de segunda generación, se comercializa con el nombre Vfend® y es desarrollado por Pfizer®. Tiene varias presentaciones: comprimidos de administración oral recubiertos con película (de 50 y 200mg), polvo para solución por perfusión (200mg en cada vial, con o sin disolvente) o polvo para suspensión oral (40mg/mL)⁽¹⁷⁾.

Se utiliza en: tratamiento de aspergillosis invasiva, tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos, tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* resistentes a fluconazol, tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp., profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas de alto riesgo, sobre todo si estas infecciones suponen una amenaza para la supervivencia del paciente. No se recomienda como tratamiento de primera línea en infecciones profundas por *Candida*, ya que no se aprecian ventajas significativas sobre el uso de fluconazol, para, de este modo, evitar el desarrollo de resistencia cruzada, en especial por *C. glabrata*. Sin embargo, sí es el tratamiento de elección en el caso de aspergillosis, ya que diversos estudios han determinado que la eficacia del voriconazol en esta infección es superior a la de la Fungizona®^(6,17). Es decir, tiene un espectro de acción más amplio que el resto de antimicóticos y sólo es superado por la anfotericina B⁽¹⁴⁾.

Recursos tecnológicos en el voriconazol: Al igual que todos los antifúngicos de su grupo, el voriconazol es una molécula muy poco soluble en agua^(15,16,17), por ello, en la formulación de polvo liofilizado, se añade SBECD como vehículo⁽¹⁷⁾.

Sobre el uso de SBECD existen estudios de toxicidad que determinan que la hemodiálisis favorece la eliminación de dicho excipiente, produciendo un aumento del aclaramiento renal de hasta el 86%, por lo que no existe riesgo aparente sobre su uso en preparados para perfusión intravenosa de posaconazol y voriconazol. Además, se trata de una ciclodextrina con muy baja reabsorción tubular y limita sus concentraciones en el interior de las células del riñón, reduciendo el riesgo de nefrotoxicidad. A pesar de esto, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda retirar la terapia intravenosa con voriconazol en pacientes con insuficiencia renal para evitar acúmulos de SBECD⁽²²⁾.

El voriconazol tiene una biodisponibilidad del 96% por vía oral y no se ve afectada por cambios del pH gástrico, siendo el azol con mayor biodisponibilidad por esta vía⁽¹⁷⁾.

Al igual que sucede con el itraconazol, la industria farmacéutica ha comenzado a desarrollar voriconazol en formas solidificadas amorfas. Sin embargo, en este caso no están

comercializadas, ya que la patente de Vfend® aún pertenece al laboratorio que lo desarrolla, aunque el bajo coste que supone la elaboración de las formas amorfas frente al empleo de ciclodextrinas y lo sucedido con el itraconazol hacen pensar que tanto Noxafil® como Vfend® seguirán empleando ciclodextrinas, debido a su elevado coste, mientras los laboratorios que los desarrollan tengan la patente; no obstante, cuando ésta acabe y puedan salir al mercado genéricos de posaconazol y voriconazol, los laboratorios de genéricos utilizarán formas solidificadas amorfas para reducir el coste en su fabricación.

Por último, se han llevado a cabo estudios comparativos de nuevos antifúngicos como el isavuconazol. El isavuconazol es un derivado azólico de más reciente aparición que el itraconazol, posaconazol y voriconazol. Cuando se compara su eficacia respecto a voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis y otras micosis se observa que este último se tolera bien y presenta menores efectos adversos⁽²²⁾. Sin embargo, en la actualidad no existe ninguna presentación de isovuconazol autorizada por la AEMPS.

3. Anidulafungina

Es un fungicida muy reciente que pertenece a la familia de las equinocandinas semisintéticas, es decir, un lipopéptido obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*^(3,20). Al igual que los otros miembros de su familia, inhibe de manera no competitiva e irreversible la síntesis del homopolímero de glucosa 1,3-β-D-glucano en la pared celular fúngica, al ser inhibidor selectivo de la 1,3-β-D-glucanosintetasa, lo que produce una rotura de la pared celular, inestabilidad osmótica y su posterior muerte celular. Al actuar directamente en la pared celular del hongo, tiene escasa toxicidad en la célula humana y no presenta resistencias cruzadas con otros antifúngicos^(1,3,23), además de presentar menor toxicidad y menos interacciones que otros antimicóticos.

Se comercializa con el nombre Ecalta® en forma de polvo para concentrado en solución para perfusión (100mg de anidulafungina). Es un sólido liofilizado de color blanco y la solución reconstituida tiene un pH entre 3,5 y 5,5. Se utiliza en el tratamiento de candidiasis invasivas en pacientes adultos neutropénicos o no neutropénicos⁽²⁴⁾. Al igual que otras equinocandinas, tiene una biodisponibilidad oral muy baja (5-10%), y más si se administra con alimentos; por ello, la formulación está preparada para la administración por vía intravenosa en perfusión^(22,23).

En la formulación de anidulafungina se utilizan: fructosa (como dispersante), manitol (como diluyente), polisorbato 80 (como tensioactivo), ácido tartárico (como conservante) e

hidróxido de sodio y ácido clorhídrico (para ajustar el pH)⁽²³⁾. Se dispersa bien en agua, por lo que se utiliza agua para inyectables para la reconstitución del principio activo.

Según los estudios realizados sobre el uso de Ecalta®, debe ser administrado en forma de una dosis única de 200mg el primer día y posteriormente reducirlo hasta 100mg/día, alcanzándose la concentración del estado estacionario aproximadamente 24h después de la primera dosis. Nunca debe ser administrado en forma de bolus, y la velocidad de perfusión debe ser inferior a 1,1mg/min (3mL/min), de manera intermitente. La duración del tratamiento debe prolongarse hasta 14 días después del último cultivo positivo^(23,24).

La concentración máxima en plasma se alcanza una hora y media después de la administración de la dosis inicial de 200mg y la primera dosis de 100mg⁽²³⁾.

La anidulafungina es metabolizada en más del 90% en el plasma. Sufre una lenta degradación química a temperatura y pH fisiológico por peptidasas no específicas, obteniéndose así un péptido de anillo abierto carente de actividad y de toxicidad, que es degradado terciariamente por proteasas plasmáticas; además, al no ser sustrato del citocromo P450 se ve notablemente reducido su perfil de efectos adversos y puede ser administrado de manera concomitante con otros antifúngicos^(23,24).

Debido al tipo de metabolismo de la anidulafungina y al modo de eliminación (principalmente fecal) no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, ni tampoco en los que tengan cualquier grado de insuficiencia renal, incluidos los sometidos a diálisis. Tampoco se requiere ajuste de dosis en enfermos adultos en función del sexo, peso o raza ni en la población geriátrica⁽²³⁾. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años ni embarazadas⁽²³⁾.

En comparación con otras equinocandinas, la anidulafungina requiere de dosis mayores (100mg/día), alcanza concentraciones mínimas inferiores (8,2mg/L), tiene un área bajo la curva intermedio (110mg/h/L), es el que mayor semivida presenta (26,5h), presenta también un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas ($\approx 99\%$) y se elimina mayoritariamente en heces (30%)⁽²³⁾. Debido a la semivida que presenta el principio activo, Ecalta® es útil en terapias ambulatorias tras la hospitalización del paciente. De este modo, el paciente acude cada día al hospital de día a recibir su tratamiento y puede volver a su domicilio, sin necesidad de hospitalización.

Las equinocandinas en general, y la anidulafungina en particular, son muy bien toleradas habitualmente. Se han descrito ligeras reacciones de intolerancia durante su

administración⁽²⁴⁾. Se han comercializado recientemente, por lo que su uso en clínica todavía es muy limitado. No obstante, se han hecho estudios comparando los diferentes tipos de equinocandinas y fluconazol en el tratamiento de infecciones por *Candida*, determinando que la anidulafungina es el fármaco con mayor eficacia y mayor éxito terapéutico, además, de tener un coste más bajo que micafungina y caspofungina⁽²⁵⁾. Respecto a la anfotericina B, tiene un patrón fungicida muy similar⁽²⁰⁾.

Ecalta®, de esta forma, supone una alternativa terapéutica muy útil en pacientes con candidiasis invasivas, ya que se han descrito pocas reacciones adversas respecto a otros antimicóticos. Sin embargo, nunca debe utilizarse como primera línea de tratamiento para prevenir la aparición de resistencias a este antifúngico^(23,24).

CONCLUSIONES

El tratamiento de las micosis es complejo debido a las numerosas interacciones que presentan los antifúngicos, su toxicidad y la aparición de resistencias, sobre todo en los tratamientos con Fungizona®. Los nuevos avances farmacotécnicos han permitido el desarrollo de complejos lipídicos, sistemas micelares, liposomas, complejos micelares con ciclodextrinas y cambios en la cristalinidad, por lo que se han obtenido nuevos antifúngicos con un espectro de acción más amplio y que se pueden administrar por vía oral, algo impensable en Fungizona®. Además, estos nuevos avances permiten que el tratamiento antifúngico sea menos tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez. Farmacología humana. Barcelona: Masson, S.A.; 1998.
2. Bidart H. Rol de voriconazol y caspofungina en terapia antifúngica. Rev Chil Infect 2004; 21 (Supl 1): S13-S19.
3. Velázquez. Farmacología básica y clínica. Madrid: Ed. Panamericana; 2008.
4. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [2001; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica: Fungizona® 50mg, polvo para solución para perfusión [9 páginas]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/46773/FT_46773.pdf
5. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. Rev Chil Infect 2004; 21 (4): 317-326.

6. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifúngicos para uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(6):353–362.
7. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [2012; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica: Abelcet® 5mg/mL concentrado para solución para perfusión [10 páginas]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60945/FT_60945.pdf
8. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 25 ene 2016]. Amphocil® 50 [6 páginas]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62516/FT_62516.pdf
9. Azanza JR, Sádaba B, Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(6): 275-281.
10. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [2013; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica: Ambisome® 50mg polvo para dispersión para perfusión [12 páginas]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.pdf
11. Kloth. Guide to the prevention of chemotherapy medication errors. Nueva York: McMahon Publishing; 2010.
12. FEFARA: Federación Farmacéutica [Internet]. Santa Fe: FEFARA [2010; citado en 25 ene 2016]. Boletín drogas y medicamentos [16 páginas]. Disponible en: http://www.colfarsfe.org.ar/uploads/allimg/390e-boletin_N8_Agosto2010.pdf
13. Oficina Española de Patentes y Marcas [Internet]. Madrid: Oficina Española de Patentes y Marcas [1997; citado en 25 ene 2016]. Vehículos de coqueato para administración de moléculas biológicamente relevantes [23 páginas]. Disponible en: http://www.espatentes.com/pdf/2220973_t3.pdf
14. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (1): 26-38.
15. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [2012; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica: Canadiol® 100mg cápsulas [21 páginas]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59371/FT_59371.pdf
16. EMA: European Medicines Agency [Internet]. Londres: EMA [2005; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica o resumen de las características de Noxafil® [105 páginas]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf

17. EMA: European Medicines Agency [Internet]. Londres: EMA [2012; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica o resumen de las características de Vfend® [170 páginas]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf
18. Oficina Española de Patentes y Marcas [Internet]. Madrid: Oficina Española de Patentes y Marcas [2001; citado en 25 ene 2016]. Partícula granulada para mejorar la solubilidad acuosa de fármacos, y su procedimiento de preparación [11 páginas]. Disponible en: http://www.espatentes.com/pdf/2251985_t3.pdf
19. Blanco MT, Cañadas J, García-Martos P, Marín P, García-Tapia A, Rodríguez MJ. Actividad in vitro de posaconazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol frente a *Candida glabrata*. Rev Esp Quimioter 2009; 22(3): 139-143.
20. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 2-5.
21. Google Patentes [Internet]. Mountain View: Google Patentes [2003; citado en 25 ene 2016]. Pharmaceuticals formulations containing voriconazole [3 páginas]. Disponible en: <http://www.google.es/patents/US6632803>
22. Kiser TH, Fish DN, Teitelbaum I. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Critical Care (2015) 19:32 DOI 10.1186/s13054-015-0753-8.
23. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA *et al.* Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease cause by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Elsevier (2015) DOI 10.1186/s0140-6736(15)01159-9.
24. Gobernado M, Cantón E. Anidulafungina. Rev Esp Quimioter 2008;21(2):99-114.
25. EMA: European Medicines Agency [Internet]. Londres [2012; citado en 25 ene 2016]. Ficha técnica o resumen de las características de Ecalta® 100mg polvo para concentrado para solución para perfusión [31 páginas]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf
26. Grau S, Pozo JC, Rubio-Terrés C. Cost-effectiveness of three equinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients. Clinicoecon Outcomes Res. 2015 Oct 13;7:527-35. doi: 10.2147/CEOR.S91587.