

■ CASO CLÍNICO

Tratamiento antifúngico con posaconazol y anfotericina B en paciente con mucormicosis rinosinusal

Antifungal treatment with posaconazole and liposomal amphotericin B in patient with mucormycosis rhinosinusal.

Martínez-Lazcano MT*, Herraiz-Robles P**, Bonete-Sánchez M**, Pons-Martínez L**,

Ruiz-Darboñéns SI**.

Farmacéutica Especialista Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia*.

Residente de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia**.

Hospital Universitario Sant Joan D'Alacant.

ABREVIATURAS:

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; **IRC:** insuficiencia renal crónica; **iv:** vía intravenosa; **vo:** vía oral; **MDRD:** índice de filtrado glomerular; **CYP3A4:** citocromo-P3A4.

Resumen

Introducción: La mucormicosis es una infección fúngica con elevada morbilidad y mortalidad. Se requiere tanto tratamiento quirúrgico como antifúngico, siendo el antimicótico de elección anfotericina B. Posaconazol es un antimicótico derivado de triazol que presenta actividad in vitro e in vivo frente a zygomycetes y que se ha usado en pacientes refractarios o intolerantes a anfotericina B.

Descripción del caso: Varón de 70 años con recidiva de mucormicosis rinosinusal ocular izquierda. Había recibido anfotericina B liposomal asociada a posaconazol 8 semanas; tras este primer ingreso fue dado de alta con dosis infraterapéuticas de posaconazol. Volvió a ingresar por recidiva de la enfermedad, se practicó cirugía y recibió anfotericina B liposomal asociada a posaconazol 5 semanas. Siete meses después del alta, el paciente estaba clínicamente estable y continuaba tratamiento con posaconazol.

Discusión/Conclusiones: Anfotericina B es el tratamiento de elección en la mucormicosis. Posaconazol es una alternativa aceptable en pacientes refractarios o intolerantes, presentando un perfil de seguridad favorable.

Palabras Clave: mucormicosis, anfotericina B liposomal, posaconazol, terapia rescate.

Fecha de recepción: 29/11/14 Fecha de aceptación 28/01/15

Correspondencia: Martínez-Lazcano MT*

Correo electrónico: lateredesantapola@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis es una infección fúngica asociada a una elevada morbilidad y mortalidad⁽¹⁾. El abordaje terapéutico requiere tanto tratamiento quirúrgico como antifúngico, siendo el antimicótico de elección anfotericina B a dosis altas⁽¹⁾. Sin embargo, hay pacientes refractarios, por lo que se hace necesario disponer de antifúngicos de rescate. Posaconazol es un antimicótico derivado de triazol que presenta actividad in vitro e in vivo frente a zygomycetes y que se ha usado como tratamiento de segunda línea en pacientes refractarios o intolerantes a anfotericina B⁽²⁾. Se presenta el caso de una paciente con rediviva de mucormicosis rinosinusal que recibió tratamiento con anfotericina B y posaconazol.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 70 años diagnosticado de mucormicosis rinosinusal ocular izquierda (PCR tejido rinosinusal identificó *Rhizopus Horizae*). Como antecedentes de interés destacaba Diabetes Mellitus tipo II con mal control. En su hospital de referencia se practicó etmoidectomía endonasal iniciándose anfotericina B liposomal 300 mg/24 horas vía intravenosa (iv), (5 mg/kg/día); después de 1 mes de tratamiento y ante evolución tórpida se añadió posaconazol 400 mg/12 horas vía oral (vo). Transcurridas 6 semanas fue dado de alta con posaconazol 200 mg/12 horas vo. En revisión ambulatoria, 5 semanas después, ante sospecha de recidiva reingresó y reinició anfotericina B liposomal 300 mg/24 horas iv y posaconazol 400 mg/12 horas vo. Tras 2 semanas recibió el alta nuevamente con posaconazol según pauta previa.

El paciente ingresó en nuestro centro 3 semanas después para valorar cirugía; destacaba insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a anfotericina B liposomal con un índice de filtrado glomerular (MDRD) de 38 ml/min. Transcurridos 4 días se reinició posaconazol 400 mg/12 horas vo y se añadió anfotericina B liposomal 300 mg/24 horas iv al 9º día. Ante empeoramiento de la situación clínica, el 12º día de ingreso se practicó exenteración de la órbita izquierda. Se precisó ajuste de anfotericina B liposomal 200 mg/24 horas iv (3 mg/kg/día) por empeoramiento función renal (MDRD: 30 ml/min) el 19º día de ingreso. Durante todo el ingreso desde el servicio de farmacia se monitorizó la función renal del paciente, comunicando al médico responsable los ajustes de dosis necesarios de anfotericina B liposomal según MDRD. Tras 5 semanas se decidió alta con seguimiento ambulatorio; el tratamiento antifúngico fue posaconazol 400 mg/12 horas vo y anfotericina B liposomal 300 mg/48 horas iv. Posaconazol es un medicamento de uso hospitalario, que se dispensa desde la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos. En el momento del alta se realizó una entrevista al paciente para reforzar los siguientes aspectos del tratamiento:

- para garantizar la correcta absorción debe tomarse durante o inmediatamente después de una comida abundante.
- asegurar que el paciente conocía la pauta posológica correcta (400 mg/12 horas vo), ya que durante el primer ingreso fue dado de alta con una dosis infraterapéutica.
- se explicaron las reacciones adversas más frecuentes y su manejo.

Martínez-Lazcano MT*, Herraiz-Robles P**, Bonete-Sánchez M**, Pons-Martínez L**, Ruiz-Darboñéns SI**

- se revisó todo el perfil farmacoterapéutico para identificar interacciones clínicamente significativas; no se detectaron.

Siete meses después del alta, se encontraba clínicamente estable, presentaba IRC (MDRD: 48 ml/min) y seguía tratamiento con posaconazol. En cada una de las siguientes dispensaciones se entrevistó al paciente para garantizar la adherencia al tratamiento, correcta administración y ausencia de interacciones con el resto de la medicación. Así mismo se monitorizó la función hepática (transaminasas y bilirrubina total) para detectar hepatotoxicidad asociada a posaconazol; todos los parámetros analíticos fueron normales. En la tabla 1 se resumen las intervenciones realizadas.

PRM	Plan
Nefrotoxicidad anfotericina B liposomal	Monitorización función renal Ajuste pauta posológica
Infradosificación posaconazol	Pauta posológica correcta: 400 mg/12 horas vo
Administración posaconazol	Administrar posaconazol siempre con comidas
Reacciones adversas posaconazol	Explicar reacciones adversas más frecuentes Monitorización función hepática
Interacciones posaconazol	Revisión del perfil farmacoterapéutico
Tratamiento de larga duración	Garantizar adherencia

*PRM: problema relacionado con la medicación

Tabla 1. Intervenciones farmacoterapéuticas realizadas.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección potencialmente grave, con una mortalidad global del 47%, causada por hongos del género *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia* y *Cunninghamella*⁽³⁾. La infección puede presentar localización sinusal, pulmonar, cutánea o diseminada; ésta última con mortalidad cercana al 100%⁽³⁾. Las principales vías de transmisión son inhalación de esporas y traumatismos de la piel, siendo los principales factores de riesgo: inmunosupresión (trasplante de células hematopoyéticas u órgano sólido, tratamiento prolongado con corticoides, malignidad), diabetes mal controlada con cetoacidosis, tratamiento con quelantes del hierro, prematuridad y usuarios de drogas por vía parenteral^(1,3). A diferencia de otros hongos filamentosos, también pueden infectar a pacientes inmunocompetentes⁽³⁾. En un estudio que revisó 929 casos de mucormicosis (1940-2003), el análisis multivariante mostró que los factores de riesgo independientes asociados a mortalidad son infección diseminada, insuficiencia renal y *Cunninghamella* ssp. como agente causal⁽³⁾. Nuestro paciente presentaba como factores de riesgo, diabetes

Martínez-Lazcano MT*, Herraiz-Robles P**, Bonete-Sánchez M**, Pons-Martínez L**, Ruiz-Darbornéns SI**

mal controlada e IRC secundaria a tratamiento con anfotericina B liposomal.

Se requiere un abordaje que incluya procedimiento quirúrgico agresivo, corrección de la patología previa y antifúngicos ^(1,3). El antimicótico de elección es anfotericina B a dosis de 1-1.5 mg/kg/día; las formulaciones lipídicas han mostrado ser igual de efectivas que anfotericina B desoxicolato y con mejor perfil de seguridad ^(1,3). El tratamiento suele ser prolongado, aunque no se ha establecido la duración ⁽¹⁾.

En pacientes refractarios o intolerantes son necesarios antifúngicos de rescate. Posaconazol es un antimicótico derivado de triazol con actividad in vitro/in vivo frente a zygomycetes ⁽²⁾.

La efectividad de posaconazol como tratamiento de rescate fue evaluada⁽⁴⁾ en 91 pacientes con mucormicosis probada (69) o probable (22). Posaconazol se inició tras 7 días de tratamiento con anfotericina B en pacientes con fracaso (48), intolerancia (10) o ambos (33); se obtuvo respuesta completa y parcial en 13 (14%) y 42 (46%) pacientes respectivamente. En 13 pacientes gravemente inmunodeprimidos se administró junto anfotericina B, obteniéndose respuesta parcial en 6 (46%). La duración media fue al menos 30 días en el 80% (rango, 6-1005). Greenberg et al.⁽⁵⁾ obtuvieron en 27 pacientes con mucormicosis refractaria, respuesta completa 11 (46%) y parcial 8 (33%); duración media 292 días (rango, 8-1004).

La pauta posológica recomendada es 800 mg/día en 2-3 tomas ⁽²⁾. Es un fármaco bien tolerado, siendo las reacciones adversas más frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y cefalea; sin embargo, se han comunicado casos de eventos potencialmente graves como hepatotoxicidad o prolongación del intervalo QT. Posaconazol es un potente inhibidor del citocromo-p3A4 (CYP3A4) y la administración concomitante con sustratos del CYP3A4 como ciclosporina, sirólimus, tacrólimus o fenitoína produce aumentos significativos de las concentraciones plasmáticas, requiriéndose una estrecha monitorización ⁽²⁾.

Sólo se dispone de formulación oral y debe administrarse con alimentos para asegurar biodisponibilidad adecuada ⁽²⁾, lo que limita su uso en pacientes críticos o con disfunción gastrointestinal. Se necesitan 7-10 días para alcanzar concentraciones en estado estacionario⁽²⁾, por lo que sería recomendable la administración con anfotericina B durante la primera semana de tratamiento.

Ante la evolución tórpida, el paciente recibió anfotericina B liposomal junto con posaconazol durante 14 semanas; el tratamiento antifúngico combinado está descrito en pacientes con factores pronósticos negativos cuando anfotericina B ha fracasado ^(4,5). Durante 5 semanas, el paciente recibió dosis infraterapéuticas de posaconazol, lo que podría explicar la recidiva.

CONCLUSIONES

Anfotericina B es el tratamiento de elección en la mucormicosis. Una de las complicaciones más importantes es la nefrotoxicidad, por lo que se requiere una estrecha monitorización de la función renal y ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Posaconazol es un fármaco con un perfil de seguridad favorable que debería reservarse como tratamiento de rescate en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia estándar. Es importante un adecuado seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes para garantizar una correcta administración y evitar posibles interacciones farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown J. Zygomycosis: An emerging fungal infection. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62(24):2593-6.
2. Rachwalski EJ, Wiczorkiewicz JT, Scheetz MH. Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(10):1429-38.
3. Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61 Suppl 1:i35-40.
4. Van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(7):e61-5.
5. Greenberg RN, Mullane K, Van Burik J-AH, Raad I, Abzug MJ, Anstead G et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(1):126-33.