

7-4  
20/Jan



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

FARMACOTERAPIA DE LAS ALTERACIONES MICOTICAS  
EN CAVIDAD BUCAL.

T E S I S I N A  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A N  
MA. JUDITH DABAGUE GUZMAN  
AIDA HILDA JIMENEZ NORICUMBO

*Accepte.*

Asesor: DR. ALEJANDRO MARTINEZ SALINAS



MEXICO, D. F.

JUNIO 1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# FARMACOTERAPIA DE LAS ALTERACIONES MICOTICAS EN CAVIDAD BUCAL

## INDICE

1.- PROTOCOLO.....	1
2.- DIFERENTES ENFERMEDADES MICOTICAS Y SU TRATAMIENTO.....	4
3.- CANDIDIASIS Y SU TRATAMIENTO.....	19
4.- ANTECEDENTES HISTORICOS DE LOS ANTIMICOTICOS.....	24
5.- CLASIFICACION DE LOS ANTIMICOTICOS.....	27
6.- MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS ANTIMICOTICAS.....	30
7.- FARMACODINAMIA Y FARMACOCINETICA DE LOS ANTIMICOTICOS MAS USADOS.....	32
8.- CONCLUSIONES.....	51
9.- GLOSARIO.....	52
10.- BIBLIOGRAFIA.....	55

## PROTOCOLO ;

Aunque las enfermedades micóticas no figuran entre las que ocasionan muertes frecuentes, son muy importantes, pues - afectan a millones de personas en el mundo. Se sabe que algunas enfermedades predisponen a los pacientes a la adquisición de infecciones micóticas; de estas enfermedades podemos mencionar: cáncer, SIDA, diabetes mellitus, leucemias, pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, pacientes con administración de antibióticos o de corticosteroides, etc. (3).

Las infecciones micóticas pueden ser clasificadas en cutáneas, subcutáneas y profundas o sistémicas. El curso de - las infecciones superficiales es similar a la mayor parte de las infecciones bacterianas y virales, el período de incubación es relativamente corto, la iniciación de la enfermedad - es repentina y los signos y síntomas son intensos al principio pero disminuyen con el tiempo, de modo que la curación espontánea es posible. Por otra parte, las infecciones micóticas profundas tienen un período de incubación prolongado, la manifestación inicial de signos y síntomas es insidiosa y el curso de las enfermedades tiende a convertirse en grave. (10).

Los hongos son plantas multicelulares que no presentan - diferenciación de raíz, de tallo o de hojas. Carecen de clo-

rofila y son saprófitos o parásitos. La estructura básica del hongo es la hifa o hifas, que pueden estar o no interrumpidas por paredes transversales o septas. La masa de hifas se conoce como micelio. (10).

Los hongos presentan el fenómeno de dimorfismo, el cual los caracteriza de las bacterias y los virus.

Para una micosis en desarrollo el hongo debe:

- 1.- hacer una brecha en la barrera piel y,
- 2.- encontrar un ambiente que favorezca su colonización.

El individuo desarrolla una fuerte resistencia a la invasión fúngica.

La extensión y la duración de las infecciones micóticas depende de factores que incluyen el balance entre el crecimiento fúngico y la tasa de descamación; si no hay respuesta inflamatoria, la infección se prolongará.

Para alcanzar un resultado exitoso en el tratamiento es indispensable el establecimiento de un diagnóstico correcto y preferiblemente, precoz.

Ha sido de sumo interés para nosotras, sin dar nuevas proposiciones en la metodología de tratamiento, empaparnos en base a bibliografías recientes sobre las drogas más utili

zadas y de mayor importancia en las enfermedades fúngicas, - ya que en nuestro trato diario con el paciente podemos vernos involucrados ante dichas enfermedades, pudiendo así, dar un diagnóstico correcto, seguido del tratamiento específico para cada caso.

## INFECCIONES MICOTICAS .

Las infecciones micóticas han sido clasificadas de acuerdo a su localización dentro del organismo humano, en 3 diferentes tipos:

### MICOSIS CUTANEAS (DERMATOMICOSIS) :

Los hongos dermatófitos infectan a los animales inferiores y también al hombre; y los hongos antropofílicos son patógenos para el hombre y rara vez parasitan a los animales inferiores.

Con base en los tipos de relación entre el parásito y los tejidos, se pueden establecer dos grandes divisiones. El grupo más importante es el de los hongos queratinolíticos; - estos microorganismos producen la tiña, son capaces de digerir la queratina por medio de una enzima y así invadir directamente la queratina del estrato córneo, cabello y uñas. A estos microorganismos podemos incluir a los géneros *Microsporum*, *Tricophyton* y *Epidermophyton*.

Entre las enfermedades que pueden ocasionar se encuentran la tiña de la cabeza (*tinea capitis*), tiña del cuerpo - (*tinea corporis*), la de los pies (*tinea pedis*), de la barba, (*tinea barbae*) y la de las uñas (*tinea unguium*) y tiña de la región crural (*tinea cruris*).

El segundo grupo de hongos que producen infecciones superficiales carece de enzimas queratinolíticas y crecen en los espacios entre las células queratinizadas y no dentro de las células mismas.

Por este motivo son más accesibles a los medicamentos tópicos y su curación resulta menos difícil. La enfermedad más conocida de este último grupo es la tinea versicolor, pero la tricomicosis de la axila también es una frecuente infección que pertenece a este grupo.

La infección por dermatófitos queratinolíticos en general produce hipersensibilidad cutánea, mientras que los anticuerpos circulantes en la sangre parecen ser menos frecuentes o más difíciles de demostrar.

En el curso de una infección pueden aparecer erupciones cutáneas secundarias, denominadas dermatofitides, que se localizan en sitios muy alejados de la lesión original y son el resultado de una hipersensibilidad generalizada. Se cree -- que las esporas de la infección pasan al torrente circulatorio y se acumulan en la piel. Si la reacción tisular es leve, el parásito persiste indefinidamente; si la reacción es aguda, el parásito es rechazado, con lo que comúnmente existe la curación espontánea.

#### MICROSPORUM:

Contiene las especies que invaden el cabello y la piel, pero casi nunca las uñas. M. canis se encuentra en las lesiones profundas de la cara y se desarrolla con lentitud y produce engrosamiento nodular e inflamaciones. La infección es lenta hasta que llega a ser confluyente y forma infiltraciones húmedas con abscesos. La lesión puede diseminarse por toda

el área en que crece el pelo de la barba, la región del bigote rara vez se afecta.

La tiña de la cabeza se transmite con frecuencia por contacto.

#### TRICOPHYTON:

Parasita al pelo, la piel y las uñas; en algunos raros casos llega a afectarse la mucosa bucal, incluyendo paladar, lengua y labios.

T. RUBRUM: Es una causa frecuente de infecciones micóticas superficiales, comúnmente afecta a individuos de alrededor de 30 años de edad y se han visto con una mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres. Este hongo produce reacciones tisulares tan moderadas que suelen pasar inadvertidas, y por la misma razón su tratamiento no es del todo eficaz. Las lesiones se presentan con más frecuencia en el área de la ingle, seguida por las nalgas, la región perianal y después las piernas y los pies.

T. MENTAGOPHYTES: A este hongo se le encuentra en la naturaleza en los mamíferos pequeños; es la causa más común del pie de atleta; produce la tiña de los pies que es aguda, vesicular e intertriginosa; con frecuencia afecta a las uñas y el tipo más común de onicomycosis consiste en la instalación de la infección en las porciones libres de la uña, va acompañada de decoloración, fragilidad y erosiones. Otras formas de infección en la uña menos frecuentes pueden ser: -

engrosamiento, cambios de color y curvatura de la parte plana, separación, algunas veces aparición de líneas longitudinales.

#### TRATAMIENTO:

La práctica de los cuidados generales de higiene reduce la diseminación de las tiñas en una comunidad dada. La mayor frecuencia de infecciones se observa en grupos de lineamientos de higiene inadecuados. El tratamiento básico consiste en el uso de Griseofulvina. Las infecciones de los pies que afectan las uñas (onicomicosis) tienen un índice de curación desalentador, ya que el tratamiento continuo dura diez meses o más.

#### MICOSIS SUBUTANEAS :

Estas infecciones son el resultado de la introducción traumática del agente micótico dentro de los tejidos. La lesión se desarrolla con lentitud, en algunos casos a lo largo de los canales linfáticos.

#### SPOROTRICHUM: Sporotricosis.

Enfermedad micótica crónica que generalmente se inicia como una lesión primaria en un dedo, luego se forman lesiones nodulares secundarias de modo que puede extenderse afectando así todo el brazo. En la lesión diseminada a cara ésta puede marcar una inflamación uniforme. Se dice que el aspecto simula a las lesiones por difteria cuando llega a afectar la nariz, faringe y boca.

**TRATAMIENTO:**

Es a base de yoduro de potasio, pero debe tomarse en cuenta su toxicidad que puede originar urticarias, lagrimeo, inflamación de las glándulas salivales y otras manifestaciones.

Para la esporotricosis generalizada, el tratamiento de elección es la Anfotericina B, cuando la lesión es localizada, la excisión quirúrgica suele ser efectiva.

**MICOSIS GENERALIZADAS :****CRUPTOCOCCUS NEOPORMANS: Criptococosis.**

Es una infección subaguda o crónica que afecta los pulmones, el sistema nervioso central (SNC), y ocasionalmente - otros órganos como la piel.

Es una enfermedad primaria de los pulmones. Los signos y síntomas consisten en fiebre, tos y dolor pleural. Las lesiones pueden quedar confinadas a los pulmones durante meses o años, simulando tuberculosis en algunos casos. Sin embargo, la mayoría de los casos pulmonares parecen ser asintomáticos.

**COCCIDIOIDES IMMITIS: Coccidioidomicosis.**

Su forma primaria es respiratoria, dura cuando mucho, - varias semanas. Se presenta en una de sus tres formas:

1.- pulmonar, 2.- cutánea y 3.- diseminada. Se presenta fiebre de 38 a 40 °C., dolor en músculos y articulaciones, tos ligera. Se disemina por la ruta sanguínea y produce le

siones en huesos, sobre todo en el cráneo, vértebras y pequeños huesos de las manos y de los pies.

Los enfermos con infecciones moderadas se recuperan con tratamientos poco enérgicos, o aún sin tratamiento. Cuando se emplea un medicamento, se hace con Anfotericina B.

**BASTOMYCES DERMATITIDIS: Blastomicosis.**

La infección pulmonar primaria comienza con fiebre, y manifestaciones de las vías respiratorias superiores, progresa gradualmente con fiebre, pérdida de peso corporal, caquexia con tos, y esputo purulento.

La lesión cutánea crónica es la forma extrapulmonar más común de la enfermedad. Se caracteriza por una pápula que se ulcera y crece lentamente hacia los lados durante meses o años, y deja una úlcera irregular costrosa, con borde verrucoso.

La Anfotericina B es el medicamento de elección para esta infección, especialmente para los casos agudos o progresivos.

**HISTOPLASMA CAPSULATUM: Histoplasmosis.**

La inhalación de las esporas inicia una infección en los pulmones con la formación de pequeños focos inflamatorios o granulomatosos que curan con calcificación. Puesto que las vías respiratorias son la entrada principal, la enfermedad sintomática afecta a los pulmones. Entre las lesiones extrapulmonares, las más comunes son las ulceraciones de

la piel y las mucosas. La mucosa del aparato gastrointestinal se afecta en diferentes grados, incluso hasta el punto de comprender una infección masiva desde la boca hasta el recto, especialmente en pacientes de 40 años de edad o más. En la forma más diseminada de la infección, las células que se afectan son las de la médula ósea y las del bazo.

Si el paciente no tiene ninguna otra enfermedad, la enfermedad será dominada satisfactoriamente por el organismo. En los casos más graves se requiere reposo en cama y cuando llega a diseminarse, se precisa de una terapia antimicótica; la Anfotericina B suele ser eficaz.

#### PHICOMYCETES: Ficomicosis.

También conocida como mucormicosis, esta infección presenta serias alteraciones del sistema inmunitario como causa principal de la infección micótica, ya que los pacientes con enfermedades graves son los que con mayor frecuencia sufren la alteración fúngica en distintas porciones del cuerpo, como pueden ser el paladar, que presenta una gran úlcera que frecuentemente después se necrosa y se perfora el hueso del paladar; está presente una descarga nasal purulenta; existe una triada característica, que consiste en la producción de lesiones en la cavidad bucal, en senos maxilares y en la órbita del ojo. La mayoría de los pacientes presentará anestesia del V par craneal entre los demás síntomas que presentan.

Debe hacerse notar que los pacientes que con mayor frecuencia sufren este tipo de infección micótica son los pacientes sometidos a medicamentos antimicrobianos, a fármacos antileucémicos y a cortisona, además de aquéllos que están infectados con VIH, en los cuales, podría denominarse como una lesión común entre individuos de esta circunstancia.

La enfermedad no es fácilmente tratable, pues es la enfermedad micótica más agudamente mortal que se conoce. El tratamiento exitoso se consigue sólo en los estadios iniciales de la infección. Es esencial la atención máxima de las alteraciones metabólicas del paciente o de las enfermedades adicionales a la infección y administrar Anfotericina B, que es el antimicótico de elección. (10).

## CANDIDIASIS :

### DEFINICION :

La candidiasis es una de las micosis más frecuentes que afectan al hombre, que resulta de infecciones por microorganismos fúngicos de la especie *Cándida*; son levaduras oportunistas que residen de manera normal en la boca, vagina y en piel, pero al romperse su equilibrio natural, aumentan en número y se tornan patógenos.

La lesión en boca ocasiona lesiones orales extensas en lengua, paladar y otras superficies mucosas.

La candidiasis puede ocurrir también en cualquier región de la piel y diseminarse en pacientes inmunosuprimidos, pudiendo así, ser fatal.

A la infección por *Cándida* también se le conoce como moniliasis, algodoncillo, muguet y candidosis. (10).

### ETIOLOGIA :

Producida por un hongo en forma de levadura llamado *Cándida albicans*, aunque pueden también hallarse *Cándida tropicalis*, *Cándida pseudotropicalis*, y *C. guilliermondi*, entre otras.

Existen factores que predisponen a la patogenicidad de la candidiasis, los cuales han podido ser clasificados de la siguiente manera:

**F. SISTEMICOS:**

- edad (infancia y edad avanzada)
- uso de antibióticos de amplio espectro
- xerostomía
- a) síndrome de Sjogren
- b) inducida farmacológicamente
- c) radioterapia de cabeza y cuello
- diabetes mellitus
- neoplasias
- disfunción endócrina
- deficiencia nutricional
- inmunosupresión
- a) quimioterapia
- b) corticosteroides
- c) síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (12).
- anticonceptivos orales.

**F. LOCALES:**

- dentaduras protésicas
- a) ausencia de estabilidad o retención
- b) inadecuado soporte labial
- c) inadecuada dimensión vertical en oclusión
- mala higiene de prótesis
- a) alineamientos de limpieza inadecuados
- b) uso nocturno de la prótesis

uso de lineamientos no prescritos

- tabaquismo

liquen plano

medicaciones tópicas

a) esteroides

b) antibióticos. (12).

Los factores predisponentes sistémicos o locales deben existir para provocar el cambio de cándida comenzal a patógena.

La enfermedad clínica resulta de una falla en los mecanismos homeostáticos normales que previenen defensa contra la infección.

Los infantes son susceptibles porque sus defensas no han totalizado su desarrollo; y las personas de edad avanzada son susceptibles porque su mecanismo homeostático es deficiente.

Los antibióticos de amplio espectro son uno de los factores que más predisponen a la candidiasis; el crecimiento de los hongos es restringido por otros microorganismos de diferente naturaleza, la antibioticoterapia prolongada rompe el balance provocando el crecimiento fúngico.

La xerostomía puede afectar adversamente el balance microbial normal. Las medicaciones numerosas pueden provocar xerostomía e incrementar la susceptibilidad a la candidiasis. La xerostomía inducida por radiación incrementa la incidencia de la candidiasis.

Los pacientes portadores de cáncer, de leucemias o linfomas tienen un alto potencial para desarrollar infecciones micóticas; así como las alteraciones endócrinas tales como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo o el hipertiroidismo, ya que favorecen al desarrollo patógeno de *Cándida albicans*.

La inmunodepresión resultante de quimioterapias a base de corticosteroides sistémicos, así como la infección por VIH, u otras que deprimen el sistema inmunológico, predisponen al desarrollo micótico patógeno.

El embarazo y la administración de anticonceptivos han demostrado un incremento en la incidencia de la candidiasis, primeramente vaginal, lo que es la pauta para la infección neonatal candidiásica.

Numerosos factores locales como las prótesis dentales -pobres, asociadas a un trauma del tejido blando y a la mala higiene de la prótesis, así como el tabaquismo, se han sugerido como factores predisponentes a la candidiasis.(2).

Algunos reportes han demostrado que el liquen plano, - así como el uso de esteroides tópicos intrabucuales, favorecen considerablemente el crecimiento de *C. albicans*.(8)(12).

#### CUADRO CLINICO :

Por lo general, la sintomatología de la candidiasis es mínima; es raro el dolor aún cuando la mucosa resulta sensible a alimentos calientes y condimentados. (12).

Los signos clínicos de candidiasis bucal dependen del sitio que involucre la infección y la manera con la que el microorganismo interactúa con el tejido.

Las especies de *Cándida* pueden formar una variedad de patologías bucales; los principales tipos de candidiasis bucal son:

1.- Candidiasis pseudomembranosa aguda. es la forma más común de la candidiasis bucal; se caracteriza por placas cremosas blanquecinas que pueden ser removidas dejando una base eritematosa sangrante. Estas placas pueden ser confluentes, están constituidas por células epiteliales descamadas, leucocitos, microorganismos, queratina, tejido necrótico y restos alimenticios. (8).

Las lesiones se pueden desarrollar en cualquier parte de la boca pero más frecuentemente se encuentran en la mucosa yugal y paladar blando.

La hifa de la levadura penetra el estrato córneo del epitelio bucal. La respuesta a la invasión se caracteriza por:

- 1.- respuesta inflamatoria
- 2 descamación.

2.- Candidiasis atrófica o glositis romboidea media. Caracterizada por mucosa asintomática inflamada; esta forma

ocurre subsecuentemente a la placa cremosa blanquecina de la candidiasis pseudomembranosa o durante la terapia antibiótica tópica o sistémica. Existe atrofia de papilas filiformes de la lengua dejando una superficie roja lisa; estas lesiones también se localizan en paladar y mucosa como áreas localizadas que van del rojo intenso al rosa tenue.

Estas lesiones son características de los pacientes portadores de VIH.(8).

3.- Candidiasis atrófica crónica, también conocida como estomatitis por dentadura. Se presenta eritema crónico y edema debajo de la prótesis dental, normalmente se presenta en el arco superior.

Dos factores críticos para la iniciación de la candidiasis crónica atrófica crónica son: irritación por la dentadura protésica y la subsecuente colonización fúngica; otros factores que predisponen a esta alteración son el uso nocturno de la prótesis y deficiencias alimenticias.

La estomatitis por dentadura puede ser clasificada en tres tipos:

- a) hiperemia o inflamación localizada.
- b) eritema difuso.
- c) hiperplasia inflamatoria papilar.(8).

4.- Queilitis angular o perleche. Esta condición está marcada por dolor en las comisuras labiales eritematosas.

Frecuentemente es asociada a candidiasis pseudomembranosa o atrófica, también se asocia a portadores de dentaduras protésicas y a la pérdida de dimensión vertical; otro factor predisponente puede ser la deficiencia vitamínica. (8).

Se asocia con eritema crónico y edema del paladar. Por lo regular se encuentra combinado a la *Cándida albicans* el *estafilococo aureus*. (8).

5.- Candidiasis mucocutánea crónica: Se caracteriza por candidiasis persistente y prolongada en mucosa bucal, uñas, piel y mucosa vaginal. Comienza a temprana edad, por lo general en las primeras décadas de la vida como, candidiasis pseudomembranosa, aunque varían desde una lesión pequeña en una uña hasta alteraciones graves en todas ellas. (13).

6.- Candidiasis hiperplásica crónica o leucoplasia por *Cándida*: Se presenta como una lesión blanca leucoplasiforme, que provoca dolor a ardor, especialmente en horas matinales, puede tener también un aspecto verrucoso o vegetante y simular leucoplasia tipo III, caracterizándose por placas eritematosas pseudoerosivas, sobre las cuales se instaura una queratosis representada por pequeños puntos blanquecinos, que pueden confluír formando verdaderas cubiertas queratóticas. (7).

**DIAGNOSTICO :**

Los criterios recomendados para el diagnóstico de candidiasis bucal incluyen:

- a) placas blancas o áreas eritematosas difusas.
- b) cultivo de *Cándida* en saliva.
- c) presencia de micelios o examen directo de la mancha o la lesión.
- d) biopsia que muestre hifas en el epitelio y cambios histológicos característicos.
- e) anticuerpo fluorescente en el suero contra *Cándida albicans* alrededor de 1 a 16 y anticuerpo positivo en saliva. (17)

**TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS :**

La infección candidiásica es el resultado de un desequilibrio en el sistema inmunológico del individuo; el microorganismo micótico, que normalmente habita distintos sitios en el hombre, se ha visto favorecido por algún factor para crecer y multiplicarse, convirtiéndose así en un microorganismo patógeno.

El tratamiento de la candidiasis dependerá del tipo de infección que se ha desarrollado y del factor que predispuso al desarrollo de la misma; es por ello, que el tratamiento antimicótico será de empleo tópico, o en su defecto, de empleo sistémico y por tiempo prolongado. (1) (10).

Todos los casos de candidiasis deben dar la pauta para

en que puede existir algún trastorno diferente a la infección micótica y el paciente deberá ser sometido a un examen minucioso. Si se descubre el factor predisponente, muchas veces su corrección resuelve la infección micótica sin la necesidad de un tratamiento específico.

A la presencia de una infección micótica debe sospecharse de la existencia de diabetes mellitus, ya que la infección por *Cándida albicans* suele ser una de las primeras manifestaciones de este trastorno.

Las condiciones que maceran la piel, tal como la exposición prolongada al agua, puede ser un factor decisivo en la iniciación o en el mantenimiento de la enfermedad.

El manejo de la candidiasis puede ser consumado con --- aplicaciones tópicas, y cuando no es controlada sólo con --- agentes tópicos, el tratamiento deberá ser con medicaciones sistémicas. Para elaborar un mejor plan de tratamiento se deberá estar familiarizado con las diferentes drogas antimicóticas, conociendo así las opciones tomando en cuenta las ventajas que proporcionan unos y otros agentes antimicóticos.

#### Agentes Tópicos :

Se presentan para enjuagues bucales, tabletas, cremas - tabletas vaginales, etc. En general, los enjuagues orales proveen un contacto corto en tiempo con la droga, y por lo tanto, una menor eficacia del agente o de la droga. Se utilizan de manera ideal en pacientes que presentan boca seca,

que podrían presentar dificultad para disolver lentamente el medicamento. Las tabletas podrían ser la mejor presentación debido a que puede incrementar el tiempo de contacto con el medicamento.

#### Agentes Sistémicos :

Son requeridos cuando los agentes tópicos resultan no ser efectivos en el control de la infección; sin embargo, el uso continuo de agentes tópicos podría ser más rápido para la resolución de la lesión y de esta manera podría requerir sólo una dosis corta de agente antimicótico sistémico.

La profilaxis de candidiasis sistémica en pacientes inmunocomprometidos ha sido evaluada en aquellos pacientes con leucemia y en pacientes con transplantes de órganos; la prevención de la colonización bucal de *Cándida* ha sido un gran éxito debido a que la colonización inicial suele llevarse a cabo en orofaringe, con la subsecuente diseminación de la infección. En pacientes portadores de VIH los agentes tópicos podrían a menudo controlar la infección, sin embargo, usualmente requieren tratamientos sistémicos antimicóticos. (11).

En la candidiasis bucal los antimicóticos utilizados -- son de los tres tipos:

Polienos: Anfotericina B y Nistatina.

Imidazoles: Ketoconazol, Miconazol y Clotrimazol.

Triazoles: Fluconazol e Itraconazol.

Para tratamientos de uso tópico se emplean la Nistatina, el Clotrimazol y el Miconazol.

Para tratamientos de régimen sistémico se utilizan la Anfotericina B, la Flucitocina y el Ketoconazol. (16).

En años anteriores, las lesiones superficiales de la cavidad bucal se curaban con violeta de genciana al 1%, pero esta solución puede producir necrosis superficial llamada -- "quemadura de violeta de genciana". (3).

Hoy en día, el antimicótico adecuado es la Nistatina -- aplicada tópicamente de 3 a 4 veces por día durante semana y media.

Se ha reconocido cierta resistencia a la Nistatina por parte de los microorganismos micóticos, sin embargo, esta resistencia, al igual que la del Clotrimazol, parece ser importante sólo en pacientes que han sido sometidos a tratamientos prolongados con estos medicamentos, o en aquellos pacientes que presentan una inmunosupresión.

#### TRATAMIENTOS ESPECIFICOS :

Para las lesiones mucocutáneas se usa tópicamente la Nistatina con excelentes resultados en forma de ungentos, cremas, óvulos, cremas vaginales y geles. (4).

Los Imidazoles tópicos tienen una buena acción, son recomendables sobre todo para las lesiones intertriginosas, pero también existen otras presentaciones útiles para mucosas como los geles y óvulos. (4).

El tiempo promedio varía de acuerdo al factor predisponente pero por lo general oscila entre 20 a 25 días, con dos aplicaciones por día. Los Imidazoles más empleados son el -

Miconazol, Isoconazol, Ketoconazol, Bifonazol y Sulconazol.

(12).

En los casos de estomatitis por dentadura protésica ésta no debe utilizarse durante el tratamiento, para así permitir la completa exposición del tejido al medicamento. Además la dentadura deberá limpiarse con Clorhexidina. (10) (16).

Cuando la infección candidiásica se presenta por exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro, la infección micótica remite cuando el antibiótico es suspendido en su administración, o con el uso de sustancias oxigenantes - como el peróxido de hidrógeno. (2). Suelen también ser eficaces las aplicaciones tópicas de Nistatina hasta una semana después de la desaparición de las manifestaciones clínicas - de la infección micótica. (2).

En el caso de queilitis angular (perleche) cuando esta lesión está asociada a bacterias grampositivas, además de las tabletas de Nistatina deberá preescribirse un unguento con - Neomicina. (10).

La Nistatina tiene un sabor amargo, en caso de que el - paciente no la admita, podrá aplicarse Anfotericina B (2 al 3%), a pesar de que éste medicamento es más irritante que el anterior.

## ANTECEDENTES HISTORICOS DE LOS ANTIMICOTICOS .

Los primeros agentes antimicóticos empleados para el -- tratamiento de las infecciones micóticas fueron los agentes denominados Polienos, y que aún en nuestros días son utiliza dos para el tratamiento de algunas infecciones micóticas con resultados benéficos. En los años cuarentas, fue aislado el Polieno llamado Nistatina., a partir de un Streptomyces. Se encontró que la actividad antimicótico in vitro de este agen te incluye a los hongos que producen tanto infecciones super ficiales como profundas, y se tuvo la esperanza de que tuvie ra un valor terapéutico en un amplio campo de infecciones mi cóticas. Se impidió su uso en el tratamiento de infecciones generales debido a su importante toxicidad y a su falta de - absorción al ser administrado por vía bucal.(9).

Debido a que el uso de la Nistatina se confinó únicamen te al tratamiento por vía tópica, hubo necesidad de un anti micótico que pudiera ser utilizado sistémicamente para el - tratamiento de infecciones por hongos. La búsqueda continua dió por resultado el aislamiento de dos antimicóticos, llama dos más tarde, Anfotericin A y Anfotericin B, a partir de - Streptomyces nosodùm. Los estudios in vitro de la actividad antimicótica de estos dos agentes mostraron que poseen un am lio espectro de actividad, tanto contra hongos saprófitos, - como hongos patógenos. El anfotericin B mostró tener un gra

do de actividad más alto que el Anfotericin A cuando era administrado por vía bucal.

En los años treinta fue aislada por primera vez, la Griseofulvina, a partir del *penicillium griseofolium dierckx*, que poseía actividad antifúngica, pero ineficaz entre las bacterias. Diez años más tarde, Brian y col. utilizaron el agente en forma amplia para el tratamiento de una variedad de enfermedades micóticas. La investigación de compuestos terapéuticos potenciales para el manejo de las micosis en los pies de mineros escoceses llevó a Gentles, en 1958, a observar que la Griseofulvina curaba la enfermedad micótica, producida en forma experimental en los cobayos.

Poco después, el agente antimicótico pudo utilizarse de manera general.

Actualmente, desde hace dos décadas, la terapia antifúngica ha introducido un grupo de agentes antimicóticos llamados Imidazoles. Estos agentes impusieron el tratamiento tópicoy la terapia bucal con el derivado imidazol; el Ketoconazol abrió nuevos horizontes en la terapia antimicótica.

El bencimidazol fue el primer azol descrito en el año de 1944, que poseía actividad antifúngica y antibacterial, esta química se continuó por otros derivados bencimidazoles convirtiéndose así en ese entonces en las drogas antifúngicas de elección para el tratamiento tópico, ejemplo: clormidazol, descrito en 1959.

A principios de los años setentas, se descubre que los imidazoles y los triazoles se unen con fuerza a los iones -- del citocromo P-450s. Desde entonces, y después de la introducción de los imidazoles Miconazol y Clotrimazol, la lista de derivados azoles es extensa.(7).

Diez años después del advenimiento de los agentes tópicos, los agentes bucales como el Ketoconazol se convirtieron en valiosos, y hoy en día, la tercera generación de azoles - está siendo introducida.

Actualmente, los azoles son reconocidos por su amplio - espectro y su actividad; han mostrado ser eficaces contra la mayoría de las especies de levadura, hongos filamentosos y pleomórficos; presentan amplia distribución en los tejidos, buena tolerancia del paciente, un margen de seguridad acepta ble y ausencia de resistencia primaria y secundaria.

## CLASIFICACION DE LOS ANTIMICOTICOS .

Las drogas antimicóticas han sido clasificadas en los - grupos siguientes:

ANTIMICOTICOS POLIENOS : Nistatina y Anfotericina B.

ANTIMICOTICOS IMIDAZOLES : Ketoconazol, Miconazol y Clotrimazol.

ANTIMICOTICOS DE TERCERA

GENERACION OTRIAZOLES : Fluconazol e Itraconazol. (16).

**NISTATINA:** No tiene actividad contra virus, ni bacterias ni protozoos. Se asocia a veces con esteroides, tricomocidas y antibacterianos. Entre las reacciones adversas que puede producir están: náusea, vómito y diarrea, que son infrecuentes, y dermatitis alérgica por contacto después de su empleo tópico. Sinónimo-fungicidina. (11).

**ANFOTERICINA B:** Está contraindicada en pacientes con hepatopatías, nefropatías o con anemia, además de aquéllos alérgicos a la sustancia. Presenta antagonismo con el Miconazol. Entre las reacciones adversas que puede provocar están: anemia normocrómica, cefalea, neuropatía periférica, anorexia, reducción de peso, fiebre y dolor generalizado: es una sustancia ototóxica, sin embargo, todos estos efectos -

se pueden disminuir mediante premedicación con ácido acético salicílico, antihistamínicos, y también agregando un fosfato como amortiguador a la solución. Sinónimo-fungizona. (11).

**GRISEOFULVINA:** Fungistático, ineficaz frente a bacterias, está contraindicada en el embarazo y en enfermos con nefropatías, psicopatías o con antecedentes de hipersensibilidad a la sustancia. No se debe administrar asociada con barbitúricos, aumenta los efectos del alcohol.

Entre las reacciones adversas que puede provocar están: cefalea, letargo, diarreas, flatulencia, sequedad de boca y glosodinia, síncope, visión borrosa y fatiga. Sinónimos-benzofurán, cicloexeno, diona, factor de Curliq y amudone.

**KETOCONAZOL:** Es el medicamento de elección para la amebiasis mucocutánea crónica, y puede ser útil para tratar algunas infecciones superficiales durante el primer trimestre de embarazo y la lactación, tampoco debe administrarse en individuos hipersensibles a la sustancia. Los antiácidos inhiben su absorción. Entre sus reacciones adversas que puede producir tenemos: náusea, vómito, que disminuyen cuando el fármaco se administra con los alimentos; dolor abdominal, --salpullido, prurito, vértigo, diarrea, estreñimiento, fiebre, fotofobia y cefalea. Sinónimo-piperacina. (11).

**MICONAZOL:** No debe ser utilizado en casos de moniliasos vulvovaginal si las membranas están rotas. Como efecto secundario cabe mencionar irritación tras su aplicación intravaginal.

**CLOTRIMAZOL:** No es práctico por vía oral, ya que produce taquifilaxia. Entre sus reacciones adversas están: en uso sobre piel, lesiones ampollas, eritema, edema y prurito; intravaginalmente provoca irritación. Sinónimo-imidazol.

(11).

## MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS ANTIMICOTICAS .

Existen un gran número de agentes antimicóticos disponibles, los cuales son activos contra enfermedades micóticas - como la candidiasis. Estos agentes han podido dividirse en varias clases y cada una de ellas presenta diferentes mecanismos de acción.

Los Polienos interactúan con las membranas del plasma - ocasionando un defecto o empeoramiento de la función de barrera, saliéndose así el contenido celular y células muertas. Estudios iniciales mostraron que los Polienos eran activos - contra células que contenían esteroides en sus membranas plasmáticas, y que la afinidad que presentan dichas drogas con el ergosterol contenido en las membranas micóticas y el colesterol contenido en las membranas mamíferas es la base para la selectividad de estas drogas.(12).

Debe tomarse en cuenta que la naturaleza de los esteroides y el estado físico de los fosfolípidos juegan un papel - importante en la acción destructiva de los micóticos polienos.

La inhibición de la síntesis del ergosterol por los antimicóticos, constituye uno de los grupos de compuestos más importantes para el control de enfermedades micóticas en el hombre. El ergosterol es el principal esteroide de casi todos los hongos patógenos en el hombre.

Hasta el momento existen los siguientes tipos de antimicóticos disponibles:

1.- Los que actúan en la inhibición de la enzima escalena apoxidasa, la cual interviene en los primeros pasos de la síntesis del ergosterol.

2.- Los que tienen un amplio espectro de actividad; estos antimicóticos son inhibidores de la síntesis de Beta-1,3 de las paredes celulares del hongo *Cándida albicans*.

Los efectos inhibitorios de las drogas dependen del pH, la actividad máxima de las drogas es cuando el pH es neutro, osea el valor de 4.5, pero al aumenta el pH, la actividad de las drogas decrece.

Los antimicóticos azoles interactúan con un citocromo - P 450s, que es un grupo de hemoproteínas que se encuentran - en bacterias y hongos, en plantas y en células mamíferas; en las bacterias este citocromo es soluble, mientras que en los hongos levaduras se encuentran en el retículo endoplasmático. Este grupo de antimicóticos se unen al sitio de la oxigenación, inhibiendo la mayor función del citocromo P 450s, que es la activación de oxigenación. (17).

## FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANTIMICOTICOS MAS USADOS .

### NISTATINA :

Antimicótico polieno.

Propiedades Farmacológicas: La Nistatina es estable en un medio moderadamente alcalino. El calor, la luz y el oxígeno aceleran su descomposición.

La actividad fúngica depende de su unión a un esterol, específicamente al ergosterol, y de las membranas sensibles de los hongos. Es activa in vitro contra *Cándida*, contra *--* *triptococcus*, *histoplasma*, *blastomyces*, *microsporium*, *epidermophyton* y contra *tricophyton*. No tiene actividad contra virus, bacterias ni protozoos. En el organismo humano su absorción en tubo digestivo es insignificante y sólo cuando se da en dosis del orden de ocho millones de unidades, o dosis habituales en caso de insuficiencia renal, se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas. Es fungistático y fungicida, dependiendo de la concentración, de la vía de administración y del microorganismo infectante. Las suspensiones y las soluciones acuosas son estables diez minutos a un pH de 7 y a 100°C. (17).

INDICACIONES: La Nistatina oral es el emdicamento de elección para el tratamiento de la candidiasis en tubo digestivo. La vaginitis ocasionada por *Cándida* mejora casi siem-

pre con el empleo de aplicaciones tópicas de Nistatina. Las preparaciones bucales de Nistatina se utilizan para la prevención de infección intestinal por Cándida durante intervenciones quirúrgicas en esta zona, sin embargo, la candidiasis intestinal no suele ocurrir a menudo bajo esta situación.

(14) (15).

**CONTRAINDICACIONES:** Por su toxicidad, este antimicótico sólo debe administrarse por vía tópica y por vía bucal. No se tiene información de que la Nistatina haya desarrollado hipersensibilidad en los pacientes en los que se ha aplicado, sin embargo, en los casos que ha habido alergia a su administración, debe evitarse.

**REACCIONES ADVERSAS:** Se puede presentar náusea, vómito, diarrea, esto es poco frecuente después de su administración bucal, además de ser efectos moderados y temporales. Cuando se aplica tópicamente, puede presentarse leve irritación. La resistencia de los hongos a este medicamento no ha sido descrita en informes clínicos.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** La dosis bucal para adultos es de 500 a 1000 a 1 millón de unidades tres veces al día. En niños, 200 mil unidades cuatro veces al día. Las pomadas y cremas se aplican dos o tres veces al día. El polvo se aplica también dos o tres veces al día para el control de la vaginitis, por dos semanas; el tratamiento debe continuarse 48 hrs. después de la desaparición de síntomas.

**PRESENTACIONES:**      **Micostatin (SQUIBB)**  
 grageas de 500 mil unidades en frascos con 25.

**Micostatin (SQUIBB)**  
 gotas con 100 mil unidades por ml., frascos con 30 ml.

**Nistakim (Química y Farmacia)**  
 tabletas vaginales de 100 mil unidades en frascos con 12 y 24.

**Tri-Ultralan (SCHERING)**  
 unguento con 10 millones de unidades en 100 gr., tubo con 10 gr.

**Fasigyn V (PFIZER)**  
 tabletas vaginales con 100 mil unidades de Nistatina y 150 mg. de tinidazol, caja con 14. (14) (15).

**ANFOTERICINA B :**

Antimicótico polieno.

**Propiedades Farmacológicas:** Es soluble en agua y es inestable a la luz. El efecto antimicótico es máximo dentro de un pH de 6 a 7.5. Es el antimicótico de elección para infecciones sistémicas producidas por Cándida albicans, Criptococcus neoformans, Aspergillus, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Sporotrichum y Blastomyces.

La Anfotericina B aumenta la permeabilidad de organis--

mos cuyas membranas contienen esteroides; por esta razón, limita su acción a hongos, levaduras, algunos protozoarios, algas superiores y células de mamíferos. Los esteroides membranales de estos organismos probablemente se reorientan en presencia del antimicótico formando poros o canales en la membrana, lo que produce una alteración en la permeabilidad. La base para la toxicidad selectiva se cree que reside en una mayor afinidad por el ergosterol que por el colesterol. Por vía bucal los niveles sanguíneos que se alcanzan son muy bajos e inconsistentes. El antimicótico es secuestrado dentro del organismo por membranas que contienen colesterol y es liberado lentamente por la orina. Se detecta en el suero durante tres semanas y durante siete a ocho semanas en la orina. Se desconoce su biotransformación. No es necesario ajustar la dosis de Anfotericina B cuando existe insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Muy pequeñas concentraciones se detectan en el sistema nervioso central (SNC), por lo que en presencia de infecciones fúngicas centrales se requieren administraciones directas del fármaco (intratecal). (14) (15).

INDICACIONES: Es de elección para el tratamiento de un gran número de micosis sistémicas, la duración del tratamiento varía con la naturaleza de la infección y su progreso. En general el período de administración del fármaco es de seis a diez semanas.

Todos los pacientes a los que se les administra Anfotericina B deberán estar hospitalizados, al menos al inicio -- del tratamiento y en observación durante la administración -- del fármaco. Es conveniente realizar biometrías hemáticas, examen general de orina, así como determinaciones de Potasio y de Magnesio, de Nitrógeno úrico y creatinina plasmática, -- por lo menos dos veces a la semana, especialmente cuando se aumenta la dosis. Algunas veces se administra la Anfotericina B directamente a la lesión como en la cromoblastomycosis. Se puede administrar localmente (piel, vagina) en infecciones ocasionadas por diferentes hongos, principalmente por la Cándida albicans.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: Hipersensibilidad al fármaco, ya que la Anfotericina B es uno de los pocos fármacos usados para el tratamiento de infecciones sistémicas. -- Sin embargo, en pacientes portadores de alteraciones cardiopulmonares, renales, hepáticas, mal estado general, este fármaco debe ser administrado con suma precaución.

Se deben preparar soluciones recientes en cada administración, ya que es degradada por la luz. (14) (15).

REACCIONES ADVERSAS: La administración bucal produce -- náusea y vómito, tópicamente puede producir irritación; por vía intravenosa produce reacciones alérgicas (urticaria y anafilaxia), náusea, vómito, fiebre, tromboflebitis, anemia, hipocalcemia, daño renal, neuropatías y convulsiones. La función

ción renal se altera en un 80% de las personas que reciben el fármaco; se reduce el flujo renal sanguíneo. El cuadro de toxicidad renal es de hipocalcemia, acidosis y poliuria, con deficiencia en la concentración renal.

La función renal frecuentemente regresa a la normalidad al suspender el tratamiento; sin embargo, a dosis totales de 4 gr. administrados por seis semanas o más, puede presentarse un daño permanente en las células tubulares y una nefrocalcinosis.

En vista de que la tolerancia a la Anfotericina B varía considerablemente, la dosis debe ajustarse a los requerimientos específicos de cada paciente. La dosis inicial puede ser de 0.05 mg./Kg./día y puede aumentarse paulatinamente. En ningún caso debe exceder de 1.5 mg./Kg./día.

PRESENTACIONES: Existen cremas, lociones y ungüentos de Anfotericina B al 3% para uso local. (10)(11).

#### GRISEOFULVINA :

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS: Es un antibiótico fungicida producido por diversas cepas de penicillium, incluyendo la penicillium griseofolvum. Se presenta en forma de polvo que es prácticamente insoluble en agua, termoestable, mantiene su estabilidad veinte meses a 38°C. Inhibe el crecimiento in vitro de diversas especies de microsporium, epidermophyton y tricophyton, y no tiene efecto importante sobre otros géne

ros de hongos o bacterias; tiene efectos fungistáticos y fungicidas. Su efecto fungicida se observa en los organismos en rápido crecimiento, ya que uno de sus efectos más importantes es la inhibición de la mitosis en los hongos. Las cepas de hongos sensibles desarrollan in vitro resistencia a la Griseofulvina; sin embargo, es aparentemente muy modesto in vivo. En el hombre, el alivio sintomático de la piel afectada por hongos sensibles se inicia de 48 a 96 horas después de iniciado el tratamiento. Se disminuye el eritema y la induración de las lesiones, y en el curso de varias semanas se observa una involución completa. Es más efectiva en el control de las infecciones localizadas en el cuero cabelludo y en la piel lampiña, y su eficacia es menor en infecciones crónicas de la palma de la mano y planta del pie. Las infecciones de las uñas (onicomicosis) requieren de 6 a 9 meses de tratamiento. La griseofulvina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, aún cuando la velocidad de absorción varía considerablemente; esto puede atribuirse a su insolubilidad en un medio acuoso y al tamaño de las partículas. Se absorbe mejor cuando se administra simultáneamente a una comida rica en lípidos. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan a las 24 hrs. de administración bucal de 0.5 gr. La mayor parte del fármaco se elimina sin cambio a través de las heces. Sólo un 0.06% se elimina por la orina. Durante el tratamiento crónico la Griseofulvina se deposita

en la piel, cabello y las uñas, y se secreta activamente por las glándulas sudoríparas. Se deposita rápidamente en las células precursoras de la queratina de las células enfermas. Cuando estas células se diferencian, permanece firmemente unida a la queratina y hace que esta sustancia sea resistente a los hongos. Por ello, el pelo y las uñas de nueva generación son las primeras en estar libres de la enfermedad. - (10) (11).

INDICACIONES: La Griseofulvina es el medicamento de primera elección en el tratamiento de las micosis de la piel, uñas y cabello, producidas por *microsporium*, *trichophyton* y *epidermophyton*; entre ellas se puede mencionar: tiña de la cabeza, tiña de las manos y tiña de la barba producida por *trichophyton*. La griseofulvina es muy efectiva contra el pie de atleta. El tratamiento de las micosis producidas por hongos sensibles, debe mantenerse por 2 a 4 semanas y sólo cuando está afectada la piel; por seis semanas si se halla afectada la palma de la mano o la planta del pie; de 4 a 6 meses en caso de infección de las uñas de las manos, y de 6 a 9 meses para eliminar completamente las infecciones de las uñas de los pies. (9).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: En pacientes con insuficiencia celular e hipersensibilidad al fármaco. Se recomienda la observación periódica de los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración, particularmente deben observarse los sistemas renal, hepático y hematopoyético. Así mis

mo, evitar la exposición intensa a los rayos solares y estar atento a una posible reacción de hipersensibilidad cruzada con la penicilina. Los barbitúricos inducen una disminución de la actividad de la Griseofulvina y su administración simultánea también requiere una observación o un ajuste en la dosificación de esta sustancia.

**REACCIONES ADVERSAS:** La incidencia de reacciones adversas es muy baja. Entre sus efectos menores, cuya incidencia puede llegar al 15%, se incluyen: cefalea, sequedad bucal, artralgias, neuritis periférica, vértigo y fiebre. Ocasionalmente puede presentarse confusión, síncope, visión borrosa, leucopenia, fotosensibilidad, salpullido, insomnio, alteraciones de la ejecución y proteinuria. Muy raramente produce angioedema. Se han reportado algunos casos de hepatotoxicidad.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** En adultos se recomienda la dosis bucal de 500 mg. diariamente, ya sea en una o en dos tomas, administradas después de ingerir alimentos. En casos de lesiones infecciosas muy extendidas se pueden administrar dosis hasta de 1 gr., dividido en dos o en tres tomas. La absorción mejora considerablemente con las comidas ricas en grasas.

**PRESENTACIONES:** Grisovin - FP (GLAXO)  
tabletas con 125 y 250 mg. frascos con 25 y 100.  
tabletas con 500 mg en frasco de 8 y 24.

**Fulsin Forte (AYERST ICI)**

tabletas con 125, 250 y 500 mg. cajas con 12 y 60.

**Fulvina U-F (SCH ARAMEX)**

tabletas con 125 y 500 mg. en cajas de 15, 30 y 100.

**Bigrivin (BIORESEARCH)**

tabletas con 125 y 500 mg. cajas con 25, y 100 y 24, respectivamente.

**Terina (AFSA)**

tabletas con 125 mg. en cajas con 20, 25 y 100. (14)(15).

**MICONAZOL :****Imidazol.**

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:** El Miconazol es un agente antimicótico de amplio espectro, cuya aplicación tópica produce efectos fungicidas. Su mecanismo de acción radica en la pared celular del hongo, haciendo más permeable la membrana a diversas sustancias intracelulares. (3).

In vitro es efectivo también, además de serlo contra algunas especies de hongos, contra bacterias gram positivas, y en altas concentraciones es tricomocida. Aplicado tópicamente penetra con facilidad es estrato córneo de la piel y permanece ahí por más de cuatro días; no obstante, sólo ves-

tigios de Miconazol suelen encontrarse en sangre y orina. Por vía intravenosa produce buenos resultados en las infecciones producidas por *Cándida albicans*, *Criptococcus* y *Aspergillus*. Por esta vía su efecto es fungistático y no se alcanzan concentraciones fungicidas ni en la orina ni en el líquido cefalorraquídeo.

**INDICACIONES:** Es considerado de primera elección en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas cutáneas, de pie de atleta y de tiña crural.

Su utilidad en las onicomicosis no ha sido probada. Es efectivo en la candidiasis de la piel y de mucosas, e incluso puede resultar más efectivo que la Nistatina en la vulvovaginitis por *Cándida*.

Por su elevada toxicidad sólo se le considera alternativo en las infecciones sistémicas provocadas por hongos susceptibles.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** La administración de este agente deberá suspenderse en aquellos pacientes que provoque reacciones de hipersensibilidad o dermatitis por contacto. Puede emplearse en forma tópica en pacientes embarazadas ya que no se absorbe en forma importante. (14) (15).

**REACCIONES ADVERSAS:** La frecuencia de reacciones adversas que desencadena la aplicación tópica del Miconazol es baja; consisten en irritación, quemaduras, y maceración. La aplicación intravaginal puede provocar ardor, prurito, urti-

caria y molestias pélvicas.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** La aplicación de suficiente cantidad de crema para cubrir el área dañada, una o dos veces al día durante 3 o 4 semanas produce buenos resultados en infecciones cutáneas; usado en la vulvovaginitis se recomienda la aplicación diaria de un óvulo durante siete a catorce días por la noche.

**PRESENTACIONES:**

Daktarin (JANSSEN)

crema tubo con 30 gr. Cada 100 gr. contienen 2 gr. de Nitrato de Miconazol.

Polvo, envase plástico con 20 gr. cada 100 gr. contienen 2 gr. de Miconazol.

Ovulos, cada uno contiene 200 mg. del medicamento.

Neomicol (MEDIX)

crema tubo con 15 gr. cada 100 gr. contienen 2 gr. de Miconazol.

Ovulos, cada uno contiene 200 mg. de Miconazol.

Aloid (CILAG)

crema tubo con 15 gr. cada 100 gr. contienen 2 gr. de Miconazol.

Ovulos de igual presentación.

**KETOCONAZOL :**

Imidazol.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:** El Ketoconazol se presenta en forma de polvo blanco, es una estructura sintética, es altamente soluble en agua y en alcohol. Su espectro antimicótico es muy amplio, incluye: *Cándida*, *Histoplasma*, hongos superficiales (*trichophyton*, *microsporium*), etc. y *Bastomyces*.

No se ha presentado desarrollo de resistencia durante el tratamiento. El Ketoconazol afecta la permeabilidad de la membrana, probablemente interfiriendo con la síntesis de ergosterol, lo que produce una mayor susceptibilidad frente a los sistemas de defensa del organismo humano. Se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal y las concentraciones séricas máximas se alcanzan de una a cuatro horas después de la administración bucal de 200 mg. El fármaco se detecta en la orina hasta 24 hrs. después de su ingestión. La mayor parte del medicamento se biotransforma en el hígado y se elimina en la bilis en forma de metabolitos inactivos; sólo un porcentaje pequeño aparece en la orina sin cambios metabólicos. No penetra bien la barrera hematoencefálica. Cabe hacer notar que la absorción del fármaco se disminuye fuertemente al momento de la administración combinada con antiácidos, anticolinérgicos y bloqueadores H<sub>2</sub> (Cimetidina).

**INDICACIONES:** El Ketoconazol es un antimicótico útil en el tratamiento de algunas infecciones sistémicas por hongos,

incluyendo a productores de la coccidioidomicosis, de la paracoccidioidomicosis y de la histoplasmosis. No se tienen datos comparativos con el efecto de la Anfotericina B, aún cuando se considera que es menos tóxica.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:** Hipersensibilidad al medicamento. No se tiene información de efectos teratogénos o embriotóxicos en el humano, tales efectos se presentan en la rata, por lo que se aconseja no administrarlo en el primer trimestre del embarazo. Cabe mencionar que se señala la posibilidad de que el fármaco se elimine a través de la leche materna.

**REACCIONES ADVERSAS:** El Ketoconazol es mucho más tolerado que la Anfotericina B. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen náusea, vómito, los cuales pueden disminuir cuando se administra el fármaco junto con los alimentos. También se ha reportado dolor abdominal, salpullido, comezón, vértigo, constipación, diarrea, fiebre, fotofobia y dolor de cabeza. Se han reportado algunos casos de hepatitis. En los animales de laboratorio se informa que este medicamento aumenta la fragilidad de los huesos después de un período de 6 meses de tratamiento.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Se recomienda la dosis diaria bucal de 200 a 400 mg. administrados en dos tomas junto con los alimentos. Se considera que son necesarias dosis del orden de 600 a 800 mg. al día para el tratamiento de al-

gunas infecciones.

PRESENTACIONES:

Nizoral (JANSSEN)

tabletas de 200 mg. en caja con 10.

crema, tubo con 2 gr. de Ketoconazol en cada 100 gr.

óvulos, cada uno con 400 mg. del fármaco.

suspensión con 100 ml., incluyendo - 2 gr. de Ketoconazol.

Fungosine (BIGAUX)

tabletas, crema y óvulos.

cada tableta contiene 200 mg. de Ketoconazol. Caja con 10.

cada 100 gr. de la crema contienen - 2 gr. del fármaco antimicótico. Tubo con 100 gr.

existen 400 mg. del Ketoconazol en cada óvulo. Caja con 5 óvulos.

Fungoral (CILAG)

tabletas y crema. Las tabletas contienen 200 mg. y la caja trae 10 ó - 20 tabletas.

La crema en tubo trae 30 gr. y cada 100 gr. tiene 2 de Ketoconazol.

**CLOTRIMAZOL :**

Imidazol.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** En la vaginitis presenta una eficacia terapéutica del 90 al 92% en tricomoniasis y en candidiasis, elimina el flujo irritante, el prurito y el ardor. Se recomienda en el embarazo para limpiar el conducto vaginal y en sólo 6 días alivia la vagina de monilias y tricomonas.

En las micosis superficiales, la eficacia de este fármaco es del 90 al 98%, aún en las más rebeldes, eliminando rápidamente dermatófitos, levaduras, mohos y otros hongos.

**INDICACIONES:** Los comprimidos vaginales son útiles en las vaginitis, vulvovaginitis, vulvitis candidiásica y tricomoniasis e infecciones mixtas.

La crema y solución se utilizan en las micosis interdigitales, tiña de las manos, tiña del cuerpo, tiña inguinal, pitiriasis, micosis de la barba, balanitis candidiásica, entre otras.

**CONTRAINDICACIONES:** Salvo una posible hipersensibilidad al clotrimazol, no existen contraindicaciones.

**PRECAUCIONES:** Debe tomarse precaución al administrarlo en mujeres embarazadas.

**REACCIONES ADVERSAS:** En ocasiones se presentan irritaciones de índole local.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Los comprimidos vagina-

les deben introducirse preferentemente por la noche, y administrarlo profundamente durante 6 noches. En caso necesario puede aplicarse un comprimido por la noche y otro por la mañana. No debe utilizarse durante la menstruación.

La crema y solución se aplican con la yema de los dedos una capa del fármaco en crema, y 2 a 5 gotas de solución dos o tres veces al día con un ligero masaje. El tratamiento debe continuarse por varios días después de la desaparición de los síntomas.

**PRESENTACIONES:**

Canesten (BAYER)

Crema, polvo, spray, crema vaginal al igual que comprimidos vaginales. Cada 100 gr. de crema contienen 1g. de Clotrimazol, en un tubo con 20g. del antimicótico. Cada 100 gr. de polvo, contienen 1 gr. del agente, en envase de presentación spray, - trae 0.250 gr. de Clotrimazol en - un envase con 75 gr. y cánula. La crema vaginal viene al 2%, la - caja contiene un tubo con 20 gr. - del agente y 3 aplicadores.

**ITRACONAZOL :**

Antimicótico de esquemas fijos de tratamiento.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:** Es el antimicótico con espectro más amplio hasta ahora disponible. Es activo contra dermatófitos, mohos y levaduras causantes de las micosis superficiales y contra hongos que producen micosis profundas, como son la aspergilosis, la esporotricosis, la paracoccidiodomicosis y la coccidiodomicosis, entre otras, su gran afinidad por los tejidos y su formación para administración bucal, han permitido establecer esquemas fijos de tratamientos de corta duración para las micosis más comunes en la piel.

**INDICACIONES:** Util para las tiñas de cualquier localización ocasionadas por dermatófitos, para micosis de la piel y sus anexos, ocasionadas por diversos hongos levaduriformes o mohos y micosis profundas.

**CONTRAINDICACIONES:** Embarazo, lactancia e hipersensibilidad a la fórmula.

**REACCIONES ADVERSAS:** Alrededor del 5% de los pacientes tratados hasta la fecha, han reportado náusea, vómito, piro-sis, gastralgia, vértigo o cefalea, pero todos estos efectos han sido de naturaleza leve.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION:** Una cápsula al día con una de las comidas, durante exactamente 15 días, como tratamiento total. Las únicas excepciones son las tiñas palmar y plantar, que requieren dos tratamientos consecutivos por el grosor del estrato córneo.

**PRESENTACIONES:** Caja con 15 cápsulas. Un tratamiento.

**Sporanox (JANSSEN)**

cápsulas. Cada cápsula contiene -  
100 mg. de Itraconazol. cajas con  
6 y con 15 cápsulas.

**FLUCONAZOL :**

El fluconazol es un triazol fluorado.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:** Se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. Más del 90% se elimina por excreción renal y el tiempo medio de eliminación es de 25 horas. Se difunde con facilidad hacia los líquidos corporales incluyendo el esputo y la saliva.

**REACCIONES ADVERSAS:** Es bien tolerado; el efecto colateral más común ha sido gastrointestinal. Se han encontrado - erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, alteraciones transitorias de la función hepática y trombocitopenia en pacientes con SIDA.

**INDICACIONES:** Candidiasis bucal y esofágica en pacientes con SIDA, meningitis criptocócica, prevención de recidiva de meningitis criptocócica de pacientes con SIDA después del tratamiento con Anfotericina B.(4).

## CONCLUSIONES .

El éxito de los tratamientos antimicóticos va íntimamente ligado con la elaboración de un diagnóstico correcto y la instauración precoz del tratamiento. Para la elaboración -- del diagnóstico correcto es indispensable recurrir a los métodos de inspección ya conocidos por el profesionalista dental.

Ha podido observarse que la candidiasis, al ser la alteración micótica que con mayor frecuencia se presenta en la cavidad bucal, se sabe que el microorganismo que la ocasiona es la *Cándida Albicans*, mismo que se encuentra formando parte de la flora bucal normal, pero que al haber un aumento cuantitativo de la misma, la flora pierde su equilibrio y se torna patógena.

Se ha confirmado lo ya descrito en la literatura sobre la farmacoterapia más utilizada en las alteraciones micóticas que se presentan en la cavidad bucal, así como los factores que predisponen a este tipo de enfermedades.

## GLOSARIO .

ANEMIA NORMOCROMICA: Anemia por reducción del número de glóbulos rojos en la sangre.

ANGIOEDEMA: Acumulación excesiva de líquido en vasos sanguíneos.

ANOREXIA: Falta de apetito.

ANTROPOFILICOS: Afines al hombre.

BALANITIS: Inflamación del glande (extremidad distal del pene).

CAQUEXIA: Estado de trastorno constitucional profundo y progresivo.

CEFALEA: Dolor de cabeza.

COBAYO: Mamífero roedor, conejillo de Indias, empleado en patología experimental.

CRURAL: Relativo a la pierna o muslo; femoral.

DERMATITIS: Inflamación de la piel.

ENZIMA: Fermento soluble capaz de producir transformaciones químicas de los cuerpos.

ERITEMA: Enrojecimiento difuso o manchas en la piel, producido por la congestión de los capilares.

FLATULENCIA: Distensión del estómago o intestinos por gases.

FOSFOLIPIDOS: Componentes de la membrana celular.

FOTOFOBIA: Intolerancia anormal a la luz.

FUNGICO: Relacionado a los hongos.

FUNGISTATICO: Capaz de inhibir la reproducción de los hongos.

GLOSODINIA: Sensación de ardor o quemadura en la lengua.

HEMODIALISIS: Eliminación de toxinas a través de la sangre.

HEPATOPATIAS: Afecciones del hígado.

HIFA: Nombre de los filamentos que constituyen un hongo.

HIPERCALEMIA: Abundancia de potasio en el plasma sanguíneo.

LETARGO: Sueño morbosos, profundo y continuado con anestesia y exaltación de reflejos.

LEUCOPENIA: Reducción del número de glóbulos blancos en la sangre.

MUCOCUTANEA: Constituida por mucosa y piel.

NEFROCALCINOSIS: Insuficiencia renal por precipitación del fosfato en los túbulos renales.

NEFROPATIAS: Afecciones del riñón.

NEUROPATIAS: Afecciones del sistema nervioso.

OTOTOXICA: Que produce daños sobre el órgano auditivo y el equilibrio.

pH: Símbolo que indica las concentraciones de ácidos libres en una solución; según su escala, del 0 al 6 corresponde a una solución ácida, el 7 es neutro y de 8 a 14 corresponde a una solución alcalina.

PIROSIS: Sensación de ardor que sube del estómago a la faringe con eructos agrios.

PITIRIASIS: Dermatitis que consiste en la descamación furfurácea de la piel.

PLEURA: Capa que tapiza los pulmones y la superficie interna del tórax.

**PROTEINURIA:** Emisión de proteínas en la orina.

**PROTOZOOS:** Organismo unicelular del reino animal.

**PRURITO:** Comezón.

**QUERATINA:** Sustancia orgánica que forma la base de la epidermis, uñas, pelo y tejidos córneos.

**RETICULO ENDOPLASMÁTICO:** Red de una célula.

**SAPROFITOS:** Microorganismos que viven sobre materias muertas o en descomposición.

**SINCOPE:** Desmayo.

**SJOGREN, Síndrome de:** Sequedad de las mucosas, de la piel y trastornos de calcificación ósea.

**SISTÉMICO:** Por administración general.

**TAQUIFILAXIA:** Inmunización rápida contra el efecto de dosis tóxicas.

**TOPICO:** Local, que se aplica en una región limitada.

**TRICOMONAS:** Protozoos parásitos, se hallan en deposiciones - diarreicas y en la vagina con secreción ácida.

**TROMBOFLEBITIS:** Inflamación de un vaso sanguíneo con producción de coágulo.

**V.I.H.:** Virus de Inmunodeficiencia Humana. Causante del SIDA.

**VIA ENTERAL:** Por vía bucal.

**VIA INTRATECAL:** Intrarraquídea.

**XEROSTOMIA:** Boca seca por defecto de secreción salival.

## BIBLIOGRAFIA .

- 1.- ALLEN, Carl M., Diagnosing and oral managing oral candidiasis.
- 2.- BONIFAZ, Alexandro, Micología Médica Básica, primera -- edición, 1991.
- 3.- BORGES, M., The evolution of azole. Compounds in antifungal chemotherapy. Volúmen 1, July 89. p.p. 238,239.
- 4.- DRILL, Farmacología médica, segunda edición, 1978, Editorial Prensa Médica Mexicana.
- 5.- EPSTEIN, Joel B., Antifungal Therapy in oropharyngeal Mycotic Infections, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. 1990; 69:32-41.
- 6.- GOODMAN, y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, octava edición, Editorial Médica Panamericana.
- 7.- GRISPAN, Enfermedades de la Boca. Semiología, Patología y Terapéutica de la Mucosa Bucal, Tomo 2, 1973, Editorial Mundi.
- 8.- IACOPINO, Anthony M., Oral Candidal Infection and denture Stomatitis. A comprehensive review.
- 9.- LAMEY, P. J. Lewis, Treatment of Candidal Leucoplakia with Fluconazole.
- 10.- NOLTE, William A., Microbiología odontológica, cuarta edición, 1985, Editorial Interamericana.
- 11.- LARIOS, Aznar Pedro, Substancia Activa, primera edición.
- 12.- REICHL, Robert B., Oral Candidiasis; A disease of growing concern. General Dentistry. March/April 1990,p.p.114-116.

- 13.- REGEZI, Joseph A., Patologia Bucal, primera edición, 1991, Editorial Interamericana.
- 14.- RODRIGUEZ, Carranza Rodolfo, Vademécum Académico de -- Medicamentos, primera edición, 1984, Universidad Nacional - Autónoma de México.
- 15.- ROSENSTEIN, Emilio, Diccionario de Especialidades -- Farmacéuticas, 38a. edición, 1992.
- 16.- TAUBMAN, Slots, Contemporary Oral Microbiology and Immunology, 1992, p.p.373-376, 476-497, Editorial Mosby Year Book.
- 17.- VANDEN, Bossche H., Mode of Action of Antifungal Drugs, International Journal of Experimental and Clinic Pathology.