
SECCIÓN V:

CAPITULO 34:

AGENTES ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

Malgor - Valsecia

INTRODUCCIÓN

El término micosis designa a las infecciones causadas por hongos microscópicos. En la actualidad se considera a los actinomicetos bacterias y por lo tanto su tratamiento es antibacteriano (penicilinas, macrólidos , etc.).

Algunos hongos (Cándida, Aspergillus, Mucor, etc.) pueden provocar manifestaciones alérgicas que requieren desensibilización.

Algunas micosis de hongos saprófitos que se encuentran en piel y mucosas se vuelven patógenas cuando disminuye la resistencia del huésped o cuando existen condiciones locales o generales para su desarrollo.

Generalmente se clasifica a las micosis en superficiales y profundas o sistémicas (subcutáneas, viscerales y diseminadas) aunque algunos hongos como por ejemplo la cándida pueden desarrollarse a todo nivel.

También se describen a los fármacos como agentes antimicóticos locales o tópicos y antimicóticos sistémicos, esto también no es del todo cierto, debido a que algunos agentes (imidazoles y triazoles, polienos) pueden utilizarse en cualquiera de las formas, además muchas micosis superficiales pueden tratarse por vía sistémica, por ejemplo el tratamiento de micosis cutáneas se potencia con fármacos sistémicos como griseofulvina y ketoconazol que se concentran en la capa córnea

en los queratinocitos o en los lípidos cutáneos.

MICOSIS SUPERFICIALES

Dermatofitos:

Son hongos que invaden solo tejido queratinizado: piel, pelo y uñas.

Tricophyton
Epidermophyton floccosum
Microsporum

Pitiriasis Candidiasis

MICOSIS PROFUNDAS

Por hongos patógenos:

Histoplasma Capsulatum
Coccidioides immitis
Paracoccidioides braziliensis
Cromomicosis
Blastomices dermatitides
Esporitrix schenkii

Por hongos oportunistas :

Cándida albicans y otras especies
Aspergillus fumigatus y otros
Cryptococcus neoformans
Cigamicosis (Mucormicosis, ficomicosis)

El tratamiento de las micosis es más complicado que el de las infecciones bacterianas, debido a que las micosis superficiales se encuentran en piel y faneras con escasa o nula vascularización, y las micosis profundas producen respuestas granulomatosas que impi-

den una buena penetración del fármaco, con el inconveniente de que los fármacos antimicóticos en general son poco solubles y los hongos son células de crecimiento lento, con pared celular con quitina, poliósidos, fosfolípidos y esteroides, ausentes generalmente en las bacterias.

Desde el punto de vista clínico, es más práctico clasificar a las micosis en locales y sistémicas.

MICOSIS SISTÉMICAS

También conocidas como profundas o viscerales. Como vimos pueden ser producidas por hongos patógenos o por hongos oportunistas, estos últimos en general no inducen enfermedad, pero pueden hacerlo en personas con alteraciones del sistema inmunológico.

Las infecciones micóticas generalizadas se incrementaron en la actualidad, principalmente en forma secundaria a la utilización de antibióticos de amplio espectro, corticoides, citostáticos o inmunosupresores (trasplantes de órganos) o en pacientes inmunodeprimidos por el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA). Un ejemplo característico es el de uso crónico de antibióticos de amplio espectro y **superinfección** por desarrollo de hongos oportunistas como *Candida albicans*.

Las micosis generalizadas producen un cuadro clínico poco característico, haciendo muy difícil el diagnóstico, existen muchos métodos para la detección del hongo, como por ejemplo examen microscópico directo, cultivos, tinciones especiales, etc.

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

-ANFOTERICINA B

-AZOLES

a. Imidazoles:

Ketoconazol (Orifungal) oral
Econazol (Micolis) tópico
Butoconazol
Oxiconazol
Sulconazol
Bifonazol (Mycospor) tópico

b. Triazoles:

Terconazol
Itraconazol (Sporanox) tópico
Fluconazol (Triflucan) oral, i.v.

-FLUOCITOSINA (Ancotil)

-GRISEOFULVINA (Griseovin)

-NISTATINA (Micostatin)

En general, todos los antimicóticos son relativamente tóxicos, existe una necesidad de búsqueda de nuevos agentes, a causa de la frecuencia cada vez mayor de infecciones micóticas diseminadas en pacientes inmunodeprimidos.

ANFOTERICINA B

La anfotericina B se obtiene del *Streptomyces nodosus*, es un macrólido poliénico anfótero (polieno porque tiene muchos enlaces dobles, macrólido porque tiene un anillo lactónico voluminoso de 12 o más átomos). La anfotericina B es insoluble. Para uso sistémico (i.v.) se utiliza una preparación coloidal, es un polvo amarillo que contiene 0,8 mg de deoxicolato sódico por cada mg de anfotericina B, con un buffer de fosfato, todo esto se disuelve en solución de glucosa al 5%, no deben utilizarse soluciones de electrolitos, ácidas o con conservadores porque pueden causar la precipitación del agente.

Espectro antimicótico: La anfotericina B tiene un amplio espectro antifúngico sobre micosis profundas o sistémicas, tanto producidas por hongos patógenos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomycetes dermatitidis*, *Esporotrichum schenkii* como las producidas por cepas oportunistas como *Candida albicans* y otras *Candidas*, *Aspergillus fumigatus*, *Criptococo neoformans* y *Cigamicosis* (mucormicosis). Su actividad es limitada contra protozoarios como *Leishmania braziliensis* y *Naegleria fowleri*. No tiene actividad contra dermatofitos, virus o bacterias. Es fungistática o fungicida según la concentración.

Resistencia micótica: Se hallaron cepas mutantes sobre todo de *Cándida albicans* y *Coccidioides immitis*, con disminución de sensibilidad a la anfotericina, algunas, no todas, tienen disminuido el ergosterol de las membranas celulares otras cepas resistentes tienen disminución de afinidad del ergosterol por la anfotericina.

Mecanismo de acción: Los antibióticos poliénicos (Anfotericina B y Nistatina), se unen firmemente a los esteroides de las membranas celulares del hongo, principalmente al **ergosterol**, esta interacción de los polienos con los esteroides produce poros o canales en las membranas celulares, de este modo aumenta la permeabilidad celular y se pierden los componentes intracelulares principalmente cationes y daño celular irreversible. La anfotericina B posee mecanismos antimicóticos adicionales como daño oxidativo de las células micóticas, y cierto aumento de la inmunidad celular del huésped. Las bacterias no son sensibles porque carecen de ergosterol, que es esencial para que el agente se una a la membrana. La anfotericina puede unirse en grado variable al **colesterol** de las células de mamíferos, siendo ésta una de las causas de toxicidad de este agente.

Farmacocinética (Absorción, metabolismo y excreción): La anfotericina B se absorbe mal por vía gastrointestinal, la vía i.m. es irritante, por lo tanto la vía de elección es la i.v., generalmente por goteo lento. En algunos casos se puede usar la vía oral, para disminuir la colonización intestinal por *Cándida*. También en ocasiones se puede utilizar la vía intratecal (en cisterna magna y ventrículos laterales) en meningitis graves causadas por *Coccidioides*.

Circula en un 90-95% ligada a lipoproteínas. Es probable que se una a las membranas que contienen colesterol en los diferentes tejidos, lo cual trae numerosos efectos tóxicos.

Se desconoce la vía metabólica. Se excreta muy lentamente por riñón. El fármaco se elimina sin cambios en pacientes anéfricos o con hemodiálisis.

Las concentraciones de anfotericina B en líquidos pleurales, peritoneo, cavidad sinovial y humor acuoso se aproximan a 2/3 de la concentración plasmática. Atraviesa con facilidad

la placenta. Es poca la cantidad de anfotericina que se encuentra en humor vítreo, líquido cefalorraquídeo o líquido amniótico normal. Por su extensa unión a los tejidos la anfotericina B tiene una fase terminal de eliminación de aproximadamente 15 días.

Efectos adversos: La anfotericina B produce irritación del endotelio venoso, dolor y tromboflebitis en el sitio de la inyección.

La anfotericina B puede producir numerosos efectos adversos, los más comunes son **fiebre y azoemia**. La fiebre y los escalofríos son los más frecuentes al comienzo del tratamiento debido a la capacidad del fármaco de liberar interleukina 1 (pirógeno endógeno) y factor de necrosis tumoral de monocitos humanos. Con frecuencia la reacción comienza 1-2 hs. después de la infusión y se prolonga por 3-4 hs., la hipertermia puede ser precedida por disnea y taquicardia.

Trastornos renales: el 80% de los pacientes sufre deterioro renal (azoemia), la toxicidad es dosis dependiente y se potencia con otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos o ciclosporina. La anfotericina B produce cristuria, cilindria, aumento de uremia y creatinemia, hipopotasemia y acidosis tubular. El daño histológico es permanente en los túbulos renales, aunque las alteraciones funcionales permanentes son raras en pacientes con función renal normal antes del tratamiento, salvo que las dosis diarias sean mayores a 3 g en un adulto. Se deben adecuar las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

-Trastornos hematológicos: Con bastante frecuencia se observa anemia normocítica hipocrómica y disminución de glóbulos rojos, asociada a bajas concentraciones de eritropoyetina. Puede aparecer leucopenia leve o trombocitopenia.

-Trastornos generales: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales, escalofríos, cefalea, fiebre, convulsiones y dolores musculares. Algunos de los efectos colaterales son debidos a la disminución del potasio plasmático, producido por la anfotericina y pueden ser corregidos con potasio suplementario.

En todos los casos se debe controlar: temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y presión arterial, cada 30 minutos, durante las cuatro primeras horas de administración, adecuando las dosis si aparecen los mismos. Generalmente se utiliza una dosis de comienzo inferior, aunque igualmente aparecen fiebre, escalofríos, hipotensión y disnea.

Usos terapéuticos: La anfotericina B es una droga tóxica, pero la más eficaz para las micosis sistémicas graves que antes eran mortales. La anfotericina B i.v. es la droga de elección para todas las micosis sistémicas patógenas u oportunistas como por ejemplo mucormicosis, aspergilosis invasora, esporotricosis extracutánea y criptococosis. Aunque los azoles son agentes útiles en las blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis, se prefiere la anfotericina, cuando estas infecciones son rápidamente progresivas o el huésped es inmunodeprimido o cuando afectan el SNC. En las meningitis por *Cándida* o *criptococo* se asocia la Anfotericina B + Fluocitosina, para retardar el desarrollo de resistencia y permite el uso de menores dosis de anfotericina con menores riesgos de nefrotoxicidad. Una alternativa en la actualidad es el fluconazol, pero se necesitan más estudios. La anfotericina B una vez por semana se utiliza para prevenir la recidiva de criptococosis o histoplasmosis en pacientes con SIDA.

La anfotericina tópica solo es útil en candidiasis cutánea, los comprimidos orales se utilizan para disminuir la colonización intestinal de *Cándidas*.

El ketoconazol no debe asociarse a la anfotericina B porque se produce antagonismo.

El tratamiento con anfotericina es prolongado, generalmente 6-10 semanas y según la severidad hasta 34 meses. La administración de hidrocortisona puede reducir los escalofríos y la fiebre que se presentan en algunos pacientes. El uso **empírico** de anfotericina B se ha convertido en necesario en pacientes con infecciones graves a **gérmen desconocido** y con severo compromiso inmunológico. En general, los pacientes que necesitan anfotericina B, deben hospitalizarse, son necesarios además controles de laboratorio como hemograma, uremia, creatininemia, potasemia, 2-3 veces por semana.

AZOLES: IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Existen varios antimicóticos derivados azoles, que pueden ser utilizados por vía tópica y algunos por vía sistémica (oral o i.v.). Los imidazoles y los triazoles se consideran juntos porque comparten el mismo espectro antimicótico y el mismo mecanismo de acción, aunque los triazoles sistémicos se metabolizan más lentamente y tienen menores efectos sobre la síntesis de esteroides endógenos que los imidazoles.

CLASIFICACION de ANTIMICOTICOS AZOLES

a. Imidazoles:

- *Ketoconazol (Orifungal) oral
- Econazol (Micolis) tópico
- Butoconazol
- Isoconazol (Mupaten) tópico
- Sulconazol
- Bifonazol (Mycospor) tópico
- Miconazol (Daktarin) tópico, i.v.
- Clotrimazol (Empecid) tópico

b. Triazoles:

- Terconazol
- Itraconazol (Sporanox) oral
- *Fluconazol (Triflucan) oral, i.v.

Desde la aparición de estos compuestos la terapéutica (1978) la terapéutica de las dermatomycosis ha cambiado, debido a que estos agentes poseen amplio espectro antimicótico, su gran potencia redujo la duración del tratamiento de las micosis (por ejemplo las micosis vaginales se trataban por 3 semanas, ahora, con los azoles 1-3 días; también se redujo el número de aplicaciones a 1 por día (antes 2-4 aplicaciones/día).

Química: Los imidazoles más importantes y los 1,2,4-triazoles poseen un sustituyente aromático heterocíclico con un átomo de N en posición 3. Los imidazoles poseen 2 átomos de N en el anillo azol y los triazoles poseen 3 átomos de N en el anillo azol.

Espectro antimicótico: Los azoles son de amplio espectro antimicótico, sobre todos los hongos patógenos para el hombre y animales. Incluyendo hongos que causan infecciones superficiales como las formas mucocutáneas de candidiasis, tinea pedis, capitis, cruris y versicolor y muchos hongos que causan infecciones sistémicas como coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis (Blastomicosis Sudamericana). Se ha demostrado que los nuevos triazoles (Itraconazol, Fluconazol) son clínica y microbiológicamente más activos que el ketoconazol contra hongos como *Aspergillus*, *Cándida albicans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum canis*, *Paracoccidioides immitis*, *Sporotrix schenckii* y especies de *Trichophyton*. No tienen actividad antibacteriana o antiparasitaria, excepto contra el protozoo *Leishmania major*.

Mecanismo de acción: Inhiben la enzima esterol 14-alfa-desmetilasa, una monooxidasa dependiente del citocromo P450. De este modo los imidazoles y triazoles deterioran la síntesis del ergosterol de la membrana del hongo y se acumulan 14 - metilesteroles. Estos metilesteroles pueden romper la unión estrecha de los fosfolípidos, afectando las funciones de las enzimas de membrana e inhibiendo el crecimiento fúngico. Algunas epoxidaciones también están involucradas en la biosíntesis del colesterol de mamíferos, lo cual trae efectos tóxicos en estos, sin embargo está demostrado que los azoles tienen mucho mayor afinidad por las enzimas del hongo.

Resistencia: Las raras cepas mutantes obtenidas en pacientes se hallaron en tejidos superficiales y aparentemente no causan enfermedad invasora profunda. Hasta el momento es escasa la resistencia, tanto primaria como secundaria. Sin embargo se debe seguir analizando cuidadosamente en el futuro.

Captación del azol: después de 15-20 min. hay un máximo de captación intracelular del compuesto azol, permanece en el hongo por más de 120 hs. Esto llevaría a una prolongada inhibición de la biosíntesis del ergosterol y como consecuencia una marcada pérdida de la virulencia in vivo.

KETOCONAZOL:

Es un imidazol activo por vía oral, a diferencia del clotrimazol y miconazol que son activos solo por vía tópica, este último también puede utilizarse por vía i.v. pero es sumamente tóxico.

Farmacocinética: Se absorbe en forma variable por vía oral. El ketoconazol requiere un medio ácido para absorberse, por ello los pacientes que reciben antihistamínicos bloqueadores de los receptores H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina) o antiácidos pueden tener dificultades en la absorción. La ingestión de alimentos no interfiere la absorción. La distribución es limitada y penetra poco a líquido cefalorraquídeo, se elimina por leche materna. Más del 90% circula unido a proteínas, principalmente albúmina, el 15% se une a los eritrocitos y el 1% libre. La vida media aumenta con la dosis, si es de 200 mg es de 4hs. y con una dosis de 800 mg puede llegar a 7-8 hs. El ketoconazol se metaboliza extensamente y los metabolitos inactivos se eliminan por las heces.

El ketoconazol llega en concentraciones adecuadas a los queratinocitos y en líquido vaginal la concentración es similar a la plasmática. La rifampicina disminuye la concentración de ketoconazol a un 50% por inducción enzimática hepática. El ketoconazol interacciona además con ciclosporina interfiriendo con el metabolismo de esta que puede llegar a niveles tóxicos y producir nefrotoxicidad. También puede potenciar el efecto de la warfarina.

Efectos colaterales: Los más frecuentes son náuseas, anorexia y vómitos y son dosis-dependientes (10% de los pacientes), se los puede reducir administrando la dosis con alimentos, al acostarse o en dosis divididas. Un 4% de pacientes puede sufrir reacción alérgica. Como vimos, el ketoconazol inhibe la síntesis de esteroides del hongo y de células del paciente en menor grado, mediante la inhibición de enzimas dependientes del citocromo P450, cerca del 10% de las mujeres presentan irregularidades menstruales, en los hombres se ha observado ginecomastia, disminución de la libido y la potencia. Dosis de 400 mg/día

pueden causar disminución de los niveles plasmáticos de testosterona, c-17 β -estradiol libres, también puede disminuir la hidrocortisona plasmática estimulada por ACTH. Se han evaluado dosis de 800-1200 mg/día para inhibir la liberación de hidrocortisona en pacientes con Cushing o la de testosterona en pacientes con carcinoma prostático. En pacientes en condiciones de stress (traumatismos, grandes quemaduras, cirugía) es prudente suspender el ketoconazol para evitar la aparición de enfermedad de Addison.

Un 5-10% de pacientes pueden sufrir aumento de aminotransferasa plasmática que ceden espontáneamente. Es poco frecuente la aparición de hepatitis sintomática, pero es potencialmente grave, los síntomas son semejantes a los de la hepatitis A, aunque también puede aparecer un cuadro colestásico o mixto. En casos de sospecha de afección hepática deben hacerse controles estrictos.

El ketoconazol es teratogénico en ratas (produce sindactilia), por lo que está contraindicado durante el embarazo y la lactancia, debido a que se elimina por la leche materna.

Dosis: La dosis usual para adultos es de 400 mg/día, niños mayores de 2 años pueden recibir 3,3 a 6,6 mg/kg en una sola toma diaria.

Usos terapéuticos: El ketoconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, pseudoalcalofilia y paracoccidioidomycosis no meníngeas (debido a su pobre penetración al LCR), también en pacientes que *no* están enfermos de gravedad y que *son* inmunológicamente competentes (debido a que esta droga es de respuesta lenta). Es el agente de elección en las candidiasis mucocutáneas crónicas. Es útil en las candidiasis oral y esofágica, aunque no da resultados en pacientes inmunodeprimidos. El ketoconazol es útil en la tiña resistente a griseofulvina y también en la tiña versicolor diseminada. El ketoconazol es un agente eficaz, sin embargo, su indicación en esporotricosis linfocutánea, criptococosis pulmonar y cromomicosis no dio buenos resultados. No está indicado en la mucormicosis ni en las micosis meníngeas.

MICONAZOL:

Es también un derivado imidazol, aunque además de la vía tópica viene una forma i.v. de administración, no se utiliza en la actualidad por sus efectos tóxicos y debido a la aparición de agentes más potentes y con menos efectos colaterales.

TRIAZOLES:

El itraconazol y fluconazol son triazoles para administración sistémica. Poseen un espectro antimicótico más amplio que los imidazoles y menores efectos colaterales sobre la biosíntesis de esteroides o sobre la función hepática.

ITRACONAZOL: (Sporanox)

El itraconazol es un triazol emparentado con el ketoconazol, también se administra por vía oral (o tópica), posee menos efectos colaterales y más amplio espectro. Este agente es especialmente activo contra Aspergillosis y esporotricosis linfocutánea.

Farmacocinética: La absorción por vía gastrointestinal es mejor con alimento (un 30% menos en ayunas), la administración debe ser crónica, se consiguen las concentraciones plasmáticas máximas luego de 13 días. Alcanza altas concentraciones en los tejidos. No se detecta droga activa en orina ni en LCR. La inducción enzimática por rifampicina, disminuye la concentración plasmática de itraconazol. No interacciona con ciclosporina, a diferencia de ketoconazol.

Efectos colaterales: Es bien tolerado en dosis de 200 mg. Pueden aparecer náuseas vómitos en un 10-15% de los pacientes. Otros efectos colaterales menos frecuentes son: erupciones cutáneas, prurito, debilidad, mareos, vértigo, parestesias, impotencia. A diferencia del ketoconazol estos triazoles nuevos (itraconazol y fluconazol) parecen afectar poco el eje funcional hipófisis-testículo-adrenal. Este agente no se recomienda durante el embarazo y la lactancia.

Usos terapéuticos: Posee las mismas indicaciones que el ketoconazol (coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, blastomicosis,

histoplasmosis, muguet bucal y esofágico y tiña versicolor), a diferencia del ketoconazol es activo contra *Aspergillus* y esporotricosis linfocutánea.

FLUCONAZOL:(Triflucan)

El fluconazol es un bis-triazol fluorado.

Farmacocinética: Se administra por vía oral o i.v. La absorción por vía gastrointestinal es casi completa, se obtienen las mismas concentraciones plasmáticas que por vía i.v. Su biodisponibilidad no se altera por alimentos ni por la acidez gástrica. Difunde a todos los líquidos del organismo, esputo, saliva. Al LCR llega una concentración del 50-90% de la plasmática. En saliva, uñas y secreciones vaginales se hallaron concentraciones fungicidas de fluconazol. A diferencia del ketoconazol no es ampliamente metabolizado y el 90% de una dosis se elimina sin cambios en orina, la larga vida media (25 hs.) sugiere que existe algún mecanismo de reabsorción tubular renal.

Usos terapéuticos: El fluconazol está indicado en infecciones sistémicas severas, incluyendo meningitis criptocócica, candidiasis vaginal, mucosa o sistémica en pacientes normales e inmunocomprometidos.

El fluconazol se presenta en cápsulas de 50 mg para el tratamiento de candidiasis oral o de mucosas, muchos pacientes responden al tratamiento local, sin embargo el fluconazol es en este caso una droga de segunda línea para candidiasis oral refractaria. También hay cápsulas de 150 mg, recomendadas para el tratamiento en una sola dosis de candidiasis vaginal y cápsulas de 200 mg para el tratamiento de candidiasis sistémica o criptococosis. También se presentan preparados de 200 mg de fluconazol para administración i.v. La dosis diaria para adultos oscila entre 100-400 mg, para niños es de 1-6 mg/kg dependiendo de la indicación.

En la actualidad este agente es útil en las candidiasis oral y esofágica en pacientes con SIDA, con tratamiento anticanceroso o en inmunodeprimidos. Es de utilidad en las meningitis criptocócica en pacientes inmunodeprimidos. También es útil en la prevención de la recidiva de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, luego del tratamiento i.v. con anfotericina se continúa con fluconazol

oral 100 mg/día. (N Engl J Med 1992 326:793-8)

Se puede utilizar en forma profiláctica para prevenir infecciones micóticas superficiales o sistémicas en pacientes con trasplantes de médula ósea (N Engl J Med 1992 326:845-51)

Se vio que el fluconazol es una alternativa de la anfotericina B para el tratamiento primario de la meningitis criptocócica en pacientes con SIDA (N Engl J Med 1992 326:83-9)

Efectos colaterales: Los más comunes (2-6%) son náuseas, cefalea y dolor abdominal. Hasta la fecha no se han observado afecciones hepáticas producidas por este agente. Se observó que a diferencia del ketoconazol no interfiere con la síntesis de esteroides endógenos, tampoco inhibe el metabolismo hepático de otras drogas.

Embarazo: no se han registrado efectos fetales adversos en animales de experimentación, pero no se recomienda su utilización en el embarazo. No se recomienda tampoco durante la lactancia.

FLUOCITOSINA(Ancotil)

La 5-fluocitosina es una pirimidina fluorada relacionada con el fluoruracilo (antineoplásico).

Mecanismo de acción: Los hongos susceptibles desaminan la 5-fluocitosina a 5-fluoruracilo, que es un antimetabolito potente. El 5-fluoruracilo se metaboliza a 5-fluoruridílico, éste se incorpora al RNA y inhibe la timidilato sintetasa, deteriorando la síntesis del DNA. Las células de los mamíferos no convierten grandes cantidades de fluocitosina en 5-fluoruracilo, esto es fundamental para la acción selectiva sobre los hongos.

Actividad antimicótica: La fluocitosina es activa contra *Cryptococcus neoformans*, *Cándida*, *Torulopsis glabrata* y los agentes de la cromomicosis.

Resistencia micótica: Generalmente es secundaria, surge durante el tratamiento y puede aparecer cuando se utiliza la fluocitosina como monodroga, sobre todo cepas de *Cryptococcus* y *Cándida*. El mecanismo puede ser la pérdida

de la permeasa necesaria para el transporte de la citosina dentro del hongo o disminución de la actividad de otras enzimas.

Farmacocinética: Se absorbe bien por vía oral. Tiene amplia distribución en el organismo, se une poco a proteínas plasmáticas, el 80% de la dosis se elimina sin cambios por orina, por filtración glomerular. Su vida media es 3-6 hs., en insuficientes renales puede prolongarse hasta 200 hs., debiendo adecuarse las dosis en estos casos. La fluocitosina penetra al LCR y humor acuoso.

La fluocitosina se administra por vía oral, se presenta en cápsulas de 250-500 mg que pueden administrarse cada 6 hs., no existen preparados para administración parenteral.

Efectos adversos: La fluocitosina puede producir depresión de la médula ósea, leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los pacientes son más propensos si están bajo tratamiento mielodepresor. Otros efectos: Diarrea, náuseas, vómitos, enterocolitis. Parte de los efectos colaterales pueden ser debidos a la conversión, por la flora microbiana del huésped, de la fluocitosina a 5fluoruracilo. Un 5% de los pacientes puede presentar aumento de las enzimas hepáticas y hepatomegalia que desaparecen al suspender la droga. La toxicidad es más frecuente en pacientes con SIDA o insuficiencia renal (incluyendo los que reciben conjuntamente anfotericina B).

Usos terapéuticos: La fluocitosina se utiliza combinada con anfotericina B, es menos tóxica y puede administrarse por vía oral, sobre todo en las meningitis criptocócica. La cromblastomycosis era la indicación más importante, la aparición de rápida resistencia ha restringido su uso como monodroga.

GRISEOFULVINA (Griseovin)

La griseofulvina es una droga natural aislada del *Penicillium Griseofulvum*. Casi insoluble en agua y es termoestable.

Mecanismo de acción: La griseofulvina detiene la mitosis del hongo por interacción con los microtúbulos, en forma semejante a la colchicina y los alcaloides de la vinca, aunque

se une a las proteínas microtubulares en sitios diferentes a estos agentes. Los dermatofitos son capaces de captar la griseofulvina por mecanismo dependiente de energía.

Espectro antimicótico: La griseofulvina es fungistática para dermatofitos: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Tricophyton*, que infectan las capas de queratina de la piel, pelos y uñas (Tiña). No actúa sobre bacterias ni otros hongos.

Resistencia: Los dermatofitos desarrollan resistencia, se desconoce el mecanismo.

Farmacocinética: Esta droga es casi insoluble en agua, las comidas grasas favorecen su absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan luego de 4 hs de su administración oral. Por su escasa absorción, la mayor parte de una dosis oral se elimina por las heces. Se administra en dosis de 250 mg/6 hs. para conservar los niveles plasmáticos. Se metaboliza en el hígado por desmetilación y el principal metabolito es la 6-metilgriseofulvina.

El agente es captado del plasma hacia las células precursoras de la queratina, donde se deposita y permanece firmemente unida a la queratina de la piel, pelos y uñas. Tiene gran afinidad por tejidos enfermos, como el fármaco es tóxico para los hongos, evita que la queratina recién formada carezca de ellos. La duración del tratamiento depende del recambio completo de las células del área infectada. En la tiña corporal, de la barba, de la cabeza y crural, el tratamiento es de 4 semanas. En la tiña de los pies y de las manos el tratamiento es de 8 semanas. En las uñas de las manos y de los pies es de 6 a 9 meses.

Los signos de infección se alivian rápido, pero es necesario continuar el tratamiento por 15 días posteriores a la desaparición de las lesiones, para erradicar el hongo.

Las dosis para adultos son de 500 mg a 1g/día, para niños 10 mg/kg/día.

Efectos colaterales: Entre los más frecuentes se presenta la cefalea que suele ser intensa (15%). Otras manifestaciones sobre SNC: neuritis periférica, letargo, confusión mental, fatiga, síncope, vértigo, visión borrosa y au-

mentos de los efectos depresores del alcohol. A nivel gastrointestinal puede provocar: náuseas, vómitos, diarrea, pirosis, flatulencia, boca seca y estomatitis angular. También se ha observado hepatotoxicidad. A nivel hematológico: puede producir leucopenia, neutropenia, basofilia y mononucleosis, que suelen desaparecer aunque se continúe con el tratamiento. Durante el primer mes de tratamiento deben realizarse estudios hematológicos una vez por semana. A nivel cutáneo puede producir: eritema, fotosensibilidad, liquen plano, erupciones semejantes al eritema multiforme. Rara vez produce angioedema. A nivel renal puede producir albuminuria, cilindruuria, sin evidencia de insuficiencia renal.

La griseofulvina induce enzimas microsomales hepáticas pudiendo reducir la eficacia de la warfarina y anticonceptivos orales.

Usos terapéuticos: La griseofulvina es útil en infecciones producidas por dermatofitos en piel, pelos y uñas. También es útil en el "pie de atleta" que afecta piel y uñas, aunque es preferible el tratamiento tópico. No debe usarse en infecciones que respondan al tratamiento tópico debido a que la griseofulvina en dosis altas es carcinogénica y teratogénica en animales de experimentación.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES MICÓTICAS SITÉMICAS

ASPERGILOSIS:

La aspergilosis pulmonar invasora se produce en pacientes gravemente inmunocomprometidos, responde mal al tratamiento. La droga de elección es la anfotericina B i.v. en dosis de 0,5 a 1 mg/kg. También el itraconazol ha demostrado ser de utilidad.

BLASTOMICOSIS:

El ketoconazol oral (200 a 400 mg una vez por día, durante 6-8 meses) es la droga de elección. También ha sido efectivo el itraconazol (200-400 mg una vez por día). En pacientes con infección grave con compromiso del SNC y de rápido progreso se utiliza anfotericina B 0,4 mg/día, durante 10 semanas. Por lo general no se utiliza la cirugía, solo en algunos

pacientes se hacen drenajes de grandes abscesos alrededor de lesiones óseas.

CANDIDIASIS:

La candidiasis retrógrada del tracto urinario, con compromiso del parénquima renal y la candidiasis profunda de otros órganos requiere anfotericina B i.v. en pacientes con meningitis o endoftalmitis se administra conjuntamente con fluocitosina. Actualmente se está utilizando el fluconazol, incluso en pacientes inmunodeprimidos.

COCCIDIOMICOSIS:

Es una enfermedad crónica que no responde bien a la quimioterapia, produce cavidades pulmonares o infiltrados fibrocavitarios, puede ser necesaria la cirugía. El ketoconazol puede ser útil en lesiones cutáneas, óseas y de tejidos blandos en pacientes sin compromiso inmunológico. En infecciones meníngeas o en inmunocomprometidos el fármaco de elección es la anfotericina B.

CRIPTOCOCOSIS:

La anfotericina B es la droga de elección, el agregado de fluocitosina permite disminuir la dosis de anfotericina, pero la toxicidad de la fluocitosina es un problema sobre todo en pacientes con SIDA. El fluconazol parece ser el tratamiento más acertado en los pacientes con SIDA, incluso para prevenir luego las recidivas.

HISTOPLASMOSIS:

El ketoconazol (400 mg/día) es el agente de elección en histoplasmosis pulmonar o en infecciones no meníngeas diseminadas sin compromiso inmunológico. También el itraconazol puede ser efectivo.

MUCORMICOSIS:

La mucormicosis craneofacial se trata con anfotericina B i.v. y debridamiento quirúrgico. La mucormicosis pulmonar generalmente es fatal, se utiliza también anfotericina B.

PARACOCCIDIOMICOSIS:

El ketoconazol (400 mg/día) es la droga de elección, en pacientes graves se usa anfotericina B i.v. inicialmente.

ESPOROTRICOSIS:

La administración oral de una solución de yoduro de potasio es el tratamiento de elección para la esporotricosis linfocutánea. También se está utilizando con buenos resultados el itraconazol.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

.Davey P. New antiviral and antifungal drugs.(BMJ vol.300:793-8, 1990).

. Goodman J., Winston D., et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. (N Engl J Med 1992: 326:845-51)

. Powderly W., Saag M., et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. (N Engl J Med 1992: 326:793-8).

. Saag M., Powderly W. et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. (N Engl J Med 1992: 326:83-9).

.Berg D., Buchel H. et al. Antimycotic sterol biosynthesis inhibitors. (TIPS June 1986:233-8).

. Gailgiani J. Fluconazole, a new antifungal agent. (Annals of Internal Medicine. 1990; 113:177-179).

. Bennet J., Agentes antimicóticos, capítulo 50 de Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. edición. 1991.