

Antimicóticos

Farmacología- 2004

Mabel Valsecia

Antimicóticos

- El término micosis designa a las infecciones causadas por hongos microscópicos.
- Algunas micosis de hongos saprófitos que se encuentran en piel y mucosas se vuelven patógenas cuando ↓ la resistencia del huésped o cuando existen condiciones locales o generales para su desarrollo.

Se puede clasificar a las micosis en:

- Superficiales, cutáneas y subcutáneas
- profundas o sistémicas (viscerales y diseminadas).
(la *Candida* puede desarrollarse a todo nivel)

Mabel Valsecia

Micosis: Clasificación

Localización	Tipo de hongo	Patología
Superficial	<i>Malassezia furfur</i>	Pitiriasis versicolor
Cutánea	<i>Tricophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Candida albicans</i>	Dermatofitosis (tiña piel, cuero cabelludo y uñas) Candidiasis cutánea, y de membranas mucosas
Subcutánea	<i>Sporothrix schenckii</i>	Esporotricosis
Profunda	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Blastomicosis Coccidioidomicosis Histoplasmosis Paracoccidioidomicosis
Profunda oportunista	<i>Cryptococcus neoformans</i> , Especies de <i>Mucor</i> y <i>Rhizopus</i>	Criptococosis Cigomicosis

Mabel Valsecia

Antimicóticos

Los fármacos son clasificados como:

- Antimicóticos locales o tópicos y
- Antimicóticos sistémicos

- Algunos: imidazoles, triazoles, polienos pueden utilizarse en forma local o sistémica

- Algunas micosis superficiales pueden tratarse por vía sistémica, con griseofulvina o ketoconazol (concentran en capa córnea o en los lípidos cutáneos)

Mabel Valsecia

Micosis

Tratamiento más complicado que en infecciones bacterianas

- Las micosis superficiales se encuentran en piel y faneras con escasa o nula vascularización
- Las micosis profundas producen respuestas granulomatosas que impiden una buena penetración del fármaco.
- Los antimicóticos son poco solubles y los hongos son de crecimiento lento, con pared celular con quitina, poliósidos, fosfolípidos y esteroleos, ausentes generalmente en bacterias.

Mabel Valsecia

Micosis profundas

- Se han incrementado en forma secundaria a la utilización de antibióticos de amplio espectro, corticoides, citostáticos o inmunosupresores (trasplantes de órganos) o en pacientes comprometidos (SIDA)

- Las micosis generalizadas producen un cuadro clínico poco característico, haciendo muy difícil el diagnóstico.
- Existen métodos para la detección del hongo, como por ejemplo examen microscópico directo, cultivos, tinciones especiales, etc.
- Estos cuadros se deben tratar en general en el hospital

Mabel Valsecia

Antimicóticos

- Los fármacos más efectivos son los que afectan la membrana celular del hongo como los macrólidos poliénicos y los azoles
- Otros antifúngicos importantes son los que afectan al ARN (5-fluorocitosina) o los que interactúan con los microtúbulos e impiden la división celular (griseofulvina)

Mabel Valsecía

Antimicóticos

- ANFOTERICINA B**
- NISTATINA**
- TERBINAFINA** Acumula escualene
- AZOLES:**
 - a. Imidazoles:**
 - Ketoconazol oral
 - Econazol tópico
 - Butoconazol
 - Oxiconazol
 - Sulconazol
 - Bifonazol tópico
 - b. Triazoles:**
 - Terconazol
 - Itraconazol
 - Fluconazol oral, i.v.
 - Voriconazol
- Afecta ARN → **FLUOCITOSINA**
- Afecta → **GRISEOFULVINA**
microtúbulos

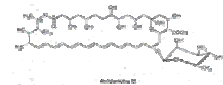
Mabel Valsecía

Otros antimicóticos : onicomicosis

- AMOROLFINA (tópico)
- CICLOPIROX (tópico)
- ÁCIDO UNDECILÉNICO
- TOLNAFTATO

Mabel Valsecía

Anfotericina B



- después de más de 30 años de uso aún sigue siendo el medicamento de elección para la mayoría de las infecciones fúngicas.
- Se obtiene de *Streptomyces nodosus*, es un macrólido poliénico (polieno porque tiene muchos enlaces dobles, macrólido porque tiene un anillo lactónico voluminoso de 12 o más átomos).
- uso sistémico (i.v.): se utiliza una preparación coloidal, es un polvo amarillo que contiene 0,8 mg de deoxicolato sódico por cada mg de anfotericina B, se disuelve en solución de glucosa al 5%, no utilizar c/soluciones de electrolitos, ácidas o con conservadores porque pueden causar la precipitación del agente.

Mabel Valsecía

Anfotericina B: M. de acción

- Los ATB poliénicos (Anfotericina B y Nistatina), se unen a esteroides de las membranas del hongo, (**ergosterol**), produciendo poros o canales, ↑ la permeabilidad celular, se pierden cationes intracelulares y daño irreversible.
- Mecanismo adicional:** daño oxidativo.
- Las bacterias **no** son sensibles porque carecen de **ergosterol**, (esencial p/ unión a la membrana)
- La anfotericina puede unirse en grado variable al **colesterol** de las células de mamíferos, siendo ésta una de las causas de toxicidad de este agente.

Mabel Valsecía

Anfotericina B: espectro

- Amplio espectro sobre micosis profundas
 - por patógenos: *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomycetes*, *Esporotrichum schenkii*
 - por oportunistas: *Cándida albicans* y otras *cándidas*, *Aspergillus*, *Criptococo* y *mucormicosis*.
 - actividad limitada contra protozoarios como *Leishmania brasiliensis* y *Naegleria fowleri*.
 - No tiene actividad contra dermatofitos, virus o bacterias.
- Fungicida o fungistática según la cct*

Mabel Valsecía

Nistatina liposomal

- Incorporada a liposomas para administración IV.
- Amplio espectro: Candida, Cryptococcus, Aspergillus, Coccidioides.
- Útil en pacientes que no responden a Anfotericina B
- La Anfotericina B convencional, sigue siendo el agente de primera línea en la > de las infecciones sistémicas, itraconazol y fluconazol pueden ser considerados de 1ra línea en algunos casos (candidiasis invasiva (fluconazole); blastomycosis (itraconazol). La Anfo B liposomal es menos nefrotóxica que la convencional;
- Una clara demostración de superioridad de nistatina liposomal aún no fue demostrada, algunos datos sugieren eficacia en aspergilosis invasiva que no responde a anfotericina liposomal. Se está estudiando en SIDA, parece tener actividad antiviral.

Mabel Valsecía

Azoles: imidazoles triazoles

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

Mabel Valsecía

Azoles: clasificación

IMIDAZOLES

*Ketoconazol oral,tópico
Econazol tópico
Butoconazol
Isoconazol tópico
Sulconazol
Bifonazol tópico
Miconazol tópico, i.v.
Clotrimazol tópico

TRIAZOLES

*Fluconazol oral,i.v.
Terconazol
Itraconazol oral
Voriconazol

Mabel Valsecía

Azoles: espectro

- amplio espectro, hongos patógenos para el hombre y animales.
- Infecciones superficiales: formas mucocutáneas de candidiasis, tinea pedis, capitis, cruris y versicolor
- Infecciones sistémicas: coccidioidomycosis, criptococosis, blastomycosis, histoplasmosis y paracoccidioidomycosis (Blastomycosis Sudamericana).
- Los triazoles (Itraconazol, Fluconazol) son clínica y microbiológicamente más activos que ketoconazol contra Aspergillus, Candida albicans, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Microsporium canis, Paracoccidioides immitis, Sporotrix schenckii y especies de Tricophyton.
- No tienen actividad antibacteriana o antiparasitaria, excepto contra el protozoo Leishmania mayor.

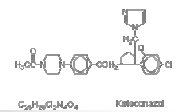
Mabel Valsecía

Azoles

- **M. Acción** inhibición de la enzima microsomal esteroil 14-alfa-desmetilasa, dificultando la biosíntesis de ergosterol ocasionando membranas osmóticamente inestables con acumulación de 14 a metilesteroles, éstos alteran el empacamiento de las cadenas de ácid fosfolípidos de la membrana con la consiguiente disfunción de enzimas como la ATPasa y las del transporte electrónico, inhibiendo la proliferación
- Otros azoles como clotrimazol ↑ directamente la permeabilidad de la membrana (solo se observa con uso local)
- Activo frente a Cándidas (albicans, tropicalis, glabrata), Cryptococcus neoformans, Histoplasma, Blastomyces y dermatofitos.
- **Indicaciones**- Fluconazol y ketoconazol pueden considerarse equiparables, aunque el primero presentaría un perfil de efectos adversos más favorable.

Mabel Valsecía

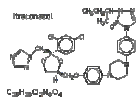
ketoconazol



- - por vía oral amplio espectro incluso dermatofitos: blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidom, tiñas, tiña versicolor, candidiasis mucocutánea crónica, vulvovaginitis por cándida, candidiasis bucal y de esófago.
- Efectividad escasa en inmunodeficientes en meningitis
- El itraconazol lo ha sustituido en todas las indicaciones (es más caro)
- Se distribuye en todo el organismo aunque en SNC la cct es mínima o impredecible. 84-90% unido a albúmina. Se metaboliza en hígado y se excreta por heces y bilis y orina. Por vía tópica prácticamente no se absorbe (shampoo, v. produce intravaginal) Necesita pH ácido p/absorberse por vía oral. La administración de Bloq H2 disminuye la absorción.
- E.I.: Alergia, caída del cabello, alteraciones endócrinas (inhibición CYP) Irregularidades menstruales, ginecomastia y ↓ líbido, ↓ plasmática de horm.esteroides (se puede usar como antiesteroide para el Cushing) puede producir incremento de aminotransferasas y hepatitis. Controlar función hepática

Mabel Valsecía

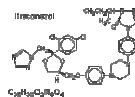
Itraconazol



- Triazol relacionado con ketoconazol. Se absorbe por vía oral, menos efectos adversos que ketoconazol. Espectro más amplio. Activo contra los mismos hongos que el Ketoconazol y el Fluconazol, pero $c/ >$ actividad contra el Aspergillus. Se usó en Blastomyces dermatitidis e Histoplasma capsulatum.
- La absorción oral varía entre pacientes. \downarrow en ayuno o pH gástrico elevado. 90% unido a proteínas plasmáticas, distribución extensa en tejidos (excepto LCR).
- Se metaboliza en hígado. El hidroxiiitraconazol, metabolito activo, cct sanguínea casi del doble que droga madre.

Mabel Valsecía

Itraconazol



- Muchos hongos son igual de sensibles al fármaco original y al metabolito hidroxilado
Interacciones: rifampicina, fenilhidantoína y carbamazepina, bloq H2 y bloq hidrogeniones \downarrow biodisponibilidad.
- Aumenta la cct de digoxina, ciclosporina y fenilhidantoína por inhibir CYP3A4. Aumenta cct de terfenadina y aztemizol y puede producir QT prolongado, con arritmias vntriculares fatales.
- Efectos adversos: nauseas, vómito, diarrea, dolor abdominal e hipocalcemia, en inmunocomprometidos: rash, prurito y urticaria. Menos frecuentes: mareo, dolor de cabeza, angioedema, anafilaxia, fatiga, hipertensión. Raro: hepatotoxicidad.

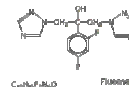
Mabel Valsecía

Itraconazol: indicaciones clínicas

Por v.oral o viv para micosis sistémicas en inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Alternativa a anfotericina en aspergilosis invasiva.

- Blastomicosis intra o extrapulmonar
- Histoplasmosis (Incluyendo la pulmonar crónica y la diseminada no meníngea)
- Aspergilosis intra y extrapulmonar que no responde a la Anfotericina
- V.oral: Tinea ungueum (onicomicosis) por dermatofitos y en profilaxis de micosis (candidiasis, criptococcosis, histoplasmosis, y coccidioidomicosis) en pacientes con SIDA

Fluconazol



Se puede administrar por v.oral o v.i.v. con espectro mas amplio que Ketoconazol, Miconazol o Clotrimazol.

Mas resistente al metabolismo de 1er paso, liposolubilidad y unión a proteínas $<$ que Ketoconazol. La absorción no se afecta por la ausencia de ácido gástrico en estómago.

Absorción GI casi completa con una biodisponibilidad del 90%. Las ccts pico se alcanzan 1-2 horas después de su administración.

Se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales. Las ccts en saliva, uñas y secreciones vaginales son equivalentes a las plasmáticas y en piel y orina son 10 veces mayores.

Se distribuye bien en LCR y en el ojo.

Eliminación renal. $t_{1/2}$ inversamente proporcional a la depuración de creatinina (se prolonga en IR), $t_{1/2}$ en adultos normales \approx 30 hs, no se afecta por alteraciones hepáticas

Mabel Valsecía

Fluconazol: indicaciones

Candidiasis orofaríngea, esofágica o vulvovaginal. Otras candidiasis sistémicas (tracto urinario, peritonitis, candidemia, candidiasis diseminada, meningitis y neumonía por candida).

En el tratamiento de meningitis por Criptococcus neoformans y en blastomicosis, coccidioidomicosis e histoplasmosis.

Dermatofitosis y onicomicosis. Profilaxis SIDA

Efectos adversos: Diarrea, nauseas y vómito. Elevación leve de las transaminasas y bilirrubina. Hepatotoxicidad (raro). Puede producir hipocalcemia, trombocitopenia y eosinofilia. Al parecer es teratogéno.

Mabel Valsecía

Fluconazol

- - Fluconazol: de elección en candidiasis diseminada y mucocutánea.
- Reservando la anfotericina, más eficaz pero más tóxica, para candidiasis graves en pacientes inestables o con rápida progresión de la enfermedad.
- Criptococcosis (incluyendo meníngea) es una alternativa a anfotericina B. Se realizan tratamientos combinados de anfotericina B inicialmente hasta negativización del cultivo de LCR, continuando luego con fluconazol.
- Eficaz en profilaxis de candidiasis orofaríngea en inmunodeprimidos y en recidiva de meningitis criptocócica en sida.

Mabel Valsecía

Fluconazol vs itraconazol coccidioidomicosis no meningea

- ECC (198 p) compara fluconazol (400 mg una vez al día) e itraconazol (200 mg dos veces al día) por vía oral en coccidioidomicosis no meningea.
- Ninguno de los dos mostró una superioridad significativa respecto a placebo aunque se observó una tendencia favorable al itraconazol a las dosis empleadas.

Ann Intern Med 2000;133: 676-686.

Mabel Valsecia

VORICONAZOL

- **Mec. de acción:** Inhibe la síntesis de ergosterol dependiente de citocromo P450 (mediada por 14-alfa-esterol demetilasa)
- Triazol de amplio espectro. Activo in vitro contra candida resistente a fluconazol en algunos estudios, en otros no se pudo corroborar.
- **Indicaciones:** aspergilosis invasiva; infecciones graves por *Scedosporium*, *Fusarium*, o candidiasis esofágica (incluso *C. krusei*) resistentes a fluconazol, en inmunodeprimidos

Mabel Valsecia

VORICONAZOL

- **Efectos indeseables:** Trastornos visuales, fiebre, rash, nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, ictericia, hepatopatías, queilitis, gingivitis, glositis. Eritema multiforme, Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, fotosensibilidad, hipersensibilidad. Hipotensión, astenia, ansiedad, depresión. Trastornos hematológicos, hipokalemia, hipoglucemia, arritmias (prolongación QT), hipoanestesia, ataxia
- **Lugar en la terapéutica:** Es una opción terapéutica en aspergilosis invasiva. Se necesita mas experiencia clínica para recomendarlo incluso en otras infecciones graves como *Scedosporium apiospermum* (forma asexual de *Pseudallescheria boydii*) y *Fusarium* en pacientes refractarios a otros tratamientos.

Mabel Valsecia

Terbinafina

- Efectiva por vía oral y tópica
- A diferencia de los azoles que son primariamente fungistáticos, la terbinafina es fungicida contra la mayoría de los hongos patógenos (dermatofitos, hongos dimórficos y filamentosos)
- **M. de acción:** Inhibe la enzima escualene epoxidasa del hongo, importante en la vía sintética del ergosterol, con mínimos efectos s/colesterol de mamíferos. Las acciones fungicidas sería por acumulación intracelular de escualene y disminución de ergosterol, una excepción sería la candida albicans donde es fungistática y sería por ↓ del ergosterol.

Mabel Valsecia

Terbinafina

- KETOCONAZOL y otros azoles producen efectos s/testosterona y cortisol al inhibir enzimas dependientes de Cyp 450. Como escualene epoxida no es dependiente de Cyp 450, la terbinafina no produciría estos efectos "antiesteroides"

Mabel Valsecia

Terbinafina vs clotrimazol

- Según los resultados de este ensayo clínico comparativo sobre el tratamiento de la tiña de los pies, una semana de tratamiento tópico con terbinafina al 1% es más eficaz que 4 semanas de tratamiento tópico con clotrimazol al 1% (BMJ 1993;307: 645-647)

Mabel Valsecia

Terbinafina vs itraconazol: onicomicosis

- EC multicéntrico (35 centros europeos), doble ciego, de 72 semanas, compara seguridad y la eficacia de itraconazol y terbinafina en el tratamiento de la onicomicosis de los dedos de los pies.
- 496 pacientes con dx clínico y micológico de onicomicosis de dedo de pie.
- La variable principal fue la tasa de curación de la uña afectada a las 72 semanas, definida como un resultado negativo al examen microscópico y al cultivo de muestras de la uña.
- Todas las comparaciones fueron clara y significativamente favorables a las pautas de terbinafina. Las tasas de curación a 72 semanas fueron 75,7% -80,8% en terbinafina vs 38,3%-49,1% en itraconazol.
- El tratamiento continuado con terbinafina es más efectivo que el intermitente con itraconazol. BMJ. 1999; 318:1031-1035.

Mabel Valsecia

Otros antimicóticos

- AMOROLFINA (topico, onicomicosis)
- CICLOPIROX (topico, onicomicosis)

Mabel Valsecia

Onicomicosis: laca amorolfina

- No imidazólico derivado morfolínico, activo p/onicomicosis con una aplicación tópica por semana.
- Bloquea la síntesis de ergosterol. Fungistático y fungicida
- En onicomicosis leves sin afectación del lecho ungueal, aplicada en forma de líquido/esmalte al 5%, una vez por semana durante 6 meses, produce curaciones clínicas y micológicas de 40 a 55%.
- Más resistentes las onicomicosis de pies.
- Costo elevado. Puede ser alternativa a los tratamientos por vía sistémica.

(Informazioni sui Farmaci. 2000. 24: 59-60; Prescrire 1992; 12, 345-347)

Mabel Valsecia

Onicomicosis: laca de ciclopirox

- Para la onicomicosis leve a moderada producida por *Trichophyton rubrum* y sin afectación de la lúnula, aunque seguro y relativamente poco caro para el tratamiento de la onicomicosis leve-moderada, es raramente eficaz. (Med Lett Drugs Ther 2000,42: 51-52)

Mabel Valsecia

Antimicóticos sistémicos para la micosis invasiva en recién nacidos prematuros

(Revisión Cochrane traducida) Clerihew L, McGuire

Cochrane Library plus en español, número 2, 2004.

La micosis invasiva es una causa cada vez más común de mortalidad y morbilidad en los recién nacidos prematuros. Además de la anfotericina B, se dispone de una amplia variedad de preparados y de fármacos antimicóticos más nuevos para el tratamiento de la enfermedad. Se necesita evaluar sus méritos relativos.

Objetivos: En RN prematuros con micosis invasiva presunta o confirmada ¿puede el tratamiento con fármacos antimicóticos más nuevos versus la anfotericina B convencional sola reducir la mortalidad y resultados adversos del desarrollo neurológico?

Estrategia de búsqueda: Grupo Cochrane de Neonatología: incluyó búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE (1966 - agosto 2003), EMBASE (1980 - agosto 2003), resúmenes de congresos, y revisiones previas.

Mabel Valsecia

Antimicóticos sistémicos para la micosis invasiva en recién nacidos prematuros

(Revisión Cochrane traducida) Clerihew L, McGuire

Criterios de selección: ECC aleatorios y cuasialeatorios que comparan un agente antimicótico o una combinación de agentes en RN prematuros con micosis invasiva presunta o confirmada.

Resultados principales: Se identificó solo un ensayo pequeño que comparó el uso del fluconazol con la anfotericina B (con el agregado de 5-fluorocitosina en caso de meningitis micótica). 3 RN de 11 con **fluconazol** murieron, y 4 de 10 RN con anfotericina B murieron: Riesgo relativo: 0,68 (IC95% 0,20-2,33), no hubo datos sobre los resultados a más largo plazo.

Mabel Valsecia

Antimicóticos sistémicos para la micosis invasiva en recién nacidos prematuros

(Revisión Cochrane traducida) Clerehew L, McGuire

Conclusiones de los revisores: Los datos de este estudio pequeño son insuficientes para favorecer a un agente antimicótico o una combinación para reducir la mortalidad y los resultados adversos del desarrollo neurológico en recién nacidos prematuros con micosis invasiva presunta o confirmada. Se requiere un ensayo controlado aleatorio amplio para comparar los preparados más nuevos versus anfotericina B convencional. La investigación adicional también puede determinar el costo y la conveniencia relativa de los fármacos disponibles.

Mabel Valsecía

Corticoides inhalados y candidiasis oral

- La frecuencia de candidiasis oral entre usuarios de corticoides inhalados es elevada.
- En este estudio 27.000 adultos tratados con antiastmáticos, la incidencia en tres años entre los que recibían corticoides por vía inhalatoria fue de 7%.
- Factores incrementadores del riesgo: dosis alta de corticoide inhalado, duración prolongada del tratamiento con el corticoide inhalado, uso de antibióticos, uso concomitante de corticoides por vía oral, tener tres prescriptores o más, y toma de medicación antidiabética.
- El conocimiento de factores de riesgo podría facilitar la identificación de pacientes que requieren una intervención, bajo condiciones habituales de uso

J Clin Epidemiol 2000. 53: 696-701

Mabel Valsecía

Automedicación micosis vaginales

- Estudio en USA sobre prevalencia de automedicación para molestias vaginales en 105 mujeres con síntomas vaginales crónicos. En el año anterior un 73% habían usado algún remedio no prescrito, como miconazol, clotrimazol, yodopovidona e hidrocortisona, a un costo \cong 50US\$ por persona. Un 42% habían usado remedios "alternativos": acidophilus, yogur, ajo en comprimidos, té de hierbas, duchas de vinagre, ácido bórico y acupuntura, a un costo \cong de 35 US\$. Los diagnósticos más frecuentes fueron candidiasis vaginal (28%), vestibulitis vulvar (17%), dermatitis irritativa (15%), vaginosis bacteriana (11%) y "physiologic discharge" (flujo) (7%)

(Obstet Gynecol, 1997, 90:50-53)

Mabel Valsecía