



ANTIFÚNGICOS

Ayer, hoy y mañana

Prof. Dr. Miguel Angel J. Allevato*, **Prof. Dr. Ricardo Negroni****,
Prof. Dr. Ricardo Galimberti***

* JEFE DE DIVISIÓN DERMATOLOGÍA.

HOSPITAL DE CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN". UBA. BUENOS AIRES.

** EX JEFE DE LA UNIDAD MICOLOGÍA DEL HOSPITAL FRANCISCO MUÑIZ. BUENOS AIRES.

*** JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL ITALIANO. BUENOS AIRES.

Las micosis de piel y mucosas constituyen un problema sanitario de alcance mayor en la población mundial de todas las edades, y se calcula que generan, al menos, del 5% al 10% de las consultas dermatológicas

Las opciones terapéuticas para las infecciones fúngicas no han dejado de evolucionar desde mediados del siglo pasado, mejorando no sólo su eficacia y espectro de acción sino también su tolerabilidad, manejo y tiempo de tratamiento.

Los primeros antifúngicos datan de 1900 cuando se empleaba el yoduro potásico; entre 1940 y 1950 surgieron los tratamientos tópicos con acción fundamentalmente exfoliante y queratolítica y un débil poder antifúngico; en los años siguientes se desarrollaron los antifúngicos de uso tópico y sistémico (tolnaftato, haloproquina, griseofulvina, imidazoles, inhibidores de la síntesis de pirimidinas y polienos).

En la década de los 90 se incorporaron los triazoles, siendo el itraconazol el primer antifúngico oral con actividad sobre un espectro amplio de hongos. En pleno siglo XXI las investigaciones continúan y periódicamente aparecen nuevos agentes como el voriconazol, la caspofungina entre otros.

Revisaremos los distintos antifúngicos útiles tanto para las micosis superficiales como para las profundas de interés dermatológico.

GENERALIDADES

Es difícil determinar el impacto real de las infecciones fúngicas pero parece evidente que las que comprometen la piel y las mucosas son las más importantes en términos de morbilidad. Las micosis de piel y mucosas constituyen un problema sanitario de alcance mayor en la población mundial de todas las edades, y se calcula que generan, al menos, del 5% al 10% de las consultas

dermatológicas¹. Se estima que 15 millones de personas en todo el mundo padecen tiña de cuero cabelludo, en tanto la onicomycosis es una de las infecciones fúngicas de mayor incidencia en el mundo, afectando aproximadamente al 2% a 3% de la población. A ello hay que sumar los daños generados por las infecciones cutáneas y mucosas causadas por levaduras del género *Cándida*, las onicomycosis por hongos filamentosos no dermatófitos, las micosis superficiales

por levaduras lipofílicas del género *Malassezia*, y otras dermatomicosis.

Las opciones terapéuticas para las infecciones fúngicas superficiales, cutáneas y mucosas, no han dejado de evolucionar desde mediados del siglo pasado, mejorando no sólo su eficacia y espectro de acción sino también su tolerabilidad, manejo y tiempo de tratamiento.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Los primeros antifúngicos datan de 1900 cuando se empleaba el ioduro potásico para el tratamiento de la esporotricosis. Si bien su mecanismo de acción es desconocido, se lo sigue usando como alternativa terapéutica en solución saturada con 1g/mL.

Entre 1940 y 1950 surgieron los tratamientos tópicos con acción fundamentalmente exfoliante y queratolítica y un débil poder antifúngico. Entre ellos se mencionan el ungüento de Whitfield compuesto por ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%; la tintura de Castellani consistente en una solución de fucsina al 0,3%; el violeta de genciana al 0,5%, el ácido undecilénico al 5% y el sulfuro de selenio al 2%.

En los años siguientes se desarrollaron los antifúngicos de uso tópico y sistémico (tolnaftato, haloproquina, griseofulvina, imidazoles, inhibidores de la síntesis de pirimidinas y polienos).

En la década de los '90 se incorporaron los triazoles, siendo el itraconazol el primer antifúngico oral con actividad sobre un espectro amplio de hongos. También se desarrollaron nuevas formulaciones de poliénicos, las alilaminas (naftifina y terbinafina) y antifúngicos de exclusivo uso tópico como la ciclopirox olamina y la amorolfina. En pleno siglo XXI las investigaciones continúan y periódicamente aparecen nuevos agentes como el voriconazol, la caspofungina, entre otros (Figura I).

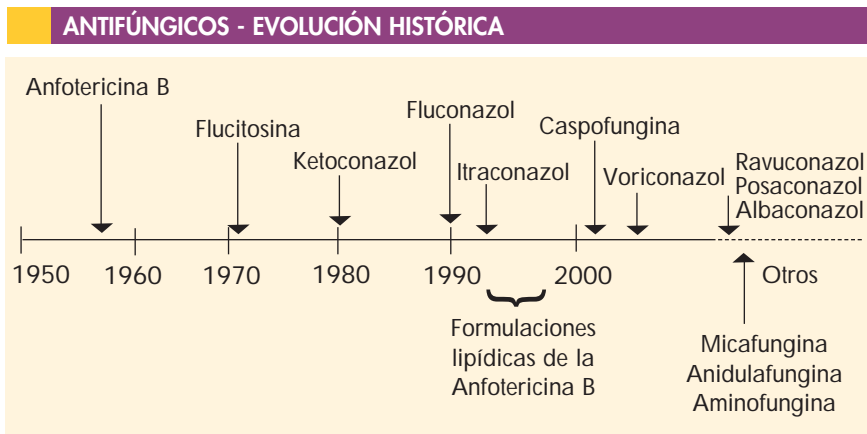


Figura I

CLASIFICACIÓN

Los antimicóticos pueden clasificarse según criterios convencionales que atienden a su estructura en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros (Tabla I); de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química; de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido y de acuerdo con el sitio de acción (Tabla II)².

También puede tenerse en cuenta

la forma de aplicación. Hoy existen más de 115 presentaciones de preparados antifúngicos de uso tópico (crema, gel, pomada, polvo, solución, loción, spray, tabletas vaginales, etc) con diferencias también respecto a su posología y duración. Para su correcta administración, se deben aplicar cubriendo el área lesionada y abarcando 1 o 2 cm de piel sana. Son medicamentos bien tolerados, y los efectos adversos son en general leves y transitorios.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS POR SU ESTRUCTURA	
POLIENOS	Nistatina, natamicina, anfotericina B
AZOLES	Imidazol: miconazol, clotrimazol, ketoconazol. Triazoles: fluconazol, itraconazol, (ketoconazol). Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
ALILAMINAS	Terbinafina, naftifina.
LIPOPÉPTIDOS	Papulacandinas. Triterpenos glicosilados. Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina.
PIRIMIDINAS	Flucitosina.
OTROS	Ioduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin.

Tabla I

ANTIFÚNGICOS, CLASIFICACIÓN SEGÚN MECANISMO DE ACCIÓN

✓ ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE LA MEMBRANA CITOPASMÁTICA:

- Polienos.
- Azoles.
- Alilaminas.
- Tiocarbamatos.

✓ ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PARED:

- Lipopéptidos.

✓ ANTIFÚNGICOS QUE ACTÚAN SOBRE EL NÚCLEO:

- Pirimidinas fluoradas.
- Misceláneos.

Tabla II

La decisión de tratar las infecciones fúngicas superficiales, cutáneas y mucosas, con un preparado tópico o sistémico debe ser individualizada y depende del tipo de infección, la extensión de las lesiones y el hongo causal¹.

Entre las ventajas del uso tópico se mencionan: facilidad de administración, eficacia clínica y micológica, baja incidencia de efectos secundarios y ausencia de interacción medicamentosa. Además no requieren monitoreo bioquímico y tienen una buena rela-

ción coste-eficacia en determinadas situaciones clínicas (Tabla III). Entre sus desventajas figuran la escasa eficacia en micosis del pelo y de las uñas, y la larga duración del tratamiento de onicomicosis. En muchas ocasiones se puede optar por un tratamiento simultáneo oral y tópico.

✓ Antifúngicos que actúan sobre la membrana citoplasmática

La membrana plasmática desempeña una importante función en la división celular y el metabolismo. Las partículas lipídicas llamadas esteroides constituyen aproximadamente el 25 % de la membrana celular pero el contenido difiere entre la célula fúngica y la de los mamíferos. En las células de los mamíferos predomina el colesterol y en las células fúngicas el ergosterol. Polienos, azoles y alilaminas inhiben la síntesis de ergosterol o se fijan al mismo modificando la permeabilidad de la membrana plasmática.

• Polienos

Los **polienos** alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causas de la muerte celular.

La **anfotericina B** es el agente más conocido de esta familia; es extraído de la bacteria *Streptomyces nodosus*. Puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección. Se fija a los esteroides de la membrana de células eucariotas y tienen una gran afinidad por el ergosterol de los hongos. Como consecuencia de esta fijación se altera la estructura de la membrana y se originan una des-polarización de la membrana y un

ANTIFÚNGICO TÓPICO IDEAL¹

- ✓ Acción fungicida.
- ✓ Acción sobre dermatófitos, levaduras del género *Candida*, *Malassezia* y mohos.
- ✓ Actividad in vitro con pruebas de sensibilidad.
- ✓ Eficacia clínica demostrada.
- ✓ Venta libre.
- ✓ Diversidad de presentaciones.
- ✓ Fácil aplicación.
- ✓ No absorbible o escasa absorción por piel.
- ✓ Buena penetración en el estrato córneo.
- ✓ Alta concentración en los tejidos lesionados.
- ✓ Buena tolerabilidad.
- ✓ Escasa producción de efectos adversos.
- ✓ Buena relación coste-eficacia.

Tabla III

aumento de la permeabilidad para protones y cationes monovalentes con pérdida de contenido citoplasmático y muerte de la célula.

La nefrotoxicidad es el principal inconveniente de la anfotericina B y se atribuye a la utilización de desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente. Para reducirla se han desarrollado nuevas formas farmacéuticas con la misma eficacia, y menos efectos tóxicos.

La anfotericina B en complejos lipídicos (complejo lipídico) [ABCL] es una formulación de anfotericina B asociada a lípidos (L-dimiristofosfatidilcolina; L-dimiristofosfatidilglicerol y anfotericina B); anfotericina B en dispersión coloidal, asociada a discos de sulfato de colesterol, y la anfotericina B liposomal [ABL] es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B compuesta por pequeñas vesículas (60 a 70 nm) dispuestas en organización unilamelar.

Es activa frente *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. También es eficaz frente a *Absidia* spp., *Mucor* spp. y *Rhizopus* spp. y especies sensibles de los géneros de *Conidiobolus*, *Basiidiobolus* y *Sporothrix*. Si bien el desarrollo de resistencia es poco frecuente, últimamente se han reportado algunos casos en especies de *Candida* como *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica* o *C. tropicalis*; *Pseudallescheria boydii* y algunas cepas de *Fusarium* y *Trichosporon*³.

Todas las formulaciones se administran por infusión intravenosa (solución de glucosa 5%), por vía venosa central preferentemente, en forma lenta durante 2 a 6 hs aproximadamente.

La dosis administrada y la duración del tratamiento dependerá del tipo de anfotericina B que se utilice y la indicación clínica. La dosis diaria de anfotericina B oscila entre 0,3 a 1 mg/kg/día con una dosis acumulada recomendada máxima de 4 g. La dosis diaria del complejo lipídico es de 5 mg/kg y de la liposomal y la anfotericina B en dispersión coloidal son de 1 a 5 mg/kg.³

Entre los efectos adversos inmediatos son frecuentes fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión del fármaco en la primera semana, a veces acompañado de cefalea, vómitos e hipotensión. La nefrotoxicidad está en relación directa con la dosis y/o la duración del tratamiento; suele ser reversible al suspender el fármaco. Más del 25% de los pacientes desarrollan hipopotasemia e hipomagnesemia. Es frecuente la anemia normocítica normocrómica. También se menciona la tromboflebitis asociada a la inyección, necrosis tisular por extravasación del fármaco; arritmias y paro cardíaco por infusión rápida.

Puede aumentar la nefrotoxicidad si se la administra conjuntamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos, ciclosporina A, AINEs, foscarnet, cidofovir, pentamida, cisplatino y mostazas nitrogenadas); puede potenciar la hipocalcemia por el uso simultáneo con corticosteroides. La hipopotasemia puede aumentar la cardiotoxicidad de digitálicos, relajantes musculares y antiarrítmicos³.

La principal limitación de la anfotericina B en formulaciones lipídicas es su alto costo; además, la anfotericina B estándar actúa más rápidamente que las formas liposomales y continúa siendo la primera opción en la mayoría de las infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos.

Otro miembro de esta familia es la **nistatina**, el primer antifúngico tópico en utilizarse en la práctica clínica.

Tiene actividad sobre levaduras y está indicada en candidiasis de las mucosas y en la profilaxis de candidiasis orofaríngea en inmunodeprimidos. Recientemente se ha desarrollado la forma liposomal de nistatina para el tratamiento endovenoso de infecciones fúngicas invasoras. En pacientes con aspergilosis invasora refractarios o intolerantes al tratamiento con anfotericina B, se les administró nistatina en dosis de 4 mg/kg/día; 7/16 pacientes sobrevivieron el día 30 después de finalizado el tratamiento⁴. Su venta no ha sido aún autorizada en ningún país.

En el mismo grupo se encuentra la **natamicina**, eficaz frente a *Cándida* y *Aspergillus* apropiada para tratar queratitis micótica y aspergilosis pulmonar.

• Azoles

Los **azoles** tienen un anillo con átomos de N libres unidos mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. La naturaleza de estos anillos modifica las propiedades fisicoquímicas, efecto terapéutico, toxicidad etc.

En función del número de nitrógenos que posee el anillo se dividen en **imidazoles**: miconazol y ketoconazol y **triazoles**: fluconazol, itraconazol, voriconazol. Tienen actividad fungistática por inhibición de la demetilación del lanosterol de la membrana citoplasmática fúngica al unirse a una de las enzimas del citocromo P-450, ello lleva a la acumulación de metil esteroides y a la reducción de la concentración de ergosterol, un esteroide esencial para la integridad de la membrana citoplasmática fúngica.

La incidencia de efectos adversos de este grupo es escasa, con mayor frecuencia ocurren molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor, distensión abdominal y diarrea; cefalea y exantema. La incidencia de aumento de transaminasas y de bilirrubina es del 1 a 2%. Se recomienda no utilizar este grupo de fármacos en el embarazo y en la lactancia. Son importantes las interacciones farmacológicas con inhibidores o inductores de las enzimas del sistema del citocromo P 450.

El **ketoconazol** oral está disponible desde 1981 y es el único imidazol que se usa actualmente para el tratamiento de infecciones sistémicas. Alcanza concentraciones altas en los tejidos grasos, pero pobres en el LCR. Hoy es una droga de segunda línea, ya que, debido a su menor selectividad sobre las membranas de los hongos en relación a la de los mamíferos, determina una mayor toxicidad.

Los triazoles se sintetizaron mediante el agregado de un N más al anillo anterior, con la consecuente ampliación del espectro y disminución de su actividad sobre las células humanas. Todos tienen actividad frente a dermatofitos, *Candida*, *Malassezia* y se emplean en el tratamiento de tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris y otras dermatofitosis localizadas. También son eficaces adyuvantes del tratamiento sistémico de la tinea capitis y tinea barbae.

El **fluconazol** es apto para el tratamiento de micosis superficiales y profundas (*Cándida albicans* y *Cryptococcus neoformans*), su espectro es reducido y carece de acción contra *Aspergillus* spp.; además se describe resistencia de *C. glabrata* y *C. krusei*. Tiene buena actividad frente a *C. immitis*, *C. neoformans* y *P. brasiliensis*. Carece de efecto frente a *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* y *Penicillium*. Actualmente se observa en

pacientes infectados por VIH, un aumento progresivo de cepas de *C. albicans* resistentes a fluconazol.

Se emplea por vía intravenosa y oral a razón de 50-1200 mg/día.

El **itraconazol** se indica en el tratamiento de micosis superficiales y profundas, endémicas (paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis), es activo frente a *C. neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Penicillium marneffeii*. No tiene actividad frente a zigomicetos ni a *Fusarium*, tiene una excelente actividad frente a la gran mayoría de especies de *Candida*, incluidas aquellas resistentes al fluconazol³.

Se administra por vía oral en cápsulas a razón de 200-400 mg/día. La solución oral en β-ciclodextrina tiene una absorción digestiva más regular que las cápsulas aún en presencia de mucositis. Su coste es mejor y se la utiliza para la profilaxis antifúngica en pacientes oncohematológicos. La forma intravenosa de itraconazol ha sido licenciada en EE.UU. y la C.E. para el tratamiento de micosis invasoras en pacientes graves, esta forma farmacéutica no se comercializa en nuestro medio.

Sucesivamente se han incorporado los **triazoles de segunda generación** derivados de los anteriores: voriconazol y ravuconazol (derivados de fluconazol) y posaconazol (derivado de itraconazol).

Voriconazol es activo frente *Aspergillus* spp. (*A. niger*, *A. fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*) y todas las especies de *Cándida*, incluidas *C. glabrata*, *C. krusei*, *Candida parapsilosis* y *C. tropicalis*, en especial frente a cepas resistentes a triazoles de primera generación; también actúa sobre *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*. "In vitro" se ha demostrado buena actividad contra *Pe-*

nicillium, *Fusarium* sp, *Scedosporium* y hongos productores de feohifomicosis. Es inactivo frente a *Zygomycetes*⁵.

Está disponible para administración oral e intravenosa, Para alcanzar rápidamente la estabilización del área bajo la curva, se recomienda administrar una dosis de carga de voriconazol de 6 mg/kg/12 horas por vía venosa y disminuir a 3-4 mg/kg/12 h la dosis de mantenimiento³. Cuando la situación del paciente se estabiliza, puede emplearse el voriconazol en comprimidos, en dosis de 200 mg/12 horas.

La concentración en LCR es del 50% de las plasmáticas, se metaboliza en el hígado por la vía del citocromo P-450, por lo cual requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro de la función hepática. El uso intravenoso sólo está indicado en pacientes con clearance de creatinina mayor a 50 ml/min, debido a que el solvente es excretado por la orina.

Es bien tolerado y el efecto adverso más frecuente es un trastorno reversible de la visión (30%). También se describen exantema (8%), fotosensibilidad y elevación reversible de las enzimas hepáticas (10 - 15%). El potencial de interacciones farmacológicas es elevado.

Voriconazol está indicado para tratar aspergilosis invasora; tratamiento de rescate en infecciones por *Pseudallescheria boydii* y su forma asexual *S. apiospermum* y *Fusarium* sp en pacientes que no toleraron o refractarios a otros agentes antifúngicos. En protocolos de investigación clínica, se lo ha usado para esofagitis por *Candida* sp en pacientes con SIDA. Herbecht y cols. compararon anfotericina B versus voriconazol como tratamiento primario de la aspergilosis invasora en 277 pacientes. A las 12 semanas se observó una respuesta favorable en 53% de los pacientes tratados con voriconazol versus 32% de los tratados con anfote-

ricina B, con una reducción de la tasa de mortalidad del 71 % versus 58% respectivamente⁶. También se observó una respuesta favorable en 30% de las infecciones causadas por *Scedosporium* sp y en 46% de las infecciones por *Fusarium* sp al administrar voriconazol tras el fracaso o toxicidad grave de otros antifúngicos⁷.

Otro de los triazoles de segunda generación es el **posaconazol** con buena actividad contra *Cándida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides* y hongos dematiáceos; *zygomycetes* y hongos del orden *Mucorales*. Está indicado como terapia de salvataje en micosis con mala respuesta a otros antimicóticos (*S. apiospermum*); en infecciones graves del sistema nervioso central por *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Scedosporium*, *Aspergillus*, *Coccidioides* ha proporcionado algunos resultados favorables, pese a la baja concentración que alcanza en el LCR, cromoblastomycosis, micetomas maduromicóticos, feohifomicosis y fusariosis^{8,9}. Se lo usa por vía oral, en dosis de 800 mg/día, divididos en 4 tomas.

En diferentes estudios presentados en los Congresos Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2003 y 2004 se ha constatado que posaconazol es efectivo en pacientes HIV (+) con candidiasis orofaríngea con éxito clínico y micológico, y porcentaje de recaídas similar al del fluconazol¹⁰. Asimismo, alcanzó un 80% de éxito en la primera experiencia en candidiasis invasora (10 pacientes) y un 50% en 22 casos de aspergilosis. En casos de fusariosis, en las que no había otra alternativa, hubo 80% de éxito, y un 59% en 12 casos de criptococosis¹¹.

En una serie de 10 casos de infección del sistema nervioso central por *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Scedosporium*, *Aspergillus*, *Coccidioides* y

hongos dematiáceos, se obtuvo 50% de éxito, y en mucormycosis se describe 71% de éxito (17/24). En cromoblastomycosis la respuesta alcanzó al 70% (11). En fusariosis se ha observado 50% (13/26) de éxito al final del tratamiento (n= 5 respuesta completa; n= 8 respuesta parcial; n= 2 sin cambios, n= 10 fracasos). Cuatro de los casos de éxito tenían enfermedad diseminada, y 16 de los pacientes tratados eran refractarios a los tratamientos convencionales y su respuesta fue de 43%. La terapia fue primaria en 6 pacientes, con 67% de respuesta^{11, 12, 13, 14, 15}.

El **ravuconazol**, pertenece también a este grupo, el que presenta eficacia contra *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*, candidiasis orofaríngea y esofágica onicomycosis y profilaxis de pacientes trasplantados. Se administra por vía intravenosa y oral. Los estudios clínicos de esta droga son aún muy escasos.

En fase de investigación está el **alibaconazol**, un triazol de peso atómico mediano que posee la propiedad de alcanzar 15% de la concentración sérica en el líquido cefalorraquídeo lo hace candidato a tratar micosis del SNC. In vitro es activo contra *Cándida spp.*, *Cryptococcus*, *A. fumigatus*, dermatofitos, *Scedosporium prolificans* y *Scedosporium apiospermum*. "In vivo" es eficaz contra candidiasis, aspergilosis y scedosporiosis (frecuente en inmunosuprimidos), tripanosomiasis y meningitis criptocócica en animales.

• Alilaminas

Las **alilaminas** inhiben a la enzima escualeno epoxidasa y disminuyen la concentración de ergosterol, aumentando los niveles de escualeno. Como consecuencia, aumenta la permeabili-

dad de la membrana plasmática, se altera la organización celular y disminuye el crecimiento del hongo.

Integra esta familia la **terbinafina**, indicada en tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris; pitiriasis versicolor y onicomycosis. La ventaja principal de la terbinafina se debe a un alto margen de seguridad en el hombre porque no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el sistema del citocromo P-450; debido a esto, comparada con los derivados azólicos, presenta un menor potencial de interacción con otras drogas. Los efectos adversos son leves o moderados, transitorios, y se manifiestan a nivel gastrointestinal o cutáneo (exantema o urticaria).

También se comercializa la **butena-fina** para el tratamiento tópico de dermatomycosis superficiales: tinea pedis interdigital, tinea corporis y/o tinea cruris por *E. f loccosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *T. tonsurans*.

La **amorolfina** es de uso tópico y resulta eficaz frente a dermatofitos, levaduras y mohos. Actúa interfiriendo la síntesis del ergosterol mediante la inhibición de dos enzimas: delta 14 reductasa y delta 7,8 isomerasa. Está indicada en tinea unguium y onicomycosis por levaduras y mohos, se presenta en solución al 5% (laca de uñas) y se debe aplicar una o dos veces semanales durante seis a doce meses. No se recomienda su utilización durante el embarazo; lactancia ni en niños.

• Tiocarbamatos

Los **tiocarbamatos** tienen acción fungistática. El compuesto más conocido es el **tolnaftato** que bloquea la síntesis de ergosterol al inhibir la epoxidación del escualeno. Se emplea en el tratamiento tópico de dermatomycosis, tiñas, intertrigos micóticos, vaginitis micótica.

✓ **Antifúngicos que actúan sobre la pared de las células fúngicas**

Los lipopéptidos actúan inhibiendo la síntesis de glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa, enzima responsable de formar este polímero de la glucosa que es esencial para la estructura de la pared de la célula fúngica. La pared se debilita y se torna incapaz de soportar el estrés osmótico, por lo que la célula muere.

Pertencen a este grupo las **papulacandinas, equinocandinas** y los **triterpenos glicosilados**, productos naturales derivados de los hongos, cuyo efecto es fungicida. Estos agentes no afectan a las células de mamíferos porque carecen de las enzimas blanco de estos compuestos.

• **Equinocandinas**

Las **equinocandinas** inicialmente recibieron el nombre de neumocandinas, por su actividad frente a *Pneumocystis carinii*.

La **caspofungina** es una equinocandina con actividad fungicida; activa frente a *Cándida* spp, incluso cepas resistentes a azoles y polienos; *Aspergillus* spp (en caso de aspergilosis invasora refractaria o con intolerancia a otras terapias antifúngicas). Su eficacia disminuye frente a *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*. Se describe actividad "in vivo" contra *Pneumocystis carinii* y *P. jirovesi* (fase quística). No es activo frente a *C. neoformans*, *Fusarium* spp. y *Rhizopus* spp.⁶

Se usa por vía intravenosa, se recomienda administrar el primer día una dosis de carga de 70 mg, seguida por dosis de mantenimiento de 50 mg

en pacientes de menos de 80 kilos y 70 mg en los que pesan más. La perfusión debe realizarse en 60 minutos y en diluyentes que no contengan glucosa.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y microbiológica del paciente. Presenta una elevada unión a la albúmina plasmática. Se distribuye ampliamente en el hígado, el bazo y la pared intestinal y escasamente en el LCR. Este agente está exento de nefrotoxicidad y no requiere ajuste de dosis en presencia de falla renal y no es dializable. En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis máxima es de 35 mg/día, no se aconseja su empleo en la insuficiencia hepática grave¹⁶.

La caspofungina está indicada en las candidiasis orofaríngea y esofágicas que no responden al fluconazol; como terapia de rescate en adultos con aspergilosis invasora refractaria a tratamiento antifúngico convencional o en quienes no toleran estos tratamientos y en la profilaxis antifúngica de pacientes oncohematológicos o receptores de trasplantes.

Es un fármaco muy seguro en la práctica clínica diaria. La incidencia general de efectos adversos es 13,8%, entre los cuales se enumeran la irritación local en el sitio de infusión (16%); fiebre, cefalea, flebitis, rash y elevación transitoria de enzimas hepáticas (10%).

El potencial de interacción medicamentosa es relevante; con ciclosporina, rifampicina y tacrolimus se describe un 35% de incremento del área bajo la curva. Administrado conjuntamente con efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina se produce una reducción clínicamente significativa de la concentración de caspofungina, por lo que se debe aumentar la dosis de mantenimiento del antifúngico a 70 mg/día.

No se recomienda la utilización de caspofungina durante el embarazo y lactancia.

La eficacia y seguridad del acetato de caspofungina se evaluaron en un estudio abierto, no comparativo, en 56 adultos inmunosuprimidos con aspergilosis invasora documentada, refractaria o que no toleraron las terapias habituales¹⁷. Se indicó una dosis única de 70 mg el primer día y luego 50 mg diarios. Se reportó respuesta favorable en el 41% de los 54 pacientes evaluables al final del tratamiento, versus 17% (35/206) de respuesta favorable observada en un estudio control histórico de pacientes tratados con terapia estándar. De los 54 pacientes, en los cuales se dispuso de la información final, 3 (5,6%) tuvieron una respuesta completa y 19 (35,2%) experimentaron una respuesta parcial. La incidencia de efectos adversos resultó menor al 4% y sólo se registró 1 suspensión. La infusión de acetato de caspofungina fue bien tolerada en 97% de los pacientes.

Por su parte Mora-Duarte y col. efectuaron un estudio comparativo aleatorizado con 224 pacientes que sufrían candidiasis invasora (83% candidemia y 10% peritonitis) entre caspofungina 70 mg el 1º día 1 y luego 50 mg/día y anfotericina B convencional a razón de 0,6 a 1,0 mg/kg/día, durante 14 días. Comprobaron el éxito terapéutico en el 73% de los pacientes tratados con caspofungina vs el 61,7% en el grupo que recibió anfotericina B⁷.

La **micafungina** ha sido recientemente licenciada para su uso en humanos. Hasta el momento se la ha ensayado en candidiasis esofágica, candidemia y candidiasis invasora con buenos resultados y eficacia comparable a las otras drogas, con la ventaja de una mayor seguridad respecto de la anfotericina B^{18, 19, 20, 21}. En asper-

gilosis por *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus* se han observado resultados relativamente buenos, con alrededor de 60% de éxito en enfermedad pulmonar invasora, enfermedad pulmonar crónica necrotizante y aspergiloma pulmonar. Experiencias "in vitro" demuestran actividad contra hongos dimorfos (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Coccidioides immitis*) en especial frente a sus formas miceliales.

En la actualidad existe la formulación endovenosa de 75 mg. En los diferentes ensayos clínicos se han probado dosis elevadas de 200 mg al día con excelente tolerancia y seguridad. Sin embargo, todavía no está definida la dosis diaria recomendada³.

También se han realizado estudios con **anidulafungina**, inicialmente denominada como equinocandina V, y se ha constatado una potente actividad frente a *Candida spp.*, *Aspergillus* y es eficaz frente la forma quística y el trofozoito del *Pneumocystis carinii* (en el ser humano *P. jirovesi*). En modelos animales ha sido muy activa en candidiasis esofágica por cepas de *Candida* resistentes a los azoles, incluso superior a la anfotericina B, debido a sus elevadas concentraciones en saliva²².

Los estudios en candidiasis invasora fueron exitosos y recientemente la FDA de EE.UU. ha licenciado esta droga para ser empleada en esta micosis²³. Se administra por vía parenteral. No atraviesa la barrera hematoencefálica y no requiere ajuste en insuficiencia renal ni hepática, salvo en cuadros muy avanzados.

Se emplean dosis diarias de 100 a 150 mg que se aplican por vía intravenosa, en infusión durante una o dos horas.

✓ Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula

Las **pirimidinas fluoradas** actúan como antimetabolitos. La más conocida de este grupo es la **fluocitosina o 5-fluorocitosina** que inhibe el crecimiento y reproducción de los hongos. Este fármaco se convierte en 5-fluorouracilo (5-FU), el cual es fosforilado e incorporado al ARN, convirtiéndose en un dexosinucleotido. Este compuesto inhibe a la timidilato sintetasa e impide la síntesis de proteínas de la célula.

El espectro antifúngico es reducido. Es activo frente a *Cándida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Algunas cepas de *Aspergillus*, *Penicillium* y *zigomicetos* pueden ser sensibles¹². Las dosis habituales son de 37,5 mg/kg/6 h por vía oral. En casos de falla renal, con clearance de creatinina de 20-40 ml/minuto, se recomienda reducir la dosis a la mitad o duplicar el intervalo de administración.

Su toxicidad depende netamente de su concentración. Pueden aparecer molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). Las reacciones adversas más graves son la leucopenia y trombocitopenia reversibles, que habitualmente son dosis dependientes y suelen aparecer a partir de la segunda semana de tratamiento. También se describen toxicidad hepática, eosinofilia y exantema.

La **griseofulvina** detiene el crecimiento de la célula en la fase de mitosis. Inicialmente se usaba para el control de plagas en agricultura, hasta que se comprobó experimentalmente su actividad sobre dermatofitos en cobayos y se introdujo más tarde en la medicina humana. Fue ampliamente usada para reducir y erradicar las grandes epidemias de tinea en Europa después de la Segunda Guerra Mundial²⁴. Fue autorizada para el uso humano en 1958.

Es activa frente a *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. Está indicada en las tineas del cuero cabelludo, el cuerpo, las palmas, las plantas y las uñas. La griseofulvina ha sido la droga de primera línea para el tratamiento de las dermatofitosis durante muchos años. Sin embargo, comparado con el itraconazol y la terbinafina, es menos eficaz. Las ventajas de estos nuevos agentes sobre la griseofulvina se relacionan con su reducida toxicidad, la mayor eficacia y un tratamiento más corto². En el 55% de los pacientes se produce al inicio del tratamiento cefaleas, también ocurren molestias gastrointestinales; síntomas neurológicos y reacciones de hipersensibilidad (urticaria, eritema multiforme, enfermedad del suero y necrosis epidérmica tóxica, y reacciones de fotosensibilidad). La griseofulvina puede precipitar o agravar el lupus eritematoso sistémico y la porfiria aguda intermitente. Tiene interacciones con anticoagulantes, anticonceptivos orales e hipoglucemiantes orales. Continúa siendo el tratamiento de elección en la tinea capitis por *Microsporum canis*.

ANTIFÚNGICO SISTÉMICO IDEAL²⁴

- ✓ Espectro amplio.
- ✓ Fungicida a concentraciones bajas.
- ✓ Estable químicamente.
- ✓ Administrable por vía parenteral y oral.
- ✓ No tóxico.
- ✓ Buena farmacocinética.
- ✓ Efectivo en enfermos con inmunosupresión grave.
- ✓ Bajo costo económico.

Tabla IV

Las **piridinonas** actúan como fungis-táticos produciendo depleción de elec-trolitos y reducción en la síntesis de ácidos nucleicos. En este grupo se incluye el ciclopiroxolamina, activo frente a dermatofitos y *Candida*. Indicado en tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, candidiasis cutá-nea. En casos de onicomiosis se ha usado con éxito una solución de ciclo-pirox al 8%.

Novedades (Tabla V)

Entre los antifúngicos del futuro mencionamos las **nikkomicinas** producidas por fermentación de *Strepto-myces*. Estos agentes son antibióticos usados como agrofungicidas. Inter-fieren la síntesis de quitina de la pared celular mediante la inhibición de la quitinosintetasa. Su espectro antimicó-tico no está totalmente definido pero se ha documentado su actividad contra dermatofitos y levaduras. Los estu-dios "in vitro" e "in vivo" han demos-trado sinergismo significativo con varios azoles²⁵.

Icofungipen, en fase de investigación II y III. Es un derivado sintético de la cis-pentacina. No tiene resistencia cruzada con otros antimicóticos. Se administra

por vía oral y tiene un buen perfil de seguridad, no interactúa con el citocro-mo P450. Ejerce actividad primaria contra *Candida* (*C. glabrata* y *C. kru-sei*) y tiene cierta acción contra *C. albi-cans*. Inactivo sobre *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Se está utilizando en cepas resistentes a fluconazol: alternativa en VIH positivos refractarios con candidia-sis recurrentes resistentes a anfotericina B y a azoles. Parece tener un buen per-fil de seguridad. Las dosis que se están administrando en los diferentes estu-dios oscilan 150 mg cada 12 h o 150 mg cada 8 hs³.

Mycograb es un anticuerpo recombi-nante humano contra la proteína de shock térmico de 90 kDa (HSP90) de la célula fúngica. Tiene efecto aditivo "in vitro" e "in vivo" con la anfotericina B, pero no con las equinocandinas y los azoles. Ha mejorado la evolución de candidiasis invasoras tratadas con anfotericina B y está siendo estudiado en criptococosis.

Infecciones fúngicas invasoras

La prevalencia de infecciones fúngi-cas invasoras va en aumento en pacientes críticos no neutropénicos de las Unidades de Cuidados Intensivos, paralelamente al incremento del SIDA, el uso de quimioterapia intensi-va en pacientes oncohematológicos, fármacos antirrechazo en pacientes receptores de trasplante; y la mayor utilización de dispositivos intravascu-lares.

La candidiasis invasora es la infec-ción más prevalente y presenta una tasa de mortalidad del 40%. Esta tasa es aún más elevada (80 %) en la aspergilosis invasora aguda.

En los últimos años se nota un creci-miento de las infecciones causadas por especies fúngicas resistentes a las drogas antifúngicas más comúnmente empleadas (*Cándida* spp resistentes a fluconazol), hongos emergentes (*Sce-*

dosporium prolificans o *Fusarium* sp y *zigomicetos*; *Trichosporon* spp., *Can-dida lusitaniae* o *Candida guillier-mondii*) y ciertos hongos dermatiáce-os resistentes a anfotericina B⁵.

La anfotericina B ha sido desde su desarrollo el patrón de oro, único fár-maco activo disponible para tratar la mayoría de los casos graves. Sin embargo, debido a la toxicidad de este fármaco, la industria farmacéuti-ca ha desarrollado las nuevas formu-laciones de anfotericina B. Actual-mente están disponibles una gran va-riedad de drogas como fluconazol, itraconazol; triazoles de segunda ge-neración como posaconazol y vori-conazol, y equinocandinas como caspofungina, micafungina y anidu-lafungina, algunos de ellos todavía no comercializados en nuestro medio.

Opciones terapéuticas para la candidiasis invasora¹¹:

- ✓ anfotericina B desoxicolato (0,5-0,7 mg/kg/día)
- ✓ formulaciones lipídicas (3-5 mg/kg/día)
- ✓ fluconazol en dosis de 400 mg/día a 800 mg/día.
- ✓ voriconazol (6 mg/kg cada 12 horas o 3 mg/kg cada 12 horas)
- ✓ anfotericina B desoxicolato aso-ciada a fluconazol
- ✓ anfotericina B asociada a fluo-citosina
- ✓ Itraconazol intravenoso, 200 mg diarios, no disponible en la Ar-gentina.

Opciones terapéuticas para la aspergilosis invasora¹¹:

- ✓ Voriconazol.
- ✓ Anfotericina B desoxicolato.
- ✓ Anfotericina B en formulaciones lipídicas.
- ✓ Caspofungina.
- ✓ Itraconazol (solución oral o IV).
- ✓ Posaconazol (solución oral para profilaxis primaria). □

FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN¹¹

- ✓ nikkomicina Z;
- ✓ sordarinas, que son muy intere-santes;
- ✓ pradimicinas;
- ✓ dicationes aromáticos;
- ✓ congéneres de anfotericina B, como SPK-843;
- ✓ anfotericina B cocleato;
- ✓ péptidos y
- ✓ anticuerpos monoclonales.

Tabla V

BIBLIOGRAFÍA

1. Maestre Vera J. R., Alou Cervera L.: Ventajas y desventajas de los antifúngicos de uso tópico. *Revista Española de Quimioterapia*. Septiembre 2001; Vol. 14, No.3
2. Gregori Valdez S.: Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cubana Farm* Vol39, N°2 Ciudad de la Habana Mayo-Ago. 2005
3. Catalán M., Montejo J. C.: Antifúngicos sistémicos. *Farmacodinamia y farmacocinética*. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 39-49 3
4. Offner y col.: EORTC-IFCG Phase II study on Liposomal Nystatin (Nyotran™) in patients with invasive *Aspergillus* infections, refractory or intolerant to conventional/Lipid Ampho B. 40th ICAAC Toronto, Canadá, 2000 (Abstract 1102, pp 370)
5. Bidart T. H.: Lo antiguo y lo nuevo en antifúngicos y antivirales. Rol de voriconazol y caspofungina en terapia Antifúngica *Rev Chil Infect* 2004; 21 (Supl 1): S13-S19
6. Herbecht R, Denning DW, Patterson TF y col.: Voriconazole versus amphotericin B for primary treatment of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 408-415
7. Perfect J. Marr T., Walsh R. y col.: Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36:1122-1131.
8. Negroni, R., Helou, S.H., Petri, N., Robles, A.M., Arechavala, A., Bianchi, M.H.: Case study: Posaconazole treatment of disseminated phaeohyphomycoses due to *Exophiala spinifera*. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: e 15-20.
9. Negroni, R., Tobón, A., Bustamante, B., Shikanai-Yasuda, M.A., Patiño, B., Restrepo, A.: Posaconazole treatment of refractory *Eumycetoma* and *Chromoblastomycosis*. *Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo*. 2005; 47: 339-346.
10. Korting, H.C., Cornely, O.: Posaconazole in the immunocompromised host. *Mycoses*. 2006; Suppl. 1: 1-47.
11. Thompson L.: Nuevas Terapias Antimicóticos. *Medwave*. Año V No. 6 Junio 2005
12. Pitisuttithum, P., Negroni, R., Graybill, J y col.: Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 745-755.
13. Raad, I., Graybill, J. R., Bustamante, B. y col.: Safety of long-term oral posaconazole used in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1726-1734.
14. Segal, B.H., Barnhart, L.A., Anderson, V. L. y col.: Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1684-1688.
15. van Burik, J.A., Hare, R.S., Solomon, H.F., Corrado, M.L., Kontoyiannis, D.P.: Posaconazole is effective as a salvage therapy in Zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 42: e 61-65.
16. Thompson L. M. : Nuevas alternativas en el armamento anti infeccioso que el clínico debe conocer Antifúngicos. *Rev. Chil. Infectol.* 2002 ,v.19 supl.1.
17. Maertens R., Sable y col.: Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of Caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to Amphotericin B, AMB lipid formulations or azoles, (Protocolo 019). 40th ICAAC, Toronto, Canadá, 2000 (Abstract 1103, pp 371)
18. Seibel N. y col.: Safety, tolerability and pharmacokinetics of micafungin (FK 463), in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2005; 49: 3317-3324. 2005.
19. Pfaller M.A., Dickema D.J, Boyken L, y col.: Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49: 4795-4797.
20. Ostrosky-Zeichner L. y col.: International open-label noncomparative, clinical trial of micafungin alone or in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24: 654-661.
21. Groll, A.H., Stergiopoulou, T., Roilides, E., Walsh, T.J.: Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2005; 14: 489-509.
22. Krause, D.S., Reinhardt, J., Vazquez, J.A., Reboli, A., Goldstein, B.P., Wible, M., Henkel, T.: Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48: 2021-2024.
23. Borrell Solé N.: Nuevos antifúngicos: equinocandinas http://www.seimc.org/control/revi_Mico/pdf/caspofun.pdf
24. Torres Rodríguez J M.: Conferencia Magistral. Fármacos antifúngicos que contribuyen a mejorar el diagnóstico de las micosis *Gaceta de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)*, 10 de agosto de 2006 , N° 549
25. Silva-Lizama E. : Editorial: Antifúngicos del futuro. *Medicina Cutánea* Vol. 32, Núm. 6 · Noviembre - Diciembre 2004.

Educación Continua Autoevaluación*

Señale la respuesta correcta:

1. Los antifúngicos polienos son:

- a) nistatina
- b) anfotericina B
- c) natamicina
- d) naftifina
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a, b y c

2. Pertenece/n a los azoles:

- a) ketoconazol
- b) miconazol
- c) clotrimazol
- d) todas son correctas
- e) sólo son correctas b y c

3. Los triazoles son:

- a) itraconazol
- b) voriconazol
- c) posaconazol
- d) todas son correctas
- e) ninguna es correcta

4. Los antifúngicos que actúan sobre la membrana citoplasmática son:

- a) polienos
- b) azoles
- c) tiocarbamatos
- d) todas son correctas

5. El voriconazol:

- a) es un derivado de fluconazol
- b) está disponible para administración oral y endovenosa

- c) su metabolismo es hepático a través de la vía del citocromo P450
- d) su efecto adverso más frecuente es trastorno de la visión
- e) todas son correctas
- f) todas son correctas menos b

6. Los antifúngicos alilaminas son:

- a) amorolfina
- b) terbinafina
- c) butenafina
- d) todas son correctas
- e) sólo son correctas b y d

7. Pertenece/n al grupo de los lipopéptidos:

- a) equinocandinas
- b) papulocandinas
- c) triterpenos glicosilados
- d) todas son correctas

8. Fármacos antifúngicos en fase de investigación:

- a) nikkomicina Z
- b) pradimicinas
- c) sordarinas
- d) todas son correctas

9. Opciones terapéuticas para la candidiasis invasora:

- a) anfotericina b desoxicolato
- b) voriconazol
- c) itraconazol EV
- d) todas son correctas

10. Opciones terapéuticas para la aspergilosis invasora:

- a) voriconazol
- b) caspofungina
- c) posaconazol
- d) todas son correctas

Señale Falso (F) o Verdadero (V)

11. Los primeros antifúngicos datan del 1900, cuando se empleó el yoduro de potasio para la esporotricosis.

F V

12. El ungüento de Whitfield está compuesto por ácido benzoico y ácido salicílico.

F V

13. Las pirimidinas fluoradas son antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula del hongo.

F V

14. La griseofulvina continúa siendo el tratamiento de elección en tinea capitis microspórica.

F V

15. La ciclopiroxolamina es una piridinona.

F V

* Las respuestas serán publicadas en el próximo número

Educación Continua

Autoevaluación

RESPUESTAS CORRECTAS DEL NÚMERO ANTERIOR

Terapia fotodinámica (2da. Parte)

Prof. Dr. M. A. Allevato

Act. Terap. Dermatol., 2006; 29: 374

- | | |
|------|------|
| 1. e | 7. d |
| 2. d | 8. d |
| 3. d | 9. V |
| 4. d | 10.V |
| 5. d | 11.V |
| 6. d | |

.....

*El fracaso es la oportunidad de empezar
de nuevo más inteligentemente.*

H. FORD