

Tratamiento de las micosis profundas. Estado actual

Dr. CARLOS ALBERTO MARTÍNEZ FERNÁNDEZ,¹ Dr. JOSÉ CARNOT URÍA,² Dr. RAÚL DE CASTRO ARENAS,²
Dr. JORGE MUÑO PERURERA¹ y Dr. WILFREDO TORRES IRIBAR³

RESUMEN

Se hace una revisión de los antifúngicos disponibles en el mercado internacional en la actualidad, se profundiza más en el anfotericin B, con sus virtudes y reacciones adversas, así como de otros antifúngicos, sobre todo los derivados azoles, imidazólicos y los triazoles, como compuestos con buenos resultados y menos reacciones secundarias, en particular el fluconazol y el itraconazol y sus características.

Descriptor DeCS: MICOSIS/quimioterapia; ANFOTERICINA B/uso terapéutico; ANFOTERICINA B/efectos adversos; ANFOTERICINA B/administración y dosificación; INTERACCIONES DE DROGAS/inmunología; FLUCITOSINA/uso terapéutico; FLUCITOSINA/efectos adversos; FLUCITOSINA/administración y dosificación; KETOCONAZOL/uso terapéutico; KETOCONAZOL/efectos adversos; KETOCONAZOL/administración y dosificación; ITRACONAZOL/uso terapéutico; ITRACONAZOL/efectos adversos; ITRACONAZOL/administración y dosificación.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la medicina en algunos de sus frentes ha provocado un aumento de las micosis profundas en las últimas décadas. Los avances en el tratamiento de los pacientes graves por complicaciones clínicas o quirúrgicas, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, de la nutrición parenteral y radioterapia en oncohematología, el desarrollo de la trasplantología en general, el surgimiento del SIDA y la expansión de la drogadicción y sus consecuencias han aumentado las infecciones oportunistas por organismos conocidos como el *Aspergillus fumigatus* y la *Candida albicans*. También se ha reportado un grupo de hongos causantes de infecciones serias y potencialmente letales, en pacientes inmunocomprometidos, como el *Trichosporun beigelli*, que antes eran solamente agentes etiológicos de un cuadro dermatológico ligero, además, especies de *Alternaria*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* y las mucormicosis que se presentan como gérmenes resistentes a los antimicóticos actuales, sobre todo al anfotericin B (ANB).^{1,2}

Esta situación, dada por el aumento de la población susceptible de padecer una micosis profunda, unida a la

aparición de nuevos gérmenes como agentes causales de cuadros graves, ha estimulado el desarrollo de nuevas drogas antifúngicas, pero sin alcanzar todavía los resultados deseados.³

Antes de 1956 las micosis se trataban en general con yoduro de potasio oral, hasta que en ese año aparece el ANB parenteral (Fungizona, Squibb), con sus inconvenientes por su toxicidad, sobre todo renal. Después de 1964 apareció la 5 flucitosina (5-FC) con un espectro clínico dirigido contra algunas levaduras. En la década del 70 aparecieron los derivados azólicos, el miconazol (Daktarin, Janssen) y el ketoconazol fueron los primeros en estar disponibles; el fluconazol y el itraconazol aparecen en la década del 80. Otros antifúngicos surgen después como las alilaminas.^{2,4}

Los antimicóticos forman en la actualidad un pequeño grupo (anexo 1), los 3 grupos principales son: los polienos, los azoles y las alilaminas, de los cuales describiremos los más importantes.

ANFOTERICÍN B

Es un antibiótico macrólido polieno derivado del *Streptomyces nodosus*, permanece como la droga de

¹ Especialista de I Grado en Hematología.

² Especialista de II Grado en Hematología.

³ Doctor en Ciencias Médicas.

elección para la mayoría de las micosis profundas. Aparece en su forma parenteral en 1956 y sigue teniendo como principal inconveniente su toxicidad, sobre todo renal. Ésta ha tratado de paliarse con el uso de metilésteres de ANB, pero éstos producen leucoencefalopatía, con la utilización de perfusión de manitol, con niveles salinos adecuados y últimamente con el empleo del ANB liposomal, evidentemente menos tóxico.²⁻⁴

El ANB actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular de los hongos sensibles y se une a los esteroides celulares de la misma, principalmente al ergosterol. Es una droga fungistática y activa contra especies de *Absidia*, *Aspergillus*, *Candidas*, *Blasotomices dermatitidis*, especies de *Basidiobolus*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus*, *Criptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, especies *Mucor*, *Paracoccidioides braziliensi*, especies *Rhizopus*, *Rhodotorulas* y *Sporothrix schenkii*. Otros organismos sensibles reportados son la *Leishmania* y la *Naegleria* (protozoos). Es inactivo contra bacterias, rickettsias y virus.^{1,4,5-7}

EFECTOS ADVERSOS

Durante la infusión de ANB pueden ocurrir cefaleas, náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos, malestar, dolores musculares y articulares, anorexia, diarreas, cólicos, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, fibrilación auricular, paro cardíaco, *rash* cutáneo, reacciones anafilácticas, visión borrosa, *tinnitus*, sordera, vértigo, alteraciones hepáticas, neuropatía periférica y convulsiones, han sido reportadas.

La nefrotoxicidad es común con su uso intravenoso, aumenta la creatinina y los uratos, además produce pérdidas urinarias de potasio y magnesio. Datos limitados relacionan la toxicidad renal con la depleción de sodio.

Una anemia normocítica normocrómica se ve por un efecto supresor del ANB sobre la producción renal de eritropoyetina. Se han reportado además trombocitopenias, leucopenias, agranulocitosis, eosinofilia y coagulopatías.

Su solución parenteral irrita el endotelio vascular, produce dolor y tromboflebitis en el sitio de la inyección. Con su uso intratecal pueden irritarse las meninges.

PRECAUCIONES

Para reducir los efectos anteriormente mencionados se usan antipiréticos como la aspirina, el paracetamol, ibuprofén y los antihistamínicos como la difenhidramina.

Puede usarse la hidrocortisona endovenosa previa o en infusión.

Debe corregirse la deshidratación y la depleción de sodio si existe y usarse suplementos de potasio y magnesio. Hay autores que preconizan el uso del manitol. La heparina se ha usado para disminuir la tromboflebitis, sin grandes resultados.

La infusión de ANB debe ser lenta, la mayoría de los autores recomiendan pasarla en 6 horas.^{1,4}

Debe monitorearse la función renal y hepática, los niveles electrolíticos (Na, K, Mg) y el estado hematológico.

Existen factores de riesgos que aumentan la nefrotoxicidad del ANB como son: dosis diarias altas (media 0,49 mg/kg), el uso de diuréticos, daño renal previo y el empleo de otros nefrotóxicos.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

El tratamiento se inicia con una dosis diaria de 0,25 mg/kg de peso a pasar en 6 horas. Las dosis siguientes se aumentan paulatinamente hasta lograr un máximo de 1 mg/kg, aunque en pacientes severamente enfermos hasta 1,5 mg/kg puede necesitarse. Hay autores que pasan a dosis tope de forma rápida. Algunos centros realizan una prueba de infusión previa con 1 mg/kg a pasar en 20 minutos, 4 horas antes de comenzar el esquema clásico. Otros autores recomiendan usarlos en días alternos. El tratamiento puede durar desde semanas hasta meses en dependencia de la infección.¹

El ANB liposomal puede ser usado en infusión, si la toxicidad del ANB convencional causa problemas. Su dosis habitual es 1 mg/kg diario inicialmente y se aumenta gradualmente hasta 3 mg/kg diarios si es necesario. Esta infusión puede durar entre 30-60 minutos.^{2,4,8}

El ANB convencional puede usarse de forma intratecal en pacientes con meningitis severa donde su uso parenteral es inefectivo.

El ANB tiene también presentaciones para uso local y oral, además puede usarse en irrigaciones vesicales, en nebulizaciones para el pulmón, intraocular por inyección subconjuntival o intravítrea y por inyección intrarticular.^{1,4}

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Algunas interacciones son reportadas, pero su significado clínico está aún por definir.

- Aciclovir: el ANB potencia su acción antiviral *in vitro*.
- 5 Flucitosina: tienen acción sinérgica entre ambas.

- Imidasol: sinergismos y antagonismos se reportan. Teóricamente son incompatibles por su mecanismo de acción.
- Norfloxacin: aumenta el efecto antifúngico del ANB.
- Rifampicina: aumenta el efecto antifúngico del ANB contra el *Aspergillus*.
- Tetraciclinas: La micociolina aumenta la actividad *in vitro* del ANB contra el *Aspergillus*.

USO MÁS FRECUENTE DEL ANB

Es usado en infusión endovenosa para tratamiento de micosis

profundas severas que incluyen: aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidiomicosis, criptococosis, histoplasmosis, mucormicosis, paracoccidioidomicosis y esporotrocosis. Se usa para meningoencefalitis primarias por especies de *Naegleria*. También se usa como agente de segunda línea en la leishmaniasis mucocutánea y visceral. Además, está indicado particularmente en la meningitis por *Cryptococcus* junto a la 5FC.

El ANB se muestra ineficaz en algunas situaciones como la aspergilosis pulmonar del paciente agranulocítico, en los abscesos cerebrales, en la candidiasis hepato-esplénica de los aplásicos y en otros casos de mucormicosis, micetomas, coccidioidosis (*c.immitis*), cromomicosis y basidiobolosis.

No obstante sus inconvenientes el ANB sigue siendo, hoy por hoy, el gran caballo de batalla de los antimicóticos.

5 FLUCITOSINA

Es una pirimidina fluorada sintética que aparece en 1994. Es convertida en 5 Fluoracilo por la enzima citosina deaminasa, se incorpora al RNA del hongo e interfiere en la síntesis del DNA fungal. Es esencialmente un agente antilevadura, activa contra: candidas y sus especies, *Cryptococcus neoformans* y algunos hongos negros. Se difunde al líquido cefalorraquídeo y se elimina en su forma activa por la orina. Se usa en asociación con el ANB para evitar la resistencia a esta droga.

Su dosis estándar es de 150-200 mg/kg/día en período de 20 a 40 minutos. Tiene una presentación oral (tabletas: 500 mg) y otra parenteral al 1% (10 mg = 1 cc).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Produce náuseas, vómitos y diarreas. Tiene una hepatotoxicidad entre el 5 y el 10 % dosis dependiente,

provoca depresión medular, por lo que no se usa en trasplantes de médula ósea ni en pacientes con SIDA y criptococosis meníngea por la agranulocitosis que produce en el 30 % de los pacientes.

DERIVADOS AZÓLICOS

El primer derivado azólico que estuvo disponible en el mercado fue el micazol, el primero de uso oral y efectivo el ketoconazol seguidos por otros compuestos que intentan superar a sus predecesores, tanto en su espectro clínico como en su inocuidad.^{1,2,4,9-14} Todos tienen un mecanismo de acción común, actúan sobre el citocromo P-450, enzima mitocondrial fúngica que interviene en la desmetilación del C 14 de los precursores del Lanosterol, esterol base de la síntesis del ergosterol de la pared de la membrana celular.

MICONASOL

Es un derivado imidazólico surgido al principio de los 70, está disponible en forma parenteral y oral, esta última obviada con el surgimiento del ketoconazol.

ACCIÓN

Es útil contra especies de *Aspergillus*, *Candidas*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides braziliensis* y *Pseudallescheria boydi*. Muchos autores lo consideran un antifúngico de segunda línea.¹ Actualmente no se recomienda para candidiasis ni criptococosis y es inefectivo contra algunos *Aspergillus* y *Mucormicosis*, sin embargo es más activo que el ANB contra *Pseudallescheria boydi*, ahora *Monosporium apiospermum*, así como algunos tipos de coccidioidomicosis.

PRECAUCIÓN

Aumenta los efectos anticoagulantes de la warfarina y de los hipoglicemiantes orales.

Se usan dosis de 15 mg/kg/día y está disponible en solución parenteral al 1 % (10 mg = 1 cc).

KETOCONAZOL

Es otro de los derivados imidazólicos que surge en la década del 80, tiene un amplio espectro de acción y la posibilidad de darse *per os*. Es activo contra *Blastomices dermatitidis*, *Candidas*, *Coccidioides immitis*, *Histo-*

plasma capsulatum y *Paracoccidioides braziliensis*, moderadamente efectivo en *criptococosis e* inefectivo contra *Aspergillus* y *Mucormicosis*.^{1,4,9}

Por su eficacia en estas micosis junto a su fácil administración ha sido ampliamente utilizado en los últimos años con buenos resultados, en ocasiones sustituye a otros antifúngicos de uso parenteral. Se usa en dosis de 200 a 600 mg diarios (Tab. 200 mg) repartido en 2 tomas. La ingestión de alimentos disminuye su absorción y tiene poca penetración en el SNC (puede lograrse con dosis altas: 1 200 mg).

Requiere un pH ácido para su absorción, si se combina con antiácidos anticolinérgicos y antagonistas H₂, deben separarse 2 horas de ellos.

El ketoconazol ha sido usado además como profiláctico en pacientes inmunocomprometidos. No debe usarse en infecciones micóticas graves, especialmente en cuadros meníngeos.^{1,4}

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Rifampicina: reduce su concentración sanguínea.

Ciclosporina: el ketoconazol prolonga la vida media de ésta y eleva su concentración sanguínea.

Warfarina: aumenta su efecto anticoagulante.

Además, el ketoconazol inhibe la síntesis adrenal y testicular de esteroides hormonales y se ha empleado en algunas enfermedades endocrinas y tumores endocrinos dependientes como el carcinoma prostático.

FLUCONAZOL

Fue el primer derivado triazólico en aparecer en el mercado, está disponible en forma oral (Tab.- 50 mg) y en forma parenteral al 0,9 % (2 mg = 1 cc). Es diferente a los otros azólicos desde el punto de vista bioquímico y farmacocinético, pues es hidrosoluble y difunde a través de las meninges, se elimina por la orina en su forma activa.

ACCIÓN

En estudios con animales ha mostrado ser activo contra *Aspergillus*, *Blastomices dermatitidis*, *Candidas*, *Coccidioides immitis*, *criptococcus neoformans e Histoplasma capsulatum*, puede usarse en *Criptococosis meníngea*. Se usa como profiláctico en pacientes inmunodeprimidos y para tratamiento prolongado en pacientes con micosis y SIDA, así como en portadores de leucosis y sometidos a transplante de médula ósea,

donde se ha asociado con un aumento de infecciones por *Candida krusei*.^{1,4}

En estudios que comparan el ANB, el 5FC y el fluconazol, ninguno ha mostrado una superioridad evidente, aunque este último sí ha sido mejor como profiláctico, por su amplio espectro de acción, su uso oral y sus menores reacciones secundarias.^{1,4,9,10-14} Las dosis terapéuticas del fluconazol oscilan entre 50 y 400 mg diarios, las profilácticas son de 50 y 100 mg al día.

PRECAUCIONES

- Aumenta las concentraciones de las sulfonilureas y fenitoínas.
- Aumenta la concentración de ciclosporina.
- Aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.
- Cuando se asocia con rifampicina disminuye su concentración sérica.
- Debe ajustarse la dosis ante un daño renal.

El fluconazol no tiene los efectos endocrinos del ketoconazol.

ITRACONAZOL

Es otro de los nuevos triazoles, se ha usado en micosis sistémicas contra *Aspergillus*, *Blastomices*, *Cromoblastomycosis*, *Candidas*, *Coccidioides*, *Criptococcus*, *Histoplasmosis*, *Paracoccidioides* y *esporotricosis*. El itraconazol difunde poco por las meninges, no obstante se usa como alternativa del ANB y el 5FC para la *Criptococosis meníngea*, que son muchos más tóxicos, además, en recaídas por este mismo cuadro en pacientes con SIDA se ha usado con éxito. Está disponible en tabletas de 100 mg y se usa 1 ó 2 veces al día.

Al igual que el fluconazol, el itraconazol se muestra como un antifúngico más potente que el ketoconazol, se utiliza *per os* y es menos tóxico, no obstante, tiene que soportar todavía la prueba inexorable del tiempo.

PRECAUCIONES

- No debe usarse en gestantes y tener precaución en las madres que lactan.
- Debe evitarse su uso en pacientes con daño hepático.
- Al usarse con rifampicina y fenitoínas disminuye su concentración sérica.
- Aumenta la concentración sérica de ciclosporina.
- Potencializa el efecto anticoagulante de la warfarina.
- Aumenta la concentración sérica de digoxina.

ALILAMINAS

Estos son compuestos recientemente disponibles en el mercado. La terbinafina en tableta de 250 mg es usada preferentemente en micosis superficiales. Es efectiva contra *Aspergillus fumigatus* y *Sporothrix schenckii* (cuadro).

CUADRO.

Micosis profunda	Antimicótico de elección
Aspergillosis	Anfotericín
Blastomicosis	Anfotericín
	Ketoconazol
Infeción por candida:	
Esofágica	Fluconazol, ketoconazol
Diseminada	Anfotericín con o sin flucitosina
Coccidioidomicosis	Anfotericín, ketoconazol
Criptococosis	Anfotericín con o sin flusitocina
	Fluconazol
Histoplasmosis	Anfotericín, ketoconazol
Paracoccidioidomicosis	Anfotericín, ketoconazol

CONCLUSIONES

En la actualidad no contamos para la práctica clínica con el antifúngico ideal, que sea fungicida en vivo, por lo que existen en la actualidad investigaciones que tratan de mejorar el arsenal terapéutico contra los hongos. Se propaga el uso del ANB liposomal y existen derivados azólicos en estudio, dentro de los imidazoles el ICI-153066 y el vibunazol, mientras tanto usaremos los disponibles y esperaremos.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICÓTICOS

Antibióticos macrólidos polienos

- Anfotericín
- Candicidín
- Hachimicín
- Hamicín
- Natamicín
- Nistatín
- Pentamicín

Derivados azoles

- Imidazoles: bifonazol, butaconazol, clormidazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, tioconazol.
- Triazoles: fluconazol, itraconazol, terconazol.

Alilaminas

- Naftifina
- Terbinafina

Otros antibióticos

- Griseofulvín, pecilocín y pirrolnitrín.

Ácidos grasos

- Ác. caprílico y propiónico y sus sales.

Otros

- Tolnaftato, Ac. undecenoico y sus sales, flucitosina, ciclopirox, olamina, amolfina.

ANEXO 2. REACCIONES SECUNDARIAS DE LOS AZOLES

Miconazol

- GI: náuseas, vómitos y diarreas.
- Piel *rash* cutáneo, prurito.
- Sistema cardiocirculatorio: flebitis, taquicardia y arritmias con la infusión rápida.

Ketoconazol

- GI: náuseas, vómitos, diarreas, constipación, dolor abdominal. Estas reacciones son dosisdependientes.
- Hepáticas: aumenta las enzimas hepáticas, éste es un efecto idiosincrático.
- Endocrino: ginecomastia, impotencia y oligospermia.
- Reacción de hipersensibilidad: angioedema, anafilaxia.
- Esteratógeno en ratas, no debe usarse en embarazadas.

Fluconazol

- GI: náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal.
- Hepáticas: aumenta las enzimas hepáticas e ictericia.
- Piel: *rash* cutáneo, angioedema, anafilaxia.
- Un caso reportado de síndrome de Steven-Johnson.

Itraconazol

- GI: dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas y constipación.
- Hepáticas: aumenta las enzimas hepáticas.
- Hipocaliemia e hipertrigliceridemia.

SUMMARY

Authors bring up to date a review on antifungicides available in the international market, to deepen more on Amphotericin B, including their benefits and adverse reactions, as well as of others antifungicides, mainly azole derivatives, imidazole, and triazoles, like compounds yielding

good results, and less secondary reactions, in particular, fluconazole and itraconazole and their characteristics.

Subject headings: MYCOSIS/drug therapy; ANFOTERICIN B/therapeutic use; ANFOTERICIN B/side effects; ANFOTERICIN B/administration and dosage ; DRUGS INTERACTIONS/IMMUNOLOGY; FLUCITOSINE/therapeutic use; FLUCYTOSINE/administration and dosage; KETOCONAZOLE/therapeutic use; KETOCONAZOLE/side effects; KETOCONAZOLE/administration and dosage; ITRACONAZOL/therapeutic use; ITRACONAZOLE/side effects; ITRACONAZOLE/administration and dosage.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manlcolm D. Fungal infection. Diagnosis and management. Oxford: Blackwell Scientific, 1993:
2. Dupon B. Traitment des mycosis systemiques. Press Med 1987;16(24):
3. Rodríguez Silva H. Actualización en el uso de antimicrobianos. Rev Acta Med 1990 4(2):
4. Martindale. The Extra-Pharmacopeia. Antifungal agents 30 Ed. 1993:315-31. Phamaceutic Preston Londres
5. Wilff M, Regnier B. Amphotericin B In 1984. Med Mal Infect 1984;(14):538-49.
6. Heiderman H, Ampericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt depletion. Am J Med 1983;(75):4576-881.
7. Rakel RE. Conn's Current therapy. Respiratory system. 1995;163-70. W.B. Saunders Company Philadelphia.
8. Janknegt R. et al. Liposomal and Lipid formulations of Amphotericin B. Clin Pharmacokinet 1992;23(4):279-91.
9. Azole antifungal drugs: old and new. [editorials] Ann Intern Med 1988;109(3):
10. Francoise M. Fluconazole treatment of fundal infections in the immunocompromised host. Semin Oncol 1990;17(3):19-23.
11. Mc Nabb PC. Antifungal agents. Which and when to use. Postgrad Med 1988;83(1):
12. Pizzo PA. Manegement of fever in patiens with cancer and treatment induced neutropenia. Review article. National Cancer Institute. 1993;328(18):
13. Cuándo usar fluconazol. Lancet 1994;345:6-7.

Recibido: 12 de noviembre de 1997. Aprobado: 12 de enero de 1998.
Dr. *Carlos Alberto Martínez Hernández*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.