70

Fármacos antifúngicos

A. Mediavilla y *J. Flórez*

I. PRINCIPIOS GENERALES

1. Características generales de las micosis

A efectos terapéuticos resulta útil clasificar las infecciones por hongos en superficiales, profundas y sistémicas o diseminadas.

Las micosis superficiales pueden subdividirse en:

a) **Dermatofitosis** o **tiñas,** producidas por diversas especies de hongos: *Epidermophyton, Trichophyton* y *Microsporum.*

b) **Candidiasis,** producidas por varias especies del género *Candida: C. albicans, C. parapsilopsis, C. pseudotropicalis,* etc., siendo sin duda *C. albicans* la cultivada con mayor frecuencia. La infección por *Candida* puede aparecer en cualquier localización, pero su incidencia es mayor en diversas mucosas (orofaríngea, vaginal, rectal, etc.); es especialmente importante la candidiasis cutaneomucosa, que afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

En general, las **micosis superficiales** se tratan con antimicóticos de aplicación tópica, pero los hongos más resistentes, la afectación del pelo y las uñas o las situaciones de riesgo especial pueden exigir la administración prolongada de fármacos por vía sistémica (p. ej., griseofulvina o derivados imidazólicos por vía oral). En la candidiasis cutaneomucosa con frecuencia se hace el tratamiento por vía sistémica y tópica simultáneamente.

Las **micosis profundas** y **sistémicas** pueden ser producidas por diferentes hongos, entre los que destacan: *Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Mucor* y *Paracoccidioides* (tabla 70-1). Estos hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parénquima pulmonar; posteriormente, el hongo se puede diseminar por vía sanguínea a otros órganos. En la candidiasis diseminada, el foco inicial puede encontrarse en la piel o las mucosas. Por último, los hongos productores de cromomicosis y esporotricosis penetran en el organismo por la piel y se extienden a los tejidos próximos. Todas estas formas de micosis requieren tratamiento con antifúngicos por vía sistémica (tabla 70-1).

Es importante señalar el incremento actual en el número de infecciones de cualquier localización producidas por hongos y su gravedad. Esto se debe fundamentalmente: *a)* al uso creciente de fármacos inmunodepresores en el tratamiento del cáncer y en la prevención del rechazo en los trasplantes de órganos, *b)* la existencia de enfermedad asociada a déficit inmunitario (como el sida) y *c)* la utilización, muchas veces no justificada, de antibióticos de amplio espectro durante períodos prolongados de tiempo. Además, las infecciones sistémicas por hongos, como ocurre con muchas infecciones bacterianas, se ven favorecidas por las múltiples vías de entrada generadas por la moderna tecnología diagnóstica y terapéutica. Su tratamiento debe hacerse una vez establecido el diagnóstico correcto; sin embargo, con frecuencia, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, se realiza un diagnóstico por exclusión ante la falta de respuesta del paciente al tratamiento con fármacos antibacterianos y/o antivíricos.

2. Clasificación de los antifúngicos

a) Antibióticos:

α) De estructura poliénica: vía sistémica y tópica: **anfotericina B;** vía tópica: **nistatina** y **natamicina.**

β) De estructura no poliénica: **griseofulvina** (vía oral).

b) Azoles:

α) Imidazoles: **miconazol** y **ketoconazol.**

β) Triazoles: **itraconazol, fluconazol, saperconazol** y **voriconazol.**

γ) Para uso exclusivamente tópico: **bifonazol, butoconazol, crolmidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol** y **terconazol.**

c) Alilaminas: **terbinafina** y **naftifina.**

d) Pirimidinas fluoradas: **flucitosina.**

Tabla 70-1. Terapéutica de las principales micosis profundas y diseminadas

Infección	Hongo	Forma clínica	De elección	Alternativa
Aspergilosis	*Aspergillus* (generalmente *A. fumigatus)*	Diseminada o pulmonar invasiva	Anfotericina B (IV)	¿Itraconazol (oral)?
		Pulmonar no invasiva	—	—
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	Diseminada o pulmonar invasiva	Anfotericina B (IV)	Ketoconazol (oral)
		Pulmonar no invasiva	—	Itraconazol (oral)
Candidiasis	*Candida albicans* *C. parapsilosis* *C. tropicalis*	Diseminada	Anfotericina B Flucitosina	Fluconazol
		Micocutánea crónica	Ketoconazol	Anfotericina B Fluconazol
Coccidioidomicosis	*Coccidioides*	Meníngea	Anfotericina B (intratecal + IV)	
		Diseminada o crónica	Anfotericina B (IV)	Ketoconazol Itraconazol
		Pulmonar aguda	—	—
Criptococosis	*Cryptococcus neoformans*	Diseminada o meníngea	Flucitosina (oral) + Anfotericina B (IV)	Anfotericina B (IV) Fluconazol Itraconazol
		Localizada	Anfotericina B	Ketoconazol
Cromomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *F. compactum* *F. dermatitidis* *Phialophora verrucosa* *Cladosporium carrioni*	Subcutánea	Flucitosina + Anfotericina B	Ketoconazol Itraconazol
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	Diseminada o extracutánea Cutaneolinfática	Anfotericina B Yoduro potásico	Ketoconazol Itraconazol
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	Diseminada o crónico-cavitaria	Anfotericina B	Ketoconazol Itraconazol
		Pulmonar aguda	—	
Mucormicosis	*Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella, Absidia*	Diseminada o rinocerebral Pulmonar Gastrointestinal	Anfotericina B (IV)	
Paracoccidioidomicosis	*Paracoccidioides brasiliensis*	Cutaneolinfática y viscerolinfática	Ketoconazol	Anfotericina B Itraconazol

e) Otros: **clioquinol, tolnaftato, ácido undecilénico, ciclopirox** y **haloprogina,** para uso tópico. **Yoduro potásico,** para uso sistémico.

f) En investigación:

α) Inhibidores de la quitín-sintetasa: **polioxinas** y **nicomicinas.**

β) Equinocandinas: **cilofungina.**

γ) Pradimicinas.

II. ANTIBIÓTICOS

1. Anfotericina B

1.1. Estructura y mecanismos de acción

La anfotericina B es producida por el *Streptomyces nodosus.* Su molécula está formada por una porción hidrófila de varios carbonos hidroxilados, una porción hidrófo-

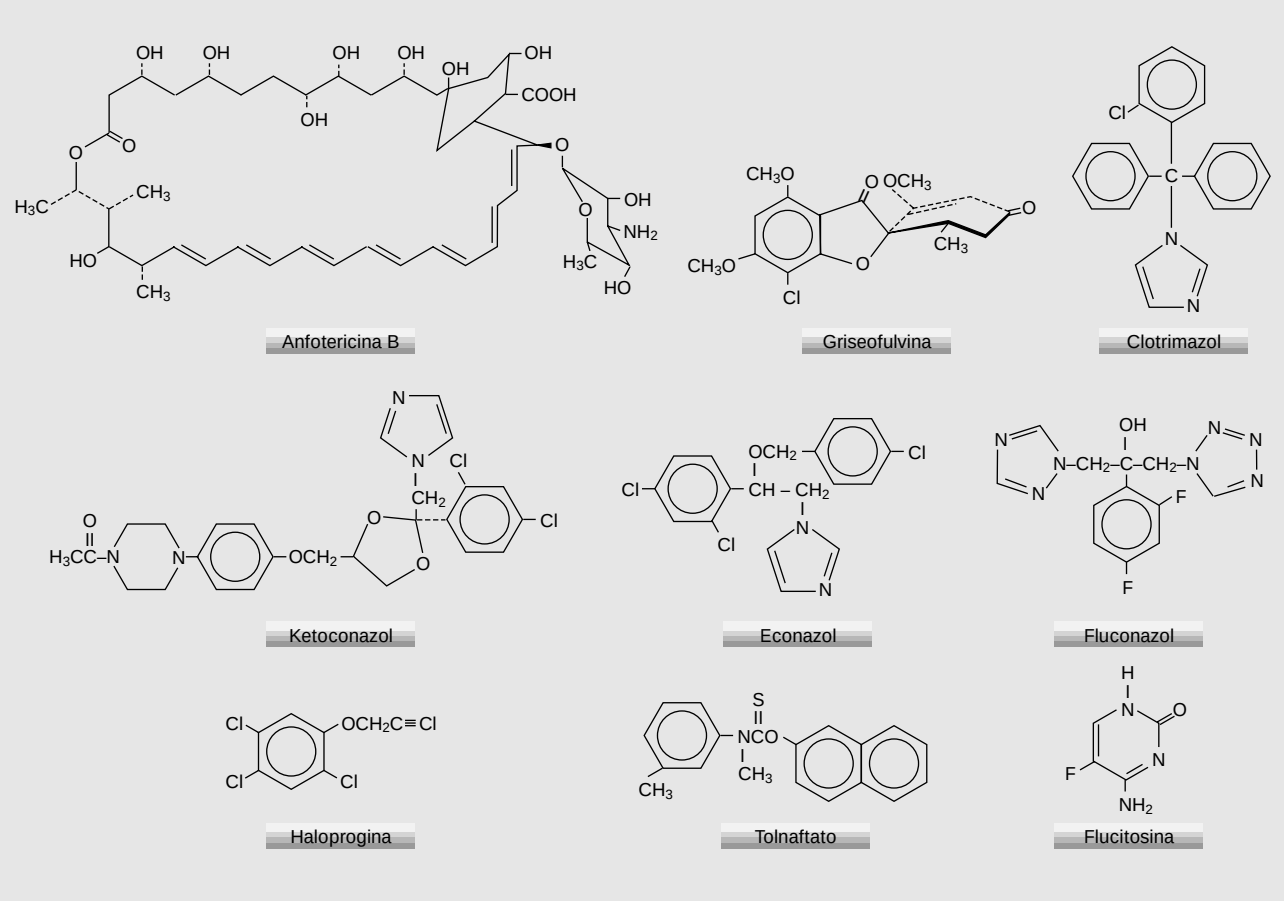


Fig. 70-1. Estructura de fármacos antifúngicos.

ba que consta de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces (poliénico) y una cadena lateral de micosamina que es una aminodesoxihexosa (fig. 70-1). Esta estructura convierte en anfipática a la molécula y es responsable de su peculiar acción sobre las membranas. Puede comportarse como fungostático o fungicida, lo que depende de la sensibilidad del hongo y de la concentración que el fármaco alcance en el lugar de la infección.

Se fija ávidamente a los esteroles de la membrana de las células eucariotas (mamíferos, hongos y protozoos), pero no de las procariotas (bacterias); sin embargo, es mayor su afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de los mamíferos, lo que explica su relativa especificidad. Como consecuencia de esta fijación se altera la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno, y la consiguiente acción letal sobre la célula fúngica.

Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción, el ergosterol de la membrana tiene que atravesar la rígida pared celular del hongo que está compuesta fundamentalmente por quitina y 1,3-β-glucanos; el mecanismo por el que esto ocurre y el probable papel que estos compuestos desempeñan en los mecanismos de resistencia a la anfotericina B no se conocen con detalle hasta la actualidad.

La anfotericina B, además, produce una acción estimulante de las células del sistema inmunológico, macrófagos especialmente, que es oxidación-dependiente. Esta acción inmunomoduladora aumenta si existe peróxido de hidrógeno y puede ser debida a la autooxidación del fármaco con formación de radicales libres o a un aumento en la permeabilidad de la membrana, especialmente para cationes monovalentes. Estos efectos sobre la célula del huésped pueden contribuir a sus propiedades antifúngicas.

La acción de la anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina; esto puede deberse a que la modificación que produce sobre las membranas celulares facilita el transporte y la penetración de dichos fármacos.

1.2. Actividad antifúngica

Presenta un espectro muy amplio (tablas 70-1 y 70-2) y es todavía el fármaco de elección en la mayoría de las infecciones sistémicas por hongos. Si bien más adelante se señalarán las indicaciones terapéuticas específicas y las alternativas existentes en la actualidad, es eficaz en el tratamiento de criptococosis, candidiasis, esporotricosis extracutánea, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis y mucormicosis. Tiene cierta eficacia, aunque no es de elección, en la leishmaniasis subcutánea producida por *Leishmania brasiliensis* (v. capítulo 73).

Tabla 70-2. Terapéutica de las micosis superficiales

Enfermedad	Fármaco	Dosis adultos	Dosis niños
1. *Tinea corporis* y *tinea faciei*	*Tópicos (1):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Sistémicos:		
	Griseofulvina	10 mg/kg/día	
	Fluconazol	50-100 mg/día	> 3 años: 3 mg/kg/24 h
	Itraconazol	50-200 mg/día	5 mg/kg/día
	Terbinafina	250 mg/día	< 20 kg: 62,5 mg/día 20-40 kg: 125 mg/día
2. *Tinea cruris*	*Tópicos (2):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
3. *Tinea pedis* y *T. manuum*	*Tópicos (3):*		
	Imidazólicos		
	Alilaminas		
	Otros: tolnaftato, haloprogina y ciclopirox		
	Sistémicos:		
	Itraconazol	50-200 mg/día	5 mg/kg/día (como en 1)
	Terbinafina	250 mg/día	
4. *Tinea capitis* y *T. barbae*	*Sistémicos:*		
	Griseofulvina	500 mg/día (dividido en 4 dosis)	250 mg/día (dividido en 4 dosis)
	Alternativas: itraconazol		
	Terbinafina		
5. *Tinea unguium*	*Tópicos:*		
	Amorolfina		
	Tioconazol		
	Ciclopirox		
	Bifonazol-urea		
	Sistémicos:		
	Fluconazol	100-200 mg/día	
	Itraconazol	400 mg/día (1 semana/mes, durante 3-4 meses)	
	Terbinafina	500 mg/día (1 semana/mes, durante 3-4 meses)	

Tratamiento tópico: (1) aplicar hasta 2 cm por fuera de la zona afectada 2 veces/día, durante 2 semanas aproximadamente; (2) mantener varias semanas; (3) aplicar 2 veces/día durante 4 semanas (excepcionalmente, duración superior a 2 meses).

Se ha descrito la aparición de resistencias de *C. albicans* en el curso de tratamientos. Dada la variabilidad de las CMI en función del método utilizado, su determinación tiene escaso valor clínico.

1.3. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe el 5 %, por lo que la vía de elección es la IV y, en casos de meningitis, la raquídea. Se une ampliamente a las lipoproteínas en el plasma (91-95 %), a los eritrocitos y al colesterol. También se fija a los tejidos, probablemente a las membranas celulares, por lo que su volumen de distribución es grande (unos 4 l/kg). Penetra mal en los diversos compartimientos del organismo, apenas atraviesa la BHE, si bien atraviesa la placentaria.

La concentración plasmática máxima, tras la administración intravenosa, puede estar relacionada con la dosis, la frecuencia y la velocidad de infusión. En adultos, una infusión IV de 0,6 mg/kg produce una concentración plasmática máxima de 1 a 3 mg/l; esta concentración cae rapidamente hasta alcanzar una fase estable prolongada de 0,2-0,5 mg/l aproximadamente. La concentración de anfotericina B en líquidos peritoneal, pleural y sinovial son habitualmente menores del 50 % de la concentración plasmática, mientras que en el LCR no llega al 4 % apro-

ximadamente de la concentración plasmática. Se metaboliza en el hígado parcialmente y se elimina por bilis y por orina en escasa proporción.

La anfotericina B sigue un patrón bifásico de eliminación plasmática, con una semivida inicial de 24-48 horas, seguida de una fase de eliminación más lenta que dura unos 15 días, probablemente debido a una redistribución desde los tejidos periféricos extraordinariamente lenta. Se han demostrado niveles detectables del antibiótico en bilis más de 12 días después de su administración, en orina después de 27-35 días y en algunos tejidos, como el hepático y el renal, 12 meses después de finalizado el tratamiento.

Puesto que sólo el 5-10 % del fármaco es excretado por orina o bilis, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La hemodiálisis habitualmente no modifica la concentración plasmática de anfotericina B, excepto en pacientes hiperlipidémicos en los que la concentración disminuye aparentemente debido a la unión a la membrana de diálisis del complejo anfotericina B-lipoproteínas.

El perfil farmacocinético de este antibiótico varía en los niños en los que se ha descrito un volumen de distribución menor (< 4 l/kg) y mayor aclaramiento (> 0,026 l/h). Se encuentran reducidas las concentraciones plasmáticas máximas, siendo del 50 % aproximadamente de las alcanzadas en los adultos con dosis equivalentes.

En la insuficiencia renal grave puede aumentar el aclaramiento plasmático total de anfotericina, apareciendo una disminución en la concentración plasmática del fármaco; puesto que la eliminación renal de la anfotericina sin modificar es más baja en los pacientes urémicos, el incremento en el aclaramiento del fármaco en estos pacientes no puede explicarse por las modificaciones en la función renal. Aunque no se han identificado metabolitos de la anfotericina B, parece evidente que la principal vía de eliminación es la hepática. Esto sugiere que el aclaramiento hepático aumenta cuando falla la función renal.

1.4. Reacciones adversas

Es importante destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B, que en ocasiones constituyen el factor limitante de su administración.

Pueden considerarse dos tipos de reacciones adversas:

a) De aparición inmediata. La administración IV del fármaco se acompaña, en la mayoría de los pacientes, de un cuadro de escalofríos, aumento de la temperatura y temblor, a veces asociado a cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos, dependiendo de la intensidad del cuadro. Si la reacción es grave, se recomienda administrar 25-50 mg de hidrocortisona antes de comenzar la infusión del antifúngico.

b) En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento. Durante el tratamiento con anfotericina B, prácticamente en todos los pacientes se produce nefrotoxicidad, que es el efecto adverso más importante. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, aunque pueden ser necesarias varias semanas hasta la normalización de la función renal. Se acompaña de una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, así como de alteraciones en la reabsorción de electrólitos en los túbulos proximal y distal. Estas alteraciones están relacionadas con los efectos que produce el fármaco sobre la permeabilidad de la membrana, el principal mecanismo de su acción antifúngica. Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico.

Se han intentado numerosos métodos para disminuir la nefrotoxicidad de la anfotericina B, habiéndose demostrado que el aporte de sodio en pacientes deshidratados o hiponatrémicos reduce la toxicidad renal del fármaco. Sin embargo, ni la administración de manitol o bicarbonato sódico ni las diferentes modificaciones de las pautas de administración probadas han demostrado disminuir de manera significativa la nefrotoxicidad de la anfotericina. Se ha introducido en terapéutica la anfotericina B liposómica, (v. más adelante), que al parecer es menos tóxica y tiene mayor eficacia terapéutica en algunos casos.

Además, la anfotericina B produce tromboflebitis, que se puede prevenir asociando 100 U de heparina a la infusión, hipopotasemia, hiponatremia y acidosis. También se han descrito anemia y trombocitopenia. La administración IV rápida (menos de 60 min) puede producir arritmias y paro cardíaco. Por vía intratecal puede ocasionar náuseas, vómitos, retención urinaria, cefalea, radiculitis, paresia, parestesias, alteraciones visuales y meningitis química.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Teniendo en cuenta su amplio espectro antifúngico (tablas 70-1 y 70-2) y la escasa eficacia de otros tratamientos, la anfotericina es el fármaco de elección en el tratamiento de la mayor parte de las infecciones sistémicas por hongos: aspergilosis invasiva de origen pulmonar o extrapulmonar, candidiasis, criptococosis y coccidioidomicosis (meningitis, o de otra localización si no responde a derivados imidazólicos), histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis y esporotricosis no cutánea.

Forma de administración y dosis. Dosis de prueba: 1 mg en 20 ml de suero glucosado (5 %), administrarlo en 15-20 min. Si se produce reacción (escalofríos, temblor, etc.), debe disminuirse la dosis a 0,1 mg y administrarla en 3-6 horas, aumentándola según tolerancia (0, 25 mg/kg en 2-4 horas). Debe continuarse el tratamiento con 0,5 mg/kg/día en 500 ml de suero glucosado (concentración de 0,1 mg/ml). Para prevenir su toxicidad se recomienda añadir al suero 50 mg de hidrocortisona + 5 mg de heparina si se utiliza una vía periférica; si se emplea la vía central, no es necesaria la heparina. Se recomienda añadir potasio (100-200 mEq/día) al tratamiento para prevenir hipopotasemia.

Es necesario tener en cuenta que, aunque el fármaco en solución puede ser parcialmente inactivado por la luz,

no debe ser protegido de ésta, puesto que es fundamental comprobar que la solución se mantiene sin precipitar. Este hecho es mucho más importante que la escasa pérdida de actividad que puede ocurrir durante el tiempo de infusión.

Con el fin de disminuir la dosis de anfotericina para reducir su efecto nefrotóxico y lograr un efecto antifúngico sinérgico, en algunos procesos puede asociarse la flucitosina (0,3 mg/kg/día de anfotericina B más 37,5 mg/kg cada 6 horas de flucitosina) si no hay alteraciones de la función renal.

Por vía intratecal se administra disuelta en solución de dextrosa al 10 % o en 5 ml de LCR; la dosis inicial es de 0,05 mg, aumentando después en 0,1 mg, 3 veces a la semana, hasta llegar a 0,5 mg, 2-3 veces por semana. Suelen añadirse 10-15 mg de succinato de hidrocortisona para reducir la intensidad de las reacciones. Se han utilizado tanto la localización lumbar como la cisternal y la intraventricular.

Por vía intraarticular, la dosis total es de 5-15 mg, que se repite a las 2 semanas. En aplicación tópica es útil para el tratamiento de candidiasis cutáneas y algunas mucocutáneas agudas, pero no sirve en las tiñas.

1.6. Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Desde la introducción en terapéutica de la anfotericina B y fundamentalmente debido a su elevada toxicidad, se han realizado numerosos intentos para lograr derivados que, conservando idéntica actividad antifúngica, carecieran de los inconvenientes del fármaco original.

En la actualidad, esto se ha logrado al menos en parte con las nuevas formulaciones de anfotericina B que se comentan a continuación:

a) Anfotericina B liposómica. En esta forma farmacéutica la anfotericina B se encuentra incluida en liposomas.

Los liposomas son vesículas microscópicas cuyo diámetro varía entre 0,1 y 20 µ, formadas por una o más membranas lipídicas que rodean un compartimiento acuoso. Existen tres tipos de liposomas; *a)* liposomas grandes, de tamaño variable con múltiples capas, conocidas en la literatura en lengua inglesa con las siglas MLV *(multilamellar vesicles); b)* liposomas grandes de una sola capa y tamaño más homogéneo (> 0,1 µ de diámetro), denominados LUV *(unilamellar vesicles),* y *c)* liposomas pequeños de una sola capa y menos de < 0,15 µ de diámetro (SUV). El comportamiento de estas partículas después de su administración parenteral depende de sus características físico-químicas (tamaño, rigidez de sus capas y carga eléctrica). Las vesículas cargadas positivamente o neutras se mantienen en la circulación durante más tiempo que las de idéntico tamaño que poseen cargas negativas. La incorporación del fármaco incluido en los liposomas, en el interior de las células, puede ocurrir por un proceso de adsorción, seguido de la liberación del contenido en el líquido extracelular, penetrando posteriormente el fármaco dentro de la célula, por difusión. La penetración de los liposomas en el espacio intracelular también puede producirse por fagocitosis, siendo las enzimas lisosómicas las responsables de la degradación del liposoma con la consiguiente liberación del fármaco contenido en su interior. La fagocitosis es el mecanismo más importante para las vesículas LUV y MLV.

Además, puede producirse un intercambio de lípidos entre los componentes del liposoma y la membrana celular. La incorporación intracelular de fármacos lipófilos, como la anfotericina B, puede ocurrir por este mecanismo.

En la anfotericina B liposómica comercializada hasta la actualidad (AmBisome), el fármaco activo se encuentra incluido en liposomas de pequeño tamaño o SUV; en su formulación final, la concentración de anfotericina es de 50 mg/350 mg de lípidos. Con esta formulación se consigue reducir la toxicidad de la anfotericina, conservando idéntico espectro antifúngico. La eficacia terapéutica del nuevo preparado parece que es mayor; esto puede explicarse, por una parte, por la mejor tolerancia, lo que permite administrar dosis más altas y tratamientos más prolongados y, por la otra, por mayor difusión tisular. La concentración en el LCR supera, según algunos estudios, en 2-3 % la alcanzada con la anfotericina convencional, habiéndose descrito respuesta favorable al tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con mala respuesta al tratamiento previo con fluconazol y con anfotericina B convencional. Son también mayores las concentraciones muscular y hepática. Sin embargo, parece que la concentración en tejido pulmonar es menor. Estas diferencias podrían explicarse por la especial afinidad del fármaco por las células del sistema reticuloendotelial. Las dosis utilizadas con esta forma de anfotericina son de 1-5 mg/kg/día.

b) Complejo lipídico de anfotericina B. Es un complejo formado por concentraciones casi equimoleculares de anfotericina B y lípido; el fármaco se encuentra en una suspensión de partículas planas de 1,6-11 µ de diámetro. Las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son de aproximadamente 1/5 de las obtenidas tras la administración de anfotericina B convencional, pero esto se compensa por la posibilidad de administrar dosis mucho más altas (5 mg/kg/día; cinco veces mayores que las de anfotericina B convencional) puesto que esta formulación es mejor tolerada. Se han descrito aumento de las transaminasas y leucopenia transitoria. También tras la administración de este preparado se han obtenido respuestas favorables en el tratamiento de la meningitis criptocócica, siendo su eficacia similar a anfotericina B en el tratamiento de candidiasis de diferente localización.

c) Anfotericina B en dispersión coloidal. Complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol en una relación 1:1 molar. Las partículas tienen forma de disco con un diámetro de 122 nm de diámetro y un espesor de sólo 4 nm. Este preparado presenta un color amarillo en solución, similar al que produce la anfotericina B convencional; sin embargo, su farmacocinética difiere notablemente obteniéndose concentraciones plasmáticas más bajas y mayores concentraciones hepáticas, demostradas experimentalmente.

Por último, en algunos hospitales europeos, incluido nuestro país, se está utilizando la *anfotericina B convencional mezclada con «Intralipid»,* un producto utilizado

Tabla 70-3. Características farmacocinéticas de los diferentes preparados de anfotericina B

Dosis (mg/kg/día)	$C_{máx}$ (mg/l)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (ml/min/kg)	V_{SS} (l/kg)	AUC (mg/l/h)
Anfotericina B convencional					
0,1	0,54	31	0,17	0,5	8,1
0,25	0,99	50	0,17	0,74	21
Anfotericina B complejo lipídico					
0,1	0,12	19	1,5	1,7	1,4
0,25	0,21	27	1,2	2,6	4,3
0,5	0,26	45	1,3	3,9	7,0
Anfotericina B liposómica					
3,0	10-35	0,4 ($t_{1/2\beta}$; 26)	21	—	211
4,0	11-35	0,62 ($t_{1/2\beta}$; 38)	21	—	419
5,0	25-59	0,83($t_{1/2\beta}$; 32)	16	—	523

De Janknegt et al, 1992.

para nutrición parenteral. Existen datos en la literatura que sugieren que esta forma de preparación es menos estable y puede producir mayor grado de nefrotoxicidad que la anfotericina en solución de dextrosa al 5 %. Asimismo, es importante tener en cuenta que esta preparación, más barata que las otras formas lipídicas de anfotericina B descritas, no están estandarizadas y pueden carecer de los controles de calidad necesarios. A pesar de estos inconvenientes, existen algunos estudios en los que se demuestran respuestas favorables con este preparado en el tratamiento de candidemias en pacientes neutropénicos, sugiriéndose menor toxicidad.

De estas nuevas formulaciones de anfotericina B han sido comercializadas en España, hasta la actualidad, la anfotericina B liposómica y la anfotericina B-complejo lipídico. Las diferencias farmacocinéticas entre los distintos preparados quedan reflejadas en la tabla 70-3.

2. Nistatina

Es un antibiótico antimicótico de aplicación tópica exclusivamente, producido por *Streptomyces noursei.* Al igual que la anfotericina B tiene estructura poliénica y posee acción fungostática y fungicida, según la concentración; el mecanismo es similar al de la anfotericina B. En cambio, carece de actividad frente a bacterias, virus y protozoos.

Aunque su espectro cubre varios géneros de hongos, el hecho de que no se pueda administrar por vía parenteral debido a su toxicidad obliga a restringir su acción terapéutica a las infecciones mucocutáneas producidas por las distintas especies de *Candida* en boca, esófago y vagina. No se aprecia desarrollo de resistencias en el curso de un tratamiento, aunque pueden producirse *in vitro.*

Apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal, por lo que administrada por vía oral aparece en las heces. Las reacciones adversas por esta vía son infrecuentes: náuseas, vómitos y diarrea. Por vía tópica produce en ocasiones irritación.

Se utiliza en las candidiasis de localización bucofaríngea, esofágica, intestinal y vaginal. En las vaginitis y estomatitis suele aplicarse localmente mediante la fórmula galénica apropiada. Para las estomatitis, esofagitis y enteritis se usa la vía oral (suspensión y tabletas): en adultos, 500.000-1.000.000 U 3 veces al día; en muchachos, 400.000-600.000 U 4 veces al día y en niños, 200.000 U 4 veces al día. El tratamiento se prolonga hasta 48 horas después de desaparecidos los síntomas. En el caso de las estomatitis conviene retener el preparado en la cavidad bucal el mayor tiempo posible; en las esofagitis muy agresivas (p. ej., en inmunodeprimidos), si no mejora la disfagia, debe administrarse anfotericina B por vía parenteral.

3. Natamicina

Es un antibiótico macrólido poliénico, con un espectro antifúngico superior al de la anfotericina B. Su utilidad se manifiesta en las micosis oculares (queratomicosis), especialmente en las producidas por las especies *Fusarium* y *Cephalosporium.* Penetra pobremente en la córnea y es ineficaz en las formas profundas de las queratomicosis. Es mucho menos irritante que la anfotericina B en el globo ocular. Se emplea en suspensión al 5 %. En la queratitis fúngica se instila una gota cada hora en el día y cada 2 horas en la noche durante 3-4 días; después, una gota 6-8 veces al día durante 2-3 semanas. En las blefaritis y conjuntivitis fúngicas basta empezar con 4-6 instilaciones diarias.

4. Griseofulvina

4.1. Actividad antifúngica

Es un antibiótico producido por varias especies de *Penicillium,* especialmente *P. griseofulvum,* cuyo espectro antimicótico está restringido a las dermatofitosis producidas por varias especies de *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton.* Carece de actividad frente a otros mi-

croorganismos. Su acción, por lo tanto, se centra en el tratamiento de diversas tiñas.

La acción es fungostática, limitándose a bloquear la reproducción del hongo ya que inhibe selectivamente el proceso de la mitosis. Para ello se fija a una tubulina de los microtúbulos del huso mitótico. Actúa, pues, sólo sobre los hongos que se encuentran en reproducción.

Contra lo que pudiera parecer a primera vista, la acción dérmica de la griseofulvina no se manifiesta por vía tópica sino sistémica. Esto se debe a que muestra particular afinidad por las células de la piel precursoras de queratina; se fija a ellas con gran intensidad de forma que, cuando se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, las uñas y el pelo, haciéndola resistente a la acción destructora del hongo. A medida que crece el nuevo tejido, va desplazando y eliminando al infectado; éste es el motivo de que la curación requiera varias semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido enfermo.

4.2. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de unas 4 horas; la absorción es mayor si existe comida grasa (p. ej., leche) ya que aumenta la velocidad y la cantidad de absorción. Se distribuye por el organismo con especial tropismo por la piel y sus anejos, incluidas las glándulas sudoríparas. El fármaco se desplaza hacia dentro y hacia fuera del estrato córneo, iniciándose la curación a los pocos días de comenzado el tratamiento. El estrato córneo queda libre del antibiótico a los 2 o 3 días de suspendida su administración.

Existen dos formas de preparados orales: la microcristalina y la ultramicrocristalina; la segunda consigue mayores niveles sanguíneos que la primera, por lo que se puede reducir la dosis en un tercio, si bien en la práctica esto no representa ninguna ventaja especial.

Es metabolizada en el hígado convirtiéndose en 6-metilgriseofulvina. La semivida es de 24-30 horas, por lo que basta administrarla una vez al día; sin embargo, es recomendable darla cada 6 horas para conseguir niveles sanguíneos más estables y para reducir los efectos secundarios que pueden aparecer cuando se dan dosis grandes a fin de controlar infecciones graves.

Es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos.

4.3. Reacciones adversas

Puede producir molestias gastrointestinales, sequedad de boca o pérdida temporal del sabor. Es relativamente frecuente la aparición de cefalea, que cede al cabo de unos días sin necesidad de suspender el tratamiento; otras reacciones de carácter neurológico son neuritis periféricas, vértigo, confusión, pérdida de memoria o de concentración, borrosidad de la visión e insomnio. Rara vez produce reacciones alérgicas, en forma de urticaria, eritema, fotosensibilidad, enfermedad del suero, angioedema, cuadros hepatotóxicos y agranulocitosis. En niños puede ocasionar signos estrogénicos.

Por su capacidad inductora, acelera el metabolismo de otros fármacos reduciendo su actividad, entre los que destacan los anticoagulantes orales.

4.4. Aplicaciones terapéuticas

Es fármaco de elección en dermatofitosis producidas por *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton: tinea capitis, tinea barbae, tinea cruris, tinea corporis,* tiñas de las manos y pie de atleta; no sirve para la tiña versicolor. La duración del tratamiento es variable: un mes para la *tinea barbae* y *tinea capitis,* 2-3 meses para las dermatofitosis de las palmas de las manos; 6-9 meses para las de las uñas de las manos; 15 meses o más para las que afectan las uñas de los pies, algunas de las cuales pueden resistir al tratamiento. En algunos de estos casos es más sencillo, asequible y directo el tratamiento tópico con otros fungostáticos de acción local.

La dosis en el adulto con preparados microcristalinos es de 500 mg/día en una sola dosis con la comida para infecciones leves y de 750-1.000 mg/día en varias dosis para las graves; en niños, las dosis son de 10 mg/kg/día. Con preparados ultramicrocristalinos, la dosis correspondiente es un tercio menor que las señaladas anteriormente.

III. DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

1. Actividad antifúngica

Numerosos derivados imidazólicos y benzimidazólicos poseen actividad contra muy diversos microorganismos: helmintos, bacterias (incluidas las anaerobias), hongos y protozoos (v. caps. 73 y 74).

En cuanto a los antifúngicos se refiere, los compuestos se caracterizan por poseer un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos (fig. 70-1). La naturaleza de estos anillos modifica sus propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, sus posibilidades de acceso dentro del organismo, toxicidad, índice terapéutico, etc. No obstante, es probable que el espectro y el mecanismo básico de la actividad antifúngica sean esencialmente comunes, con sólo pequeñas diferencias.

El espectro antifúngico *in vitro* es amplio: comprende a la mayoría de los dermatofitos, la especie *Candida, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis* y agentes productores de cromomicosis. Más variable es la acción frente a *Sporothrix schenckii, Aspergillus* y *Torulopsis glabrata.* La sensibilidad antifúngica de cada compuesto depende mucho del pH del medio, de las condiciones del cultivo, del tamaño del inóculo, etc.; de ahí que sea difícil estandarizar el método

de forma que las CMI obtenidas en el laboratorio puedan servir de guía terapéutica ordinaria.

2. Mecanismo de acción

El mecanismo de la acción antifúngica puede ser múltiple. Por una parte, actúan sobre las formas de citocromo P-450 características de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Como consecuencia, inhiben enzimas oxidativas asociadas a dicho citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroles 14α-metilados en el interior de la célula. Se aprecia una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad de inhibir la síntesis de ergosterol. Esta inhibición conlleva, además, la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y, por lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular. Además, la acción bioquímica de los imidazoles se manifiesta también en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De hecho, la actividad inhibidora se aprecia asimismo en células que no poseen ergosterol en su membrana. Los imidazoles alteran los mecanismos enzimáticos intracelulares que intervienen en la síntesis y desoxificación del peróxido de hidrógeno (acción de peroxidasas y catalasas), produciendo una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares de los hongos.

En algunos casos, y concretamente en *C. albicans,* los fármacos al parecer inhiben la transformación de las formas de levaduras en seudohifas; como las levaduras son más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, éste puede ser un mecanismo de acción adicional.

La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo, si la terapéutica a dosis fungostáticas no se administra durante un tiempo suficientemente prolongado, puede haber recaídas.

A. IMIDAZÓLICOS DE APLICACIÓN SISTÉMICA

1. Ketoconazol

1.1. Actividad antifúngica

Como se aprecia en las tablas 70-1 y 70-2, el ketoconazol es activo frente a varias especies de hongos que producen micosis profundas y diseminadas, pero en muchas de ellas su actividad por vía oral es inferior a la de la anfotericina B, por lo que queda como fármaco de segunda elección. Está especialmente indicado en las micosis de mucosas y piel por *Candida;* es eficaz en las micosis moderadas por *Paracoccidioides* y *Blastomyces,* hongos productores de cromomicosis, criptococosis no meníngea, histoplasmosis y esporotricosis. En las micosis superficiales se puede utilizar la vía tópica, mientras que la oral quedaría sólo para las micosis resistentes a otros tratamientos, incluido el de griseofulvina.

1.2. Otros efectos

El ketoconazol suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos (v. cap. 52), debido probablemente a su interacción con el sistema de citocromos P-450, y desplaza a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos.

1.3. Características farmacocinéticas

Se absorbe por vía oral, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas; la absorción aumenta en ambiente ácido y disminuye cuando hay aclorhidria o está bloqueada la secreción gástrica mediante fármacos. En el plasma se une a proteínas el 95-97 %, atraviesa mal la BHE, pero se encuentra en la leche. Se metaboliza casi enteramente en el hígado por el sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P-450; ésta puede ser la causa de que inhiba el metabolismo de la ciclosporina, aumente sus niveles plasmáticos y, por consiguiente, el riesgo de nefrotoxicidad. La semivida de eliminación es dosis-dependiente: 90 min para la dosis de 200 mg y 4 horas para los 800 mg.

1.4. Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes son las náuseas, que guardan relación con la dosis; pueden aparecer vómitos, anorexia, prurito, cefalea, mareos, hemorragia disfuncional uterina, dolor abdominal, alteraciones del ritmo intestinal, somnolencia, nerviosismo, fotofobia, parestesias y hemorragia gingival.

En el 2-5 % de los pacientes puede elevar temporal y asintomáticamente las enzimas hepáticas; alguna vez (1 de 12.000 pacientes) origina lesión hepática de carácter idiosincrásico.

En varones y a dosis superiores a 600 mg/día puede ocasionar ginecomastia, infertilidad, oligospermia y reducción de la libido, por los mecanismos descritos anteriormente. También puede reducir la esteroidogénesis suprarrenal, bloqueando la respuesta a la ACTH.

El ketoconazol eleva los niveles de ciclosporina y aumenta el tiempo de protrombina en pacientes que toman anticoagulantes orales. Los antihistamínicos H_2 y antiácidos reducen la absorción de ketoconazol, y la rifampicina acelera su metabolismo, por lo que reduce sus niveles.

1.5. Aplicaciones terapéuticas

Por vía oral está indicada en las micosis descritas anteriormente (tablas 70-1 y 70-2); la dosis inicial en adul-

tos es de 400 mg/día, para pasar a 600-800 mg/día si es necesario. En niños mayores de 2 años, la dosis es de 3,3 mg/kg/día, que puede aumentarse a 6,6 mg/kg/día. Los tratamientos han de ser largos para evitar recaídas, durante un mínimo de 6 meses.

2. Miconazol

Es un fungostático de amplio espectro que se utiliza sobre todo por vía tópica en micosis superficiales, pero excepcionalmente puede ser eficaz en algunas profundas por vía IV.

Por vía tópica es eficaz en infecciones dermatofíticas del tipo de la *tinea pedis,* la *tinea cruris* y la *tinea versicolor,* así como en las *candidiasis* cutánea y vaginal, y en infecciones por *Torulopsis glabrata;* es menos eficaz que la griseofulvina en las dermatofitosis de cuero cabelludo, barba y uñas. Por vía IV se emplea sólo en algunas coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis que respondan mal a la anfotericina B o al ketoconazol. Por vía oral se utiliza para candidiasis bucofaríngeas e intestinales.

En la piel, el miconazol penetra el estrato córneo, donde persiste durante más de 4 días; la absorción sistémica por vía cutánea o vaginal es mínima. Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 15 %, pero, dada su rápida eliminación, se prefiere administrarla por vía IV, salvo para micosis orofaríngeas e intestinales. Se fija en el 91-93 % a proteínas plasmáticas y se metaboliza con intensidad en el hígado. La semivida es de 1 hora.

Es bastante tóxico por vía IV. Produce con frecuencia tromboflebitis, trombocitosis, prurito, náusea y anorexia; puede ocasionar taquicardia, taquipnea y arritmias si la inyección es rápida, alteraciones neurológicas (ansiedad, psicosis tóxicas agudas, confusión, alucinaciones e hiperestesias). Se han descrito algunas respuestas anafilácticas. Aumenta los triglicéridos y el colesterol plasmáticos, aunque puede deberse al vehículo (aceite de castor polietoxilado). Por vía tópica puede producir prurito, irritación y quemazón.

La dosis por vía IV en las paracoccidioidomicosis es de 200 mg a 1,2 g/día, divididos en 2-3 infusiones de 200 ml administradas durante 1-2 horas; en las coccidioidomicosis, la dosis diaria es de 1,8-3,6 g/día y en niños, 20-40 mg/kg/día. Por vía oral se emplea a la dosis de 250 mg (tabletas) o 100 mg (gel), 4 veces al día.

Por vía tópica se aplica en forma de crema, 2 veces al día, durante 14 días (v. tabla 75-9).

3. Fluconazol

3.1. Características farmacológicas

Derivado bis-triazol con actividad demostrada *in vitro* sobre *Candida, Cryptococcus, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioides* e *Histoplasma.*

Se absorbe muy bien por vía oral incluso si hay alimentos, antiácidos o anti-H_2. Se distribuye fácilmente (V_d: 0,8 l/kg), alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en LCR, saliva, esputo y vagina, hecho debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas (11 %).

Se elimina por vía renal, recuperándose aproximadamente el 80 % del fármaco sin modificar en la orina. La semivida de eliminación es de 30 horas y, lógicamente, ésta es más prolongada en la insuficiencia renal, situación en la que se requiere modificar la dosis. En caso necesario, el fármaco puede ser eliminado por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La incidencia de efectos adversos es escasa, siendo los más frecuentes náuseas, cefaleas, exantema cutáneo, dolor abdominal, vómitos y diarrea. También se ha descrito, con una incidencia mucho más baja (1,5 %), aumento de las transaminasas; las alteraciones hepáticas y la aparición de exantema cutáneo requieren la vigilancia del paciente y, en caso necesario, la suspensión del tratamiento.

El fluconazol, de forma similar a otros derivados del grupo, da lugar a *interacciones* farmacológicas que es necesario tener en cuenta. Aumenta el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar las concentraciones plasmáticas (y, por lo tanto, la toxicidad) de la ciclosporina, la fenitoína y los hipoglucemiantes orales.

La rifampicina disminuye la semivida de eliminación del fluconazol; las tiazidas al parecer aumentan la concentración plasmática de fluconazol, aunque no se ha confirmado la importancia de este dato desde un punto de vista clínico.

3.2. Indicaciones terapéuticas

Aunque la experiencia clínica con este fármaco es todavía limitada, el fluconazol supera, al parecer, en actividad a otros derivados tiazólicos, con ventajas farmacocinéticas evidentes.

a) Candidiasis:

α) Orofaríngea: 200 mg/día el primer día, seguidos de 100 mg/día durante 2 semanas. En los pacientes inmunodeprimidos, en los que esta infección es más frecuente, se debe prolongar el tratamiento durante 2 semanas para prolongar el tiempo de remisión.

β) Esofágica: se recomienda comenzar, como en el caso anterior, con una dosis de 200 mg/día y continuar con 100 mg/día. La duración del tratamiento será de 3 semanas tras la desaparición de los síntomas. Excepcionalmente, en casos graves que no evolucionan bien con las dosis habituales, se puede aumentar hasta 400 mg/día.

γ) Sistémica: aunque se requiere mayor experiencia, existen datos clínicos que demuestran que el fluconazol es eficaz administrado por vía IV en el tratamiento de la candidiasis sistémica, constituyendo una alternativa a la anfotericina B. Está especialmente indicado en los pacientes en que la nefrotoxicidad de la anfotericina con-

traindique su utilización. La dosis recomendada en este caso es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg/día, durante 4 semanas o, al menos, 2 semanas después de la resolución de los síntomas.

b) Meningitis criptocócica. Existe controversia sobre el tratamiento en la fase aguda de la enfermedad, aceptándose en la actualidad tres posibilidades: iniciar el tratamiento con anfotericina, con flucitosina o sin ella; iniciar el tratamiento con fluconazol IV, o iniciar el tratamiento con anfotericina + fluconazol, con flucitosina o sin ella.

Aunque la valoración de la eficacia de las diferentes alternativas todavía está pendiente, quizá se podría sugerir comenzar el tratamiento con anfotericina, sustituyendo ésta por fluconazol (200-400 mg/día) cuando la evolución clínica del proceso o la aparición de toxicidad renal por anfotericina lo aconsejen. Está claro, sin embargo, que en el tratamiento de mantenimiento, que es obligado en el sida para evitar recidivas, debe administrarse fluconazol por vía oral (50-200 mg/día), siendo necesaria la administración del fármaco indefinidamente en la mayor parte de los pacientes.

4. Itraconazol

Nuevo derivado triazol, activo por vía oral, que posee actividad sobre muchos hongos patógenos: *Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces, Candida albicans, Aspergillus* y *Cryptococcus.* Se ha utilizado, con buena respuesta, en el tratamiento de la meningitis por *Coccidioides* en infecciones resistentes al tratamiento convencional; la dosis administrada es de 300-400 mg/día por vía oral, manteniéndose el tratamiento 8-10 meses. Es también activo en la esporotricosis. Constituye, junto con el fluconazol, una alternativa a la anfotericina B.

5. Voriconazol

Es un derivado triazólico con actividad antifúngica sobre muchos hongos oportunistas incluyendo *Aspergillus* spp, *C. krusei* y *C. glabrata* resistentes a fluconazol. Estudios preliminares han demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones por hongos, entre las que se incluye la aspergilosis.

B. IMIDAZÓLICOS DE APLICACIÓN TÓPICA

Son numerosos los derivados imidazólicos de aplicación tópica; entre otros: **bifonazol, buconazol, clormidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol** y **tioconazol.** Su espectro antimicótico es parecido y aunque existen diferencias en su eficacia relativa frente a un microorganismo determinado, resulta difícil llevar a cabo una valoración clinico-terapéutica comparada (tablas 70-2 y 75-9).

El **bifonazol** es de amplio espectro frente a las diversas especies de dermatofitos, incluidas las formas de levaduras (candidiasis) y otros micetos como *Malassezia furfur;* es también eficaz frente a *Corynebacterium minutissimum.* Se aplica localmente durante 3 semanas en la tiña de los pies e interdigital, 2-3 semanas en la tiña de cuerpo, manos e ingles, 2 semanas en la pitiriasis versicolor y el eritrasma, y 2-4 semanas en las candidiasis cutáneas superficiales. A veces produce reacciones locales irritativas; puede haber hipersensibilidad a uno de los excipientes de la crema, el alcohol cetilesterílico. Se aplica en forma de crema, solución y polvo (v. tabla 75-9).

El **clotrimazol** se emplea en las infecciones dermatofíticas, incluida la *tinea versicolor,* las candidiasis cutáneas y las candidiasis de membranas mucosas y zonas mucocutáneas (áreas orocutánea, orofaríngea, perianal, vulvovaginal e intertriginosa). La curación clínica requiere 2-4 semanas de aplicación tópica, dependiendo del sitio y de la extensión de la infección. En enfermos predispuestos a la candidiasis se ha utilizado profilácticamente con resultados positivos.

Las reacciones adversas consisten en eritema, escozor, formación de ampollas y desprendimiento de la piel, edema, prurito y urticaria. Por vía vaginal puede producir irritación local. Cuando se emplea en forma galénica oral varias veces al día, puede ocasionar molestias gastrointestinales y aumento temporal y reversible de transaminasas.

Se administra en solución y crema. En algunos países existen tabletas de aplicación intravaginal y formas especiales para su disolución lenta en la boca.

El **econazol** es aplicable en el tratamiento de la dermatofitosis: tiña de los pies, inguinal, tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor y candidiasis cutáneas superficiales; no es útil en la tiña del cuero cabelludo. Las tiñas corporal e inguinal requieren 2 semanas de tratamiento, y la tiña de los pies hasta 4 semanas. Puede producir reacciones locales. Se aplica en forma de crema.

El **sulconazol** es muy activo en las dermatofitosis e infecciones por *Candida* y *M. furfur.* Se usa en crema al 1-2 %, 2 veces al día durante 3 semanas. Parece más activo que el miconazol para reducir el eritema y el prurito.

El **tioconazol** tiene buena actividad en aplicación tópica frente a *Trichophyton, Epidermophyton, M. furfur* y *C. albicans;* es también activo frente a algunas clamidias, tricomonas y bacterias grampositivas. Clínicamente ha mostrado mayor eficacia que otros imidazoles en las dermatofitosis superficiales y candidiasis de la piel y la vagina. Puede ser particularmente útil en ciertas onicomicosis. La absorción a partir de la piel y las mucosas es mínima. Puede producir reacciones locales. Por vía vaginal, la dosis es de 100 mg una vez al día durante 3 días. Por vía cutánea se aplica con preparados al 1 %; para infecciones de las uñas existe un preparado al 28 %.

IV. OTROS PREPARADOS

A. PREPARADOS DE APLICACIÓN SISTÉMICA

1. Flucitosina

1.1. Actividad antifúngica

Es un derivado fluorado de la citosina (fig. 70-1) que, en las células fúngicas, se convierte en fluorouracilo por acción de la enzima citosín-desaminasa. La acción molecular del 5-fluorouracilo sobre los ácidos nucleicos ha sido ampliamente descrita en el capítulo 61. La selectividad de la flucitosina por los hongos se basa en que las células de mamífero apenas tienen capacidad de transformarla en el producto activo.

La flucitosina es activa frente *C. neoformans, Candida albicans* y gérmenes que producen cromomicosis: algunas especies de *Cladosporium* y *Phialophora* (tabla 70-l). En las cromomicosis subcutáneas, las lesiones pequeñas responden bien a la flucitosina sola, pero las grandes requieren la resección previa; puede ser necesaria la asociación de anfotericina B. Esta misma asociación resulta indispensable para tratar las criptococosis y candidiasis con el fin de evitar la aparición de resistencias, hecho relativamente frecuente, y para reducir la dosis de anfotericina B.

1.2. Características farmacocinéticas

Por vía oral se absorbe el 80 %, con un $t_{máx}$ de 1-2 horas. Se une escasamente a proteínas y se distribuye por todo el organismo, atravesando en abundancia la BHE; la concentración en el LCR llega a ser hasta del 80 % de la plasmática. Se elimina sin metabolizar por la orina el 60-80 %, con un aclaramiento que corresponde al 75 % del de creatinina, de ahí que su administración deba modificarse cuando la función renal esté disminuida, lo cual tiene importancia porque con frecuencia se administra junto con anfotericina B, que es nefrotóxica. En condiciones normales, la semivida es de 3-6 horas.

1.3. Reacciones adversas

La toxicidad aguda es menos espectacular que con anfotericina B; puede producir molestias gastrointestinales, destacando la diarrea que en ocasiones aparece de forma diferida. La reacción adversa más grave consiste en leucopenia y trombocitopenia, de carácter reversible, que guarda relación con la dosis y aparece con más probabilidad cuando los niveles superan los 100 µg/ml; son más frecuentes si previamente el enfermo está inmunodeprimido. Puede producir alteraciones hepáticas.

1.4. Aplicaciones terapéuticas

Si la función renal es normal, la dosis es de 37,5 mg/kg por vía oral cada 6 horas; si se da junto con anfotericina B, ésta se administra a la dosis inicial de 0,3 mg/kg/día. La duración del tratamiento es de 6 semanas.

Si el aclaramiento de creatinina es de 20-40 ml/min, la dosis será la mitad o el intervalo se aumentará al doble; si es de 10-20 ml/min, la dosis será la cuarta parte o el intervalo será cuádruple. Si el paciente sufre hemodiálisis, se inyectarán 37,5 mg/kg después de cada sesión. El nivel plasmático de flucitosina medido a las 2 horas de su administración debe oscilar entre 50 y 100 µg/ml.

2. Terbinafina

Pertenece a un nuevo grupo de antifúngicos: las alilaminas. Aunque *in vitro* muestra un amplio espectro de actividad antifúngica, en la práctica clínica encuentra su máxima eficacia en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas: *tinea corporis/cruris* y *tinea pedis,* tanto en las infecciones crónicas como recurrentes, en la candidiasis cutánea y en la pitiriasis versicolor. Es activa también frente a algunos protozoos *(Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana),* pero su eficacia aún está por definir.

Las alilaminas actúan en la vía de síntesis del ergosterol, inhibiendo la epoxidación del escualeno; la sensibilidad de la escualeno-epoxidasa de hongos a la terbinafina es muy superior a la del mamífero. Es, pues, una acción anterior a la de los imidazoles dentro de la misma cadena de síntesis del ergosterol. A diferencia de éstos, tiene escasa afinidad por el citocromo P-450, por lo que no interfiere en la síntesis de hormonas esteroideas.

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos alcanzando grandes volúmenes de distribución en los compartimientos central y periférico; por su gran lipofilia se acumula en la grasa y se fija al estrato córneo de la piel, pelo y uñas. La semivida de eliminación es de 11-16 horas, con una fase adicional de 90-100 horas. En administración tópica se absorbe menos del 5 %.

Las reacciones adversas por vía oral más frecuentes son las molestias gastrointestinales, alteraciones cutáneas y sensación de cansancio y malestar.

Se emplea por vía oral, a la dosis de 250 mg/día durante 2-4 semanas *(tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2-6 semanas *(tinea pedis),* 1,5-12 meses (micosis de uñas). En aplicación tópica se utiliza crema al 1%, 1-2 veces al día, durante 1-2 semanas *(tinea corporis/cruris* y candidiasis cutánea), 2 semanas (pitiriasis versicolor) y 2-4 semanas *(tinea pedis)* (v. tabla 75-9).

3. Yoduro potásico

Es el fármaco de elección en la esporotricosis cutaneolinfática, mientras que la anfotericina B lo es para las formas extracutánea y diseminada. La dosis inicial es de 1 ml de la solución saturada (1 g/ml), 3 veces al día, au-

mentando esta dosis en 1 ml al día hasta una dosis total diaria de 12-15 ml. La curación se consigue en unas 6-8 semanas, pero el tratamiento debe mantenerse unas 4 semanas más.

Puede producir intolerancia al yodo: sabor metálico, rinitis, coriza, salivación, lagrimeo, estornudo, sensación de quemazón en la boca y la garganta, irritación ocular, sialoadenitis y acné pustular.

B. PREPARADOS DE APLICACIÓN TÓPICA

El **ciclopirox** es una hidroxipiridona tan eficaz como el clotrimazol en el tratamiento de las candidiasis cutáneas y las dermatofitosis, incluida la *tinea versicolor.* Está por definir su eficacia definitiva en el tratamiento de las diversas tiñas. La absorción a través de la piel es muy escasa. Se debe aplicar la crema al 1 % durante 2-4 semanas como mínimo, 2 veces al día. En ocasiones puede producir alguna irritación local.

El **clioquinol** es una 8-hidroxiquinolona relacionada con el yodoquinol; sólo se acepta la aplicación tópica, por cuanto la administración sistémica puede producir neuropatía mieloóptica subaguda. Téngase presente que también se absorbe a través de la piel (hasta el 40 %).

Se puede emplear en la *tinea pedis y* en algunas piodermias bacterianas secundarias. Puede provocar reacciones irritativas y de hipersensibilización.

La **haloprogina** es activa en ciertas infecciones dermatofíticas, como la *tinea pedis y* la *tinea versicolor,* y en candidiasis cutáneas. Puede producir irritación local, sensación de quemazón, formación de vesículas y exacerbación del prurito.

El **tolnaftato** se emplea en la *tinea pedis* y la *tinea versicolor,* pero no sirve para otras localizaciones de las tiñas ni para las candidiasis; en las lesiones hiperqueratósicas es útil alternar con el ácido salicílico como agente queratolítico. Rara vez produce reacciones de sensibilización.

El **ácido undecilénico** es el ácido 10-undecenoico que se utiliza como tal o formando sal con cinc. Se emplea en algunas dermatofitosis, particularmente la *tinea pedis.* Es bien tolerado, pero en ocasiones puede provocar alguna irritación.

C. NUEVOS ANTIFÚNGICOS

Las **equinocandinas** son fungicidas por inhibir la síntesis de β-glucano en la pared celular fúngica. Los datos preliminares indican que son activas sobre la mayoría de las especies de *Candida, H. capsulatum, Aspergillus* spp y *Pneumocystis carinii;* carecen de actividad sobre *C. neoformans.* Es probable que este grupo constituya una alternativa válida en el tratamiento de infecciones por *Candida* spp resistentes a fluconazol, diferentes tipos de micosis endémicas y posiblemente en las infecciones por *P. carinii.*

La **nicomicina Z** es un compuesto fungicida que inhibe la quitín-sintetasa en las células de la pared del hongo. *In vitro* y en estudios realizados en animales ha demostrado poseer excelente actividad sobre *C. immitis, B. dermatitidis* y *H. capsulatum* y, asociada a otros antifúngicos, produce un efecto sinérgico sobre *Candida* spp. Este fármaco puede administrarse tanto por vía oral como intravenosa.

Las **pramicidinas** son la única clase de antifúngicos que actúan a través de una unión calcio-dependiente en las células de la pared fúngica; producen un efecto fungicida sobre *Candida* spp y *Aspergillus* spp. La investigación de este grupo está todavía en sus primeras fases, por lo que su papel en terapéutica está por definir.

D. ASOCIACIONES DE ANTIFÚNGICOS

La asociación de anfotericina B y flucitosina se utiliza frecuentemente en el tratamiento de la meningitis criptocócica puesto que sus diferentes mecanismos de acción producen un efecto sinérgico.

No está claro el probable efecto sinérgico de los azoles asociados a anfotericina B; teóricamente existe un potencial antagonismo entre ambos grupos de fármacos que se explica por sus mecanismos de acción, pero no se sabe si este teórico antagonismo se produce *in vivo.* Actualmente se están realizando ensayos clínicos en el tratamiento de candidemias, comparando la eficacia de fluconazol frente a fluconazol asociado a anfotericina B.

Se ha utilizado con éxito la asociación fluconazol-flucitosina en el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes VIH-positivos, así como en el tratamiento de infecciones graves por *Candida.*

La combinación de los antifúngicos que actúan sobre la membrana celular del hongo (azoles y poliénicos) y los antifúngicos que actúan sobre la pared fúngica (nicomicinas y equinocandinas) puede dar lugar a una actividad sinérgica debido a los diferentes sitios sobre los que actúan.

E. NUEVAS FORMAS DE TRATAMIENTO

Puesto que muchas infecciones por hongos, sobre todo las más graves, se producen en pacientes inmunodeprimidos, parece razonable utilizar tratamientos en los que los fármacos antifúngicos se asocien a agentes que mejoren los mecanismos de defensa del organismo. Esto es lo que se intenta con la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) (v. cap. 58). Estos factores no sólo aumentan el número de células fagocíticas circulantes, sino que potencian su actividad fungicida.

Con objetivos similares se está analizando la utilización de citocinas, como la interleucina, el interferón γ, aunque su eficacia y seguridad todavía está pendiente de comprobación.

BIBLIOGRAFÍA

Adler-Moore JP, Profitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of ambisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res* 1993; 3: 429-450.

Anónimo. Amphotericin B-Intralipid. *Drugs of the Future* 1994; 19: 225-227.

Anónimo. Drugs used for systemic mycoses. *AMA Drug Eval Annu* l991; 1479-1492.

Beggs WH. Action of imidazole-containing antifungal drugs. *Life Sci* 1981; 28: 111-118.

Bennett JE. Antifungal agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases* 4.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995; 401-410.

Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Current understanding of mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 183-188.

Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Delivery systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 381-384.

Caillot D, Casasnovas O, Solary E, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidaemia in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 31: 161-169.

Chavanet PY, Garry Y, Charlier N, et al. Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin for use in HIV infected patients with candidiasis. *BMJ* 1992; 305: 921-925.

Clissold SP, Heel RC. Tioconazole: review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs* 1986; 31: 29-51.

Coker R, Tomlinson D, Harris J. Successful treatment of cryptococcal meningitis with liposomal amphotericin B after failure of treatment with fluconazole and conventional amphotericin B. *AIDS* 1991; 5: 231-232.

Fromtling RA. Imidazoles as medically important antifungal agents: an overview. *Drugs of Today* 1984; 20: 325-349.

Goa KL, Barradell LB. Fluconazol. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycosis in immunocompromised patients. *Drugs* 1995; 50: 658-690.

Grant GM, Clissold SP. Fluconazole, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39: 877-916.

Griffith ML, Flowers FP, Araujo OE. Superficial mycoses. Therapeutic agents and clinical applications. *Postgrad Med* 1986; 79: 151-161.

Heel RC, Brogden RN, Carminne A, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Ketoconazole: a review of its efficacy in superficial and fungal infections. *Drugs* 1982; 23: 1-36.

Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woundenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations os amphotericin B. Clinical Pharmacokinetic. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 279-291.

Jue SG, Dawson GW, Brogden RN. Ciclopirox olamine 1 % cream: a preliminary review of its antimicrobial activity and therapeutic use. *Drugs* 1985; 29: 330-341.

Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. Current status and future developments. *Drugs* 1997; 53: 539-549.

Leake HA, Appleyard MN, Hartley JPR. Successful of resistant cryptococcal meningitis with amphotericin B lipid emulsion after nephrotoxicity with conventional intravenous amphotericin B. *J Infect* 1994; 28: 319-322.

Lyman CA, Walsh TJ. Systemically administered antifungal agents. A review of their clinical pharmacology and therapeutic applications. *Drugs* 1992; 44: 9-35.

Macedo MCMA, Dulley Fl, Ostronoff M, et al. Effectiveness of amphotericin B in lipid emulsion for treating fungal septicemia in granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 366-367.

Morgan DJ, Ching MS, Raymond K, et al. Elimination of amphotericin B in impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 248-253.

Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Treatment and prophylaxis of tinea infections. *Drugs* 1996; 52: 209-224.

Tolleman J, Ringden O, Tyden G. Liposomal amphotericin B treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients. Efficacy and safety evaluation. *Clin Transplantation* 1990; 4: 167-175.

Tuazon CU, Labriola AM. Management of infectious and immunological complications in AIDS: current and future prospects. *Drugs* 1987; 33: 66-84.

Warde J, Barriere SL. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Intell Clin Pharmacy* 1985; 19: 25-26.