

MÓDULO 2
ANTIFÚNGICOS.
CRITERIOS DE USO RACIONAL
Y GUÍA PRÁCTICA TERAPÉUTICA

ÍNDICE DE AUTORES

Emilio Bouza Santiago.

Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

José Vicente González Navarro

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

M^a Pilar Grasa Jordán

Departamento de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Daniel Orós Espinosa

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

M^a Pilar Pérez Hiraldo

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Carmen Rubio Calvo

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Gemma Simal Gómez

Departamento de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Mercedes Sobreviela Laserrada

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

ÍNDICE

• INTRODUCCIÓN	7
E. Bouza Santiago	
• ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS	11
C. Rubio Calvo	
1. Introducción	13
2. Polienos	14
3. Fluorocitosina	32
4. Azoles: imidazoles y triazoles	35
5. Nuevos antifúngicos para tratamiento de micosis sistémicas	47
• ANTIFÚNGICOS DERMATOLÓGICOS	65
M ^a P. Grasa Jordán, G. Simal Gómez	
1. Introducción	67
2. Antifúngicos tópicos	68
3. Antifúngicos sistémicos	74
4. Micosis cutaneomucosas superficiales y su tratamiento	82
• ANTIFÚNGICOS GINECOLÓGICOS	93
M ^a P. Pérez Hidalgo, D. Orós Espinosa	
1. Introducción	95
2. Antifúngicos ginecológicos	103
3. Pautas de tratamiento de la candidosis vulvovaginal	121

INTRODUCCIÓN

E. BOUZA SANTIAGO

A lo largo de las dos últimas décadas asistimos a un incremento progresivo de las infecciones causadas por hongos. Ello se justifica por la prolongación de la vida lograda por la medicina moderna, la realización de cirugía más agresiva y resolutiva y a la inmunodepresión como un proceso habitual en la lucha contra el cáncer y contra el rechazo de los órganos trasplantados. La mayoría de las instituciones del mundo occidental, refieren un aumento de la incidencia de las micosis sistémicas que en ocasiones son hasta 10 veces más frecuentes en la actualidad de lo que lo eran hace sólo diez años.

Junto a estos cambios cuantitativos, hay cambios cualitativos espectaculares. Cambian las enfermedades de base sobre las que asientan las micosis invasoras y cambian los hongos que las causan. Entre los cambios de las enfermedades de base, resalta la irrupción del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) como una de las enfermedades subyacentes más frecuentes. Junto a ello, los trasplantados de médula ósea y de órgano sólido constituyen en la actualidad un grupo con especial susceptibilidad a estos agentes. El uso de corticosteroides como único factor de riesgo puede responder también de micosis invasoras. Los pacientes inmunodeprimidos por leucemias u otros tumores son hoy porcentualmente solo una parte discreta de los enfermos que sufren micosis. A ese cambio de huésped se asocia a veces la modificación del comportamiento de algunas entidades clínicas o la aparición de otras prácticamente nuevas. Buen ejemplo de lo que comentamos es la traqueobronquitis necrotizante causada por *Aspergillus* en pacientes con trasplante pulmonar o la endocarditis sobre corazón trasplantado que tiene también a *Aspergillus* como uno de los agentes etiológicos más frecuentes.

Como no podría ser de otra manera, todo lo anterior ha motivado también cambios importantes en los agentes responsables. La candidosis invasora y la candidemia siguen entre las causas más frecuentes de micosis sistémicas pero es notoria la aparición progresivamente creciente de candidosis debidas a especies distintas de *Candida albicans*. En nuestra institución dichas especies llegan a superar a *Candida albicans* como agentes causales de candidemia. El interés de ello reside en su presentación ocasional como brotes de adquisición nosocomial y en el hecho de que muchas de las especies "no albicans" no comparten la buena sensibilidad de *C. albicans* frente a derivados azólicos lo que obliga a una elección terapéutica distinta. *Cryptococcus neoformans* ha conocido un aumento espectacular en pacientes con SIDA aunque afortunadamente en los dos últimos años se asiste a un nuevo descenso de su incidencia en los pacientes que reciben tratamiento antiretroviral de alta eficiencia.

En los hongos filamentosos también hay cambios muy significativos. Los hongos del género *Aspergillus* y más particularmente *Aspergillus fumigatus* son el segundo agente responsable de micosis invasoras. Ocurre como entidad de adquisición tanto nosocomial como comunitaria y en ocasiones se asocia a brotes epidémicos relacionados con la exposición ambiental a grandes cantidades de esporas. Las medidas de control ambiental son sólo parcialmente eficaces y por tanto se requiere actuar farmacológicamente con antifúngicos tanto con carácter profiláctico como terapéuticos en estos pacientes. Un fenómeno, conectado a veces con ese uso de antifúngicos, es la aparición como agentes más que anecdóticos de enfermedades invasoras de hongos poco comunes hasta ahora. Tenemos hongos emergentes de aspecto levaduriforme y también de carácter filamento. Algunos de ellos como *Scedosporium prolificans* o *Fusarium spp.* se acompañan con frecuencia de fungemia demostrable y de lesiones cutáneas muy sugerentes del cuadro. Muchos de estos agentes son altamente resistentes a los antifúngicos convencionales y se hace preciso recurrir a nuevos agentes todavía en experimentación, a la cirugía (cuando es posible) o a al uso de factores de estimulación de la proliferación de granulocitos y macrófagos.

Es preciso mencionar también que otros agentes responsables de micosis sistémicas como los hongos llamados regionales o de distribución regional dejan de ser un problema distante y lejano para los países europeos debido a la universalización de los desplazamientos y viajes que caracterizan a la humanidad de nuestro tiempo.

La aproximación a las micosis sistémicas en el momento presente es manifiestamente insatisfactoria como puede deducirse de las todavía elevadísimas cifras de mortalidad asociadas a las mismas. Los diagnósticos convencionales son, por lo general difíciles y tardíos y se requieren nuevas y más rápidas técnicas que permiten una terapia anticipada. Las medidas de protección ambiental son necesarias pero no siempre fáciles de implantar en todos los lugares y durante el tiempo preciso. Por ello, se hace imprescindible recurrir a la prevención con agentes antifúngicos que ya han demostrado su eficacia en la prevención de la candidiasis en pacientes hematológicos, en pacientes en cuidados intensivos y en pacientes con trasplante hepático y que comienza a extenderse a la infección por *Aspergillus*. No cabe duda que los antifúngicos, bien y precozmente manejados son de utilidad clínica en muchas condiciones y que constituyen un capítulo prometedor y creciente de la terapia antimicrobiana como demuestran a las claras las páginas siguientes.

ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

M^a CARMEN RUBIO CALVO

1. INTRODUCCIÓN

¿Por qué existen tan pocos antifúngicos para uso sistémico?

La primera respuesta podría basarse en la dificultad de desarrollar una molécula que sea eficaz en la destrucción de la célula fúngica respetando la de los mamíferos, siendo ambas eucariotas y con vías metabólicas comunes. Pero la realidad es que la investigación llevada a cabo en la búsqueda de nuevas dianas en antifúngicos sistémicos es muy inferior a la realizada para los antibacterianos. La explicación, probablemente, sea la poca importancia que han tenido las micosis sistémicas hasta hace unos 20 años. Las micosis más comunes, a nivel mundial, han sido las superficiales, cutáneas (dermatomicosis y dermatofitosis) y las de mucosas. Las subcutáneas han tenido una incidencia limitada y algunas tienen terapia muy específica. Las profundas por hongos dimórficos térmicos están limitadas en zonas geográficas concretas y las sistémicas, en el huésped inmunocomprometido, no tenían el impacto que podría tener un proceso bacteriano con una especie/cepa virulenta.

Ha sido necesario que la medicina progresara y crease un tipo determinado de enfermo, hasta hace poco infrecuente. La supervivencia de pacientes oncológicos, hematológicos, sometidos a trasplante, cirugía de vanguardia o politraumatizados, así como la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) han creado nuevas necesidades terapéuticas que se están resolviendo progresivamente.

No sólo han surgido antifúngicos eficaces y poco tóxicos, sino que se han creado nuevas formulaciones para los antiguos y, en el momento actual, existe una larga lista de moléculas con excelente perspectiva en el campo de la terapia antifúngica sistémica^{1,2}.

Los fármacos antifúngicos para uso sistémico que se encuentran en el mercado actual son muy pocos³. Un resumen de los mismos figuran en la Tabla 1.

En el momento actual, existe una larga lista de moléculas con excelente perspectiva en el campo de la terapia antifúngica sistémica

Tabla 1. Antifúngicos sistémicos disponibles en el mercado

Antifúngico	Mecanismo de acción	Vía de administración	Comentarios
Anfotericina B desoxicolato	Se une al ergosterol. Causa daño oxidativo a la membrana	i.v.	Amplio espectro, tóxico
Formulaciones lipídicas de Anfo B	Igual	i.v.	Menos tóxicas que la formulación desoxicolato
Miconazol	Inhibe el citocromo P-450 y no se sintetiza ergosterol	i.v.	Tóxico, sola activo frente <i>Pseudoallescheria boydii</i>
Ketoconazol	Igual que el anterior	Oral y tópico	Espectro que no implica filamentosos
Itraconazol	Igual que el anterior	Oral, iv. y tópico	Amplio espectro. Absorción limitada
Fluconazol	Igual que el anterior	Oral e i.v.	Espectro limitado y resistencias. Excelente farmacocinética. Pasa al SNC.
Flucitosina	Inhibe síntesis de DNA y RNA	Oral	Usada en combinación con Anfo B. Problemas: toxicidad y resistencia

Tomado y modificado de (3)

2. POLIENOS

El primero conocido de esta clase de antibióticos fué la Nistatina (1949). Aislada del micelio de *Streptomyces noursei*, se encontró que tenía una serie de cadenas alifáticas insaturadas y se le denominó "polieno". La estructura de todos ellos es un anillo lactónico tipo macrólido con un número variable de enlaces que permite subclasificarlos, así como por los radicales sustituidos que les confiere diferentes propiedades farmacocinéticas. Los más utilizados han sido Nistatina y Anfotericina B^{4,5}.

2.1. Anfotericina B (Anfo B)

Antibiótico macrólido heptaeno aislado en 1956 de *Streptomyces nodosus*⁶.

Mecanismo de acción

Su estructura anfipática con un polo hidrófilo, debido a una cadena polihidroxilo a lo largo de un eje y otro lipófilo, por otra de hidrocarburo poliénico a lo largo del otro, le permite situarse entre los fosfolípidos y unirse al ergosterol de la membrana fúngica. Con ello la desorganiza, alterando su gradiente de protones, produciendo inestabilidad osmótica, perdida de su integridad y dando lugar a la salida de los componentes citoplasmáticos. Esta alteración de la permeabilidad se expresa en un aumento de los canales de potasio, a bajas concentraciones y, a altas, la formación de poros de 40-105 nm⁷. Este mecanismo fungicida la convierte en el más potente antifúngico, tanto *in vitro* como *in vivo* por lo que sigue siendo considerada "the golden standard" para tratamiento de las micosis sistémicas y el fármaco de elección para las micosis diseminadas en pacientes inmunodeprimidos.

Además, posee un mecanismo complementario que implica lesión celular vía oxidativa⁸.

Espectro

Anfotericina B posee un amplio espectro que abarca desde hongos filamentosos y levaduriformes a protozoos como *Leishmania spp.*

Según el NCCLS⁹ una CMI a 2 µg/ml se considera resistente. Aunque la decisión final en este punto debe ser debatida pues existen diferencias de resultados según el medio de cultivo donde se realiza la prueba y, actualmente, los que se consideran están muy próximos a los valores sensible-resistente¹⁰.

Son sensibles las especies del género *Candida*, especialmente *Candida albicans*. Muy eficaz frente a *Cryptococcus*

Anfotericina B posee
un amplio espectro
que abarca desde
hongos filamentosos y
levaduriformes a
protozoos

neoformans. También es activa para *Aspergillus fumigatus* y otras especies del género *Aspergillus* aunque se pueden encontrar CMI 2 μ g/ml en algunos aislados de *A. nidulans*, *A. flavus*, *A. terreus*. Esta última especie presenta un 92% de cepas con CMI 2 μ g/ml a Anfo B.

Es eficaz frente a la mayoría de los zigomicetos, aunque algunos tienen rango de CMI 0,78-4 μ g/ml¹¹. Los zygomycetes, como clase, tienen una mayor sensibilidad a la anfotericina B que a los azoles.

Son sensibles la mayoría de los hongos dematiáceos, sobre todo los que se aislan en micosis sistémicas así como los dimórficos térmicos: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatiditis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei* y *Sporothrix schenckii*. En la esporotricosis fija o linfática no está indicada la Anfo B pero sí en las formas diseminadas de enfermos inmunodeprimidos.

Los zygomycetes tienen una mayor sensibilidad a la anfotericina B que a los azoles

Resistencia antifúngica

Presentan sensibilidades disminuidas, según las especies y aislados de: *Fusarium spp.*,¹² (*Fusarium solani* es más resistente que *F. oxysporum*) *Pseudallescheria boydii*, (rango de CMI 1,56 - 100 μ g/ml) *Scedesporium prolificans*¹¹ y *Sopulariopsis brevicaulis*, así como las ya mencionadas en *Aspergillus terreus*. La sensibilidad es variable en *Trichosporon spp.*¹³, *T. asahii* y *T. mucoides* (especies que se aisan más frecuentemente en hemocultivos y son causantes de trichosporonosis son las más sensibles) las otras especies del género *Trichosporon* (*T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. ovoides* y *T. pullulans*) que producen colonización y micosis superficiales¹⁴ son más resistentes. Tampoco es muy eficaz frente a *Blastoschizomyces capitatus*, aunque las concentraciones inhibitorias mínimas están en el límite (2 μ g/ml).

Se han aislado cepas con CMI de 2mg/ml o superior en *Candida lusitanae*^{15,16} y también en *Candida glabrata* y *Candida guilliermondii*.

Esta resistencia puede deberse a cambio de fosfolípidos y esteroles en la membrana o falta de afinidad de los mismos a la molécula del antifúngico^{17,18,19}. En algunos casos puede coincidir con resistencia a los azoles, si ha habido alteraciones en el gen *ERG3* que codifica la 5,6 desaturasa e intervienen en la síntesis del ergosterol²⁰. También puede haber resistencia a la anfo B por aumento de la actividad catalasa, que podría disminuir el daño oxidativo de ésta.^{8,21}

Formulaciones

Su insolubilidad en agua fue resuelta para infusión intravenosa empleando como excipiente el desoxicolato sódico, siendo esta formulación la denominada "clásica" o "convencional" frente a otras más actuales denominadas "lipídicas".

2.1.1. Anfotericina B desoxicolato (Fungizona®) i.v.

La formulación clásica en complejo coloidal con desoxicolato, es un liofilizado para administración intravenosa. (50 mg de Anfo B + 41 mg desoxicolato + 25,2 mg buffer fosfato sódico monobásico). También existe presentación para suspensión oral: 100 mg/ml y pastillas de 10 mg que serán para uso tópico intestinal debido a su baja absorción.

Características farmacocinéticas

Mínima absorción mucosa, cutánea e intestinal.

Niveles séricos máximos de 0,5-2 µg/ml que bajan pronto para mantenerse en 0,5-0,2 µg/ml. Nivel en líquido cefalorraquídeo (LCR): < 5% del nivel hemático.

Pasa la barrera placentaria. Las concentraciones de Anfo B en líquidos de áreas inflamadas como pleura, peritoneo, articulaciones, humor vítreo y acuoso son, aproximadamente, dos tercios del nivel sérico⁴.

Elevada conjugación con las proteínas plasmáticas, cuando la anfo B coloidal se mezcla con el suero, el desoxicolato se separa del antifúngico y más del 95% se une a las

proteínas séricas, principalmente a la -proteína, posiblemente al colesterol de la misma y, muy pronto, desaparece de la sangre para pasar a los tejidos. El antifúngico queda concentrado en el hígado y otras vísceras para, nuevamente, volver a penetrar lentamente en la circulación sanguínea. Muy poca se elimina activa por orina y bilis.

Los niveles hemáticos no se modifican por fallo renal o hepático y tampoco le influye la hemodiálisis, excepto en pacientes con plasma lipídico que pueden perder el fármaco por adherencia a la membrana de diálisis⁷.

Dosificación

0,5-1 mg/kg/día, 10-14 días, 1,5 mg/kg/día en casos muy graves como zigomicosis o aspergilosis invasiva. Más especificaciones ver Tabla 2.

Tabla 2. Pautas más frecuentes de Anfotericina B desoxicolato intravenosa

Esofagitis candidósica	0,3 mg/kg/día
Cryptococcosis meníngea	
Blastomicosis	
Histoplasmosis diseminada	
Coccidioidomicosis	
Esporotricosis diseminada	0,5mg/kg/día
Mucormicosis	
Aspergilosis invasiva	1-1,5mg/kg/día
Paciente neutropénico febril P.T.A.*	0,5-1mg/kg/día
Local	
Administración intratecal en meningitis coccidial tras fracaso con azoles	
Irrigación vesical, cistitis candidósica y cateter Foley, especialmente para preparación de resección transuretral o cirugía vesical o prostática ⁷	

* P.T.A. Post tratamiento antibiótico.

Administración

Se disuelve en 10 ml de agua destilada estéril y se obtiene una suspensión coloidal de micelas de diámetro > 0,22 micras. Esta solución concentrada debe prepararse justo antes de la solución de Anfo B en glucosa al 5%, quedando la solución final de 0,1 mg/ml. La infusión debe administrarse lentamente (2-4 horas).

Debido a las reacciones que genera se recomienda una dosis de prueba con 1 mg en 100 ml de suero glucosado al 5%, pasando en 30 minutos. Es conveniente iniciar con dosis inferiores, aproximadamente 15 mg diarios e ir subiendo a 5 mg diarios²².

Toxicidad

La nefrotoxicidad es la más importante. Anfo B produce vasoconstricción, dosis dependiente, en las arteriolas renales aferentes. Otros efectos sobre el riñón es la pérdida de potasio y bicarbonato así como disminución en la producción de eritropoyetina. La alteración de la función renal está relacionada con la dosis total y es debido a la completa destrucción de las células tubulares renales, disruptión de la membrana basal y fallo en la función de las nefronas. La infusión de un litro de suero salino diario disminuye la nefrotoxicidad⁷. La acidosis tubular renal debida a la pérdida de bicarbonato no adquiere caracteres importantes excepto si toman el diurético acetazolamida.

La insuficiencia renal puede potenciarse con la administración simultánea de ciclosporina, también nefrotóxica y otros fármacos como aminoglucósidos e ifofasdina. Es necesario vigilar los niveles de creatinina que deben mantenerse por debajo de 2,5 mg/dl.

Mantener una adecuada hidratación y bajar la dosis de anfotericina si existe algún riesgo^{22,23}.

Puede presentarse tromboflebitis, que se reduce con la administración de 1.000 U de heparina sódica, e hipopotasemia y alteraciones hepáticas.

Es conveniente iniciar con dosis inferiores, aproximadamente 15 mg diarios e ir subiendo a 5 mg diarios

La insuficiencia renal puede potenciarse con la administración simultánea de ciclosporina y otros fármacos como aminoglucósidos e ifofasdina

Nuevas formulaciones lipídicas de Anfotericina B han demostrado ser menos tóxicas manteniendo el mismo espectro antifúngico, lo que permite una dosificación más alta y con ello mayor índice terapéutico.

Efectos adversos

Cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas e hipotensión, que se presentan durante la perfusión y molestan extraordinariamente al enfermo. Algunos autores administran²² 30 minutos antes paracetamol (500 mg) o hidrocortisona (25-50 mg).

Puede haber dolorimiento en articulaciones. En algunos casos se aprecia anemia normocrómica indicativa de depresión medular.

2.1.2. Formulaciones lipídicas de Anfotericina B

Debido a los problemas enumerados en la Anfotericina B desoxicolato, y dado que este fármaco había demostrado su gran eficacia, la solución se encontró con una nueva formulación lipídica a la molécula antifúngica como alternativa al tratamiento clásico.

Se diseñaron formulaciones lipídicas que han demostrado ser menos tóxicas en varios estudios experimentales^{24,25,26,27,28} manteniendo el mismo espectro antifúngico²⁹, lo que permiten una dosificación más alta y, con ello, aumentar el índice terapéutico.

La alta afinidad por los lípidos de Anfo B la convierte en molécula adecuada para intercalarla en portadores lipídicos, preparaciones coloidales en forma de complejo, liposomas o micelas, que le proporcionan unas características diferentes a la preparada con desoxicolato.

La ingeniería basada en lípidos, como los liposomas, en calidad de portadores de agentes farmacológicos deriva de su composición a base de agua y lípidos. Son compuestos de fosfolípidos biodegradables que al introducirse en agua se disponen espontáneamente en estructuras bicapa con las colas hidrófobas en el interior protegidas de las cabezas hidrofílicas. La forma redonda se adopta al cerrarse el sistema para evitar que los extremos hidrófobos entren en contacto con el agua. De esta manera pueden vehicularse tanto elementos hidroso-

lubles como liposolubles. Cuando la anfotericina B se incorpora dentro del liposoma o de complejos lípidicos puede ser transferida de manera selectiva al ergosterol de la membrana fúngica sin interferir con el colesterol de la célula humana.

La forma concreta del mecanismo por el cual se reduce la nefrotoxicidad de la anfotericina B cuando se une a los lípidos, exactamente, no se conoce. Pero la forma selectiva de interacción con la membrana fúngica se cree es factor determinante en reducir su toxicidad^{30,31}.

El espectro de las formulaciones lipídicas, en teoría, debe mantenerse exactamente igual a la clásica, sea cual sea la formulación de la que se disponga. Tal vez la farmacodinamia puede verse modificada por ser diferente el acceso del fármaco a un hongo que, probablemente, se encuentra intracelular. Lo que diferencia estas formas y la desoxicolato es la falta de toxicidad y, por lo tanto, la posibilidad de disponer de más antifúngicos sin posibles riesgos para el enfermo.

Existen tres preparados comerciales:

Abelcet® (Anfo B complejo lipídico, The Liposome Company. Princeton N.J.)³², AmBisome® (Anfo B liposomal, Nexstar, San Dimas, Calif.)³³ y Amphocil®, Amphotec en USA (Anfo B dispersión coloidal, Sequus Pharmaceuticals, Menlo Park, Calif.)³⁴; enumerados en orden de su desarrollo en el tiempo y aparición en el mercado.

Las tres formulaciones difieren en su composición y farmacocinética.

Los trabajos más significativos son los realizados con cada una de ellas en comparación con la formulación clásica (Fungizona) y los resultados conseguidos han sido siempre muy ventajosos para las formulaciones lipídicas^{35,36,37,38}. Muy pocos establecen comparación de ellas entre sí.

Su costo, muy superior a la formulación clásica, no ha permitido su uso indiscriminado, reservándose, en algunos hospitales, a cuando existe insuficiencia renal, necesidad de

El espectro de las formulaciones lipídicas debe mantenerse exactamente igual a la forma clásica, sea cual sea la formulación de la que se disponga

Lo que diferencia estas formas de la desoxicolato es la falta de toxicidad y, por lo tanto, la posibilidad de disponer de más antifúngicos sin posibles riesgos para el enfermo

tratamiento concomitante con ciclosporina o casos concretos de nefrotoxicidad secundaria a la Anfo B desoxicolato. Sin embargo, frente a este criterio restrictivo existen otras opiniones que consideran estas formulaciones indicadas en la terapia empírica ante la sospecha de infección fúngica en el paciente febril neutropénico que no cede al tratamiento antibacteriano y se ha descartado infección vírica.

Están indicadas en la candidosis sistémica confirmada y en aquellos procesos en que ha habido respuesta negativa a la Anfotericina B convencional así como a los que han desarrollado efectos secundarios e indeseables a la misma o presentan insuficiencia renal^[39,40,41,42].

Un esquema de sus características figura en la Tabla 3.

Tabla 3. Características diferenciales de las formulaciones de anfoterina B

	Ambisome® Anfo B liposomal	Abelcet® Anfo B complejo lipídico	Amphocil® Anfo B dispersión coloidal	Fungizona® Anfo B desoxicolato
Lípidos	FHS/COL/DEFG	DMFC/DMFG	SULFATO DE COLESTEROL	DESOXICOLATO
Proporción molar	2 : 1 : 0,8	7 : 3		
Anfo B %	10%	33%	50%	34%
Forma	vesícula unilamelar	rosetas/cintas	disco	micelas
Diametro μm	0,04-0,08	1,6-11	0,115 0,004 grosor	<0,4->0,22
Niveles séricos μg/ml	10-35	1-2	2-2,5	0,5-2
Dosificación más frecuente mg/kg/d	1-3-5	5	2-4-6	0,5-1-1,5

Las Tablas 4, 5, 6 y 7 recogen pautas de tratamiento ampliamente aceptadas en diversas entidades posológicas (4, 5 y 6) o situaciones especiales de pacientes (7).

Tabla 4. Tratamiento de la criptococosis

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
No meníngea, no SIDA	A. Anfo B* 0,5-0,8 mg/kg/d, hasta mejoría. Seguir FZ 400 mg/d, 8 se. B. FZ** 400 mg/d, po 8 se.	Anfo B 0,3 mg/kg/d iv + 5FC 25-37,5 mg/kg/4vd, 6 se.
Meníngea, no SIDA	Grave: Anfo B 0,5-0,8 mg/kg/d iv + 5FC 25-37,5 mg/kg/4vd 6 se. Seguir FZ 200 mg/d, 8-10 se. No grave: FZ 400 mg/d iv-po 8-10 se.	
Meningea SIDA	1º. Anfo B 0,7 mg/kg/d iv con o sin 5FZ 25 mg/kg/4vd po 2 se. 2º. FZ 400 mg/d 10 se. 3º. FZ200 mg/d, po, por vida.	A. 1º FZ 400 mg/d iv- 6-10 se. 2º FZ 200 mg/d po, por vida. B. Abelcet*** iv 5 mg/kg/d iv 2 se. Seguir 3 veces/se, 4 se.

Tomado y modificado de Sanford, Guide to antimicrobial therapy, 1999.

* Se refiere a Anfo B desoxicolato.

** FZ: Fluconazol

*** Puede ser otra Anfotericina B lipídica

se: semanas, d: día, 4vd: cuatro veces día, iv: intravenoso, po: oral.

Tabla 5. Tratamiento de aspergilosis invasiva

Antifúngico	Dosis inicial	Comentarios
Anfo B desoxicolato	0,8-1,25 mg/kg/d i.v. Si responde bien pasar a itraconazol después de 2,3 se.	Considerada de 1ª línea, pero existen muchos fallos. Interacción con ciclosporina
Itraconazol	A. 200 mg/3 vd/4 días. Luego 200 mg/2vd p.o. 2, 3, se. Para aspergilosis cerebral 400 mg/2vd B. solución oral 5* mg/kg/d Existe preparado i.v.	Oral: útil en paciente que pueda comer y no reciban fármacos que inhiben el citocromo P450 (fenitoína, barbitúricos, etc.) Interacción con ciclosporina. Medir niveles para comprobar absorción
Anfo B complejo lipídico	5mg/kg/d i.v.	Menos nefrotóxica que anfo B desoxicolato
Anfo B liposomal	3-5 mg/kg/d i.v.	Menos nefrotóxica que anfo B desoxicolato
Anfo B dispersión coloidal	3-4-6 mg/kg/d i.v.	Menos nefrotóxica que anfo B desoxicolato

Tomado y modificado de Denning CID 1998⁹⁴* Profilaxis en neutropénicos, Prentice⁶⁰

2vd: dos veces día; 3vd: tres veces día

1. BIBLIOTECA BÁSICA. Antimicrobianos y criterios de uso racional

Tabla 6. Tratamiento de las micosis por hongos dimórficos térmicos

Micosis	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Comentarios
Blastomicosis <i>Blastomyces dermatitidis</i>	A. Itraconazol, po 200-400 mg/d, 6 meses B. Anfo B 0,5 mg/kg/d hasta una dosis total de 1,5 g en pacientes graves.	Fluconazol, 400-800, al menos 6 meses. 85% + en pacientes no graves.	Si hay meningitis, siempre fluconazol
Coccidioidomicosis <i>Coccidioides immitis</i>	Fluconazol 400-800 mg/d po 12-18 meses	Itraconazol 200 mg/2vd, 12-18 meses	Si hay meningitis no dar Itraconazol
Histoplasmosis <i>Histoplasma capsulatum</i>			
A. Paciente inmunocompetente	No grave: Itraconazol 200 mg/d po 9 meses Grave: Itraconazol 200 mg/3vd, 3 días, después, 200 mg/2vd hasta respuesta.		
B. Paciente inmunodeprimido (SIDA o participación en SNC)	Anfo B 0,5-1 iv mg/kg/d, 7 días, seguido de 0,8 mg/k/d 3 semanas hasta dosis total de 10-15 mg. Seguir con Itraconazol 200 mg/d po	Itraconazol po 300 mg/2 vd, 3 días, luego: 200 mg/2vd 12 semanas, seguir con 200 mg/d	
Paracoccidioidomicosis <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	A.-Itraconazol 200 mg/d po 6 meses B.- Ketoconazol 400 mg/d po, 6-18 meses	Anfo B 0,4-0,5 mg/kg/d, hasta dosis total de 1,5-2,5 g.Sulfas: 4-6 g/d varias semanas	En VIH+ seguir administrando TMP/SMX

Tomado y modificado de Mandell, V2 4^a ed 1995 Churchill Livingstone 1995

Tabla 7. Tratamiento de las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes oncohematológicos

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Comentarios
Candidosis orofaringea	Fluconazol	Itraconazol Anfotericina B	Comprobar si la Candida spp es sensible a fluconazol
Candidosis esofágica	Anfo B 0,6 mg/kg/d	Fluconazol	Dosis según estado del paciente

Tabla 7. Tratamiento de las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes oncohematológicos

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Comentarios
Candidemia no complicada	Anfo B 0,6 mg/kg/d ± 5FC	Fluconazol	Retirar cualquier tipo de cateter iv, sobre todo si la candidemia recurre
Candidosis diseminada aguda	Anfo B 1,5 mg/kg/d ± 5 FC	Fluconazol a altas dosis	Retirar cualquier cateter iv lo antes posible
Candidosis sistémica crónica: - hepatosplénica	Fluconazol Anfo B		Mantener tratamiento 6-9 meses
Aspergilosis invasiva: - bronconeumonía - infarto hemorrágico - traqueobronquitis - necrotizante - cavitación - sinusitis invasiva	Anfo B 1-1,5 mg/kg/d	Itraconazol 8-10 mg/kg/d 20-40 mg/kg/d	Lobectomía en caso de lesiones residuales localizadas, cavitación hemoptisis o extensión a estructuras locales
Mucormicosis: - rinocerebral - pulmonar - diseminada	Anfo B 1-1,5 mg/kg/d		Se suele requerir resección quirúrgica
Pseudoaleseriasis: - pulmonar - rinosinusal - diseminada	Miconazol* mg/kg/d	Itraconazol*	

Tomado y modificado de Martino, 1998 (42)

No hemos señalado la fusariosis (pulmonar, sinusal, fungemia y diseminada) ya que los autores indican para su tratamiento Anfo B 1-1,5 mg/kg/d +5FC y, 50-100 mg /kg/d. Destacamos que *Fusarium solani* es, *in vitro* resistente a Anfo B y 5FC y en menor medida *Fusarium oxyphorum*. Se ha propuesto la administración simultánea con rifampicina pero sigue siendo un problema por resolver. *Fusarium* es sensible a Voriconazol (Sheehan) (1) así como en experiencia *in vitro* personal pendiente de publicación.

*Otros autores dan como 1º el Itraconazol y alternativo el Miconazol.

Anfotericina Complejo Lipídico (Abelcet®)

Suspensión para infusión i.v.

Se presenta en viales de 20 ml (100 mg de Anfotericina B) que deben diluirse en glucosa al 5% antes de la infusión i.v.

Composición por ml:

5 mg de anfo B

+

3,4 mg de L- - dimiristoilfosfatidilcolina (DMFC)

+

1,5 de L- -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMFG)

Esta proporción de 7:3 en los lípidos permite incorporar Anfo B en un 33% dentro de la estructura liposomal acintada (en proporción casi equimolar), demostrándose que se había reducido la toxicidad sobre las células de los mamíferos manteniendo la actividad antifúngica³⁰. Se dispone como roseas que, a su vez, se organizan en membranas.

Farmacocinética

A diferencia de Anfo B desoxicolato, que en el modelo de distribución farmacocinética se separa rápidamente en sus dos componentes alcanzando el riñón en una fase muy temprana provocando la nefrotoxicidad, las formulaciones lipídicas, al ser más estables, tamponan la toxicidad de la molécula antifúngica al disminuir su ritmo de transferencia desde el complejo lipídico a las membranas celulares de los mamíferos, pero no respecto a las células fúngicas. En Abelcet las lipasas de los macrófagos y de las células endoteliales favorecen esta desintegración así como las lipasas de las células fúngicas, sobre todo de *Candida albicans*. El tamaño de la formulación lipídica también es importante, según Janoff³⁰ a mayor tamaño los macrófagos detectan y eliminan de la circulación el fármaco, evitando su nefrotoxicidad y llevándolo al sitio de la infección. Allí se degrada el vehículo lipídico mediante los lisosomas del macrófago, se desprende el fármaco y se mejo-

A mayor tamaño de la formulación lipídica, los macrófagos detectan y eliminan de la circulación el fármaco, evitando su nefrotoxicidad y llevándolo al sitio de la infección

ra la eficacia del tratamiento al concentrarse en el tejido infectado. El tamaño de la molécula de Abelcet es el mayor de las distintas formulaciones lipídicas: 1,6-11 micras, lo que explica sus características farmacocinéticas, bajos niveles sanguíneos (1-2,5 µg/ml) al ser rápidamente captado por los macrófagos y llevado al tejido inflamado.

Espectro

Igual que la anfotericina B desoxicolato.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la anfotericina B.

Precauciones

Pacientes con cuadros previos de anafilaxia y distress respiratorio.

Efectos adversos

Escalofríos transitorios, en algunos casos ligero aumento de la creatinina, azotemia e hipokaliemia.

Raramente hipotensión, broncoespasmo, arritmia y shock.

Interacción con otras drogas

Possiblemente con fármacos nefrotóxicos.

Dosificación

La dosis media recomendada es de 5 mg/kg/día administrada en 1-2 horas, durante 2 semanas. Las dosis acumuladas de 73 g no han presentado toxicidad significativa.

Anfotericina B liposomal, (AmBisome®)

Liofilizado para administración i.v.

Basado en la misma filosofía que la anterior se desarrolla esta nueva formulación preparando liposomas unilaminares de pequeño tamaño (55-80 nm) que, además de

El tamaño de la molécula de Abelcet es el mayor de las distintas formulaciones lipídicas: 1,6-11 micras, lo que explica sus características farmacocinéticas

fosfolípidos, tiene colesterol que le presta más estabilidad y no se disocia en medios acuosos.

Composición del vial:

anfotericina B, 50 mg

+

fosfatidilcolina hidrogenada de soja (FHS) 213 mg

+

diestearoilfosfatidilglicerol (DEFG) 84 mg

+

colesterol (COL) 52 mg

+

-tocoferol, 0,64 mg

+

sacarosa, 900 mg

+

succinato disódico hexahidratado, 27 mg.

La lipofilia de la anfo B permite incorporarse en la bicapa del liposoma de tal forma que en los medios acuosos no se disocia de los liposomas

La lipofilia de la anfo B permite incorporarse en la bicapa del liposoma mediante unión no covalente con los fosfolípidos y el colesterol que componen la membrana, de forma tal que en los medios acuosos no se disocia de los liposomas. Persiste intacto en la circulación durante períodos prolongados. Alcanza unos niveles hemáticos muy superiores a la anfotericina B convencional. El 90% circula unida a las proteínas séricas y el resto se combina con el colesterol de las células del huésped. Los niveles hemáticos son elevados, media 14 mg/ml, aunque en LCR pasa menos del 5% de la concentración sérica.

Espectro

Semejante a la anfotericina B desoxicolato y en estudios comparativos *in vitro*²⁹ demostraron que la concentraciones inhibitorias mínimas de AmBisome eran comparables a las del fármaco libre y que la actividad fungicida de ambos fármacos no difería significativamente.

Toxicidad

La descrita de Anfo B para los leucocitos polimorfonucleares se ve fuertemente reducida en el caso de la anfotericina B liposomal³³ comprobando *in vitro* que el efecto conseguido con 1mg/l de anfoB clásica es el que produce 20 mg/l de la liposomal.

Farmacocinética

Niveles séricos de
10-35 µg/ml después de 3 mg/kg
25-60 µg/ml después de 5 mg/kg
5-10 µg/ml después de 24 horas de 5 mg/ml

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la Anfo B

Precauciones

Monitorizar la función renal y controlar los electrolitos.

Efectos adversos

La fiebre y escalofríos son poco frecuentes. Daño renal cuando se administra con fármacos nefrotóxicos.

Interacciones con otras drogas

Aumento de la nefrotoxicidad con aminoglucósidos, cícosporina y otros agentes nefrotóxicos.

Dosificación

La dosis media recomendada es de 1 mg/kg/día, pudiendo incrementarse hasta 3-5 mg/kg/día, en infusión de 30-60 minutos.

Existe dosis acumulativa durante 3, 4 semanas.

La toxicidad de Anfo B para los leucocitos polimorfonucleares se ve fuertemente reducida en el caso de la anfotericina B liposomal

Anfotericina B dispersión coloidal (Amphotericin B)

Preparado iv.

En proporción equimolar (1:1) con sulfato de colesterol formando partículas coloidales de 122 ± 48 nm de diámetro. Esta formulación modifica la farmacocinética de la Anfo B, los niveles son más altos y la concentración en riñón mucho menor que anfo B desoxicilato y también se libera el antifúngico a nivel de la célula infectada⁴¹. Su espectro se mantiene muy semejante a la "clásica" y mejora su índice terapéutico porque descende la nefotoxicidad pudiendo administrarse dosis superiores de 2,5 mg/kg/día ver Tabla 3.

En los animales de experimentación presenta una eficacia ligeramente inferior a la Anfo B convencional a igual dosis, pero como pueden administrarse concentraciones muy superiores sin riesgo de toxicidad (hasta 10 veces más) los resultados terminan siendo superiores.

Amphotericin B mejora su índice terapéutico porque descende la nefotoxicidad pudiendo administrarse dosis superiores de 2,5 mg/kg/día

Farmacocinética

Niveles séricos de 2mg/ml después de 1mg/kg.

Rápida distribución en los tejidos, presenta unos niveles superiores en hígado y bazo. Las concentraciones renales son muy inferiores a la anfotericina B desoxicilato.

Dosificación

Dosis inicial de 1mg/kg/día, en aumento hasta 3-4 mg/kg/día.

En aspergilosis invasiva se ha administrado desde 0,5 a 8 mg/kg/día (en una media de 23 días). En un estudio sobre pacientes con zigomicosis la dosis media administrada fué de 4,3 mg/kg/día. En pacientes con neutropenia se han comparado dosis de 4mg/kg/día frente a 0,8 mg/kg/día de Anfo B convencional.

Tratamiento medio

Dos semanas.

Precauciones

Si el paciente está en diálisis Amphocil debe administrarse al final de cada período de diálisis. Monitorizar el potasio y magnesio así como la función renal, sobre todo si el paciente está tomando fármacos nefrotóxicos.

Efectos adversos

Puede presentarse fiebre, escalofríos y reacciones anafiláticas con hipotensión, taquicardia y broncoespasmo, disnea e hipoxia. Puede ser necesario administrar antihistamínicos o interrumpir el tratamiento.

2.1.3. Otras formulaciones de Anfotericina B

Anfotericina B conjugada con arabinogalactano

Nuevas posibilidades para la Anfotericina B, es convertirla en molécula hidrosoluble al unirla a un polisacárido portador como el arabinogalactano procedente del arbusto Latrix, dando como resultado una molécula sorprendente ya que es mucho menos tóxica que la anfotericina B convencional, más estable y muy eficaz en los resultados del modelo animal. Despues de su total desarrollo puede ser un potente antifúngico para tratamiento de micosis sistémicas⁴³.

Anfotericina B conjugada con arabinogalactano da como resultado una molécula menos tóxica que la anfotericina B convencional, más estable y muy eficaz en los resultados del modelo animal

2.2. Nyotran®, Nistatina liposomal

El amplio espectro que posee Nistatina no podía ser utilizado por vía sistémica debido a la falta de solubilidad, absorción intestinal y toxicidad que presentaba en su administración parenteral. Por eso sus indicaciones fueron siempre para tratamiento tópico en candidosis.

El desarrollo de la ingeniería por lípidos ha permitido una reformulación de este clásico antifúngico. Nyotran® (Aronex Pharmaceuticals, Houston, Tex) se ha desarrollado como formulación liposomal en forma multilamelar con dimiristoilfosfatidil colina y dimiristoilfosfatidilglicerol cociente peso: 1:7:3².

Nyotran® se ha mostrado eficaz en el 60% de candidosis que no habían cedido ante otros fármacos

Fluorocitosina, a pesar de su espectro limitado y problemas de resistencia permanece en muchos países como un antifúngico útil en las candidosis y criptococosis, en colaboración con anfotericina B

Se ha mostrado eficaz en el 60% de candidosis que no habían cedido ante otros fármacos⁴⁴. Su toxicidad es inferior a la de anfotericina B clásica, obteniéndose niveles de 4-24 mg/ml tras la administración intravenosa de 2 y 4 mg/kg respectivamente⁴⁵. Estos valores son superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas alcanzadas. La nueva formulación posee una actividad antifúngica *in vitro* semejante a las formulaciones lipídicas de anfo B⁴⁶.

3. FLUOROCITOSINA

Pirimidina fluorada análogo de la citosina que actúa como antimetabolito al inhibir la síntesis del DNA y RNA fúngicos.

Desarrollado por Hoffman La Roche en 1964 con finalidad antitumoral se comprobó, en exámenes rutinarios, su potente actividad frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. (CMI 0,1-2 µg/ml). Es eficaz frente a otras especies del género *Candida*, incluida *Candida glabrata*. Destaca su eficacia frente a *Cladophialophora carrionii*, *Fonsecaea spp* y *Phialophora verrucosa*⁴⁷.

Ancitol® es un compuesto soluble en agua, estable para administración oral, con buenas concentraciones séricas y en LCR (74% de las hemáticas) por lo que ha sido, durante años, la indicada para tratamiento de criptococosis meníngea y candidosis profundas, en combinación con Anfotericina B⁴⁸. Aunque los hongos dematiáceos presentan *in vitro* una sensibilidad intermedia (CMI entre 1 y 25 µg/ml) es antifúngico de elección en cromomicosis, junto a itraconazol.

Las CMI 4 µg/ml o inferiores se consideran sensibles, 8-16 µg/ml sensible dosis dependiente y 32 µg/ml o superior resistente⁹. Existe una buena correlación de la eficacia *in vivo* con los resultados *in vitro*.

Es fungicida en levaduras y dematiáceos pero sólo fungistático para *Aspergillus spp*, no está indicado en aspergilosis.

Fluorocitosina, a pesar de su espectro limitado y problemas de resistencia, permanece en muchos países como un antifúngico útil en las candidosis y criptococosis, siempre en colaboración con anfotericina B.

Mecanismo de acción

Para ejercer su acción antifúngica necesita la asistencia de varias enzimas: para penetrar en el hongo una citosina permeasa encargada de entrar en la célula adenina, guanina, hipoxantina y citosina pero que, en algunas especies, carece de apetencia por la 5FC presentando, en estas condiciones, una resistencia intrínseca. Posteriormente interviene una citosina deaminasa que la convierte en 5FU y varias uracilribosiltransferasas así como una timidilato sintetasa que completan su transformación en antimetabolito para inhibir los ácidos nucleicos.

La baja toxicidad de fluorocitosina para el ser humano se debe a la ausencia de citosina deaminasa en las células de los mamíferos.

La baja toxicidad de fluorocitosina para el ser humano se debe a la ausencia de citosina deaminasa en las células de los mamíferos

Resistencia

Los genes que codifican las enzimas previamente mencionadas mutan frecuentemente por lo que se desarrollan resistencias con una cierta facilidad.

En la monoterapia con 5FC las mutantes resistentes pueden proliferar de tal modo que toda población se convierte en resistente^{21,47}. Este hecho puede controlarse "in vivo" mediante la administración simultánea de anfotericina B que, además, sinergiza su actividad antifúngica⁴⁸.

Farmacocinética

Tras administración oral tiene una absorción rápida y completa con una vida media de 3 a 5 horas. Los niveles séricos, tras 25 mg/kg vía oral, son de 30-40 µg/ml, iguales a los alcanzados vía parenteral. Bajo nivel de conjugación con las proteínas plasmáticas (12%) y amplia distribución tisular.

Se elimina activa por vía renal.

Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis, siendo aconsejable la monitorización de sus niveles

Formas galénicas

Fluorocitosina se presenta en cápsulas de 250 y 500 mg.

También existe preparado para infusión parenteral 10 mg/ml en solución acuosa, frascos de 250 ml, no disponible en USA.

Dosificación

La dosis habitual es de 25-50-100-150 mg/kg/día, repartida en cuatro tomas. Es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal y en hemodiálisis, siendo aconsejable la monitorización de sus niveles. En estos casos debe iniciarse con dosis de 25 mg/kg, no superando 70-80 µg/ml. Si el paciente puede ingerir por vía oral no debe usarse la parenteral. Esta última se administra a través de cateter venoso o infusión intraperitoneal en 20-40 minutos.

Toxicidad y efectos adversos

Leucopenia, trombopenia, muy grave. Pueden presentarse alteraciones hepáticas leves en el 10% de los pacientes.

Los principales efectos adversos son: náuseas, vómitos, diarrea, enterocolitis²³.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la fluorocitosina, insuficiencia renal o hepática y trombocitopenia u otras discrasias sanguíneas.

Precauciones

Medir los niveles séricos, monitorizar la creatinina sérica, vigilar cuando se administra junto a drogas inmunosupresoras y controlar la función renal, especialmente, al usarse junto a Anfotericina B.

4. AZOLES: IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Son compuestos sintéticos de cinco átomos con un nitrógeno en su anillo. Son imidazoles cuando tienen nitrógenos en posición 1,3 (diazol 1,3) y pueden obtenerse una larga lista de derivados N-sustituidos⁴⁹. Desde que se introdujeron en la terapia antifúngica a final de los años 60, han sido profusamente estudiados y es la mayor posibilidad terapéutica que se presenta en la actualidad, tanto para tratamiento sistémico como para el tópico.

El anillo imidazólico confiere actividad antifúngica a un buen número de compuestos orgánicos sintéticos^{50,51}. De los diversos compuestos azólicos dos derivados imidazólicos se han usado en el tratamiento de micosis sistémicas: miconazol y ketoconazol.

La N-sustitución de los imidazoles ha dado lugar a una familia denominada triazoles, son menos vulnerables a la conjugación y oxidación y, por lo tanto, metabólicamente más estables que los imidazoles. Poseen diferentes propiedades, distinto espectro y, fundamentalmente, menos efectos negativos sobre el metabolismo de los esteroles en los mamíferos. Entre estas moléculas se encuentran las más actuales en la terapia de micosis sistémicas: fluconazol e itraconazol así como nuevas moléculas próximas a su comercialización como voriconazol.

Todas comparten el mismo mecanismo de acción: inhiben la síntesis del ergosterol a través del bloqueo de la 1,4 lanosterol desmetilasa citocromo P450 dependiente⁵², cuando el nitrógeno del compuesto azólico entra en el sitio activo y no puede actuar el hierro del cofactor hemo. Además de este mecanismo, común a todos los azoles, se piensa que tienen otras actividades complementarias con los otros nitrógenos libres y en otros puntos de la vía metabólica del ergosterol lo que explicaría, entre otros factores, su distinta potencia y espectro.

La familia de los triazoles son menos vulnerables a la conjugación y oxidación y, por lo tanto, metabólicamente más estables que los imidazoles

*Ketoconazol,
Itraconazol y
Fluconazol son las
tres moléculas
comercializadas para
el tratamiento actual
de micosis sistémicas*

*Ketoconazol se emplea
en la terapia oral de
micosis superficiales
y cutáneas,
dermatomicosis y
dermatofitosis, así
como procesos
subcutáneos:
cromomicosis y
micetoma*

Muchos de los nuevos triazoles tienen propiedades que permiten reemplazar al ketoconazol, no sólo por su menor capacidad inhibitoria hormonal sino porque presentan menos interacciones medicamentosas. Poseen, además, formulaciones parenterales, mejor distribución en los líquidos orgánicos, menos distress gastrointestinal y menos hepatotoxicidad, mayor estabilidad metabólica así como una más lenta eliminación y tienen una vida media más prolongada.

4.1. Miconazol

Diseñado en 1970, fué el primer derivado azólico empleado en el tratamiento de micosis sistémicas, administrado vía intravenosa⁵³. Sin embargo, debido a su toxicidad y características farmacocinéticas su uso quedó limitado a pseudoallesirosis y casos concretos de fracaso en otros procesos fúngicos. Su uso está superado antes de la existencia de los posteriores azólicos, aunque destaca su eficacia frente a *Scesdosporium apiospermum*, forma anamorfa de *Pseudoallescheria boydii*.

Ketoconazol, Itraconazol y Fluconazol son las tres moléculas comercializadas para el tratamiento actual de micosis sistémicas, aunque realmente son éstas dos últimas las que deben considerarse más adecuadas, en el caso de una micosis en paciente inmunodeprimido.

4.2. Ketoconazol

Primer imidazol de absorción oral y amplio espectro, desarrollado en 1977 por Janssen Pharmaceutical⁵⁴, difiere de su congénere miconazol en su solubilidad a pH inferior a 3. Esta solubilidad se la confiere, en parte, el anillo de piperazina.

Ketoconazol se emplea en la terapia oral de micosis superficiales y cutáneas, dermatomicosis y dermatofitosis, así como procesos subcutáneos: cromomicosis y micetoma. En la esporotricosis, si es fija o linfática puede resolverse con la solución saturada de IK y si es sistémica, por ser el enfermo

VIH+ o tener otro tipo de inmunodepresión, se prefiere anfotericina B más flucitosina o itraconazol.

En las micosis por dimórficos térmicos ketoconazol queda reservado a los procesos crónicos, que no afecten meninges, no diseminados y en pacientes inmunocompetentes, excepto en la paracoccidioidomicosis y algunas formas de histoplasmosis en que el ketoconazol es eficaz. La criptococosis meníngea no debe tratarse con ketoconazol y mucho menos cualquier forma de aspergilosis pues no es eficaz frente a *Aspergillus spp* ni *in vivo* ni *in vitro*.

Ketoconazol no es el antifúngico adecuado en el tratamiento actual de las micosis sistémicas en pacientes inmunodeprimidos pues itraconazol lo supera en espectro y es menos tóxico, ambas moléculas son liposolubles y desarrolladas por el mismo grupo de investigadores, pudiendo considerarse itraconazol una generación posterior al ketoconazol.

Ketoconazol se metaboliza en el hígado y elimina como forma inactiva por bilis y una poca cantidad por orina.

Su absorción oral difiere en cada individuo y está condicionada a varias circunstancias, los antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina, famotidina o cimetidina) lo bloquean y no deben darse cuando se administra ketoconazol porque los niveles de éste se ven reducidos. Los antiácidos deben administrarse separados del ketoconazol. La rifampicina y posiblemente la isoniacida también disminuyen los niveles séricos. Si se administra simultáneamente ciclosporina, deben monitorearse los niveles de esta última ya que pueden aumentarse y producir nefrotoxicidad. Penetra mal en LCR, aún con meninges inflamadas. En secreción vaginal, saliva y leche las concentraciones son bajas.

Preparados comerciales

Cápsulas de 200 mg.

Para tratamiento tópico existen varias formas galénicas (gel, crema, champú etc.).

La criptococosis meníngea no debe tratarse con ketoconazol y mucho menos cualquier forma de aspergilosis pues no es eficaz frente a Aspergillus spp ni in vivo ni in vitro.

Si Ketoconazol es el fármaco de elección, la dosis es de 400 mg/día durante 6 a 12 meses apreciándose mejoría a partir de las 2-4 semanas

Itraconazol carece de los efectos secundarios presentados por Ketoconazol al poseer una afinidad cien veces inferior al citocromo P450 de las células de los mamíferos que a la de los hongos

Dosificación

En caso de ser el fármaco de elección, la dosis es de 400 mg/día durante 6 a 12 meses. La mejoría se aprecia a partir de las 2-4 semanas. Pueden alcanzarse dosis de 600 y hasta 800 mg/día, pero existe un evidente riesgo de toxicidad hepática.

Toxicidad

Entre los efectos secundarios destaca la anorexia, náuseas y vómitos en razón directa a la dosis ingerida (17% si 400 mg y 29% si 800 mg)⁷. Uno de los problemas más importantes es la depresión de testosterona y adrenocortical (ACTH) que estimula respuesta de cortisol. La supresión es tan importante a dosis de 800 y 1.200 mg que se ha propuesto como tratamiento en el cáncer de próstata. Estas alteraciones hormonales se pueden traducir en hipertensión, (por los corticoides) ginecomastia, impotencia, descenso de la libido y oligospermia en hombres así como irregularidades en la menstruación en algunos tratamientos prolongados en mujeres. Una complicación importante, pero poco frecuente (1/15.000), es la hepatitis. Se presenta con un comienzo digestivo brusco, elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina e ictericia; puede ser progresiva y letal. Ante la sospecha hay que retirar el tratamiento. Otras veces, sin embargo, puede aparecer elevación ligera de las transaminasas siendo sólo un proceso pasajero.

4.3. Itraconazol

Es un triazol lipofílico, diseñado por Janssen Farmaceútica en 1984, que carece de los efectos secundarios presentados por Ketoconazol al poseer una afinidad cien veces inferior al citocromo P450 de las células de los mamíferos que a la de los hongos^{55,56}.

Espectro

Itraconazol posee un espectro semejante a Anfotericina B y superior a Ketoconazol. Puede estar indicado en las dis-

tintas formas de dermatomicosis, candidosis mucocutánea o dermatofitosis, incluidas las que pueden desarrollarse en pacientes inmunocomprometidos.

Abarca tanto las levaduras (*Candida spp* y *Cryptococcus*), dimórficos térmicos (*Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Sporothrix schenckii*) como hongos filamentosos. Destaca su efectividad sobre *Aspergillus spp*^{57,58}, *Scedosporium prolificans* y *Penicillium marneffei*. También es eficaz frente a dermatofitos y agentes productores de micosis superficiales⁵⁹.

Los valores *in vitro* referidos para candidosis orales son:
Resistente 1 µg/ml, sensible dosis dependiente: 0,25-0,5 µg/ml y sensible 0,125 µg/ml⁹.

Indicaciones

Infecciones subcutáneas: cromicosis, phaeohifomicosis y esporotricosis cutánea y extracutánea.

Blastomicosis, coccidioidomicosis, no en la forma meníngea, histoplasmosis, y paracoccidioidomicosis tanto en inmunocompetentes como con SIDA.

Profilaxis de aspergilosis y candidosis en pacientes que puedan tener leucopenia (neutrófilos 0,1-0,5 x 10⁹/l) durante dos semanas o profunda leucopenia (neutrófilos < 0,1 x 10⁹/l).

En la aspergilosis, itraconazol se considera alternativa a la anfo B y está indicado en cualquier forma clínica. Si el enfermo está neutropénico empezar con Anfo B y seguir con Itraconazol⁶⁰, para más detalle ver Tabla 5.

Se ha empleado en dermatofitosis junto a terbinafina, y en otras micosis cutáneas (candidosis) así como pitiriasis versicolor o infecciones por *Scytalidium spp*. También es eficaz en las formas cutáneas-metastásicas de infecciones sistémicas por dimórficos térmicos.

No es el más adecuado para la criptococosis por su mala penetración en LCR pero puede usarse para evitar recaídas en pacientes VIH+.

Itraconazol posee un espectro semejante a Anfotericina B y superior a Ketoconazol

En la aspergilosis, itraconazol se considera alternativa a la anfo B y está indicado en cualquier forma clínica

*La absorción digestiva
de itraconazol es
variable e incompleta
por lo que se
recomienda su
administración tras
las comidas*

*Una nueva
formulación de
itraconazol ha hecho
posible dos nuevas
presentaciones
galénicas:*

- *solución oral*
- *preparado
intravenoso*

Farmacocinética

La absorción digestiva de itraconazol es variable e incompleta, se ve favorecida por el medio ácido, por lo que se recomienda su administración tras las comidas y los niveles hemáticos están disminuidos si el paciente tiene disminuida la actividad gástrica.

Niveles hemáticos de 0,1-0,2 µg/ml tras 2-4 horas de administración de 100 mg, en dosis única.

Concentración mínima en LCR.

Nuevos preparados de itraconazol

Para superar los inconvenientes de absorción y facilitar su administración, al margen de la ingestión de comidas y del pH gástrico, se ha desarrollado una nueva formulación de itraconazol. Se ha disuelto en hidroxipropil- -ciclodextrina lo que ha hecho posible dos nuevas presentaciones galénicas: solución oral y preparado intravenoso^{23,60}.

La solución oral presenta ventajas sobre las cápsulas²³. Puede emplearse como tratamiento tópico en las candidosis orales si se produce un enjuague antes de su deglución y se administra más fácilmente, consiguiéndose niveles adecuados en la prevención de aspergilosis en enfermos con mucositis seguida de quimioterapia citotóxica. Se obtienen niveles de 1-1,5 µg/ml tras 1-2 semanas de ingerir 5 mg/kg en solución oral.

La preparación oral no está indicada en el tratamiento de micosis sistémicas de enfermos graves, sobre todo si toman rifampicina.

El itraconazol parenteral permite tratar la aspergilosis en el postoperatorio o en el período post trasplante de médula⁶⁰.

Toxicidad

Todas las formulaciones tienen el mismo problema respecto a su posible hepatotoxicidad aunque muy inferior a la de ketoconazol, debe controlarse el uso en pacientes que

deben tomar, además, rifampicina pues los niveles de ambos se ven disminuidos.

Se ha comprobado que no produce ningún efecto indeseado en los parámetros endocrinos ni en animales de experimentación ni en el ser humano⁷, no suprime la función adrenal o testicular. No es hepatotóxico, pero no debe administrarse a embarazadas. Puede producir: náuseas, vómitos, dolor abdominal o epigástrico, mareos, prurito y, en ocasiones, cefalea. Dividiendo las dosis en dos tomas se mejora la tolerancia. Puede presentarse hipokaliemia en tratamientos prolongados y con dosis altas (400 mg/día). Debe evitarse en pacientes con problemas hepáticos y a altas dosis puede ser hipertensor.

Dividiendo las dosis de Itraconazol en dos tomas se mejora la tolerancia

Interacciones medicamentosas

La absorción de itraconazol se ve disminuida si se administra al enfermo antiácidos y H2 antagonistas, omeprazol o lansoprazol.

Los niveles son más bajos si se administra con fenitoína, rifampicina y carbamazepina. En la coadministración con vincristina puede potenciarse la toxicidad de esta última. Itraconazol aumenta los niveles de ciclosporina, digoxina, terfenadina, astemizol, cisaprida, tacrolimus, rifabutina y loratadina⁷.

Preparación comercial

Cápsulas de 100 mg, solución oral e intravenosa.

Dosificación

La más frecuente 200 mg/día.

En casos graves puede llegarse a 400 mg repartido en 4 tomas. Solución oral: 5 mg/kg/día.

Ejemplo de dosificación intravenosa para alcanzar niveles de 0,5 µg/ml: 200 mg/dos veces al día, dos días, seguidos de 200 mg/día hasta completar una semana y seguir con 200 mg/día, vía oral hasta curación clínica y micológica.

4.4. Fluconazol

Características

La hidrosolubilidad confiere a fluconazol unas características farmacocinéticas de gran interés para su utilización clínica

Es un bistriazol difluorofenil 2 propanol, desarrollado por Pfizer en 1985^{61,62}. Se diseñó buscando una propiedad diferencial con los otros compuestos azólicos: su hidrosolubilidad. A partir de un triazol sintetizaron una molécula que tiene buena potencia antifúngica, minimizando su liposolubilidad y los inconvenientes que ello conlleva⁶³. Esto le confiere a fluconazol unas características farmacocinéticas de gran interés para su utilización clínica.

Espectro

Abarca levaduras: *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* y otras especies del género *Candida* con excepción de *Candida krusei* y algunos aislados de *Candida glabrata*. *Trichosporon spp* y *Blastoschizomyces capitatus* presentan sensibilidad intermedia, según los aislados.

Es eficaz *in vitro* frente a *Coccidioides immitis*, *Blas-tomyces dermatiditidis*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracocci-dioles brasiliensis*, aunque no es el tratamiento de elección en estos tres últimos pero sí en la meningitis coccidioidal.

Respecto a *Sporothrix schenckii* existen experiencias positivas de resultados *in vivo*⁷.

Los hongos dermatofitos y agentes de micosis superficiales son sensibles al fluconazol aunque su uso en Europa se ha centrado, básicamente, en candidosis y criptococosis.

No es eficaz frente a *Aspergillus spp* ni otros hongos filamentosos saprofitos.

Farmacocinética

Fluconazol es una molécula relativamente pequeña e hidrosoluble, se absorbe fácilmente tras la administración vía oral sin que lo modifique el tipo de ingesta ni los agentes H2 bloqueantes. Se consiguen idénticos niveles séricos tras la ad-

El uso de fluconazol en Europa se ha centrado, básicamente en candidosis y criptococosis

ministración oral y parenteral. Los niveles hemáticos, desde 1mg/ml a 25-50 µg/ml, son proporcionales a la dosis administrada. Tiene una vida media de 20-30 horas que se prolonga en caso de fallo renal. Posee una baja conjugación con las proteínas plasmáticas, una amplia distribución tisular y atraviesa muy bien la barrera hematoencefálica. Por ésta última propiedad es fármaco de elección en meningitis, tanto criptocócica como de otra etiología fungica, siempre que el aislado sea sensible *in vitro*. Se elimina como compuesto activo por orina.

Soluble en agua, con buena absorción digestiva, excelente distribución tisular, aclaramiento renal lineal, pocas interacciones medicamentosas y bien tolerado han convertido a fluconazol en una molécula diferente al resto de los azoles

Indicaciones

Candidosis cutánea y mucosa tanto en VIH+ como VIH-.

Candidosis oral recurrente en VIH+.

Candidosis vulvovaginal.

Candidosis profunda en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.

Meningitis criptocócica.

Profilaxis en candidosis de neutropénicos.

Dosificación

Candidosis orofaríngea: 50-100 mg/día durante 1-2 semanas.

Candidosis esofágica y mucocutánea: 100-200 mg/día durante 2-4 semanas. Se ha estado dando en dosis de una toma semanal en pacientes con SIDA como profilaxis a las candidosis orofaríngeas.

Esta práctica ha contribuido a la selección de cepas resistentes no sólo para fluconazol sino también a ketoconazol, itraconazol y resto de azoles, como ya se ha comentado.

Fluconazol, molécula diferente al resto de los azoles por:

- *Su solubilidad en agua*
- *Buena absorción digestiva*
- *Excelente distribución tisular*
- *Aclaramiento renal lineal*
- *Pocas interacciones*
- *Buena tolerancia*

Los pacientes con candidemia, no neutropénicos ni con otra inmunodeficiencia grave, responden igual de bien a fluconazol que a anfotericina B

Candidosis sistémica

200-400 mg/día, 6-8 semanas, según autores. El tratamiento debe iniciarse con anfo B y seguir con fluconazol.

Los pacientes con candidemia, no neutropénicos ni con otra inmunodeficiencia grave, responden igual de bien a fluconazol que a anfotericina B. Si estos pacientes portan un catéter central es importante considerar cambiarlo. Si el paciente está neutropénico, fuertemente inmunodeprimido o muy grave el antifúngico de elección es anfotericina B.

Endocarditis candidósica

Usar terapia prolongada con fluconazol después de una pauta inicial con anfotericina B.

Profilaxis de candidosis

50-400 mg/día, según el riesgo del paciente. Los 400 mg deben administrarse en casos de neutropenia, administrar unos días antes si es inducida. Debe mantenerse una semana después de recuperar los neutrófilos.

Infección del tracto urinario inferior

50-100 mg/día 14-30 días.

Cryptococcosis

200-400 mg/día 6-8 semanas. Mantenimiento en SIDA 100-200 mg/día, después de iniciación con anfo B, más detalles en Tabla 4.

En insuficiencia renal, si tiene un aclaramiento renal > 50ml/min, puede administrarse 100% de la dosis. Si es de 11-50 ml/min se recomienda el 50% y para los pacientes en diálisis debe usarse una dosis en cada sesión.

Pediatria

Candidosis mucosa, 3 mg/kg/día. Candidosis y criptococcosis sistémica: 6-12 mg/kg/día. Profilaxis, 3-12 mg/kg /día.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los derivados azólicos y coadministración con terfenadina y cisaprida.

Presentación

Cápsulas de 50, 100, 150 y 200 mg. Infusión intravenosa de 50 ml y 100 ml con 100 y 200 mg respectivamente y una nueva presentación de 200 ml con 400 mg de fluconazol.

Polvo para suspensión oral de 10, 20 y 40 mg/ml que permite una mayor concentración en saliva que las clásicas cápsulas incorporando un efecto adicional para tratamiento de la candidosis orofaríngea y esofágica

Dada su elevada penetrabilidad en los tejidos no son necesarias las aplicaciones intratecales, en vejiga etc.

Resistencia a azoles

Debido a su buena absorción y baja toxicidad fluconazol se ha convertido en el más usado para quimioprofilaxis y terapia de la candidosis oral en pacientes VIH+ y con SIDA. Esta facilidad en su administración y carencia de efectos colaterales ha dado lugar a un uso casi indiscriminado⁶⁴, lo que ha podido determinar la selección de cepas resistentes de *Candida albicans*, especies intrínsecamente resistentes como *Candida krusei* o con elevado porcentaje de resistencia como *Candida glabrata*⁶⁵.

Dado que los mecanismos moleculares de resistencia a azoles se han estudiado fundamentalmente con cepas resistentes a fluconazol, aprovechamos este apartado para hacer un brevísimo resumen de los mismos ya que coinciden en muchos puntos todos los azoles, como es coincidente su mecanismo de acción antifúngico.

Los mecanismos de resistencia a los azoles muchas veces son simultáneos en varios puntos metabólicos⁶⁶, siendo los más frecuentes los siguientes^{17,64,66,67,68}:

Debido a su buena absorción y baja toxicidad fluconazol se ha convertido en el más usado para quimioprofilaxis y terapia de la candidosis oral en pacientes VIH+ y con SIDA

*Las pruebas in vitro
pueden resultar muy
orientativas en caso
de selección de
aislados resistentes.
Se consideran:*

- *Sensibles con CMI
8 µg/ml*
- *Sensible dosis
dependiente con
cifras de 16-32
µg/ml*
- *Resistentes 64
µg/ml*

- I.- Mutaciones del gen *ERG 11* que codifica la C14 demetilasa Citocromo P450 dependiente que pierde afinidad por el azol.
- II.- Hiperexpresión del gen *ERG 11* por lo que habría más enzima que antifúngico y la síntesis del ergosterol se seguiría llevando a cabo.
- III.- Descenso de antifúngico acumulado porque los sistemas de eliminación, bombas de eflujo, están hiperfuncionantes. Estos sistemas de eliminación de sustancias nocivas para el hongo son de dos tipos:
 1. Los que pertenecen al sistema ABC que usan ATP como fuente de energía, eliminan sustancias lipofílicas, están codificados por genes denominados *CDR* y el fenotipo sería resistencia cruzada con todos los azoles.
 2. Aquellos que usan el gradiente de protones de la membrana para eliminarlo, están codificados por genes denominados *MDR1* y se asocian más frecuentemente al fenotipo de resistencia exclusiva a fluconazol.

Las pruebas *in vitro* pueden resultar muy orientativas en caso de selección de aislados resistentes⁶⁵. Se consideran sensibles con CMI igual o inferior a 8 µg/ml, sensible dosis dependiente con cifras de 16-32 µg/ml y resistentes 64 µg/ml.

El aislamiento de cepas resistentes en pacientes VIH+, más frecuentemente que en los VIH-, se explicaría por su propia inmunodepresión. Estos aislados son menos virulentos (menor capacidad de adherencia) que los sensibles por lo que sólo podrían persistir en su colonización en pacientes con muy poca capacidad defensiva.

5. NUEVOS ANTIFÚNGICOS PARA TRATAMIENTO DE MICOSIS SISTÉMICAS

5.1. Triazoles para micosis sistémicas

5.1.1. Voriconazol

(UK 106496, Pfizer Central Research, Sandwich, U.K.) Esta molécula se encuentra en avanzado estudio de evaluación clínica casi listo para su comercialización.

Ha sido diseñado para ser la generación siguiente de fluconazol, es el resultado de un programa pensado en aumentar la potencia y espectro de aquel. Posee una potencia 1,6-160 veces superior a fluconazol ampliando su espectro a filamentos^{1,69}.

Espectro

Incluye tanto levaduras *Candida spp*, incluida *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida dubliniensis* fluconazol resistentes^{70,71,72} como hongos filamentosos y dimórficos térmicos⁷³. Es muy eficaz frente a *Penicillium marneffei*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*⁷⁴, *Acremonium spp*, *Pseudoallescheria boydii* y otras especies de patógenos oportunistas.

Ensayos clínicos

A dosis de 200-400 mg/día (dos tomas diarias de 100 mg y 200 mg) ha demostrado eficacia clínica en el 80-100% de candidosis orofaringeas en SIDA⁷⁵.

En el caso de aspergilosis en pacientes inmunosuprimidos, muchos de los cuales ya habían fracasado con anfo B o itraconazol, se ha visto un 75% de eficacia⁷⁶. En la aspergilosis crónica de no neutropénicos, algunos tras fracaso con anfo B o Itraconazol, dosis de 400 mg/día, durante 4-24 semanas se consigue 69% de respuesta favorable⁷⁶.

Voriconazol ha sido diseñado para ser la generación siguiente de fluconazol, es el resultado de un programa pensado en aumentar la potencia y espectro de aquel. Posee una potencia 1,6-160 veces superior a fluconazol ampliando su espectro a filamentos

Voriconazol tiene una biodisponibilidad oral de más del 90%, se distribuye ampliamente por todo el organismo , vida media de 6 horas y aclaramiento renal lineal

SCH 56592
Posaconazol presenta gran biodisponibilidad que aumenta al administrarlo con ciclodextrina

Modelos animales

Candidosis sistémica en cobayas con *C. albicans* sensible a fluconazol, voriconazol (5 mg/kg vía oral, 2 veces al día) tanto en animales inmunocompetentes como inmunodeprimidos presenta eficacia semejante al fluconazol. Sin embargo, voriconazol fué mucho más eficaz que fluconazol en infecciones invasivas causadas por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*, fluconazol resistentes.

En aspergilosis invasiva experimental⁷⁷ voriconazol a dosis de 8-10 mg /kg vía oral, 2 veces al día, fué eficaz esterilizando los tejidos.

Farmacocinética

Tiene una biodisponibilidad oral de más del 90%, se distribuye ampliamente por todo el organismo , vida media de 6 horas y aclaramiento renal lineal. Se elimina el 85% por orina⁷⁸.

5.1.2. SCH 56592 Posaconazol

(Schering-Plough, Kenilworth, N.J.) Se ha seguido investigando después del genaconazol y han hallado esta molécula, análogo hidroxilado de itraconazol, insoluble en agua, con una actividad *in vitro* superior a Anfotericina B e itraconazol y eficaz frente a las cepas fluconazol resistentes⁷⁹.

Posee un espectro muy amplio excepto *Scedesporium prolificans* y *Fusarium solani*⁸⁰.

En modelos animales ha mostrado ser eficaz en candidosis sistémica, criptococosis meníngea y diseminada, aspergilosis pulmonar e invasiva, coccidioidomicosis⁸¹ y otras micosis por dimórficos térmicos así como en otros procesos más sencillos de tratar como las dermatomicosis.

Farmacocinética

Gran biodisponibilidad que aumenta al administrarlo con ciclodextrina.

Dosis por vía oral 30 mg/kg. No se han observado efectos secundarios indeseables a dosis de 800 mg/día ,durante 14 días.

5.1.3. BMS 207147

Bristol-Myers Squibb Wallingford, Conn (ER 30346).

Triazol derivado de fluconazol desarrollado por Eisai Co Ltd Japon (ER 30346) y luego pasado a BMS.

Espectro y farmacocinética semejante a itraconazol pero con semivida más larga y también de administración oral. Posee capacidad antifúngica superior a itraconazol frente a *Cryptococcus neoformans*. Inhibe *Aspergillus spp*, *Candida spp* y *Trichosporon spp*. No es activo frente a *Fusarium*, *Pseudallescheria*, *Sporothrix schenckii* ni zigomicetos. Muy eficaz en criptococosis y aspergilosis murina así como en candidosis, tanto por cepas fluconazol sensibles como resistentes.

BMS 207147 es muy eficaz en criptococosis y aspergilosis murina así como en candidosis, tanto por cepas fluconazol sensibles como resistentes

Dosis recomendada

50 mg/dosis de choque seguida de 10 mg diarios, 4 días⁸². Buena biodisponibilidad oral y vida media de 31 horas comprobado en perros^{1,82,83}.

5.1.4. ZD0870

Derivado de fluconazol esta molécula fue desarrollada por Zeneca hasta 1997 y actualmente sigue la investigación Mochida Pharmaceutical Co. LTD(Japon)⁸⁴ Posee un amplio espectro que incluye levaduras, dimórficos térmicos así como a Trypanosoma cruzi, protozoo productor de la enfermedad de Chagas. También es eficaz frente a aislados fluconazol resistentes, con la excepción de algunas cepas de Candida glabrata. Es débilmente activo frente a *Aspergillus spp*¹.

Presenta una acción aditiva con Anfotericina B y se potencia con flucitosina.

Tiene buena biodisponibilidad, con una vida media de 50 horas.

ZD0870 presenta una acción aditiva con Anfotericina B y se potencia con flucitosina

*La farmacocinética
observada en
animales hace a T-
8581 candidato para
dosificación oral de
una sola toma e
intravenoso*

*La investigación en
derivados azólicos
activos en micosis
sistémicas constituye
un reto, y se ha
convertido en el
campo donde están
surgiendo las
moléculas más
prometedoras*

5.1.5. T-8581

Triazol hidrosoluble (2 fluorobutnamida) desarrollado por los científicos de Toyama Research Laboratories. Posee amplio espectro, incluido *Aspergillus spp* y es eficaz frente a las cepas fluconazol resistentes. La farmacocinética observada en animales le hace candidato para dosificación oral de una sola toma e intravenoso^{1,86}.

5.1.6. UR 9746 y UR 9751

Estas moléculas parecen ser las más interesante de una larga lista de derivados azólicos con un anillo N-acilmorfolina que ha desarrollado Uriach (Barcelona)⁸⁷. Poseen amplio espectro antifúngico y han demostrado ser eficaz en candidosis, criptococosis y, sobre todo, coccidiodesis murina^{1,2,88}.

5.1.7. Syn-2869

Desarrollado po SynPhar Lab. Inc. Edmonton Alberta, Canadá tiene un espectro semejante a itraconazol y Anfo B con especial eficacia en los mucorales^{89,90}.

5.1.8. SSY-726

Desarrollado en Japón por Yoshitomi, es eficaz en candidosis, criptococosis y aspergilosis⁹¹.

5.1.9. TAK 187

Presentado por Takeda es un triazol con una molécula azolona. Muy potente frente a las distintas especies del género *Candida*, incluidas las fluconazol resistentes⁹¹.

Es evidente que la investigación en derivados azólicos activos en micosis sistémicas constituye un reto, y se ha convertido en el campo donde están surgiendo las moléculas más prometedoras.

5.2. Inhibidores de la síntesis de la pared

5.2.1. Inhibidores de la 1,3 b-D-glucan sintetasa

MK-0991.(L743.872)

Este nuevo lipopéptido es un antibiótico derivado de los obtenidos a partir de Zalerion arboricola (pneumocandina Ao)⁹² por el equipo investigador de Merk en Radway N.J.²³ Es hidrosoluble y tiene acción fungicida al inhibir la síntesis de la pared cuando el hongo está creciendo. Posee una potente actividad *in vitro* frente a *Candida spp* excepto *C. guilliermondii* y *Trichosporon spp*.

Mucho menor es su eficacia frente a *Cryptococcus neoformans* porque esta levadura carece de glucan sintetasa²¹. La eficacia terapéutica se ha demostrado en animales no solo en candidosis sino también en aspergilosis aunque algunos aislados clínicos presenten CMI > 16 µg/ml⁸⁰. Su valoración *in vitro* es difícil y se ha propuesto analizarla con la técnica disco/placa⁹³. No es sensible *in vitro* frente a *Fusarium solani* y *F. oxyosporum*. Es eficaz en las infecciones por *Pneumocystis carinii* en el modelo animal de ratas inmunocomprometidas, lo que le convierte en droga de elección para este tipo de procesos²³.

La eficacia terapéutica de MK-0991. L743.872 se ha demostrado en animales no solo en candidosis sino también en aspergilosis

5.2.2. Inhibidores de la quitin sintetasa

Nikkomycina Z

(Shaman Pharmaceutica, San Francisco, Calif).

Las nikomicinas inhiben la formación de quitina y también pueden tener efecto fungicida. La presencia de quitina no es igual en la fase levaduriforme de la micelia⁹² y esto parece ser eficaz para la destrucción de *Coccidioides immitis*. Además es eficaz en blastomicosis e histoplasmosis experimental. Tiene actividad *in vitro* frente a *Candida spp*²³.

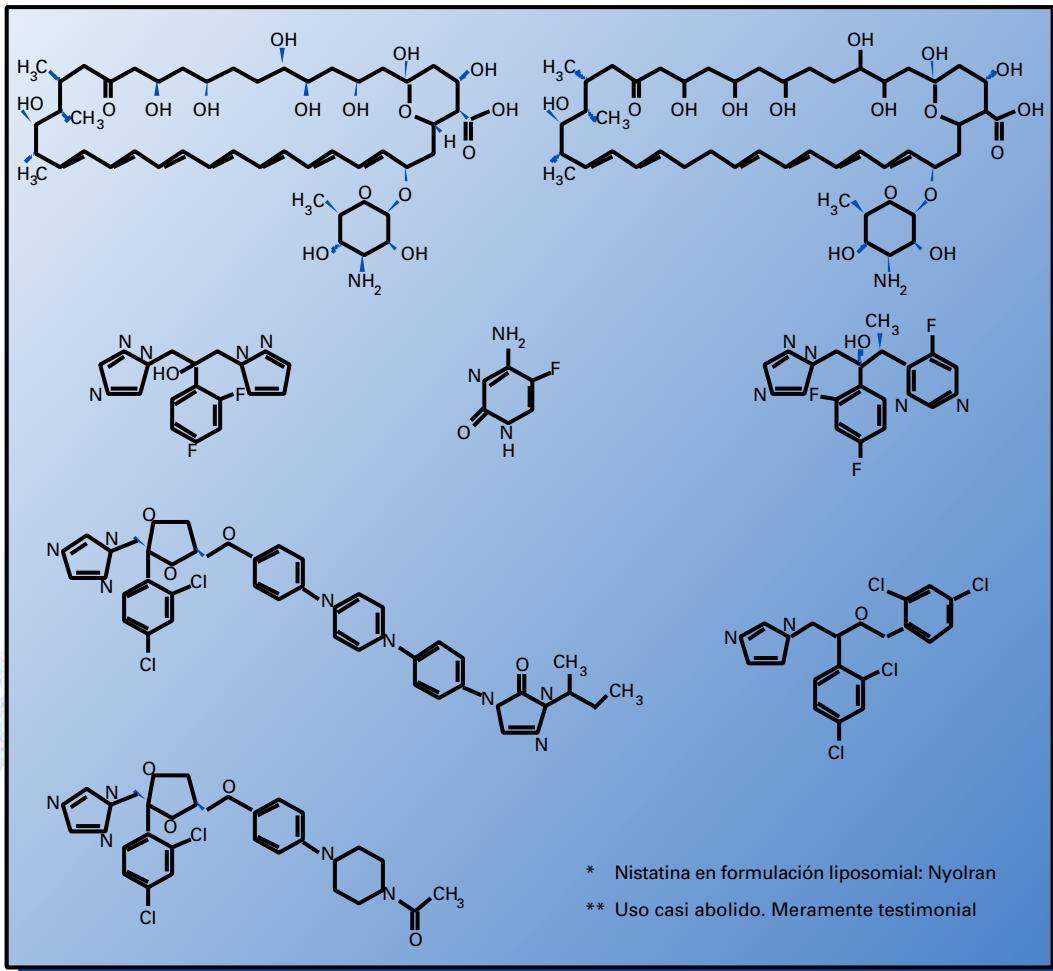


Figura 1. Antifúngicos que pueden usarse en el tratamiento de micosis sistémicas

BIBLIOGRAFÍA

- Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM, Current and emerging azole antifungal agents. Clin. Microbiol. Rev. 1999; 12: 40-79.

2. Carrillo-Muñoz AJ, Pemán J, Gobernado M, Nuevos antifúngicos. Presente y futuro. Rev Esp Quimioterap. 1999; 12: 181-204.
3. Espinell-Ingroff A, White T, Pfaller MA, Antifungal Agents and Susceptibility Test. En: Murray PA, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, eds. Manual of Clinical Microbiology, Washington: ASM, 7^a edic, 1999; 1640-1652.
4. Rippon JW, Pharmacology of Antimycotic Drugs. En: Rippon JW, ed. Medical Mycology 2^o ed., Philadelphia: Saunders, 1982; 723-737.
5. Rubio-Calvo, MC, Antifúngicos. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, eds. Antimicrobianos en Medicina, SEQ, Barcelona: Prous Sc. 1999; 467-476.
6. Gol W, Stout HA, Pagana JF. Amphotericins A and B; antifungal antibiotics produced by a streptomycete. Antibiotic Annual 1955-1956; 579: 579-586.
7. Bennett JE, Antifungal Agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Infectious Diseases 4^a ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 401-410.
8. Sokol -Anderson ML, Sligh JEJ, Elberg J, Brajtburg J, Kobayashi GS, Medoff G. Role of cell defense against oxidative damage in the resistance of *Candida albicans* to the killing effect of amphotericin B. Antimicrob. Agents Chemother. 1988; 32: 702-705.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Susceptibility testing Yeast. Approved standard M27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova Pa, 1997.
10. Espinell Ingroff A, comunicación personal.
11. Espinel-Ingroff A, Kerkering TM, Goldson PR, Shadomy S, Comparison study of broth macrodilution and micro-

- dilution antifungal susceptibility test. *J. Clin. Microbiol* 1991; 29: 1089-1094.
12. Guarro J, Pujol I, Mayayo E, In vitro and in vivo experimental activities of antifungal agents against *Fusarium solani* *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1256-1257.
 13. Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, Lecciones J, McGough DA, Kelly P, Lee J, Callender D, Rubin M, Pizzo PA. *Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J. Clin Microbiol* 1990; 28: 1616-1622.
 14. Sugita T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T, Identification of medically relevant *Trichosporon* species based on sequences of internal transcribed spacer regions and construction of a database for *Trichosporon* identification *J. Clin. Microbiol*. 1999; 37: 1985-1993.
 15. Hadfield TL, Smith MB, Winn RE, Rinaldi MG, Guerra C, Mycoses caused by *Candida lusitanae*. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1006-1012.
 16. Merz WG. *Candida lusitanae*: Frequency of recovery, colonization, infection, and amphotericin B resistance. *J. Clin Microbiol* 1984; 20: 1994-1995.
 17. White TC, Marr KA, Bowden RA, Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11: 382-402.
 18. Haynes MP, Chong PL, Buckley y Pieringer RA. Fluorescence studies on the molecular action of amphotericin B on susceptible and resistant fungal cell. *Biochemistry* 1996; 35: 7983- 7922.
 19. Vanden Bosche H, Marichal P, Odds FC, Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol* 1994; 2: 393-400.

20. Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE, Loefler J, Einsele H, Resistance to fluconazol and amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients . Lancet 1996; 34: 1523-1524.
21. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, Lozano-Chiu M, Rex JH, Sanglard D., Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. Medical Mycology 1998, 36 Suppl 1, 36: 119-128.
22. López-Duplá M, García-Tobaruela A, Lavilla Uriol P, Gil Aguado A. Candidiasis diseminada. En. Gil Aguado A., Lavilla Uriol P, Pintado Garcia V eds .Micosis sistémicas. Madrid: Aula Médica; 1997; 1-23.
23. Viviani MA, De Marie S, Graybill JR, Yamaguchi H, Anaisie E, Caillot D. New approaches to antifungal chemotherapy. Medical Mycology Suppl 1998; 36 Suppl 1, 194-206.
24. López -Berestein G, Mehta RT, Hopfer RL Mehta K, Hersh EM, Juliano R. Effect of sterols on the therapeutic efficacy of liposomal amphotericin B in murine candidosis. Cancer drug delivery 1983, 1: 37-42.
25. López -Berestein G, Mehta RT, Hopfer RL, Mills K, Kasi L, Mehta K, Treatment and prophylaxis of disseminated infection due to *Candida albicans* in mice with liposome encapsulated amphotericin B.J. Infect. Dis 1983; 147: 939-945.
26. Van Etten E, Van den Heuvel-de Groot C, Baker-Woudenberg I, Efficacies of amphotericin B-deoxycholate (fungizone), liposomal amphotericina B (AmBisome) and fluconazol in the treatment of systemic candidosis in immunocompetent and leucopenic mice. Antimicrob Chemother 1993; 32: 723-739.
27. Clemons KV, Stevens DA. Therapeutic efficacy of liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) against murine blastomycosis. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 32: 465-472.

28. Clark JM, Whitney RR, Olsen SJ, George RJ, Swerdel MR, Kuselman L, Amphotericin B lipid complex therapy of experimental fungal infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 615-621.
29. Anaissie E, Paetznick V, Proffitt R, Comparison of the in vitro antifungal activity of free and liposome-encapsulated amphotericin B. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 655-668.
- 30 . Janoff AS, Boni LT, Propescu MC, Minchey SR, Cullis PR, Madden TD. Unusual lipid structures selectively reduce the toxicity of amphotericin B *Proc. Nac Acad. Science* 1988; 85: 6122-6126.
31. Juliano RL, Grant CW, Barber KR, Kalp MA, Mechanisms of selective toxicity of amphotericin B incorporated to liposomes. *Molecular Pharmacology.* 1987; 31: 1-11.
32. The Liposome Company, Inc: Abelcet, amphotericin B lipid complex injection. En *Physicians Desk reference.* 52 Ed. Montvale N.J. Medical Economics Data. 1988; 85: 6122-6126.
33. Nexstar Pharmaceuticals. Inc. AmBisome Product Monograph. Mechanism of Action. San Dimas CA. Nexstar Pharmaceuticals INC. 1996.
34. Sequus Pharmaceuticals Inc. Amphotericin B cholesterol sulfate complex for injection. En. *Physicians Desk Reference.* 52 Ed. Montalve N.J. Medical Economics data 1998: 2764-2768.
35. Anaissie EJ, White M, Uzun C, Singer C, Bodey GP, Azarnia N, et al . Amphotericina B lipid complex (ABLC) versus amphotericina B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective randomized multicenter trial. en *Proceeding of the 35 th ICAAC.* Washington DC. 1995; Abstract: 21: 30.

36. Fielding RM, Smyh PC, Wang LH, Porter J, Guo LSS. Comparative pharmacokinetics of amphotericin B after a administration of novel colloidal delivery system. ABCD and conventional formulation to rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 1208-1213.
37. Hostetler JS, Clemons KV, Hanson LH, Efficacy of amphotericin B colloidal dispersion compared with those of amphotericin B deoxycholato suspension for treatment of disseminated murine cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 36: 2656-2660.
38. White MH, Anaissie EJ, Kusne S. Amphotericina B colloidal dispersion versus amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 635-642.
39. López-Berestein G, Fainstein V, Hopfer R. Liposomal amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer, a preliminary study. *J. Infect. Dis.* 1985; 151: 704-710.
40. López-Berestein G, Bdey GP, Frankel LS, Mehta K, Treatment of hepatosplenic candidiasis with liposomal-amphotericin B. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 310-317.
41. Brogden N, Goa KL, Coukell AJ, Amphotericin-B Colloidal Dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs.* 1988; 56: 365-383.
42. Martino R, Indicaciones de la anfotericina B complejo lípido en hematología y oncología. En:Segura F, Gatell JM. Anfotericina B Complejo lípido. Una nueva orientación del tratamiento antifúngico. Serie antimicrobianos-Barcelona: Antares SCP, 1998; 121-129.
43. Falk R, Domb AJ, Polachecheck I,. A novel water-soluble amphotericin B-arabinogalactan conjugate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 1975-1981.

44. Metha RT, Hopfer RL, Gunner LA,, Juliano RL, López-Berestein G. Formulation toxicity and antifungal activity in vitro of liposome-encapsulated nystatin as therapeutic agent for systemic candidosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 31: 1987-1900.
45. Metha RT, Hopfer RL, McQueen T, Juliano RL, López-Berestein G. Toxicity and therapeutic effects in mice of liposome-encapsulated nystatin for systemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 1901-1903.
46. Oakley KL, Moore CB, Denning DW, Comparison of in vitro activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* spp with those of nystatin, amphotericin B (AB) deoxycolate, AB colloidal dispersion, liposomal AB, AB lipid complex and itraconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1264-1266.
47. Polak A, Sholer H, Mode of action of 5-Fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemother.* 1975; 21: 113-130.
48. Polak A, Synergism of polyene antibiotics with 5-fluorocytosine. *Chemother.* 1978; 24: 2-16.
49. Marriot MS. Inhibition of sterol biosynthesis in *Candida albicans* by imidazole containing antifungals. *J. Gen. Microbiol.* 1980; 117: 253-255.
50. Van Cutsen J, Janssen PAJ, Antifungal activity of new azoles. In: Recent avances in Chemotherapy. Antimicrobial Section. Prc 14th Int Cong Chemother, Kyoto, Japan 1985; 1942-19434.
51. Fromling RA, Imidazoles as medically important antifungal agents: An overview. *Drugs of Today* 1984; 20: 325-349.
52. Pye GW, Marriot MS. Inhibition of sterol C14-demethylation by imidazole-containing antifungals. *Sabouradria* 1982; 20: 325-331.

53. Van Cutsem J, Thienpont D, Miconazole, a Broad-spectrum antimycotic with antibacterial activity. Chemotherapy 1972; 17: 392-404.
54. Van Cutsem J, The antifungal activity of ketoconazole. Am J. Med 1983; 74, 1B: 9-15.
55. Heeres J, Backx IJJ, Van Cutsem J, Antimycotic azoles. Part 7: Synthesis and antimycotic properties of R 51211 and its congeners. J. Med. Chem. 1984; 27: 894-900.
56. Vanden Bossche H, Itraconazole: a selective inhibitor of the cytochrome P-450 dependent ergosterol biosynthesis. En: Fromtling RA, ed Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: Prous Science 1997; 207-220.
57. Van Cutsem J, Van Gerven F, Van de Ven MA, Borgers M, Janssen PAJ, Itraconazole, a new triazole that is orally active in aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother. 1984; 26: 527-534.
58. Van Cutsem J, Van Gerben F, Janssen PAJ, The in vitro and in vivo antifungal activity of itraconazole. En: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: Prous Science 1997; 177-193.
59. Richardson K, Brammer KW, Marriot MS, Troke PF. Activity of UK-49,858 a bistriazole derivate, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes*. Antimicrob. Agents Chemother. 1985; 27: 832-835.
60. Prentice HG, Caillot D, Dupont B, Menichetti F, Schuler U, Oral and intravenous itraconazole for systemic fungal infections in neutropenic haematological patients: meeting report. Acta Haematol 1999; 101: 56-62.
61. Troke PF, Andrews RJ, Brammer K W, Marriot MS, Richardson K. Efficacy of UK-49,858 (fluconazole) against

- Candida albicans experimental infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; 28: 815-818.
- 62. Marriot MS, Richardson K, The discovery and mode of action of fluconazol. En: Fromling RA. Ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona. Prous Science, 1997; 81-92.
 - 63. Brammer KW, Tarbit MH, A review of the pharmacokinetics of fluconazol (UK-49,858) in laboratory animals and man. En: Fromling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents Barcelona:Prous Science 1997; 141-156.
 - 64. Ghannoum MA, Rice LB, Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 501-517.
 - 65. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller. Resistance of Candida spp to fluconazole. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1995; 39: 2378-2386.
 - 66. Franz R, Kelly SL, Lamb DC, Kelly DE, Runhnke M, Morschhause J, Multiple molecular mechanisms contribute to a stepwise development of fluconazol resistance in clinical Candida albicans strains. *Antimicrob. Agents. Chemother* 1998; 42: 3065-3072.
 - 67. Sanglard D, Kuchler K, Ischer F, Pagani JL, Monod M, Bille J. Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in Candida albicans isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1995; 39: 1-8.
 - 68. Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC, Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol* 1994; 2: 393-400.
 - 69. Hitchcock CA, Pye GW, Oliver GP, Troke PF, UK 109, 496, a novel wide-spectrum triazole derivative for the treat-

- ment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro, En. Proceedings and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco CA 1995 Washington DC American Society for Microbiology 1995: Abs F72 p125.
70. Mc Ginnis MR, Psarell DA, Fotherhill AW, Cooper CRJ, Rinaldi MG, In vitro evaluation of voriconazol against some clinically important fungi. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41: 1832-1834.
71. Nguyen MH, Yu CY, Voriconazole agants fluconazole-susceptible and-resistant candida isolates: in vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 42: 253-256.
72. Rhunke M, Schmidt-Westhausen A, Trautman M, In vitro activities of voriconazole (UK-109,486) against fluconazole- susceptible and resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 575-577.
73. Espinel-Ingoff A, In vitro activity of the new triazole voriconazole UK-109, 496 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J. Clin. Microbiol* 1998; 36: 198-202.
- 74 . Clancy CJ, Nguyen MH, In vitro evaluation of antifungal against *Fusarium* spp. Limitations of amphotericin B and efficacy of voriconazole. En. 13th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. 1998 Parma, Italia Abstract n P477.
75. Troke PF, Brammer KW, Hitchcock CA , Yonren S, Sarantis N. UK-109, 496 a novel wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: antifungal activity in systemic candidiasis models and early clinical efficacy in orofaringeal candidiasis En: Proceedings and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimi-

- icrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco CA.1995 Washington DC American Society for Microbiology 1995: Abstract F73, p.125.
76. Denning D, del Favero A, Gluckman E, Norflok D, Ruhnke M, Yonren S, Troke P, Sarantis N, and the Aspergillosis Study Group. UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections. Clinical efficacy in acute invasive aspergillosis. En. Proceedings and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco CA.1995 Washington DC American Society for Microbiology 1995 Abstract F80 p. 126.
77. Murphy M, Bernard EM, Ishimaru T, Armstrong D. Activity of voriconazole UK-109, 486 against clinical isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997, 41: 696-698.
78. Patterson BE, Coates PE, UK-109,496, a novel, wide spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections. Pharmacokinetics in man. En: Proceedings and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco CA.1995 Washington DC American Society for Microbiology 1995 abstr F78, p.126.
79. Law D, Moore CB, Denning DW, Activity of SCH 56592 compared with those of fluconazol and itraconazol against *Candida* spp *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41: 2310-2311.
80. Espinel-Ingroff A, Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH 56592 and the echinocandins MK- 0991 (L-743.872) and LY 303366 against opportunistic filamentous fungi and dimorphic fungi and yeast. *J.Clin Microbiol* 1998; 36: 2950-2956.

81. Lutz JE, Clemons KV, Aristzabal BH, Stevens DA, Activity of SCH56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41: 1558-1561.
82. Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, Moriyama M, Katsu K. Efficacy of ER-30346 a novel triazol antifungal agents, in experimental models of aspergillosis , candidiasis and cryptococcosis. *Antimicrob. Agents Chemother* 1996; 40: 2243-2247.
83. Fung-Tomc JC, Huczko E, Minassian B, Bonner DP, In vitro activity of a new oral triazole BMS-207147 (ER-303469). *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42: 313-318.
84. Yamada H, Tsuda T, Watanabe T, Kusakabe S, Mochizuki H,. Antifungal activity of D0870 against murine infections and its mechanism of action. *Chemotherapy* 1998, 44: 112-120.
85. De Wit S, Dupont B, Cartledge D, Hawkins DA, Gazzard N, CLUMeck, Denning DW, A dose comparison study of a new triazole antifungal (D0870) in HIV -positive patients with oral candidiasis .*AIDS* 1997; 11: 759-763.
86. Yotsuji A, Shimizu K, Araki H, Fujimaki K, Nishida N, Hori N, et al, T-8581 a new orally and parenterally active triazole antifungal agent. In vitro and in vivo evaluations. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41: 30-34.
87. Bartroli J, Turmo E, Alguró M, Boncompte E , Vericat ML, García-Rafanell J, Forn J. Synthesis and antifungal activity of a new azole derivatives containing an N-acylmorpholine ring. *J.Med. Chem.* 1995; 38: 3918-3932.
88. Clemons K, Stevens DA, Efficacies of two novel azole derivatives each containing a morpholine ring, UR-9746 and UR-9751, against systemic murine coccidioidomycosis. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41: 200-203.

89. Abel MD, Bathini Y, Ha C, Furukawa T, Kasitu G, Khan J, et al. Syn-2869, a novel broad-spectrum antifungal triazole: synthesis and structure activity relationships, En Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Mycrobiology, Washington D.C. 1998; Abstract F-148p 270.
90. Johnson EM, Szekely A, Warnock W, In vitro activity of Syn-2869, a novel triazole agent, against emerging and less common mold pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1260-1263.
91. Polak A, Antifungal therapy: an everlasting battle. Eurocomunica Publications Sussex UK, 1999.
92. Hector RF. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev.* 1993; 6: 1-21.
93. Lozano-Chiu M, Nelson PG, Paetznick L, Rex JH,. Disk diffusion method for determining susceptibilities of *Candida* spp to MK-0991. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 1625-1627.
94. Denning DW. Invasive Aspergillosis. *C.I.D.* 1998; 26: 781-803.

ANTIFÚNGICOS DERMATOLÓGICOS

M^a PILAR GRASA JORDÁN

GEMMA SIMAL GÓMEZ

1. INTRODUCCIÓN

Las micosis cutáneomucosas son infecciones producidas por diferentes tipos de hongos, que afectan a la piel, anejos cutáneos y mucosas dermopapilares.

El número de enfermos que padece estos procesos se ha incrementado notablemente en los últimos años, siendo motivo de consulta no sólo a nivel de dermatólogos sino también en asistencia primaria. Este aumento del número de micosis cutáneomucosas es debido a muy diferentes factores, entre ellos la utilización de antibioterapia de amplio espectro, de agentes inmunosupresores, de técnicas diagnósticas invasivas, así como enfermedades que afectan al sistema inmunitario como es el SIDA, etc. Pero a pesar de ello, no constituye un problema grave esta situación, debido a que los agentes antifúngicos existentes en la actualidad son de una gran eficacia^{1,2} y correctamente utilizados solucionarán un elevado porcentaje de casos, en corto plazo de tiempo, aunque siempre existen algunas formas clínicas que pueden resultar más rebeldes a la terapéutica, como son las micosis ungueales y de todos es conocida la mala respuesta al tratamiento de los enfermos VIH positivos.

Vamos a realizar a continuación una revisión de los diferentes antifúngicos existentes en la actualidad y de su uso en Dermatología, para lo cual expondremos brevemente las diferentes formas clínicas de infecciones micóticas en dependencia del agente etiológico y de la localización de las lesiones.

Los antifúngicos pueden clasificarse según el grupo químico al que pertenecen o según su actividad local o sistémica. Nosotros vamos a seguir esta segunda clasificación por parecernos de mayor utilidad clínica. Tabla 1.

*El aumento del
número de micosis
cutáneomucosas
implica que sea
motivo de consulta
no sólo a nivel de
dermatólogos sino
también en asistencia
primaria*

Tabla 1. Fármacos antifúngicos en dermatología

Antifúngicos tópicos
Antifúngicos sistémicos

2. ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

Son los que se aplican localmente a nivel de las lesiones³. Se presentan en forma de soluciones, cremas, gel o polvos. Muchos de ellos están comercializados y otros tienen que ser dispensados mediante la realización de fórmulas magistrales^{4,5}.

Según su forma de actuar los podemos clasificar en inespecíficos y específicos. Tabla 2.

Tabla 2. Antifúngicos tópicos

Antifúngicos tópicos inespecíficos
Derivados del yodo
Solución de violeta de genciana
Solución de permanganato potásico
Solución de azul de metileno
Tintura de Castellani
Pomada de Whitfield
Solución de hiposulfito sódico
Sulfuro de selenio
Ácido undecilénico
Propilenglicol

Tabla 2. Antifúngicos tópicos (continuación)

Antifúngicos tópicos específicos
Tolnaftato
Nistatina
Anfotericina B
Derivado azólicos:
Ketoconazol
Miconazol
Clotrimazol
Bifonazol
Econazol
Tioconazol
Oxiconazol
Sertaconazol
Omoconazol
Flutrimazol
Terbinafina
Naftifina
Ciclopirox-Olamina
Amorolfina

2.1 Antifúngicos tópicos inespecíficos

- **Derivados del yodo.** (Alcohol yodado, solución yodo-yodurada), han sido muy utilizados, pero tienen escasa eficacia.
- **Solución de violeta de genciana** al 1%-15%, útil en candidiasis de mucosas, pero muy antiestética por su intenso color.
- **Solución de permanganato potásico** a concentración de 1:10.000.

- **Solución de azul de metileno** al 1%, también muy antiestética por su color
- **Tintura de castellani**, constituida por ácido bórico, fenol, resorcina, acetona, alcohol, y fucsina. Tiene también acción bactericida y se utiliza en micosis localizadas en los pliegues. También es antiestética por su color y puede resultar irritante.
- **Pomada de whitfield**, constituida por ácido salicílico, ácido benzóico y vaselina. Se utilizó en dermatoficias, sobre todo Querion de Celso.
- **Solución de hiposulfito sódico** al 20%, muy empleado en la pitiriasis versicolor.
- **Sulfuro de selenio**, eficaz en la pitiriasis versicolor, pero engoroso en cuanto a su forma de aplicación y a su mal olor.
- **Ácido undecilénico**, también empleado en la pitiriasis versicolor.
- **Propilenglicol**, es un queratolítico con propiedades antifúngicas, se ha utilizado en las onicomicosis en solución a partes iguales con urea y ácido láctico.

Nistatina presenta
eficacia terapéutica
sobre levaduras
exclusivamente, por
lo que se utiliza en
las candidiasis
cutáneas y de
mucosas

2.2. Antifúngicos tópicos específicos

- **Tolnaftato** al 1%, es útil frente a *Malassezia furfur* y dermatofitos pero no sobre Candida, tiene acción fungicida.
- **Nistatina**, fue descubierta en 1950 a partir de los hongos *Streptomyces noursei* y *S. albidus*. Pertenece al grupo de los polienos y es útil únicamente por vía tópica. Su eficacia terapéutica es sobre levaduras exclusivamente, por lo que se utiliza en las candidiasis cutáneas y de mucosas. La forma de administración puede ser tópica, en forma de pomadas, cremas o polvos que contienen 100.000 U. por gramo y en la candidiasis oral se utiliza en suspensión, que contiene 100.000 UI/ml, administran-

do 4-6 ml cuatro veces al día, es recomendable recordar al paciente la necesidad de realizar enjuagues y después tragar el excedente. Como reacciones adversas puede dar lugar a náuseas, vómitos o diarreas.

• **Anfotericina B**, sólo es útil en candidiasis cutáneas o mucocutáneas, se utiliza a concentraciones de 3%, en forma de crema, pomada o loción, debiendo realizarse de dos a tres aplicaciones diarias

• **Derivados azólicos**, todos ellos son fungistáticos frente a *Malassezia furfur*, dermatofitos y *Candida*. En los últimos años se han ido sintetizando nuevos derivados con el objeto de mejorar su acción terapéutica y disminuir el número de aplicaciones. Entre ellos citaremos:

- **Ketoconazol** al 2%, se administra en forma de cremas, solución o polvos, el número de aplicaciones es de una a dos veces al día, y su tiempo de administración de dos a cuatro semanas, tiene además una acción antiinflamatoria y antipruriginosa.

- **Miconazol** al 2%, se utiliza en forma de crema, solución, polvo o gel, dos veces al día, durante unas cuatro semanas en las lesiones cutáneas y hasta la desaparición de los síntomas en las mucosas.

- **Clotrimazol** al 1%, en forma de crema, polvos o solución, aplicando dos o tres veces al día. La duración del tratamiento es de unas cuatro semanas⁶.

- **Bifonazol** al 1%, se presenta en solución, gel o polvos, se aplica una vez al día, preferentemente por la noche y se recomienda una duración del tratamiento de dos semanas en la pitiriasis versicolor y tres semanas en las dermatoficias. Hay comercializada una forma de pomada específica para onicomicosis, en la que se asocia urea al 40% y se utiliza en forma de cura oclusiva, hasta la avulsión de la uña, seguida de la aplicación de Bifonazol al 1% en crema, sobre el lecho ungueal.

En los últimos años se han ido sintetizando nuevos derivados azólicos con el objeto de mejorar su acción terapéutica y disminuir el número de aplicaciones

*Tioconazol al 1%,
además de su acción
fungicida, es activo
también frente a
varios
microorganismos
Gram positivos*

- **Econazol** al 1%, en forma de crema, polvos o solución. Se recomienda una o dos aplicaciones diarias hasta la total resolución de la sintomatología y unos días más.
- **Tioconazol** al 1%, además de su acción fungicida, es activo también frente a varios microorganismos Gram positivos, entre los que se encuentran *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.* Se emplea en forma de crema, solución en frasco atomizador o polvos, aplicando una o dos veces al día. La duración del tratamiento será de dos semanas en la pitiriasis versicolor y alrededor de cuatro semanas en las dermatoficias y candidiasis. Hay comercializada una solución alcohólica al 28 %, especial para onicomicosis, en la que se recomienda la aplicación dos veces al día durante seis meses.
- **Oxinazol** al 1%, en forma de crema, tiene también acción antibacteriana frente a bacterias Gram positivas. La absorción a través de la dermis es muy reducida. La mayor parte de la substancia activa permanece a nivel de la capa córnea. Se aplica una vez al día durante un tiempo no inferior a dos semanas.
- **Sertococonazol** al 2%, se presenta en forma de crema, gel, polvo o solución, también a su acción fungicida⁷⁻⁹ se asocia la antibacteriana frente a agentes Gram positivos (*Staphylococcus*, *Streptococcus*)¹⁰. Se debe aplicar una o dos veces al día, durante cuatro semanas.
- **Omoconazol** al 1%, en crema. Se aplica una sola vez al día, durante tres semanas en la pitiriasis versicolor y un mínimo de cuatro semanas en las dermatoficias.
- **Flutrimazol** al 1%, en crema o gel. Se aplica una vez al día y la forma de gel, útil en las lesiones de cuero cabelludo, se debe dejar actuar durante unos minutos aclarando después con agua abundante. La duración del tratamiento será de dos semanas en la pitiriasis versicolor y cuatro semanas en las dermatoficias y candidiasis.

También existen presentaciones comerciales en las que además de alguno de los derivados azólicos aquí descritos, se asocian otros principios activos, como corticoides, antibióticos o ácido salicílico.

Existen otros derivados azólicos como el Terconazol, Butoconazol, Sulconazol, etc. pero no están todavía comercializados.

- **Terbinafina**, pertenece al grupo de las alilaminas y su acción es fungicida¹¹. Es lipofílica y por lo tanto penetra fácilmente en la lámina ungueal^{12,13} y en el folículo piloso. Es activa frente a *Malassezia furfur*, dermatofitos y también frente a *Candida* y algunas bacterias Gram positivas y Gram negativas. Está comercializada en forma de crema, debiendo aplicarse una vez al día, durante dos a cuatro semanas dependiendo del proceso.
- **Naftifina**, es un derivado de la alilamina. Tiene actividad fungistática por inhibición de la escualeno-epoxidasa y por tanto de la biosíntesis del ergosterol. Es activa frente a dermatofitos y hongos filamentosos y moderadamente activa frente a levaduras. Se utiliza a concentración del 1%, en forma de crema o solución, aplicando dos veces al día, durante al menos dos semanas después de la desaparición de los síntomas.
- **Ciclopiroxolamina**, es una hidroxipiridona, derivado sintético de la piridona, con una estructura diferente de los azoles u otros antifúngicos. Actúa interfiriendo la utilización y acumulación de productos necesarios para la síntesis de la membrana celular. A mayor concentración altera la permeabilidad y la capacidad respiratoria celular. Es activa frente a dermatofitos y levaduras. Se utiliza a concentración del 1% en forma de crema, polvo o solución, aplicando dos veces al día durante un mínimo de dos semanas¹⁴. Hay una presentación en forma de laca a concentración del 8%, que se utiliza en las onicomicosis, con lo que se consigue una buena penetración, obte-

niendo concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento de los hongos, su empleo se debe prolongar durante seis a doce meses.

- **Amorolfina**, es un nuevo antimicótico tópico que tiene una gran actividad frente a dermatofitos y *Candida*. Es una fenil-propil-piperidina, que actúa bloqueando la producción de ergosterol inhibiendo la 14-alfa-reductasa y la 7-delta-8-isomerasa. Tiene acción fungistática y fungicida dosis dependiente. Utilizando como vehículo la laca de cloruro de metileno o etanol, posee una capacidad alta de penetración en la lámina ungueal, llegando a concentraciones que resultan inhibitorias para la mayoría de hongos. Se utiliza exclusivamente en las onicomicosis^{15,16}. Esta comercializada a concentración del 5%. Se utiliza aplicando como si se tratara de una laca de uñas, formando una película oclusiva sobre la uña, que actúa como reservorio del medicamento, durante aproximadamente una semana. Se recomienda aplicar una o dos veces a la semana durante un tiempo de seis a doce meses.

3. ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

Entre ellos describiremos los siguientes: Tabla 3.

Tabla 3. Antifúngicos sistémicos

Griseofulvina

Anfotericina B

5-Fluorocitosina

Derivados azólicos:

Ketoconazol

Itraconazol

Fluconazol

Terbinafina

3.1. Griseofulvina

Fue descubierta en 1939 a partir de un hongo, el *Penicillium griseofulvum*, pero no se empezó a utilizar en clínica hasta mediados de los cincuenta. Tiene acción fungistática y es útil únicamente para el tratamiento de las micosis de piel, cabello y uñas, producidas por hongos dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, no siendo activa frente a *Malassezia furfur* ni *Candida*, ni para tratar micosis subcutáneas o profundas. Su acción es fungistática, inhibiendo la replicación del DNA y las mitosis en la metafase.

Se administra por vía oral. Su absorción, tanto si se utiliza en forma ultramicronizada como no micronizada, se ve favorecida si coincide o es posterior a la administración de alimentos grasos. Los picos séricos máximos se producen cuatro horas tras la ingesta. La dosis en adultos es de 500 mg al día en una o dos dosis, siempre después de las comidas y se recomienda disueltas en un poco de leche. En niños la dosis es de 10 a 15 mg por kg de peso y día. La duración del tratamiento será como mínimo de un mes o hasta que el cabello o uñas adopten un aspecto normal, en éstas últimas puede ser necesario seis a doce meses en las onicomicosis de las manos y hasta dieciocho meses en las de los pies y a pesar de ello los índices de curación son bajos.

Puede dar lugar a reacciones adversas entre las cuales la más común son las cefaleas, seguidas de alteraciones digestivas del tipo de náuseas, vómitos, hepatotoxicidad, alteraciones nerviosas como vértigos, insomnio o depresión y alteraciones cutáneas como fotosensibilización, erupciones liquenoides, agravamiento de un lupus eritematoso sistémico o de algún tipo de porfiria como la hepatocutánea tardía o la aguda intermitente. También puede dar lugar a trastornos hematológicos del tipo de leucopenia, trombopenia o macrocitosis. En niños puede producir signos estrogénicos. Puede interaccionar con barbitúricos y dicumarínicos y provocar in-

La absorción de
Griseofulvina, tanto
si se utiliza en forma
ultramicronizada
como no
micronizada, se ve
favorecida si coincide
o es posterior a la
administración de
alimentos grasos

tolerancia al alcohol. Es teratogénica en animales, por lo que no se recomienda su uso en el embarazo.

3.2. Anfotericina B

Actúa mediante la unión selectiva al ergosterol de la membrana de los hongos sensibles, lo cual provoca su permeabilización y el consiguiente escape de solutos, incluido el potasio, al espacio extracelular, por lo que tiene acción fungicida. Es activa frente a *Candida*, *Malassezia furfur*, *Sporothrix schenckii* y algunos agentes de micosis profundas, no es eficaz frente a dermatofitos. Hay una forma liposómica y otra de preparado coloidal.

La vía de administración de Anfotericina B es intravenosa, y nunca debe utilizarse por vía intramuscular

La vía de administración es intravenosa, nunca debe utilizarse por vía intramuscular y no se absorbe en aparato digestivo. Se degrada muy lentamente en los tejidos y sus concentraciones plasmáticas apenas se ven alteradas por trastornos de la función renal o hepática. La dosis es de 0,6 mg por kg de peso y día, administrada en suero glucosado y durante un período de 2-4 horas, se suele asociar a corticoides para evitar la aparición de fiebre y a heparina para prevenir las flebitis. La duración del tratamiento dependerá del proceso, nunca sobrepasando la dosis total de 3 g.

Entre los efectos secundarios destacan la fiebre, anorexia, náuseas, pérdida de peso, anemia, insuficiencia renal, flebitis y disminución de las cifras de potasio y magnesio. La forma liposómica es menos tóxica.

3.3. 5-Fluorocitosina

Es un análogo de nucleósido que se utiliza en el tratamiento de micosis profundas: cromoblastomicosis, criptococosis etc. y de algunas candidiasis.

Se suele utilizar asociada a la Anfotericina B, ya que en monoterapia da lugar a la aparición precoz de resistencias. La

absorción por vía oral es muy buena. Las dosis recomendadas son de 37,5 mg por kg de peso cada seis horas, asociada a 0,3 mg por kg de peso y día de Anfotericina B.

Entre los efectos adversos destacan la neutropenia, trombocitopenia, alteraciones digestivas: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, hepatotoxicidad y alteraciones neurológicas, cefalea, vértigo, neuropatía periférica, etc.

3.4 Derivados azólicos

Los derivados azólicos incluyen dos clases: los imidazoles y los triazoles. Ambos tienen el mismo mecanismo de acción y son activos frente al mismo tipo de hongos: dermatofitos, *Candida sp.* y *Malassezia furfur*.

3.4.1. Ketoconazol

Fue el primer antifúngico de amplio espectro con posibilidad de administración oral. Su actividad antimicrobiana incluye la mayoría de dermatofitos, levaduras, hongos dimorfos, eumicetos, actinomicetos y phycomicetos, algunos cocos Gram positivos y ciertos parásitos: *Leishmania* y *Plasmodium*¹⁷. Sin embargo su amplio espectro no se limita a los procesos infecciosos, sino que también se ha extendido a otras dermatosis: eccema seborreico, acné y a ciertas patologías endocrinias andrógenodependientes.

Su mecanismo de acción se ejerce a nivel de la membrana celular del hongo, esta membrana está constituida fundamentalmente por ergosterol, lípido sintetizado por el propio hongo, que es imprescindible para su integridad. El ketoconazol interfiere la biosíntesis del ergosterol, inhibiendo la actividad de la 14-alfa-desmetilasa, dependiente del citocromo P450. Esta inhibición enzimática condiciona una acumulación de esteroles 14-alfa-metilados, incapaces de sustituir al ergosterol, que perturban las propiedades fisicoquímicas de la membrana celular del hongo.

Ketoconazol no se limita a los procesos infecciosos, sino que también se ha extendido a otras dermatosis y a ciertas patologías endocrinias andrógenodependientes

Las reacciones adversas de Ketoconazol suelen ser muy escasas, ya que es un fármaco de buena tolerancia

Los triazoles se caracterizan por presentar mayor potencia, mayor espectro de acción y la disminución de la toxicidad e interacciones farmacológicas

La dosis de ketoconazol es de 200 a 400 mg al día administrándose por vía oral. La concentración máxima se alcanza a la una o dos horas después de la ingestión. Las dosis altas entre 600 y 1.200 mg al día, provocan efectos endocrinológicos, que se deben a la interferencia que el fármaco provoca en la esteroidogénesis adrenal y gonadal. Así mismo se ha demostrado que interfiere la síntesis de la testosterona en las células de Leydig del testículo y que desplaza de forma selectiva la unión de la dihidrotestosterona y del estradiol con sus proteínas transportadoras. Estos dos fenómenos pueden alterar la relación andrógenos/estrógenos y contribuir a la aparición de ginecomastia y otros efectos antiandrogénicos durante el tratamiento. Las reacciones adversas suelen ser muy escasas, (3% de los casos), pues es un fármaco de buena tolerancia. Cuando éstas ocurren suelen ser de tipo digestivo: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc. neurológicas: cefaleas, insomnio, somnolencia, parestesias; hematológicas: eosinofilia, trombopenia; cutáneas: prurito, dermatosis fotoinducidas, exantema fijo, eritrodermias, etc., endocrinológicas: insuficiencia adrenal, ginecomastia, oligospermia, etc. y la más importante de todas su potencial hepatotóxico que puede manifestarse de dos maneras, una muy sintomática en forma de hepatitis tóxica con ictericia, coluria, fiebre, anorexia, náuseas y vómitos; la suspensión del tratamiento hace remitir el cuadro. Otra posibilidad son las formas silentes, que son las más frecuentes, pues aparecen en el 12% de los casos y cursan con elevación de las enzimas hepáticas, sin sintomatología clínica, también la interrupción del tratamiento soluciona el problema, pero debido a este efecto hepatotóxico no se recomienda en tratamientos que requieran mucho tiempo de administración, como son las onicomicosis.

Los triazoles se caracterizan por la adición de un tercer nitrógeno a la estructura azólica, con lo que se consigue mayor potencia, mayor espectro de acción y la disminución de la toxicidad e interacciones farmacológicas. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del ergosterol ne-

cesario para mantener la integridad de la membrana celular del hongo. De la inhibición de la 14-alfa-desmetilasa, enzima dependiente del citocromo P450, resulta la inhibición de la transformación del lanosterol en ergosterol y la acumulación de 14-alfa-metilesteroides, que ocasionan múltiples efectos tóxicos en las membranas celulares fúngicas, en concreto, alteración del flujo de membrana, alteración de la actividad de las enzimas de membrana y descoordinación de la actividad de la quitinasintetasa. Los representantes de este grupo son el itraconazol y el fluconazol.

3.4.2. Itraconazol

Ha demostrado mayor actividad que la griseofulvina y ketoconazol frente a dermatofitos, levaduras y *Malassezia furfur*^{18,19}.

Se administra por vía oral, siendo absorbido lentamente por el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones máximas entre la hora y media y cuatro horas. Se combina fuertemente con las proteínas plasmáticas, sobre todo con la albúmina y tiene una vida media plasmática de veinticinco horas. Ya que es la fracción libre la que determina la concentración del fármaco en el agua corporal, sus niveles en los líquidos orgánicos son bajos. En los tejidos, concretamente en el tejido adiposo, el hígado y los tejidos queratinizados (piel y cabello), alcanza unas concentraciones mucho más altas que en el plasma, pudiendo permanecer en la capa córnea durante dos semanas después de suspender su administración, a ella llega mediante la secreción sebácea. En las uñas alcanza altas concentraciones, que se mantienen hasta seis meses después de haber suspendido el fármaco, lo que posibilita pausas terapéuticas intermitentes (terapia pulsátil). Es metabolizado casi en su totalidad por el organismo y sólo el 1% es excretado en la orina. Se utiliza por vía oral a dosis de 100 mg al día en dosis única, después de las comidas. La duración del tratamiento dependerá del proceso, recomendán-

Itraconazol ha
demostrado mayor
actividad que la
griseofulvina y
ketoconazol frente a
dermatofitos,
levaduras y
Malassezia furfur

dose quince días para candidiasis y tiñas de piel lampiña, uno a dos meses para las de manos, pies y cuero cabelludo y tres a seis meses en las onicomicosis donde también se puede realizar la terapia pulsátil, consistente en la administración de 400 mg al día, durante una semana al mes, durante tres meses.

El itraconazol es bien tolerado por la mayoría de los pacientes y los efectos adversos más comunes son la intolerancia digestiva, cefaleas, vértigo y prurito, que aumentan con la duración del tratamiento. No es hepatotóxico, ni tiene efectos endocrinos a dosis normales, aunque sí a dosis altas.

3.4.3. Fluconazol

Los estudios farmacocinéticos demuestran que fluconazol penetra rápidamente en la piel, donde alcanza concentraciones diez veces superiores a las plasmáticas

Es un difluorofenil bistriazol al que sus características farmacocinéticas le otorgan unas particularidades muy especiales. A diferencia del ketoconazol e itraconazol, su absorción oral no depende de la acidez gástrica y por tanto su administración va a ser independiente de la ingesta. Su bajo peso molecular y su carácter hidrosoluble le permiten una alta biodisponibilidad, con picos séricos a la hora de la administración. Tiene una vida media sérica de cerca de treinta horas y sólo una pequeña fracción se combina con las proteínas plasmáticas, este hecho, junto con la hidrofilia del fármaco, hace posible que penetre fácilmente la barrera hematoencefálica y alcance altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo. No sufre metabolización importante en el organismo, ya que cerca del 70% se excreta sin ser modificado por orina. Los estudios farmacocinéticos demuestran que fluconazol penetra rápidamente en la piel, donde alcanza concentraciones diez veces superiores a las plasmáticas y su eliminación es lenta, detectándose diez días después de suspender la terapia¹⁸. En las uñas penetra con facilidad, comenzando a detectarse a las dos semanas de iniciado el tratamiento^{15,16}.

Es muy activo frente a *Candida* y de ahí su gran eficacia en las candidiasis cutáneas, vaginales, orales, esofágicas o sistémicas, incluso en niños y pacientes VIH positivos.

Se administra por vía oral, con dosis que oscilan entre los 50 a 200 mg al día, según el proceso. También puede administrarse por vía intravenosa. El fluconazol es muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Entre los efectos secundarios, las más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales, las cefaleas y las toxicodermias. Puede interaccionar con otros fármacos como la difenilhidantoína, anticoagulantes, ciclosporina y rifampicina.

3.5. Terbinafina

Fue descubierta en 1978. Pertenece al grupo de las alilaminas, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la enzima escualeno-epoxidasa, lo que impide la síntesis del lanosterol y hace que el escualeno se acumule. La cadena de la síntesis del ergosterol queda por tanto paralizada en un paso anterior al inhibido por los antifúngicos azólicos y este acúmulo del escualeno en el interior de la célula fúngica, parece ser el responsable de la actividad fungicida *in vitro* frente a los dermatofitos. La acción inhibitoria de la terbinafina sobre la enzima escualeno-epoxidasa, es altamente específica de la célula fúngica, no afectando a las células humanas. Es muy efectiva frente a dermatofitos, moderadamente efectiva frente a hongos no dermatofitos y poco activa para las levaduras²⁰.

Tras su ingestión oral, la terbinafina se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las dos horas de su administración. Es muy lipofílica, por lo que se fija rápidamente a las proteínas plasmáticas y difunde por todo el organismo, siendo su vida media de dieciseis horas. A la superficie cutánea llega por difusión desde los vasos de la dermis y a través del sebo, donde alcanza concentraciones muy altas. Se detecta en muestras distales de uñas a partir de las tres semanas de tratamiento, por lo que parece que al igual que el itraconazol, se incorpora a la lámina ungueal no sólo

Terbinafina es muy efectiva frente a dermatofitos, moderadamente efectiva frente a hongos no dermatofitos y poco activa para las levaduras

desde la matriz, sino también desde el lecho ungueal^{12,13}. Se metaboliza en el hígado y se elimina por orina.

Se administra por vía oral y la dosis recomendada es de 250 mg al día durante dos a cuatro semanas en las tiñas de piel lampiña y cuero cabelludo y hasta doce meses en las onicomicosis. Los efectos secundarios son muy escasos: intolerancia digestiva, alteración del sentido del gusto o erupciones cutáneas del tipo de exantema, prurito o eccema.

4. MICOSIS CUTANEO-MUCOSAS SUPERFICIALES Y SU TRATAMIENTO

Los hongos pueden afectar al ser humano de diferentes maneras, entre ellas invadiendo directamente los tejidos superficiales o profundos, dando lugar a las micosis cutáneas. Según su localización estas micosis cutáneas se clasifican en:

- **Micosis superficiales:** Cuando sólo se afecta la piel o mucosas dermopapilares.
- **Micosis profundas:** Cuando se afecta la dermis profunda e hipodermis. Algunas de ellas pueden invadir otros órganos y hablamos de micosis sistémicas.

A continuación trataremos exclusivamente de las micosis superficiales más frecuentes en nuestro medio Tabla 4 y de sus pautas terapéuticas, ya que las micosis profundas son procesos excepcionales en nuestro país.

Tabla 4. Micosis superficiales

Pitiriasis versicolor
Dermatofitosis
Tiñas del cuero cabelludo
Tiña de la piel lampiña
Tiña inguinal
Tiña de manos y pies
Onicomicosis

Tabla 4. Micosis superficiales (continuación)

Candidiasis
De los pliegues
Bucal y peribucal
Anogenital
Uñas
Pelo
Granuloma candidiásico

4.1. Pitiriasis versicolor

Es un proceso muy frecuente cuyo agente etiológico es *Malassezia furfur*. Afecta preferentemente a personas jóvenes, deportistas, que frecuentan gimnasios, piscinas, saunas, etc. Clínicamente se manifiesta como máculas pequeñas, de color pardo claro, cubiertas por una ligera descamación, suelen ser muy numerosas y pueden confluir unas con otras. Se localizan en región cervical, parte superior de tronco y raíz de extremidades superiores (Fig. 1). Hay una variedad alba en la que las lesiones son hipocrómicas.

Para su diagnóstico, además de la clínica, se utiliza el exámen microscópico directo de las escamas con KOH. La iluminación con luz de Wood, produce fluorescencia amarilla de las lesiones.

Responde bien a diferentes tratamientos de los ya expuestos: aplicación local de sulfuro de selenio, hiposulfito sódico, entre los clásicos, que han sido desplazados por los derivados azólicos^{1,5,7}, alilaminas o ciclopiroxolamina¹¹ en forma de crema, gel o loción. Sólo en los casos muy extensos y rebeldes a la terapéutica local, se utilizará el itraconazol por vía oral a dosis de 200 mg/día.

4.2. Dermatofitosis

Son los cuadros clínicos producidos por hongos dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, que afectan a piel, pelo o uñas.



Figura 1
Pityriasis versicolor

4.2.1. Tiñas del cuero cabelludo

Hay tres tipos clínicos diferentes:

- Tiñas tonsurantes.
- Tiñas inflamatorias (Querión de Celso).
- Favus.

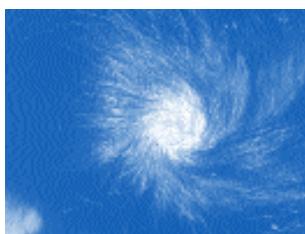


Figura 2
Tiña Micospórica



Figura 3
Querión de Celso

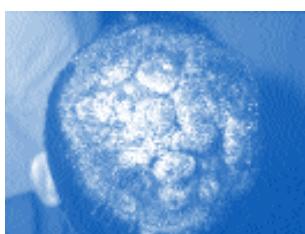


Figura 4
Favus

Tiñas tonsurantes

Pueden estar producidas por *Microsporum* o por *Trichophyton*. Tienen de común el que aparecen en edad escolar, son muy contagiosas y curan espontáneamente al llegar a la pubertad. Lo que las diferencia es que en las microspóricas se producen una o pocas placas alopecicas, cubiertas por escamas, con todos los pelos cortados a pocos milímetros de su desembocadura (Fig. 2). En las tricofíticas hay múltiples placas de pequeño tamaño, con pelos fragmentados, que alternan con otros sanos.

Tiñas inflamatorias: Querión de Celso

Se manifiestan como placas únicas, alopecicas, de aspecto muy inflamatorio, con intenso eritema, sobreelevación, con múltiples puntos de supuración a nivel folicular, que se desechar formando costras (Fig. 3). No se acompaña de afectación del estado general y al curar pueden dejar alguna zona alopecica cicatricial.

Favus

El agente etiológico es el *Trichophyton schoenleinii*. Se produce en personas con situación higiénica muy deficiente. Es un cuadro muy poco frecuente que se caracteriza por la presencia de las típicas cazoletas fávicas (Fig. 4). Tiende a la curación espontánea cuando ha provocado una alopecia cicatricial total.

4.2.2. Tiñas de la piel lampiña

Herpes circinado

Son muy frecuentes en nuestro medio. Se contagian generalmente por contacto con animales enfermos: perros, gatos, conejos, etc.

Se pueden localizar en cualquier zona de la superficie corporal. Son lesiones únicas o poco numerosas, de forma redondeada, borde muy marcado, eritematosoescamuloso o escamoso y centro que tiende a la normalidad, adoptando un aspecto anular. Tienen crecimiento centrífugo y cuando confluyen varias lesiones pueden dar lugar a placas de aspecto policíclico (Fig. 5 y 6).

4.2.3. Tiña inguinal

Eccema marginado de Hebra.

Se observa preferentemente en varones jóvenes y deportistas. Son placas eritematoescamosas, de borde más intenso y marcado, que se localizan en pliegues inguinales y cara interna de los muslos. Crecen extendiéndose hacia la zona distal de los mismos. Suele ser bilateral, con tendencia a la simetría (Fig. 7).

4.2.4. Tiña de manos y pies

Se distinguen tres formas clínicas diferentes:

Intertriginosa

Se localiza en los espacios interdigitales en los que se observa una fisura en el fondo del pliegue, con una zona eritematodescamativa a ambos lados²¹.

Hiperqueratósica

Son placas de borde muy bien delimitado, eritematosas, con intensa hiperqueratosis, descamación y posible fisuración. Se localizan en regiones palmares y plantares (Fig. 8).



Figura 5
Herpes circinado



Figura 6
Herpes circinado

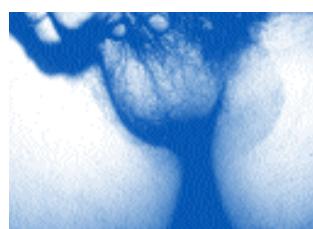


Figura 7
Tiña inguinal: eccema marginado de Hebra



Figura 8
Tiña de pies

Dishidrosiforme

Placas bien delimitadas de base eritematosa, sobre la que brotan numerosas vesículas transparentes, de muy pequeño tamaño, más evidentes en la zona periférica. Se pueden acompañar de prurito. A nivel de las manos tienden a localizarse en la región tenar e hipotenar y en los pies en la arcada plantar

4.2.5. Onicomicosis

Cursa con engrosamiento de la uña, pérdida de brillo, color parduzco o grisaceo, despegamiento e hiperqueratosis subungueal (Fig. 9), pudiendo llegar a la destrucción de la lámina ungueal.

Tratamiento de las dermatofitosis

En las formas leves se utilizará exclusivamente la terapéutica tópica antes descrita: derivados azólicos, ciclopiroxolamina o terbinafina. Pero en gran parte de los casos será preciso asociar tratamiento sistémico. Entre los fármacos utilizados está la griseofulvina a dosis única de 500 mg/día, durante un mínimo de cuatro semanas. Otras opciones son el ketoconazol a dosis de 200 mg/día, el itraconazol a dosis de 100 mg/día durante dos semanas^{18,19}, excepto en las tiñas de cuero cabelludo, que debe prolongarse el doble, o en las onicomicosis, en las que se debe mantener el tratamiento entre cuatro a seis meses, también se puede realizar la llamada terapia pulsátil que consiste en la administración de 400 mg/día de itraconazol durante la primera semana de cada mes, manteniendo el tratamiento tres meses. También se puede utilizar la terbinafina a dosis de 250 mg/día, durante dos a cuatro semanas en las tiñas de piel lampiña y cuero cabelludo y hasta doce meses en las onicomicosis.



Figura 9
Onicomicosis por
dermatofitos

4.3. Candidiasis cutáneas

Son las infecciones cutáneomucosas producidas por levaduras pertenecientes al género *Candida* y dentro de ellas la más frecuente responsable es la *Candida albicans*. Habitualmente en el ser humano es posible encontrar *Candida* a nivel de boca, tubo digestivo o área anogenital y por diferentes situaciones se favorece su crecimiento, dando lugar a procesos patológicos. Los factores desencadenantes de una candidiasis son los expuestos en la Tabla 5.

Tabla 5. Factores desencadenantes de candidiasis

1. Factores yatrogénicos	Antibióticos, corticoides, inmunosupresores, anticonceptivos, catéteres, sondas, radiaciones ionizantes, etc.
2. Alteraciones endocrino-metabólicas	Diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, enf. Addison, enf. Cushing, obesidad, desnutrición, etc.
3. Alteraciones hematológicas	Linfomas, leucemias, enf. Hodking, etc.
4. Inmunodeficiencias	
5. Neoplasias	
6. Factores fisiológicos	Lactancia, embarazo, senectud, etc.
7. Factores locales	Humedad, maceración, calor, oclusión, etc.

Cualquiera de estos factores puede desencadenar una candidiasis cutáneomucosa, que a su vez puede tener muy diferentes formas clínicas Tabla 6.

Tabla 6. Formas clínicas de candidiasis

1. Cutáneas	Grandes pliegues: Intérigo candidiásico. Pequeños pliegues: Erosio interdigitalis blastomicética
2. Mucosas	Boca: Glositis, estomatitis, queilitis comisural. Genitales: vulvovaginitis, balanopostitis.
3. Uñas	Onicomicosis
4. Pelo	Foliculitis candidiásica
5. Granuloma candidiásico	



Figura 10
Candidiasis de grandes pliegues

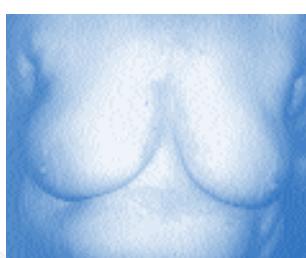


Figura 11
Intértrigo candidiásico



Figura 12
Candidiasis de pequeños pliegues: erosio interdigitalis blastomicética

4.3.1. Intertrigo candidiásico

Se localiza en niños en el área del pañal (Fig. 10) y en adultos en los grandes pliegues: inguinales, interglúteo, axilares, submamarios o abdominal en personas obesas. Clínicamente se manifiesta como placas eritematosas de superficie brillante, satinada, borde bien delimitado, con un collarete de despegamiento epidérmico periférico. Están centradas por el pliegue, en el fondo del cual puede haber una fisura. Próximas a estas placas pueden existir pequeñas lesiones satélites de tipo eritematosovesiculoso (Fig. 11).

4.3.2. Erosio interdigitalis blastomicética

Este proceso se ve favorecido por la humedad. Se sitúa en los pequeños pliegues interdigitales de manos, entre el tercero y cuarto dedo y también en los pies. En el fondo del pliegue hay una fisura y a ambos lados unas placas eritematosas con un collarete de despegamiento epidérmico blanquecino, de aspecto macerado (Fig.12).

4.3.3. Glositis-estomatitis

Frecuente en niños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos. A nivel de lengua o de toda la cavidad oral, se observa un intenso enrojecimiento, sobre el que aparece un punteado blanquecino que va a ir aumentando y confluyendo hasta adoptar un aspecto pseudomembranoso. Se acompaña de intensa sensación de escozor o quemazón (Fig. 13). En ancianos es posible encontrar una forma atrófica con placas eritematosas depapiladas.

4.3.4. Queilitis comisural

También denominada boqueras. Se localiza de manera simétrica a nivel de las comisuras bucales donde se forma una fisura en el fondo y a ambos lados una pequeña zona eritematoescamosa, con collarete de despegamiento epidérmico

(Fig. 14). Se acompaña de sensación de dolor. Se ve favorecida por el exceso de salivación, secundario a una prótesis dental mal adaptada.

4.3.5. Onicomicosis candidiásica

Las profesiones que condicionan humedad a nivel de las manos (camareros, cocineros, carniceros, amas de casa, etc.) favorecen su desencadenamiento. Suele comenzar con eritema, inflamación y dolor en la región periungueal (perionixis), pudiendo llegar a producir supuración. Posteriormente hay afectación de la lámina ungueal, con un despegamiento de la misma en forma de media luna, que va progresando lentamente, con color blanquecino o amarillento y pérdida de brillo (Fig. 15). En ocasiones hay hiperqueratosis subungueal, alteraciones en la zona proximal e incluso se llega a la destrucción de la uña.

4.3.6. Foliculitis candidiásica

Se describió en drogadictos que utilizaban heroína marroñón por vía parenteral. Se manifiesta clínicamente por pústulas de localización folicular, en cuero cabelludo y barba, asociadas a tumoraciones costales y alteraciones oculares.

4.3.7. Granuloma candidiásico

Se produce en niños, en situaciones de inmunodepresión, con lesiones nodulares, verrucosas o costrosas, diseminadas por la superficie corporal. Se asocian a una candidiasis sistémica. Es un cuadro de pronóstico grave.

Tratamiento de las candidiasis

Es fundamental eliminar los factores que predisponen a padecerlas, mejorando la situación local de las áreas afectadas, con limpieza y evitando calor, humedad o maceración. El tratamiento local puede realizarse con nistatina o anfotericina B,

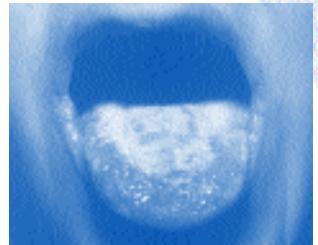


Figura 13
Glositis candidiásica



Figura 14
Queilitis comisural candidiásica

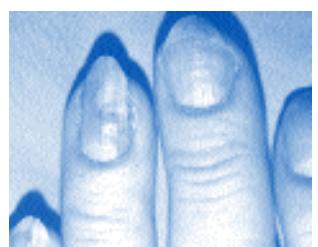


Figura 15
Onicomicosis candidiásica

La combinación de la terapéutica tópica con la sistémica va a ofrecer una mayor seguridad para la resolución del problema

que han sido desplazadas por los derivados azólicos o ciclopiproxolamina, en forma de cremas o pomadas. Son altamente eficaces y resuelven el problema en la mayoría de los casos.

Si se trata de un cuadro clínico muy extenso o de candidiasis de mucosas, será preciso utilizar terapéutica sistémica, siendo el fluconazol^{15,16,18} el fármaco de elección, a dosis de 50 mg/día durante una semana. También el itraconazol^{18,19} resulta eficaz a dosis de 200 mg/día durante una semana. La nistatina se utiliza en forma de solución en las candidiasis orales, realizando primero enjuagues, con posterior deglución. Para el tratamiento de las onicomicosis candidiásicas contamos con fármacos de aplicación local como el tioconazol al 28%, bifonazol al 1% con urea al 40%, ciclopiproxolamina al 8% en laca o amorolfina al 5% en laca. Todos ellos deben utilizarse durante un tiempo mínimo de seis a doce meses. Entre los fármacos por vía sistémica, se puede emplear el ketoconazol a dosis de 200 mg al día durante tiempo prolongado, lo que unido a su hepatotoxicidad, reduce sus indicaciones. El fluconazol a dosis de 50 mg al día durante seis a doce meses o en terapia pulsátil de dosis única semanal de 150 mg, durante seis a doce meses. El itraconazol a dosis de 200 mg al día durante tres meses o la ya comentada terapia pulsátil.

Como se deduce de lo anteriormente expuesto, las posibilidades de tratamiento de los procesos micóticos en Dermatología son múltiples, obteniendo por lo general excelentes resultados. La elección de los fármacos se realizará en función de la patología cutánea que presente cada paciente y de su situación general, siempre sabiendo que la combinación de la terapéutica tópica con la sistémica va a ofrecer una mayor seguridad para la resolución del problema.

Es de esperar que con los avances en la investigación farmacológica sigan apareciendo nuevos antifúngicos con potencial terapéutico mayor y menor toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. González J, Lecha V, Herrero C. Terapéutica antifúngica en dermatología. Piel 1995; 10: 157-163.
2. Novell F. Fármacos antifúngicos. Medicina Integral 1997; 30: 279-284.
3. Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Torgerson DJ, Young P, Rusell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. B.M.J. 1999; 319: 79-82.
4. Grimalt F. Formulación tópica en dermatología (y III): aplicación práctica y proceder terapéutico. Piel 1989; 4: 495-507.
5. Vallés R, Frías MC, Luelmo J. Actualización de la formulación magistral en dermatología (y II), aplicación práctica. Piel 1998; 13: 361-367.
6. Speikerman PH, Young MD. Clinical evaluation of clotrimazole a broad-spectrum antifungal agent. Arch.Dermatol 1976; 112: 350-352.
7. Crespo V, Marquez M, Torres J, Roset P, Herrero E, Ortiz JA. Ensayo clínico en fase III de sertaconazol en solución frente a placebo en el tratamiento de la pitiriasis versicolor. Piel 1993; 8: 165-169.
8. Fonseca E, del Pozo J, Marquez M, Herrero E, Fillat O, Torres J, et al. Evaluación de la eficacia y seguridad de sertaconazol en crema, en aplicación única diaria, en el tratamiento de las dermatofitosis. Piel 1997; 12: 183-188.
9. Alsina M, Zemba C. Sertaconazol en la dermatitis seborreica del cuero cabelludo. Med.Cut.Iber.Lat.Am. 1994; 22: 111-115.
10. Prats G, Mirels B. Actividad antibacteriana in vitro de sertaconazol. Rev.Esp.Quimoter. 1995; 8: 325-326.

11. Bello A, Umbert P. Valoración clínico-microbiológica de ciclopiroxolamina en el tratamiento de dermatofitosis, candidiasis y pitiriasis versicolor. *Actas Dermosifiliogr.* 1988; 79: 826-828.
12. Finlay AY. Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. *Br.J.Dermatol.* 1992; 126 (suppl 39): 28-32.
13. Bandraz-Rosselet F, Rakosi T, Wili PB, Kenzelmann R. Treatment of onychomycosis with terbinafine. *B.J.Dermatol* 1992; 126 (suppl 39): 40-46.
14. Hill J, Thomas R, Smith SG, Finlay AY. An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1 %. *Br.J.Dermatol* 1992; 127: 396-400.
15. Vélez A, Linares MJ, Fernandez JC, Casal M. Onicomicosis (y II). Diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 1996; 87: 659-673.
16. Sola MA. Onicomicosis: diagnóstico y tratamiento. *Piel* 1995; 10: 460-469.
17. Vera A, del Valle M, Trasobares L. Ketoconazol, algo más que un antifúngico. *Piel* 1991; 6: 401-406.
18. Figueireido A, Ruas E. Progresos en terapéutica antifúngica. Los nuevos triazoles: itraconazol y fluconazol. *Piel* 1993; 8: 425-428.
19. Saul A, Bonifaz A. Itraconazole in common dermatophyte infections of the skin. Fixed treatments schedules. *J.Am.Dermatol.* 1990; 23: 554-558.
20. Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25.884 patients. *Arch.Dermatol.* 1997; 133: 1213-1219.
21. Gentles JC, Evans EGV. Foot infections in swimming baths. *B.M.J.* 1973; 3: 260-262.

ANTIFÚNGICOS GINECOLÓGICOS

M.P. PÉREZ HIRALDO

D. ORÓS ESPINOSA

J.V. GONZÁLEZ NAVARRO

M. SOBREVIELA LASERRADA

1. INTRODUCCIÓN

Los hongos de las más de 100.000 especies conocidas y sus levaduras están difundidas por todo el mundo y ubicados en nuestro entorno. Están presentes, prácticamente en todas las cosas que tocamos, en el aire, en el agua. Su reserva principal reside en la piel y mucosas del hombre, mamíferos y aves y parcialmente en los vegetales. A pesar de esta casi "omnipresencia fúngica" y ser capaces de convivir en nuestro entorno sin reportarnos significación clínica y/o patológica, no debe considerarse a estos oportunistas patógenos, parte de la flora corporal "fisiológica" del humano, sobretodo, porque, ni mucho menos, están presentes en todas las personas¹. Esta aparente inocuidad, deja de ser tal, en el momento en que determinadas circunstancias de la vida o terapias de la medicina actual o multitud de factores personales de riesgo, convierten la simple colonización, en una verdadera infección.

Aunque el organismo femenino puede sufrir toda una gama de micoalergias, micotoxicosis, infecciones fúngicas localizadas en cualquier órgano o sistema o micosis sistémicas, para el ginecólogo el ámbito fundamental y "pan nuestro de cada día" abarca un campo mucho más concreto y delimitado. En el área vulvo-vaginal se aíslan habitualmente hongos levaduriformes como parte de la flora saprofita comensal, que incluyen especies de *Candidas*, (*C. Albicans* como la más frecuente, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parasilopsis*) y de *Rhodotula*, raramente también *Trichosporon*¹. En cuanto a agentes patógenos sólo tienen importancia las especies de *Candidas*. La prevalencia de *C. albicans* en la vagina de mujeres sanas no embarazadas es del 5 al 10% y puede alcanzar hasta un 30% en mujeres gestantes². Hay quien afirma que es posible aislar alguna especie de Candida entre el 15 y el 50% de las mujeres asintomáticas³.

En el sentido estricto de la palabra no hay levaduras patógenas en sí, y las que se vinculan con enfermedades en el

A pesar de esta casi omnipresencia fúngica no debe considerarse a estos oportunistas patógenos, parte de la flora corporal fisiológica del humano.

Aunque todas las levaduras son potencial y facultativamente patógenas, escasamente en una veintena, se ha reconocido esta capacidad patógena con respecto a la mucosa vaginal

ser humano no pueden producir infección en el individuo sano. Debe ocurrir una alteración de las defensas celulares del huésped, de su fisiología o flora normal antes de que se pase de la colonización, a infección y producción de enfermedad por levaduras. El potencial patogénico de la levadura varía considerablemente y el microorganismo más virulento es *Candida albicans*.

En la actualidad se conocen más de 200 especies de Candidas, cuyas levaduras potencialmente patógenas, se aíslan con frecuencia en las muestras biológicas humanas⁴. Aunque todas las levaduras son potencial y facultativamente patógenas, solamente en algunas de ellas, escasamente en una veintena, se ha reconocido esta capacidad patógena con respecto a la mucosa vaginal¹. Tabla 1.

Tabla 1. Levaduras de candidas potencialmente patógenas aisladas con frecuencia en muestras biológicas humanas⁴ 1995

Candida albicans 1 y 2	* Candida lipolytica
* Candida boidinii	Candida lusitanae
Candida catemulata	* Candida magnoliae
* Candida ciferrii	* Candida norvegensis
* Candida colliculosa	Candida parasilopsis
Candida dattila	* Candida pelliculosa
* Candida dubliniensis	* Candida pintlopessi
Candida famata	* Candida pulcherrima
Candida glabrata	* Candida rugosa
Candida guilliermondii	* Candida spherica 1 y 2
* Candida haemulomii	Candida propicalis
Candida kefir	* Candida utilis
Candida kefir/inconspicua	* Candida wiswanathii
Candida lambica	Candida zeylanoides

(*) No se conoce que estas levaduras causen micosis vaginales.

Más del 90% de las vulvo-vaginitis tienen como factores etiológicos uno o varios de los tres agentes siguientes: *Gardnerella vaginalis* (40-50%); *Candidas* (20-25%) y *Trichomonas vaginalis* (15-20%)⁵. Es la causa más frecuente de consulta ginecológica y da lugar al 25% de las consultas en régimen ambulatorio. Las infecciones por *Candidas* representan, pues, para el ginecólogo, la segunda infección vulvo-vaginal más frecuente y se estima que el riesgo durante la vida de una mujer de presentar por lo menos un episodio, es del 75%⁶. Alrededor de un 10% de las pacientes con candidiasis o en la actualidad llamada candidosis vulvovaginal (CVV) tendrán más de un episodio de esta infección. El 80-90% de los casos se deben a *C. albicans* y el 10-20% restante son causados por *C. glabrata* y *C. tropicalis*⁷.

En la etiopatogenia de la CVV el factor primordial a tener en cuenta, son los cambios en el ecosistema vaginal y que afectan al equilibrio normal de su flora. Los cambios del medio ácido vaginal, vienen determinados, por las alteraciones que puede sufrir *Lactobacillus acidophilus*, dando lugar a las consabidas modificaciones del ácido láctico y el peróxido de hidrógeno. Con los cambios del pH se producen importantes variaciones del ecosistema de la microflora vaginal, rompiéndose su delicado equilibrio enzimático. Todas aquellas circunstancias capaces de alterar este ecosistema en equilibrio, se consideran factores de riesgo o predisponentes. Tabla 2^{1,8}.

Tabla 2. Candidosis vulvo-vaginal. Factores de riesgo

Factores exógenos

1. Contracepción hormonal oral
Contracepción mecánica: DIU
Contracepción de barrera
2. Terapia con:
 - Gestágenos, antiandrógenos y corticoides
 - Inmunosupresores y citostáticos
 - Antibióticos de amplio espectro
 - Radiaciones

Más del 90% de las vulvovaginitis tienen como factores etiológicos uno o varios de los agentes siguientes:

- *Gardnerella vaginalis*
- *Candidas*
- *Trichomonas vaginalis*

Tabla 2. Candidosis vulvo-vaginal. Factores de riesgo (continuación)

3. Balanitis por Candidas en la pareja
Pareja asintomática portadora de Candidas
Contactos sexuales orales o anogenitales
4. Alimentación rica en carbohidratos
5. Ropa sintética y ajustada
6. Factor profesional
7. Escasa y/o excesiva higiene íntima genital

Factores endógenos

1. Enfermedades y alteraciones metabólicas:
 - Enfermedad de Cushing
 - Enfermedad de Addison
 - Hipo e hipertiroidismo
 - Diabetes mellitus
 - Obesidad
2. Enfermedades con depresión inmunológica:
 - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. SIDA
 - Leucemia. Linfomas. Otras
3. Embarazo

Es la aportación de gestágenos la que posee influencia decisiva en la proliferación de las levaduras intravaginales

Dentro de los factores de riesgo exógenos, en la bibliografía^{9,10} se considera a la contracepción hormonal un factor de riesgo típico. En opinión de la mayoría de los autores, es la aportación de gestágenos la que posee influencia decisiva en la proliferación de las levaduras intravaginales, debido al incremento de la exfoliación vaginal y descomposición del glucógeno por lactobacilos, disponiendo así, las levaduras de más glucosa. En la actualidad esta opinión generalizada, debería ser revisada, ya que se prescriben preparados modernos con cantidades muy reducidas de hormonas y este factor tiende a tener cada vez menor importancia. Los trabajos actuales¹¹ que comparan a mujeres usuarias de contracepción hormonal oral, con las que usan otros métodos o con las que no usan ninguno, reflejan, no solo que no se incrementan, sino que presentan una menor incidencia de vaginosis bacteriana, tricomoniasis, así como disminución de candidiasis vaginal.

Es controvertido, si las pacientes con DIU están colonizadas con levaduras con mayor frecuencia que otras mujeres sanas¹². Probablemente las levaduras puedan superar la barrera del moco cervical, a través del hilo del dispositivo intrauterino y convertirse así, en fuente de recidiva. El uso de sustancias espermicidas vaginales, capuchones cervicales, diafragma o la propia manipulación genital que conllevan, pueden ser factores de riesgo que alteren la ecología vaginal. En el mismo sentido, el uso de tampones vaginales se menciona como factor de riesgo que puede fomentar la infección por *Candida*¹³. De usarse, adecuadamente, los tampones vaginales no suelen deteriorar el medio vaginal, aunque si se pudo demostrar experimentalmente que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y otros gérmenes presentes en la vagina verían favorecido su desarrollo por productos proteolíticos de *C. albicans*¹⁴.

La terapia con corticoides, inmunosupresores y citostáticos reducen la capacidad de defensa del organismo y predisponen, durante los tratamientos de larga duración a infecciones de todo tipo. Por lo general, con los citostáticos es posible observar un efecto inhibidor, lisis y la aparición de seudomicelios atípicos. El hecho de que estos tratamientos constituyan un factor de riesgo para infección candidiásica, a pesar de los efectos adversos observados sobre los propios microorganismos, debe achacarse a la supresión inmunológica de la paciente fundamentalmente¹.

La antibioterapia también favorece las candidiasis. Aparentemente pueden inhibir la síntesis de anticuerpos y la actividad fagocítica. Esta impresión clínica está confirmada especialmente en cuanto a penicilinas y tetraciclinas, en las que incluso se supone un efecto micoestimulante¹⁵. Con respecto a otros tipos de antibióticos, sería la eliminación de la flora local, la que dejaría un terreno libre para favorecer la adherencia e infección por levaduras. La radioterapia con radio o radio-telecobalto en pacientes con adenocarcinoma de endometrio, provoca que la contaminación vaginal inicial se tri-

La terapia con corticoides, inmunosupresores y citostáticos reducen la capacidad de defensa del organismo y predisponen, durante los tratamientos de larga duración a infecciones de todo tipo.

La promiscuidad y determinados tipos de contactos sexuales pueden convertirse en prácticas de riesgo de contaminación

plique, a pesar de que las dosis de irradiación intensiva habituales, pueden tener efectos inhibidores para las levaduras¹.

Son numerosos los datos que informan del riesgo de una contaminación por *C. albicans* en piscinas y saunas, ya que las alfombrillas y los suelos suelen acoger levaduras y pueden ser fuente de recidivas para pacientes de riesgo. La identificación relativamente rara de *C. albicans* en piscinas (alrededor del 3,1%), sobretodo en vestuarios y lavabos, no parece tener importancia epidemiológica esencial¹⁷. No obstante, siempre se vuelven a citar como predisposiciones profesionales típicas los bañistas, camareras, enfermeras y amas de casa.

Aunque en la mayoría de los casos la infección no se adquiere por contacto sexual, sino a partir del reservorio intestinal, es posible que los compañeros sexuales contaminados o afectos de balanitis candidásica sean la fuente de infección y sobretodo de reinfección. La promiscuidad y determinados tipos de contactos sexuales, como los orales o anogenitales, lógicamente, pueden convertirse en prácticas de riesgo de contaminación. La infección del tracto genital por *Candida*⁸ no se considera una enfermedad de transmisión sexual.

Las ropas sintéticas y ajustadas que fomentan la irritación, el roce y la humedad en el área genital se considera un factor favorecedor de la infección por levaduras de todo tipo y deben evitarse como medida profiláctica y de forma imprescindible en los casos de CVV con recidiva o infección persistente^{8,18}.

No hay que dejar de incluir en la actualidad, como factor exógeno, el incremento del consumo regular, desde la misma infancia, de golosinas ricas en azúcar y otros hidratos de carbono que nutren a los hongos del tracto intestinal, fuente primaria de colonización vaginal. Este hecho, unido al cambio radical en la ingesta hipercalórica de carbohidratos que se ha generalizado entre la población de los países industrializados, ha provocado un aumento en casi 70 veces el consumo de azúcar durante los últimos 30 años¹.

Dentro de los factores de riesgo endógenos, las mujeres diabéticas están especialmente predispuestas a las CVV, sobretodo por *C. albicans* y *C. glabrata*. La glucosa favorece la gemación de *C. albicans* y la insulina activa también, con niveles de glucosa normales, la formación de seudomicelios y con ello la infección¹⁹. Se han publicado opiniones acerca de la inmunidad y fagocitosis de transmisión celular por *C. albicans* en diabéticos. Raith²⁰ llega a la conclusión de que los granulocitos de los diabéticos son menos capaces de combatir a *C. albicans* que los de los sanos. Los estados de inmunosupresión como el SIDA o la leucemia y la existencia de enfermedades metabólicas, incluida la obesidad, son factores de riesgo de primer orden.

El embarazo constituye el factor de riesgo endógeno más importante en la mujer joven y sana. Durante la gestación, como ya hemos mencionado, se triplica el número de cultivos positivos vaginales para *C. albicans*. Parece que los cambios en la fisiología materna que condiciona el embarazo favorecen especialmente a *C. albicans*, puesto que se identifica menos *C. glabrata* que en mujeres sanas no embarazadas¹. La mayor frecuencia de estas infecciones se atribuye a los cambios en las concentraciones hormonales. Los elevados niveles de estrógenos producen un epitelio vaginal rico en glucógeno, que provee los azúcares necesarios para el crecimiento fúngico. Los mayores niveles de progesterona, pueden alentar el crecimiento de *C. albicans*.

Powell²¹ demostró proteínas de unión a la progesterona en el citoplasma de *C. albicans*, pero no para *C. tropicalis* o *parasilopsis*. La unión y la activación de estos receptores, puede estimular su proliferación.

A pesar de este alto predominio de CVV por *C. albicans* durante el embarazo, sólo se han informado¹⁷ casos de micosis profunda o sistémica en gestantes²². Si bien la infección vaginal materna es muy frecuente, la infección fetal grave es muy rara. Aunque la única micosis que causa enfermedad fetal

Los estados de inmunosupresión y la existencia de enfermedades metabólicas son factores de riesgo de primer orden

El embarazo constituye el factor de riesgo endógeno más importante en la mujer joven y sana

"Todo recién nacido tiene derecho a un canal del parto libre de hongos"

Rieth

con toda regularidad es la candidiasis y que también puede afectar al cordón umbilical y las membranas, la CVV no se asocia con un aumento de la mortalidad perinatal, aunque existe bibliografía sobre al menos 15 casos de candidiasis congénita asociada a infección intrauterina²³. Sin embargo la infección cutáneo-mucosa del recién nacido a su paso por el canal del parto, si es un hecho relativamente frecuente en caso de CVV aguda y que puede conllevar riesgos. La colonización por *C. albicans* del recién nacido, también puede deberse a la presencia de levaduras en el pezón y en la leche de madres lactantes²⁴, aunque la infección candidásica de las glándulas mamarias es muy rara. Para los neonatos sanos, la *C. albicans* es casi obligadamente patógena durante los primeros días de vida y en caso de colonización antes del fin de la primera semana postnatal se desarrolla, en por lo menos en el 90% de los casos, una micosis al cabo de 1-3 semanas, que clínicamente se manifiesta como forma oral, ocular o anogenital²⁴. Como en 1969 afirmara Rieth²⁵ "todo recién nacido tiene derecho a un canal del parto libre de hongos".

Las pacientes con CVV suelen presentar una clínica caracterizada por leucorrea espesa y blanca, descrita como "leche cuajada". Es común a las vulvitis que exista disuria, dolor, prurito y ardor. El examen clínico evidencia una amplia gama de hallazgos según la gravedad del cuadro. Puede descubrir eritema y placas adherentes en la mucosa vaginal e introito vulvar, aunque estos signos se presentan en menos de la mitad de las pacientes con infección. Las pacientes con CVV aguda pueden presentar un marcado eritema y edema de vulva, nalgas y pliegues currales con excoriaciones y grietas en la piel. Debe sospecharse candidiasis si se encuentran los síntomas característicos, incluso si los datos del examen clínico son normales. Por el contrario, con frecuencia se sospecha erróneamente candidiasis en mujeres que tienen un exudado intenso parecido a "leche cuajada", sobre todo embarazadas, sin otros síntomas; si no existe prurito, no es probable que sea una candidiasis.

El diagnóstico se basa tanto en la historia clínica como en la exploración ginecológica y unas simples pruebas de laboratorio que se realizan en la propia consulta. El diagnóstico de infección por *Candidas* puede confirmarse por el examen microscópico del exudado vaginal en fresco colocado en un portaobjetos y tratado con KOH al 10%. La detección de las seudohifas o esporas en el frotis mejorado con la lisis de las células epiteliales y leucocitos con KOH, es diagnóstica en mujeres sintomáticas. El examen en fresco tiene una sensibilidad de sólo el 80% y en consecuencia puede ser negativa aun cuando exista infección. La citología vaginal con tinción de Papanicolaou es relativamente insensible como estudio diagnóstico. El método diagnóstico más sensible es el cultivo en medio específico. Se hace imprescindible el diagnóstico correcto de la infección y de la cepa responsable (cultivo y micograma) en caso de CVV recidivante, recurrente o resistente a las pautas de tratamiento habitual⁸.

El examen en fresco tiene una sensibilidad de sólo el 80% y en consecuencia puede ser negativa aun cuando exista infección

2. ANTIFÚNGICOS GINECOLÓGICOS

La relación de antifúngicos utilizados en el tratamiento de las micosis vulvo-vaginales por *Candidas* se expone en la Tabla 3. Aparte de sus características generales, comunes a su condición de antifúngicos y que nos interesan en relación con cualquier otra forma de infección micótica, es necesario incluir y añadir algunas consideraciones de interés en relación con la patología obstétrico-ginecológica.

El grupo de sustancias COLORANTES incluido como terapia, merece la primera consideración, habida cuenta, de que en una perspectiva histórica, constituyeron la primera y prácticamente la única forma de tratar e intentar aliviar los síntomas de las micosis cutáneo-mucosas y aún hoy, pueden utilizarse, ocasionalmente en las micosis vulvo-vaginales, ya que tienen la ventaja de su bajo costo, aspecto nada desdeñable en la situación económica actual que padecen determinados ambientes sanitarios de nuestro mundo.

Tabla 3. Fármacos utilizados para el tratamiento de la candidosis vulvovaginal (CVV)

A. Colorantes no específicos	B. Antibióticos poliénicos
A.1. Violeta cristal	B.1. Nistatina
A.2. Verde brillante	B.2. Anfotericina B
A.3. Violeta de genciana	
C. Antifúngicos azólicos	
C.1. Imidazoles orales - Ketoconazol	C.3. Triazoles orales - Fluconazol - Itraconazol
C.2. Imidazoles tópicos - Ketoconazol - Clotrimazol - Miconazol - Econazol - Butoconazol - Tioconazol - Fenticonazol	C.4. Triazoles tópicos - Terconazol
D. Otros fármacos	
D.1. Piridonas - Ciclopiroxol amina - Rilopirox	D.2. Povidona yodada D.3. Ácido bórico

Las tinturas de colorantes como el Verde brillante o Verde malaquita, el Violeta cristal y sobretodo el Violeta de genciana como más conocido, son preparados similares de trimetilmetano, y contienen hasta un 4% de los otros congéneres tetrametil y pentametil. Persisten en uso en la farmacopea actual. La solución de violeta de genciana contiene 1% de fármaco y 10% de etanol. Es fungicida, bacteriostática y bactericida contra grampositivos y actúa por interacción con grupos aniónicos periféricos de la superficie celular, lo que impide su reproducción²⁶. Sus desventajas, como son la pigmentación de la piel y la intolerancia cutánea, no la convierten hoy en un recurso atractivo como agente antifúngico, aunque aplicada por el médico en el momento del diagnóstico o frente a casos de recurrencias, puede comportarse como un coadyuvante eficaz de otros métodos de tratamiento.

A finales del decenio de 1940 se sabía que diversos microorganismos producían sustancias que inhibían el crecimiento de los hongos. Dos investigadores del New York State identificaron una cepa insólita de *Actinomyces* en muestras de suelo de una granja lechera en el estado de New York y a partir de ella desarrollaron un antibiótico que mostró actividad contra *Candida albicans*²⁷. El nuevo fármaco fue llamado nistatina en honor al estado en que fue aislado (N.Y. State). En 1955, la Food and Drug Administration aprobó el uso de nistatina en tabletas vaginales para el tratamiento de la CVV, apreciando, así, en la historia el pionero de los antifúngicos tópicos por vía vaginal.

La segunda generación de antifúngicos tópicos aparece a principios del decenio 1970, con los imidazoles: miconazol y clotrimazol. El tioconazol se desarrollo inicialmente para uso sistémico, como los anteriores, pero después se extendió al tratamiento tópico. Butoconazol, similar en estructura al clotrimazol, se introdujo en el mercado en 1978. En 1983 ingresó un triazol, el terconazol, le siguió el itraconazol en 1984 y en 1985 el fluconazol.

2.1. Antibióticos poliénicos

2.1.1 Nistatina

Es un miembro de la familia de los antibióticos poliénicos, un macrólido tetraénico, de estructura similar a la anfotericina B, pero más tóxica y sin utilidad sistémica²⁸, y con similar mecanismo de acción. Los polienos se unen a los esteroles de la membrana plasmática de la célula del hongo, causando un aumento excesivo de su permeabilidad, que permite la pérdida de los componentes citoplasmáticos y la desestructuración celular²⁹. Puesto que tienen mayor afinidad por el ergosterol que por el colesterol, su toxicidad para las células del mamífero se reduce al mínimo. El daño oxidativo a las

Nistatina posee acción fungistática y fungicida, según su concentración, pero carece de actividad frente a bacterias, virus y protozoos

No se ha vinculado a teratogénesis el uso de nistatina oral o tópica durante el embarazo.

células micóticas³⁰ y el incremento de la inmunidad mediada por células en el huésped³¹ son mecanismos de acción complementarios de los polienos.

Posee acción fungistática y fungicida, según su concentración, contra una amplia variedad de hongos levaduriformes, es selectiva frente a *C. albicans*, pero carece de actividad frente a bacterias, virus y protozoos.

La nistatina no se absorbe por la piel o la vagina y su absorción es prácticamente nula por el tracto gastrointestinal, por lo que administrada por vía oral, aparece en heces. 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 aprecian resistencias *in vivo*, aunque pueden producirse *in vitro*. La medicación tópica vaginal en tabletas o en crema es bien tolerada, pero es menos eficaz que los imidazoles y triazoles contra la candidiasis. No se ha vinculado a teratogénesis el uso de nistatina oral o tópica durante el embarazo³².

Su presentación comercial puede ser en grageas de 500.000 U para vía oral, suspensión oral, y en crema vaginal y/o comprimidos vaginales conteniendo 100.000 unidades. La fuente continua de reinfección (que no resistencia) constituida por el reservorio de *C. albicans* en el tracto gastrointestinal propio, puede ser eliminado, instituyendo un tratamiento simultáneo por vía oral a la propia paciente. De igual modo, el tratamiento oral y tópico simultáneo de la pareja es recomendable, si presenta balanitis candidásica o es fuente de recidivas.

2.2. Antifúngicos azólicos

Los numerosos derivados azólicos de que disponemos en el momento actual son considerados como antifúngicos de amplio espectro, si bien poseen actividad contra organismos muy diversos: helmintos, bacterias (incluidas las anaerobias) y

protozoos. Son compuestos de cinco átomos que se caracterizan por poseer nitrógeno en su anillo. Son imidazoles cuando tienen nitrógeno en posición 1,3 y se requieren dos características para la bioactividad: el anillo imidazol no sustituido y el enlace covalente N-C. La N-sustitución de los imidazoles, da lugar a la familia de los triazoles, metabólicamente más estables, con menos efectos secundarios y distinto espectro de acción.

El mecanismo de acción de las moléculas azol (imidazoles y triazoles) es 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 al citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol, apareciendo acumulación de esteroles 14-alfa metilados en el interior de la célula e inhibiendo la biosíntesis del esterol micótico esencial, el ergosterol. Esta inhibición conlleva, además la alteración de la permeabilidad de la membrana de la célula fúngica y, por lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular³³. Además la acción bioquímica de los azoles se manifiesta también en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos. De hecho, la actividad inhibitoria 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 peroxidases y catalasas), produciendo una acumulación neta de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar por estrés oxidativo, la estructura de los órganulos intracelulares de los hongos³⁴.

En algunos casos y concretamente en *C. albicans*, los azoles parecen inhibir la transformación de las formas de levadura en seudomicelios; como las levaduras son más susceptibles a la fagocitosis leucocitaria, éste puede ser un mecanismo de acción adicional³⁴.

Los antimicóticos azoles tienen una serie de propiedades importantes específicas de grupo, como consecuencia de su mecanismo de acción²:

1. El amplio espectro de actividad, que concuerda con el dato de que todos los hongos contienen ergosterol como componente característico de su pared celular.
2. Los efectos antifúngicos variables, dependientes de la concentración. Incluyen disminución del crecimiento del hongo con concentraciones subinhibitorias; inhibición del crecimiento con la concentración mínima inhibitoria (CMI) y actividad fungicida con una concentración cinco o diez veces mayor que la mínima inhibitoria. Esta variedad se debe a que la inhibición de la síntesis de esteroles es en sí un proceso dependiente de la concentración. Por otra parte, el hecho de que la acción fungicida requiera concentraciones elevadas, puede ser motivo de que si la terapéutica a dosis fungostáticas no se administra durante un tiempo suficientemente prolongado, pueda haber recaídas.
3. La fase latente o período que media entre la administración del fármaco y el inicio de la inhibición del crecimiento del hongo. Las diferencias entre fases de latencia son debidas al tiempo que se requiere por parte de cada compuesto para que se afecte la estructura de la pared y que exigen la inhibición y vaciamiento previo de ergosterol existente en ella.
4. La falta de desarrollo de resistencias a estos antifúngicos ha sido demostrada tanto *in vivo* como *in vitro*, aunque las razones no están claras. Sólo en la candidosis vulvovaginal crónica o recidivante, la aparición potencial de resistencias afecta a los esquemas terapéuticos. Desde que se introdujeron los azoles en la terapia fúngica, estos fármacos se han convertido en la alternativa actual más efectiva de que disponemos, tanto para el tratamiento tópico, como para el sistémico.

Con triazoles por vía oral, prácticamente el 100% de los procesos genitales remiten

mico. Con triazoles por vía oral, prácticamente el 100% de los procesos genitales remiten, especialmente los ocasionados por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. spp* (*C. parasilopsis*, *C. krusei* y *C. glabrata*)³⁵.

2.2.1 Imidazoles tópicos

Clotrimazol

Es el primer imidazol perfeccionado contra la infección fúngica humana y presentado por primera vez por Bayer, en Alemania en 1969³⁶. Como el resto de los imidazoles ejerce su efecto en la membrana celular, a la que se une perfectamente. A diferencia de los antibióticos poliénicos, la actividad del clotrimazol es menos dependiente del contenido de esterol de las membranas de las células micóticas. La estimulación de factores de resistencia del huésped, como mieloperoxidasa leucocitaria inducida por clotrimazol, puede contribuir a su actividad³⁷.

Administrado por vía oral, el clotrimazol se absorbe casi por completo, obteniéndose muy bajas concentraciones de clotrimazol no modificado en sangre, debido a un intenso metabolismo preliminar hepático. Venticuatro horas después de la aplicación de una tableta vaginal de 500 mg (formulada con ácido láctico para facilitar la absorción), la concentración de clotrimazol intravaginal es de 12 a 152 mg/ml, desciende la concentración a las 48 horas y persisten detectables tras 72 horas. Las concentraciones plasmáticas se mantienen a lo largo del tratamiento alrededor de 0,01 µg/ml tras la dosis única de 500 mg. La extrapolación de la concentración intravaginal después de esta dosis única, permite predecir dosis fungicidas presentes durante al menos cuatro o cinco días³⁸.

El clotrimazol *in vitro*, 2 µg/ml o menos, inhibe la mayor parte de las cepas de dermatofitos, especies de *Trichophyton floccosum* y algunas de *Microsporum*. Casi todas las especies de *Candida* estudiadas se inhiben con concen-

La actividad del clotrimazol es menos dependiente del contenido de esterol de las membranas de las células micóticas

traciones menores de 2 µg/ml y eliminan con 5 µg/ml, aunque se han aislado cepas que requieren hasta 25 µg/ml. Se requieren concentraciones mayores de clotrimazol, generalmente superiores a 10 µg/ml para inhibir y eliminar a *C. glabrata*³⁹.

In vitro, el clotrimazol, en concentraciones de 3 µg/ml o menores inhibe cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* y especies de *Salmonella*. Las especies resistentes (CMI superior a 50 µg/ml) incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*³⁹. La absorción por la piel intacta es mínima. Aplicado tópicamente la concentración mas elevada se mantiene en epidermis, en particular en estrato córneo, con menor cantidad en la dermis y muy poco en el tejido subcutáneo.

Dosis única de 500 mg de clotrimazol produce curación clínica y micológica similar a la de un esquema de tres a siete días de dosificación

En estudios de comparación de varios esquemas de dosificación de clotrimazol, una sola tableta vaginal de 500 mg produce curación clínica y micológica similar a la de un esquema de tres a siete días de dosificación. Estas similitudes han sido observadas a intervalos de vigilancia tanto de una como de cuatro semanas, lo que ha llevado a muchos investigadores a recomendar la dosis única de 500 mg como tratamiento de elección en la CVV aguda no complicada⁴⁰, así como en las formas resistentes a dosis de 500 mg en dosis única, una vez por semana cada mes.

Miconazol

Es un imidazol sintetizado por Jansen Pharmaceutical en Bélgica y presentado por primera vez en 1969⁴¹. Fue el primer imidazol utilizado para tratamientos sistémicos, pero por su alta toxicidad, en la actualidad ha quedado relegado para tratamiento tópico. Es eficaz contra una amplia variedad de hongos que incluyen especies de *Trichophyton*, *Mycosporum*, *Epidermophyton*, *Candida* y *Malassezia furfur*. Son sensibles *in vitro* al miconazol *C. parapsilosis* a CMI de 0,001 µg/ml y *C. albicans* a MIC entre 0,1 a 2 µg/ml. Algunas cepas de *C. tropicalis* y *C.*

glabrata requieren CMI mayores de 10-100 µg/ml⁴². El miconazol penetra fácilmente en el estrato córneo de la piel y se mantiene ahí durante mas de 4 días tras su aplicación. La absorción de crema de miconazol al 2% en dosis de 5 g intravaginal, da lugar a detectar concentraciones plasmáticas mínimas a las 8 y 48 horas después de la aplicación y se excreta por orina aproximadamente el 1% de la dosis vaginal administrada durante un período de 72 horas².

Debido a los múltiples esquemas de dosificación del miconazol y de los otros antifúngicos azoles y no azoles que se usan en la clínica, es difícil comparar directamente los resultados y su eficacia. Miconazol en crema vaginal frente a clotrimazol en tableta vaginal parece ser más efectivo, pero requiere mayor número de días de administración tópica, siendo comparable en efectividad al butoconazol y requiriendo en este caso también un tratamiento más prolongado (7 días frente a 3 días).

En general, se recomiendan tratamientos cortos con los antifúngicos tópicos contra la CVV, ya que incrementan el cumplimiento de las pacientes. Ya en 1979, Gough⁴³ concluyó, que para la curación de las infecciones micóticas, la dosis total utilizada de miconazol tópico era tan importante como la propia duración del tratamiento. Este razonamiento totalmente vigente en la actualidad y aplicable a la generalidad de los tratamientos tópicos antifúngicos, se corrobora ante el incumplimiento frecuente de las pautas recomendadas por parte de la paciente con tratamientos más prolongados y la persistencia de concentraciones inhibitorias activas en vagina varios días después de interrumpir el tratamiento. Hoy disponemos de tabletas vaginales conteniendo 200 mg de miconazol para tratamientos cortos de 3 días y de 100 mg para mantener tratamientos de 7 días. El uso de crema vaginal al 2% requiere su aplicación diaria durante al menos 7 días.

Dentro de las CVV las infecciones por *C. glabrata* son comparativamente raras respecto a *C. albicans*, por ello pocos estudios se refieren a resultados con tratamientos específicos

Se recomiendan tratamientos cortos con los antifúngicos tópicos contra la CVV, ya que incrementan el cumplimiento de las pacientes

contra este microorganismo. Miconazol ha presentado índices de curación clínica y micológica del 67-70% frente a *C. glabrata*.

Los efectos adversos de la aplicación tópica de miconazol incluyen prurito, escozor e irritación en el 7% de las pacientes y dolor pélvico en el 0,2%. No es teratógeno en estudios con animales y no se ha demostrado su relación con malformaciones congénitas durante el embarazo en seres humanos⁴⁴. Sin embargo, *in vitro* puede inhibir la producción de testosterona. Por ello, no se ha esclarecido si puede inhibir significativamente la síntesis de testosterona intrauterina y producir anomalías del desarrollo en fetos masculinos. Estas preocupaciones teóricas sobre la síntesis de andrógenos fetales, ha conducido a que para unos debe evitarse el uso de imidazoles durante el embarazo, mientras que para otros y la mayoría, con el uso progresivo de pautas cada vez más cortas de tratamiento, se refieren al miconazol como el tratamiento ideal durante el periodo gestacional².

Los microorganismos gramnegativos son resistentes al butoconazol, al igual que a los otros imidazoles

Butoconazol

Es un imidazol perfeccionado por Syntex Research y tiene actividad antimicótica y antibacteriana similar a la de otros compuestos imidazólicos. Es eficaz *in vitro* contra especies de *Candida* con CMI que oscila entre 0,3 µg/ml para *C. glabrata* y 10,0 para *C. albicans* y *C. tropicalis*. Su espectro abarca cocos grampositivos como *S. aureus*, *Streptococcus faecalis* y *S. pyogenes*. Los microorganismos gramnegativos son resistentes al butoconazol, al igual que a los otros imidazoles⁴⁵.

Tras su administración en crema vaginal al 2%, no se alcanzan niveles plasmáticos detectables hasta dos a ocho horas después de la administración, se alcanzan concentraciones máximas a las 24 horas y disminuye a mínimas concentraciones a las 96-120 horas. Se excreta por orina (2,7%) y heces (2,8%). Su mínima absorción, próxima al 0,05%, es comparable a 0,09% del econazol, al 0,03 del clotrimazol y 0,18% del miconazol⁴⁶.

En los primeros estudios clínicos sobre cremas vaginales, se comparó un esquema de seis días con butoconazol al 1 o 2%, con uno de duración equivalente con miconazol al 2%. Treinta días después del tratamiento, las tasas de curación clínica fueron del 67, 73 y 66% respectivamente. Las tasas de cultivos negativos fueron del 80, 82 y 68% respectivamente, claramente favorables para el butoconazol al 2%⁴⁷. Estudios comparativos con clotrimazol y miconazol, han demostrado una eficacia similar siguiendo esquemas de tres, seis y siete días de tratamiento, con lo que se demuestra la utilidad de las pautas cortas y con un mejor cumplimiento. No se han demostrado efectos deletéreos para el feto ni para la evolución de la gestación con la administración tópica de butoconazol durante el embarazo.

Tioconazol

El tioconazol es un derivado sustituido del imidazol, perfeccionado por Pfizer Research. Tanto su estructura química como su espectro de actividad microbiana es similar al de los otros imidazoles, aunque presenta algunas peculiaridades. Estudios *in vitro* demuestran una buena respuesta a tioconazol por *C. glabrata* y *C. parasilopsis*, respuesta intermedia para *C. albicans* y *C. krusei* y la mejor respuesta por *C. tropicalis*, con una CMI de tioconazol de dos a cuatro veces menor que las de miconazol contra la mayor parte de los hongos y levaduras, incluyendo *C. albicans* y *C. glabrata*. Aunque su mecanismo es, lógicamente similar al del resto de los imidazoles, el tioconazol es uno de los fármacos imidazólicos más activos de que se dispone en la actualidad para inhibir la biosíntesis de esteroles en levaduras, presentando una fase de latencia menor⁴⁸.

Su absorción a través de la pared vaginal es escasa y aún administrando formas tópicas vaginales con concentraciones más elevadas (crema al 6%), se alcanzan concentraciones plasmáticas como máximo entre 10-35 µg/l al cabo de las 8 horas de su administración.

Tioconazol es uno de los fármacos imidazólicos más activos de que se dispone en la actualidad para inhibir la biosíntesis de esteroles en levaduras

Acerca de la eficacia de tioconazol para el tratamiento de la CVV, existen evidencias de su excelente utilidad y tolerancia, en pauta de dosis única de 300 mg intravaginal con curaciones clínicas y micológicas del 90%, que pasaron al 100% tras repetir una segunda aplicación de 300 mg en los casos clasificados como fracasos del tratamiento o en las formas reincidentes.

Los efectos secundarios cuando se utiliza el tioconazol para tratar la CVV son mínimos o nulos. No se modifican los parámetros sanguíneos. Los efectos adversos más frecuentes son irritación local o prurito transitorio.

Econazol

El econazol es el imidazol con una estructura química más similar al miconazol y ambos poseen un espectro de acción similar. Su actividad fungicida contra *C. albicans* ha demostrado ser dependiente del pH, con disminución de la concentración necesaria para eliminación rápida conforme aumenta el pH. El econazol, a semejanza del miconazol, tiene cierta actividad *in vitro* contra algunos cocos y bacilos grampositivos, pero no tiene ninguna utilidad contra gramnegativos, como el resto de los imidazoles. Tras la aplicación del fármaco por vía vaginal se absorbe del 3 al 7% de la dosis. Del 2 al 8% de la dosis administrada puede identificarse en orina y heces tras 96 horas de su administración.

Tras una sola dosis intravaginal de 150 mg o una dosis de 100 mg durante 3 días consecutivos e incluso con dosis más pequeñas de 50 mg al día durante tratamientos más prolongados de 15 días, se han obtenido tasas de curación similares respecto a *C. albicans*⁴⁹, lo cual refuerza la tendencia a la utilización de pautas cortas e igualmente eficaces de tratamiento.

El econazol se tolera bien por vía vaginal. Del 1 al 4% de las pacientes manifiestan reacciones locales, como irritación, eritema, prurito y escozor, que pudieron deberse a la li-

El econazol tiene cierta actividad in vitro contra algunos cocos y bacilos grampositivos pero no tiene ninguna utilidad contra gramnegativos

beración de histamina por las células cebadas⁵⁰. El embarazo parece alterar la tasa de respuesta al econazol y no está con total seguridad establecida su inocuidad durante el embarazo.

2.2.2. Imidazoles orales

Ketoconazol

En 1977 Jansen Farmaceutical⁵¹ desarrolló el primer imidazol de amplio espectro de absorción oral, además de ser activo por vía tópica. Se absorbe por vía oral, con un tiempo máximo de 1-2 horas y su absorción difiere en cada individuo por la distinta solubilidad del fármaco en función del pH gástrico. Los antagonistas de los receptores H₂ bloquean su absorción gástrica y presenta numerosas interacciones con fármacos de uso relativamente frecuente como teofilina, ciclosporina, anticoagulantes orales o rifampicina. En plasma se une a proteínas el 95-97%, atraviesa mal la barrera hematoencefálica, pero se encuentra en la leche materna. Se metaboliza casi íntegramente en el hígado por el sistema de oxidases mixtas dependientes del citocromo P450, ésta puede ser la causa de que inhiba el metabolismo de la ciclosporina, aumente sus niveles plasmáticos y, por consiguiente, el riesgo de nefrotoxicidad. Se excreta un 85-90% en forma inactiva por la bilis y un 2-4% de forma activa por la orina. La semivida de eliminación es dosis-dependiente: 90 minutos para la dosis de 200 mg y 4 horas para los 800 mg.

Se ha descrito hepatotoxicidad asociada a tratamientos prolongados, con un riesgo de 1/10-15.000 pacientes y administrada a varones a dosis superiores a 600 g/día puede occasionar ginecomastia, oligoespermia y reducción de la libido. Suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis suprarrenal de andrógenos y desplaza a los glucocorticoides de sus receptores en los tejidos³⁴.

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

Ketoconazol queda como fármaco de segunda elección ya que su actividad por vía oral es inferior a la de la antifénicina B

anfotericina B, por lo que queda como fármaco de segunda elección. Está especialmente indicado para las micosis de piel y mucosas por *Candida*; es eficaz en las micosis moderadas por *Paracoccidioides* y *Blastomyces*. En las micosis superficiales se puede utilizar por vía tópica, siendo la vía oral uno de los tratamientos de elección para las CVV aguda o la resistente a otros tratamientos.

Se presenta farmacológicamente en cápsulas de 200 mg para vía oral, en crema vaginal al 2%, cuya aplicación reduce rápidamente el prurito asociado a la CVV, mucho antes de la eliminación fúngica. No produce niveles plasmáticos detectables por vía tópica. Se presenta en gel para aplicación en piel (1ml contiene 20 g). Los óvulos vaginales de 400 mg, están especialmente indicados en el tratamiento de la CVV aguda a dosis de 1 óvulo/24 horas durante 3-5 días. En la CVV crónica puede ensayarse un tratamiento mixto, para controlar el reservorio gastrointestinal de *Candidas*. En la CVV recurrente se considera eficaz la pauta de 1 óvulo diario durante 5 días justo al finalizar la menstruación y repetir tras varias menstruaciones consecutivas. El ketoconazol oral se considera contraindicado durante el embarazo.

2.2.3. Triazoles tópicos

*Fenticonazol al igual
que el fluconazol debe
utilizarse con
precaución durante el
embarazo y lactancia*

Fenticonazol

El nitrato de fenticonazol fue introducido desde el principio como imidazol tópico. Es prácticamente insoluble en agua y activo frente un amplio espectro de microorganismos, incluyendo *Malassezia furfur* y *C. albicans*. Su aplicación tópica puede producir irritación, escozor y prurito en grado mínimo y debe, al igual que el fluconazol utilizarse con precaución durante el embarazo y lactancia, aunque es muy baja su absorción sistémica durante el tratamiento tópico.

Se presenta en óvulos vaginales de 200 mg para tratamiento tópico diario durante 3 días o con 600 mg para tratamiento vaginal en dosis única. La crema vaginal al 2% debe

utilizarse diariamente durante al menos 7 días para conseguir los mismos resultados terapéuticos.

Terconazol

Janssen Pharmaceutical⁵² en 1983, presenta un nuevo miembro de la familia de los triazoles para uso tópico en un intento de aumentar la potencia antifúngica de los fármacos ya conocidos, cambiando de los imidazoles a los triazoles. Los triazoles en general y el terconazol en particular, ofrecen varias ventajas teóricas con respecto a los imidazoles. El cambio del anillo imidazol por un triazol, produce una mayor afinidad por el átomo de nitrógeno del azol y por el hierro de la molécula del citocromo P450 y una mayor estabilidad en la molécula. Los triazoles son menos vulnerables a la oxidación y conjugación⁵³. Una segunda ventaja es la mayor selectividad por el citocromo P450 micótico que por el correspondiente de mamíferos, que aumenta su seguridad. Además, tienen una menor tendencia a inducir al citocromo P450 hepático y su propio metabolismo en el tejido vaginal o epitelial como ocurre con el clotrimazol⁵⁴. Por esta razón concentraciones de terconazol que inhiben la biosíntesis de ergosterol en *C. albicans* deben ser casi del doble para que produzcan cambios semejantes en el citocromo P450 microsómico hepático. Una última ventaja es la modificación de la configuración esteroquímica y el tamaño molecular de la molécula de terconazol, así como su superficie. Estos cambios facilitan su incorporación a la membrana del hongo, donde simula una molécula de fosfolípido, manteniéndose mucho más tiempo en contacto con el citocromo P450 unido a la membrana, que compuestos, como algunos imidazoles, que atraviesan fácilmente la membrana⁵⁴.

De varias formulaciones de terconazol estudiadas en cuanto a eficacia, la crema vaginal al 0,4% en aplicación diaria durante 7 días o al 0,8% durante 3 días presentan curaciones clínicas y micológicas del 90 y 85% respectivamente. En comparación con el miconazol, las tasas de curación clínica son similares pero el terconazol presenta

En comparación con el miconazol, las tasas de curación clínica son similares pero el terconazol presenta menor índice de recidivas

menor índice de recidivas. Tras la vía de administración vaginal entre el 5-16% del terconazol se absorbe, es metabolizado por el hígado y se elimina por orina y heces.

Tabla 4. Tratamiento de la candidosis vulvovaginal. Formas simples. I tratamiento oral

Antifúngico	Tipo de fármaco	Posología
Fluconazol	Triazol	150mg. Dosis única
Itraconazol	Triazol	200mg/12h/1día
		200mg/24h/3días
Ketoconazol	Imidazol	200mg/12h/3días 200mg/24h/5días
Nistatina	Poliénico	500.000Ux2/8h/7días

Tomado y modificado⁶³.

2.2.4 Triazoles orales

Fluconazol se absorbe muy bien por vía oral incluso con alimentos, antiácidos o anti-H2

Fluconazol

Derivado bis-triazol desarrollado por Pfizer⁵⁵ en 1985 y de aplicación tanto tópica como sistémica. Su espectro incluye actividad demostrada sobre *Candida*, con excepción de *C. krusei* (intrínsecamente resistente) y en un alto porcentaje de *C. glabrata* también presenta resistencia, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* e *Histoplasma*. Se absorbe muy bien por vía oral incluso con alimentos, antiácidos o anti-H2, con una biodisponibilidad sistémica al 90% entre 0,5 y 1,5 horas postdosis y con una semivida de 30 horas. Se distribuye fácilmente, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas en LCR, saliva, esputo y vagina, hecho debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas (11%)³⁴. Se elimina por vía renal, recuperándose un 80% del fármaco sin modificar en la orina, siendo su aclaramiento renal proporcional al aclaramiento de creatinina.

Presenta escasos efectos adversos por vía oral a las dosis utilizadas en los procesos ginecológicos, sin objetivarse efecto sobre los niveles de esteroides endógenos, ni sobre la

estimulación de ACTH. Puede ser necesaria vigilancia especial en su utilización conjunta con anticoagulantes orales o antiidiabéticos orales. No se ha demostrado su inocuidad durante el embarazo, debiéndose evitar su utilización durante este período a excepción de los casos que se requiera un tratamiento, incluso sistémico por infección fúngica grave.

Con respecto al tratamiento de la CVV se utilizan 150 mg oral en dosis única, indicada y efectiva en los casos agudos. Para reducir la incidencia de CVV recurrente puede utilizarse una dosis mensual de 150 mg, con una duración individualizada entre los 4 y 12 meses. En el tratamiento de la balanitis por *Candida* de la pareja se administra una dosis, también única de 150 mg. Es digno de resaltar que la utilización de fluconazol en caso de CVV asociada a infección o colonización por *C. glabrata* o *C. krusei*, selecciona estas últimas especies precisamente por no ser sensibles a la acción del fármaco. El resultado puede ser un cuadro de infección, interpretada como recurrente o crónica o considerarse un fallo del propio tratamiento, cuya solución requerirá un cambio de fungicida, tras la realización de un fungograma que permita identificar a las especies no identificadas inicialmente.

Itraconazol

En 1984, Janssen Pharmaceutical⁵⁶ diseña un nuevo antifúngico azólico, en este caso un triazol lipofílico, que presenta enormes ventajas sobre su propio azólico previo, el ketoconazol. Por su elevada afinidad por el citocromo P450 posee una eficacia antifúngica y un espectro de acción muy superior al ketoconazol y similar al de la anfotericina B.

La absorción de itraconazol puede verse dificultada al disminuir la acidez gástrica, dato a tener en cuenta en la terapia oral. Los fármacos inductores enzimáticos, como la rifampicina y fenitoína reducen significativamente la biodisponibilidad por vía oral del itraconazol. Asimismo puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por la familia del citocromo 3A, resultando una prolongación

Itraconazol posee una eficacia antifúngica y un espectro de acción muy superior al ketoconazol y similar al de la anfotericina B

Itraconazol permite mantener concentraciones durante un tiempo prolongado, y por tanto sus efectos persisten durante más tiempo.

o una disminución de los efectos de, entre otros, los anticoagulantes orales o la digoxina. No provoca efectos inductores sobre el metabolismo del etinilestradiol, ni de la noretisterona. El itraconazol está contraindicado durante el embarazo. Si es necesaria su utilización por micosis sistémicas en la edad fértil, debe instaurarse contracepción.

Su alta conjugación con las proteínas plasmáticas, permite mantener concentraciones de itraconazol durante un tiempo prolongado, y por tanto, también sus efectos persisten durante más tiempo. En la mucosa vaginal se mantiene concentraciones terapéuticas cuatro días después de la administración oral de 200 mg⁵⁷. Su presentación comercial en cápsulas de 100 mg es eficaz como antifúngico para el tratamiento de la CVV, a dosis de 200 mg cada 12 horas durante 3 días. En la CVV crónica recidivante el uso de itraconazol se ha mostrado eficaz a dosis de 200 mg al día, en el quinto y sexto día del ciclo durante seis ciclos⁵⁷.

2.3. Otros fármacos antifúngicos

2.3.1. Piridonas

Ciclopiroxol amina rilopirox

La ciclopiroxol amina es una piridona que inhibe el crecimiento de *C. albicans*, *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton* y es activo frente a *Malassezia furfur*. También posee actividad antibacteriana. La nueva piridona rilopirox también es eficaz frente a blastosporas de *C. albicans* y ambas piridonas son activos antifúngicos de uso tópico para dermatofitos. Se presentan en solución y crema al 1%, para aplicación tópica cada 12 horas en candidiasis⁵⁹.

2.3.2. Povidona yodada

Es un yodoformo, usado preferentemente como desinfectante y antiséptico preoperatorio de piel y mucosas, así

como del material quirúrgico. Sus soluciones liberan yodo, ejerciendo su efecto sobre bacterias, hongos, virus, protozoos y esporas. Existen en el mercado una gran variedad de presentaciones. Para uso tópico vaginal existe la presentación de óvulos vaginales, conteniendo 200 mg y solución para piel y mucosas al 10%⁶⁰.

2.3.3. Ácido Bórico

El ácido bórico se absorbe por el tracto digestivo, la piel dañada, las heridas y a través de las mucosas. Alrededor del 50% absorbido es excretado por orina en las siguientes 12 horas. El 50% restante se elimina a lo largo de los 5 a 7 días posteriores⁶¹. Posee actividad bacteriostática y bactericida y se han comunicado respuestas satisfactorias, tanto clínicas como micológicas frente a *C. glabrata* en pacientes que previamente no habían respondido a repetidos tratamientos con antifúngicos azólicos⁶². Por su toxicidad sistémica se utiliza de forma tópica al 5%.

3. PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA CANDIDOSIS VULVOVAGINAL

De acuerdo con los Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO-1993)⁶³ el tratamiento de la infección vulvovaginal por *Candidas* podría esquemizarse de acuerdo con las siguientes pautas:

3.1. Formas simples

Se definen como formas simples a los primeros episodios de una paciente o a las infecciones con más de un año de intervalo.

En estos casos puede utilizarse el tratamiento ORAL o el TÓPICO.

- Para el tratamiento ORAL se proponen las pautas expuestas en la Tabla 5.

**Tabla 5. Tratamiento de la candidosis vulvovaginal. Formas simples.
II tratamiento tópico**

Antifúngico	Tipo de fármaco	Presentación	Posología
Clotrimazol	Imidazol	Tableta vaginal	500mg. Dosis única 100mg/12h/3días 200mg/12h/7días
		Crema 1%	5g/12h/7días 5g/12h/14días
Fenticonazol	Imidazol	Crema 2%	5g/24h/7días
Ketoconazol	Imidazol	Tableta vaginal	400mg/24h/3días 400mg/12h/5días
		Crema 2%	5g/12h/15días
Miconazol	Imidazol	Tableta vaginal	100mg/24h/7días 200mg/24h/3días
		Crema 2%	5g/24h/7días
Butoconazol	Imidazol	Crema 2%	5g/24h/3días
Econazol	Imidazol	Tableta vaginal	50mg/24h/15días 150mg/24h/6días
		Crema 2%	5g/12h/15días
Tioconazol	Imidazol	Tableta vaginal	300 mg. Dosis única
		Crema 2%	5g/24h/3días
		Crema 6,5%	5g Dosis única
Terconazol	Triazol	Crema 0,4%	5g/24h/7días
		Crema 0,8%	5g/24h/3días
Nistatina	Poliénico	Tableta vaginal	100.000U/12h/15días
		Crema	5g/12h/15días
Cicloporoxol amina	Piridona	Crema 2%	5g/12h/7días 5g/12h/15días
Violeta de genciana	Antiséptico	Solución 0,5%	Aplicaciones tópicas 2-3veces/día

Tomado y modificado⁶³.

- El tratamiento TÓPICO debe ser tanto VAGINAL como VULVAR.

Existen numerosas alternativas, todas ellas eficaces. Se exponen en la Tabla 6.

Tabla 6. Tratamiento de la candidosis vulvovaginal. III formas resistentes

Antifúngico	Tipo de fármaco	Presentación	Posología
Ketoconazol	Imidazol	Comprimidos	200mg/24h/6meses 400mg/24h/6 meses
		Solución	400mg/24h/6meses
		Óvulos vaginales	400mg/24h/5días justo al finalizar cada menstruación/durante 6 meses
Clotrimazol	Imidazol	Tableta vaginal	500mg/semana. 1 vez por mes
Itraconazol	Triazol	Cápsulas	200mg/24h. Los días 4 y 5 de cada ciclo durante 6 ciclos
Fluconazol	Triazol	Cápsulas	150mg/1 vez al mes durante 4-12 meses
Embarazo ⁶³	Clotrimazol 500mg	Tableta vaginal	Dosis única

Tomado y modificado⁶³.

Estas formas simples pueden tratarse con nistatina o uno de los antimicóticos azólicos más recientes. No es despreciable que el tratamiento es eficaz, incluso con piridonas y/o con violeta de genciana. Como los antifúngicos azólicos, son superiores en eficacia a la nistatina y más fáciles de administrar que el violeta de genciana, estos fármacos son la terapéutica actual de elección. Con los azólicos los índices de eficacia son similares⁶⁴ y se dispone de cremas y óvulos o tabletas vaginales, con pocas diferencias con respecto al éxito del tratamiento, en cuanto a la forma que se elijan. Es necesario insistir a las pacientes que completen íntegra la pauta de tratamiento para reducir el riesgo de recidiva.

Los antifúngicos azólicos son la terapéutica actual de elección

3.2. Formas recurrentes o recidivantes

Son aquellas que se repiten con intervalos menores de un año entre los episodios. La vulvovaginitis que recurre con frecuencia es un problema terapéutico difícil. Plantea uno de los más arduos problemas de la terapéutica ginecológica.

El tratamiento debe ser MIXTO: ORAL y TÓPICO.

a. Tratamiento oral: Igual que en las formas simples.

b. Tratamiento tópico: Igual que en las formas simples.

Se recomiendan las siguientes líneas complementarias de actuación⁶³:

1. Detección y actuación sobre los factores de riesgo cuando sea posible.
2. Limitar el uso de jabones y detergentes en el área vulvovaginal.
3. Empleo de ropa interior de algodón, evitando las fibras sintéticas, evitar el roce y el uso de ropas ceñidas.
4. Recientemente⁶⁴ se indica que puede recurrirse al uso de yogurt rico en *Lactobacillus acidophilus* para regenerar la flora vaginal normal.

El American College of Obstetricians and Gynecologists⁶⁵ (ACOG), en 1998, precisa que es posible que en los casos de recurrencia tenga un papel cada uno de los cinco factores siguientes:

- Recidiva por tratamiento incompleto de la infección primaria. Puede reaparecer cuando se suspende la terapia prematuramente. De aquí la gran ventaja de las pautas de tratamiento cortas, sobretodo las de pauta de dosis única que primordialmente favorecen su cumplimiento.
- Infección por una cepa resistente al tratamiento utilizado. Algunas cepas de *C. tropicalis* son resistentes y es posible que *C. glabrata* requiera dosis varias veces superiores a las necesarias para *C. albicans*. El cultivo con micograma se hace imprescindible para identificar estas especies y replantear el tratamiento.
- Un defecto en las defensas del huésped. En la mayoría de las mujeres con candidosis recurrente, no se identifica ninguno de los factores de riesgo clásicos,

pero no obstante presenta defectos inmunológicos sutiles que reducen las defensas del huésped específicamente contra especies de *Candida*.

- Autoinoculación por un depósito extravaginal. Es posible que el lugar primario sea el tubo gastrointestinal. Este tipo de pacientes podría beneficiarse del tratamiento combinado, tópico y oral para reducir la colonización del tracto digestivo.
- Reinfeción por un compañero sexual. Las *Candidas* colonizan la boca, el recto y el eyaculado. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios clínicos, el tratamiento del compañero varón no ha mejorado los índices de curación en mujeres con infecciones recurrente.

3.3. Formas resistentes

1. Cambiar de antifúngico. Imprescindible completar el estudio de la paciente con cultivo y micograma.
2. Considerar la asociación de polvos de ácido bórico, con sorbato potásico al 1-3% en aplicaciones diarias durante 15 días o con Violeta de genciana al 0,5-1% varias veces al día⁶³.

3.4. Circunstancias especiales

3.4.1. Formas asintomáticas

El hallazgo bacteriológico casual de colonización por *Candidas* o la sola presencia leucorrea aislada asintomática, no justifica su tratamiento en todos los casos. Sin embargo está fuera de discusión el tratamiento en todos los casos asociados con factores de riesgo. Puede efectuarse tratamiento como en las formas simples. No está justificado tratar rutinariamente, a los compañeros sexuales asintomáticos.

Aunque la infección
puede controlarse
durante el tiempo de
tratamiento, el
problema no suele
eliminararse de forma
definitiva en muchos
casos

3.4.2. Profilaxis

Habrá indicación de profilaxis cuando se produzcan más de cuatro episodios de infección candidásica en un año, comprobada microbiológicamente. En estos casos, una vez eliminados los factores de riesgo o predisponentes, se han demostrado eficaces las pautas expuestas en la Tabla 6. Si bien es probable que no se logra la curación permanente, es posible controlar la afección mediante diferentes pautas como las expuestas y que se basan en un curso de tratamiento más largo y su empleo pre y/o postmenstrual. Desgraciadamente, aunque la infección puede controlarse durante el tiempo que dura el tratamiento, el problema no suele eliminarse a largo plazo o de forma definitiva en muchos casos.

3.4.3. Embarazadas

Clotrimazol, una dosis única de 500 mg vía vaginal.

No existen pruebas de teratogenicidad con los agentes tópicos y sus tasas de absorción sistémicas, por lo que podrían prescribirse durante el embarazo, aunque se requieren estudios adicionales. El sentido común sugiere que es necesario evitar su uso en el primer trimestre de la gestación y en todos los casos, la gestante debe tener un cuidado especial con la utilización de los aplicadores vaginales, a fin de evitar una posible infección ascendente o una rotura prematura de bolsa amniótica. Las pautas de tratamiento tópico durante la gestación requieren, en general, una prolongación del tiempo de terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendling W. Candidosis vulvovaginal. Springer-Verlag. Berlin. 1988.
2. Ernest JM. Topical antifungal agent. Obstet Gynecol Clin North Am. 1992; 19: 587-607.

3. Ramin S, Maberry M. Lower Tract Infection. En: TextBook of Gynecology. Ed: Larry Copeland. Philadelphia; Saunders, 1993; 505-517.
4. Warren NG, Kevin CH. Candida, Criptococcus and other Yeasts of medical importance. En: Manual of Clinical Microbiology. Ed: Murray PR. 1995; 61: 723-737.
5. Sobel, JD. Vaginitis de la adulta. Clínicas obstétricas y Ginecológicas. Temas Actuales. 1990; 4: 13-840.
6. Biswas MK. Bacterial vaginosis. Clin Gynecol 1993; 36: 166-176.
7. O'Conner MI, Sobel JD. Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: identification and strain differentiation of *Candida albicans*. J. Infect Dis 1986; 154: 358.
8. De Miguel JR, Sánchez M. Diagnóstico de las vulvovaginitis. Protocolos de la SEGO. 1993; 44.
9. Douchet C, Gerlard M, Ahingora N, et al: Etude microbiologique effective sur 1998 prelevements vaginaux. 1985. Med Trop 45: 59-66.
10. Eliot BW (ed): Oral Therapy in Vaginal Candidosis. Oxford, UK, Medical Education Services. 1984.
11. Alvarez J, López-Arregui, Dueñas J, Perpiñá J. Anticoncepción hormonal en patología ginecológica. En: Manual de anticoncepción hormonal oral. Ed: Buil Rada C. 1997; 21: 345-380.
12. Davidson F, Oates JK. The Pill does not cause "thrush". Br J Obstet Gynecol. 1985; 92: 1265.
13. Loch E, Esser-Mittag J. Menstruation: Tampon oder Binde? Ihre Patientin darf bendenkenlos wählen!. 1985. Ärztl Praxis 37 (Nr 16): 598.
14. Staib F, Geire R. Proteolysis products of *Candida Albicans* as a sustratum for growth of *Staphilococcus aureus*. A

- preliminary report. 1971. Zbl Bac Hyp Abt Orig A 218: 374.
15. Ghannoum MA, Al-Khars A. Antineoplastic Agents on the Growth and Ultrastructure of *Candida albicans*. 1984; 27: 452.
 16. Odds FC. *Candida y candidosis*. 1979. Leicester University Press.
 17. Effendy J, Schirrmeister U. Mykologiche untersuchungen in den öffentlichen Schwimmbädern und saunen von Marburg. 1985; 28: 439.
 18. Hueley R. Inverate vaginal thrush. 1975. Practitioner 215: 753.
 19. Nolting S, Fegeler K. *Medizinische Mykologie*. Zweite, korrigierte auflage. 1984. Springer Verlag, Berlin.
 20. Raith L, Csatö M, Dobozy A. Decreased *Candida albicans* killing activity of granulocytes from patients with Diabetes mellitus. 1983. Mikosen 26: 557.
 21. Powell BL, Drutz DJ. Confirmation of corticosterona and progesterona binding activity in *Candida albicans*. 1983. J Infect Dis 147: 359.
 22. Schnell JD. *Vaginalmykose und perinatale pilzinfektion*. S. Karger. 1982.
 23. Schirar A, Rendu C, Vielh JP. Congenital micosis (*Candida albicans*). 1974. Biol Neonate 24: 273:288.
 24. Stamm AM, Dismukes WE. Infecciones causadas por hongos y grandes bacterias. En: Medicina clínica en obstetricia. Ed: Gleicher N. 1989; 72: 605-611.
 25. Rieth H. Haben neugeborene anspruch auf wirksame pilzprophylaxe? 1969. Mikosen 12: 81.
 26. Martindale. The complete drug reference. Ed: Partiff K. 32 edición. 1999. Desinfectans y preservatives: 1104.

27. Brown R, Hazen EI. Discovery of nystatin. 1957. Monogr Ther 2: 69.
28. Gilman AG, Rall TW, Nies AS. The pharmacologic basic of therapeutics, ed 8. New York, Pergamon Press 1990: 1178.
29. Hamilton-Miller JMT. Fungal sterols and the mode action of the polyene antibiotics. 1974. Adv Appl Microbiol 17: 109.
30. Sokol-Anderson ML, Brajtburg J, Medoff G. Anphotericin B induced oxidative damage and killing of Candida albicans. 1986. J Infec Dis 145: 76.
31. Medoff G, Brajtburg J, Koragrashi G, Bolard J: Antifungal agents useful in the therapy of systemic infection. Annu Rev Pharmacol. 1983. Toxicol 23: 303.
32. Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. 1987. Obstet Gynecol 69: 751.
33. Pye GW, Marriot MS. Inhibition of sterol C14 demethylation by imidazole-containg antifungals. 1982. Sabouraudia 20: 325.
34. Mediavilla A, Flórez J. Fármacos antifúngicos. En: Farmacología humana. Ed: Masson S.A. ed 3. 1997; 70: 1173-1186.
35. Lanchares JL. Tratamiento de las infecciones obstetricoginecológicas. En: Antimicrobianos en Medicina. Ed: García JE. 1999; 49: 587-695.
36. Buchol HH, Draber W, Rogel E. Synthesis and properties of clotrimazole and other antimycotic 1-triphenylmethyl imidazoles. 1972. Drug Made in Germany 15: 79.
37. Harkness RA, Renz M. Endocrine effects of the antimycotic compound clotrimazole and its related effects on enzymic antivirities in leucocytes. 1974. Br J Clin Pharmacol 1974; 1: 342.

38. Ritter W. Pharmacokinetic fundamentals of vaginal treatment with clotrimazol. 1985. J Obstet Gynecol 152: 945.
39. Sawyer PR, Brogden RN Pinder RM. Clotrimazol: A review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. 1975. Drugs 9: 424.
40. Loendersloot MD, Goormans E, Wiesenhaan PE. Efficacy and tolerability of single-dose versus six day treatment of candidal vulvovaginitis with vaginal tablets of clotrimazol. 1985. Am J Obstet Gynecol 152: 953.
41. Godefroi EF, Heeres J, Van Cutsem JH. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazol. 1969. J Med Chem 12: 781.
42. Sawyer PR, Brogden RN Pinder RM. Miconazol: A review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. 1975. Drugs 9: 406.
43. Gough D. The influence of dosage and duration of administration of miconazol on the cure and relapse af candidal vaginitis. 1979. Royal Society Of Medicine International Cnagres Symposium 7: 15.
44. Jick H, Holmes LB, Hunter JR. First trimester drug use and congenital disoders. 1981. JAMA 246: 343.
45. Matthews T: Butoconazol: Pharmacologic considerations, chemistry and microbiology. 1986. J Reprod Med 31: 655.
46. Droege W, Adamson DG, Brows D. Three day treatment with butoconazole nitrate for vulvovaginal candidiasis. 1984. Obstet Gynecol 64: 530-534.
47. Jacobson JB, Hajman AJ, Wiese J. A new antifungal agent: Butaconazol nitrate. 1985. Ac Obstet Gynecol Scand 64: 241-244.
48. Artner J, Fuchs G. Open studies of the efficacy, tolerance, systemic absorption and vaginal persistence following a single application of tioconazol ointment in the treat-

- ment of patients with vaginal candidiasis. 1983. Gynakologische Rundschau 23(sp1): 12.
49. Osser S, Haglung A, Westrom L. Treatment and candidal vaginitis: A prospective randomiced investigator-blind multicenter study comparing topically applied econazole with oral fluoconazole. 1991. Ac Obstet Gynecol Scand 70: 73.
 50. Hanada S, Oga S. Histamine release from rat mast celles induced by econazol. 1991. Gen Pharmacol 22: 511.
 51. Heerers J, Backx IJJ, Mostmans JH, Van Cutsem J. Antimycotic imidazoles. Part 4: Synthesis and antifungal activity of ketoconazole a new oral active broad-spectrum antifungal agent. 1979. J Med Chem 22: 1003-1005.
 52. Van Cutsem J, Van Gerven F, Zaman R. Terconazol: A new broad spectrum antifungal. 1983. Chemotherapy 29: 322.
 53. Mariott MS, Richardson K. The discovery and mode of action of fluconazol. In: Fromling RA(ed): Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona 1987. J R Prous Science: 81.
 54. Cauwenbergh G, Bossche HV: Terconazole: Pharmacology of a new antimycotic agent. 1989. J Reprod Med 34(suppl): 588.
 55. Troke PF, Andrews RJ, Brammer KW, Marriot MS, Richardson K. Efficacy of UK-49858 (fluoconazol) against Candida albicans experimental infections in mice. 1985. Agents Chemother. 28: 815-818.
 56. Van Cutsem J, Van Gerven F, Van den Ven MA, Borges M. Itraconazol, a new triazol that is orally active Aspergillus. 1984. Antimicrob Agents Chemother 26: 527-534.
 57. Rubio Calvo MC. Antifúngicos. En: Antimicrobianos en Medicina. Ed García JE. 1999; 36: 467-475.

58. Martindal. The complete drug reference. Ed: Parfitt. 1999. Antifúngicos: 376.
59. Jue SG. Ciclopiroxol amine 1% crema: a preliminary review of its antimicrobial activity and therapeutic use. 1985. Drugs;29: 330-341.
60. Martindal. The complete drug reference. Ed: Parfitt. 1999. Desinfectants: 1123.
61. Martindal. The complete drug reference. Ed: Parfitt. 1999. Supplementary drugs and other sustances: 1554.
62. Redondo-López V. Torulopsis glabrata vaginitis: Clinical aspects and susceptibility of antifungal agents. 1990. Obstet Gynecol;76: 651-655.
63. Matorras R, García JF. Tratamiento de las vulvovaginitis. Protocolos de la SEGO. 1993: 45.
64. Bajo JM, Marínez O. Vulvovaginitis candidásica. Diagnóstico y tratamiento. Serie monográfica. Ed Drugs Farma SL. 1999: 4-5.
65. American College of Obstetricians and Gynaecologists. (ACOG). Vaginitis. 1998; 1: 77-81.