



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**



14  
24.

**MANUAL DE ANTIMICOTICOS:  
BASES FARMACOLOGICAS Y USOS  
TERAPEUTICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA. BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
PATRICIA JEANE DOMINGUEZ QUIÑONES**

**DIRECTORES DE TESIS:  
ESP. O.F.B. CAROLINA SEGUNDO ZARAGOZA  
y M. en C. ENRIQUE SALAS TELLEZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. U.  
Facultad de Estudios  
Superiores Cuautitlan



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - U.

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Manual de Antimicóticos:  
Bases Farmacológicas y Usos Terapéuticos"

que presenta la pasante: Patricia Jeane Domínguez Quiñones  
con número de cuenta: 0417335-1 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlan local, Edo. de Mex., a 12 de Noviembre de 1996

PRESIDENTE M. en C. Tonatiuh Cruz Sánchez  
VOCAL Q.F.B. Ma. Eugenia Posada Galarza  
SECRETARIO Q.F.B. Carolina Segundo Zaragoza  
PRIMER SUPLENTE: Dra. Susana Mendoza Elvira  
SEGUNDO SUPLENTE: Q.F.B. Marcela Hernández Vargas

*[Firma]*  
*[Firma]*  
*[Firma]*  
*[Firma]*

**AGRADECIMIENTOS**

**Y**

**DEDICATORIAS**

**A MIS DIRECTORES DE TESIS:**

**Q.F.B. CAROLINA SEGUNDO ZARAGOZA**  
**y**  
**M. en C. ENRIQUE SALAS TELLEZ**

Con admiración y respeto doy  
gracias por toda su ayuda y  
profesionalismo, también por la  
confianza y paciencia que me  
demostrarán.

Muy especialmente por su  
amistad.

**P A T Y**

**MANUAL DE ANTIMICOTICOS:  
BASES FARMACOLOGICAS Y USOS TERAPEUTICOS**

**INDICE**

LISTA DE FIGURAS.....	VI
LISTA DE CUADROS.....	VIII
INTRODUCCION.....	IX
OBJETIVO.....	XI
<b>1 Generalidades de Micología</b>	
1.1 Clasificación de las micosis.....	1
1.2 Estructura de los hongos.....	3
1.3 Clasificación de los hongos patógenos.....	19
1.4 Principales Enfermedades producidas por Hongos patógenos.....	20
<b>2 Clasificación de los Antimicóticos</b>	
2.1 Azoles.....	31
2.2 Polienos.....	38
2.3 Flucitosina.....	42
2.4 Griseofulvina.....	44
2.5 Nuevos Antimicóticos.....	44
2.6 Productos Químicos clasificados como antimicóticos.....	52

<b>3</b>	<b>Azoles</b>	
3.1	ANTIMICOTICOS DERIVADOS DEL IMIDAZOL	
	-Bifonazol.....	56
	-Butoconazol.....	58
	-Clotrimazol.....	59
	-Econazol.....	63
	-Isoconazol.....	66
	-Ketoconazol.....	67
	-Miconazol.....	74
	-Oxiconazol.....	80
3.2	ANTIMICOTICOS DERIVADOS DEL TRIAZOL	
	-Fluconazol.....	82
	-Itraconazol.....	95
<b>4</b>	<b>Poliénos</b>	
	-Amfotericina B.....	100
	-Candidicina.....	118
	-Natamicina.....	121
	-Nistalina.....	122
	-Primamicina.....	127
<b>5</b>	<b>Flucitosina.....</b>	<b>128</b>

<b>6</b>	<b>Griseofulvina.....</b>	<b>131</b>
<b>7</b>	<b>Nuevos Antimicóticos</b>	
	<b>7.1 DERIVADOS DEL IMIDAZOL</b>	
	-Bay L-9139.....	138
	-Eberconazol.....	139
	-Fenticonazol.....	140
	-Flutrimazol.....	141
	-Neticonazol.....	142
	-Sertaconazol.....	144
	-Sulconazol.....	145
	-TJN-318 (NND-318).....	146
	-Tioconazol.....	149
	<b>7.2 DERIVADOS DEL TRIAZOL</b>	
	-SCH-39304.....	150
	<b>7.3 DERIVADOS DE LAS ALILAMINAS</b>	
	-Naftifin.....	152
	-Terbinafin.....	154
	<b>7.4 DERIVADOS DE LA FENILMOROLFINA</b>	
	-Amorolfina.....	157
	<b>7.5 DERIVADOS DE LA PIRIDINA</b>	
	-Ciclopirox olamina.....	162

	-Rilopirox.....	163
7.6	<b>INHIBIDORES DE LA PARED CELULAR</b>	
	-Nikomincinas.....	164
	-Cilofungin.....	168
7.7	<b>DERIVADOS DE LA BENCILAMINA</b>	
	-Butenafin, cloruro de.....	172
<b>8</b>	<b>Productos Químicos clasificados como antimicóticos</b>	
	-Acido benzoico.....	175
	-Acido undecilenoico.....	176
	-Acrisorcina.....	177
	-Azul de metileno.....	180
	-Compuestos de mercurio.....	181
	-Haloprogin.....	182
	-Isetionato de hidroxietilbamidina.....	183
	-Permanganato de Potasio.....	185
	-Propionato de sodio.....	186
	-Tolciclato.....	187
	-Tolnaftato.....	188
	-Triacetina.....	190
	-Undecilenato de calcio.....	191
	-Undecilenato de zinc.....	192

	-Ungüento de ácido benzoico y salicílico.....	193
	-Yoduro potásico.....	194
<b>9</b>	<b>Pruebas de susceptibilidad antimicótica</b>	
	9.1 Prueba de susceptibilidad antimicótica para levaduras.....	197
	9.2 Prueba de susceptibilidad antimicótica para hongos filamentosos.....	208
<b>10</b>	<b>Tratamiento de las infecciones micóticas.....</b>	<b>212</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>216</b>
<b>12</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>218</b>

## LISTA DE FIGURAS

No. de FIGURA	TITULO	PAGINA
1.2.a	PARED CELULAR	4
1.2.b	HONGOS FILAMENTOSOS	5
1.2.c	PSEUDOHIFAS O HIFAS NO VERDADERAS	6
1.2.d	MICELIO	7
1.2.e	LEVADURAS	8
1.2.f	HONGOS DIMORFICOS	9
1.2.g	TALOSPORAS	10
1.2.h	BLASTOSPORAS	11
1.2.y	CLAMIDOSPORAS	11
1.2.j	MICROCONIDIAS	12
1.2.k	MACROCONIDIAS	13
1.2.l	ESPORANGIOESPORAS	13
1.2.m	BASIDIOESPORAS	14
1.2.n	ASCOSPORAS	15
1.2.o	ZIGOSPORAS	16
1.2.p	ESTRUCTURAS ESTROMATICAS PERFECTAS	17
1.2.q	ESTRUCTURAS ESTROMATICAS IMPERFECTAS	18
1.2.r	OOSPORAS	18

2.1.a	BIOSINTESIS DE ERGOSTEROL	33
2.1.b	MODELO DE P450 Y OXI-P450	35
2.1.c	SINTESIS DE ERGOSTEROL	37
2.2.a	MODO DE ACCION DE AMFOTERICINA B	40
2.3.a	5-FLUOROCITOSINA	43

## LISTA DE CUADROS

TABLAS	PAGINA
1.3.1 CARACTERISTICAS DE LAS FAMILIAS DE LOS HONGOS PATOGENOS	19
1.4.1 REACCIONES COLOREADAS DE WOOD	21
2.1.1 LISTA DE ANTIMICOTICOS DERIVADOS DE IMIDAZOLES Y TRIAZOLES	32
2.2.1 LISTA DE ANTIMICOTICOS POLIENOS Y SUS DERIVADOS	39
3.2.1 DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL	92
7.1.1 NETICONAZOL (SS717) ACTIVIDAD ANTIMICOTICA <u>IN VITRO</u>	143
7.1.2 TJN-318 (NND-318) ACTIVIDAD ANTIMICOTICA <u>IN VITRO</u>	147
7.2.1 SCH-39304 ACTIVIDAD ANTIMICOTICA <u>IN VITRO</u>	150
7.6.1 NIKOMICINAS ACTIVIDAD ANTIMICOTICA <u>IN VITRO</u>	166
7.7.1 BUTENAFIN ACTIVIDAD ANTIMICOTICA <u>IN VITRO</u>	173
9.1.1 LISTA DE LOS MIC (MINIMA CONCENTRACION INHIBITORIA) Y MLC (MINIMA CONCENTRACION LETAL ) ESPERADOS PARA LEVADURAS AISLADAS	201
9.1.2 PREPARACION DE LOS TUBOS DE DILUCION PARA MIC DE AMB (AMFOTERICINA B).	203
9.1.3 PREPARACION DE LOS TUBOS DE DILUCION PARA MIC DE FLU (FLUCITOSINA)	204
9.1.4 PREPARACION DE LOS TUBOS DE DILUCION PARA MIC DE MON (MICONAZOL)	205
9.2.1 RANGO T PARA HONGOS FILAMENTOSOS	210

## INTRODUCCION

Los hongos se definen dentro de un reino único, son organismos eucariotes que poseen una membrana nuclear bien definida, mitocondrias, y sistema endomembranoso (retículo endoplásmico, y aparato de Golgi), la pared celular contiene entre un 80 y 90 % de polisacáridos y el resto son proteínas y lípidos; esta constituida básicamente por quitina, celulosa, glucanas y mananas (compuestos que le dan rigidez y le dan propiedades antigénicas) (139). La propiedad que diferencia a los hongos de otros microorganismos es la membrana basal, ésta contiene una gran cantidad de esteroides, de aquí el mecanismo de acción de algunos fungistáticos como los polienos e imidazoles que bloquean la formación de éstos y por lo tanto dejan una membrana defectuosa (11). de este modo se controlan algunas de las infecciones mas comunes producidas por diversos tipos de hongos o levaduras patógenas al humano.

El tratamiento de una micosis dependerá del lugar donde exista la lesión y del hongo involucrado. Antes de iniciar un tratamiento es importante la identificación del hongo patógeno para un diagnóstico preciso, ya que las infecciones micóticas pueden ser mimetizadas por otros procesos infecciosos. Por otro lado, las micosis se han visto incrementadas en los últimos años en pacientes inmunocomprometidos, de ahí que actualmente se ha tomado mayor importancia en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos con propiedades antimicóticas.

Es difícil emitir una serie de reglas que lleven a la elección de un antimicótico ideal frente a cada paciente infectado. Sin embargo, se pueden señalar las características que se buscarían en una droga antimicótica perfecta, así cuando se tenga el problema de elegir entre varios medicamentos, se podrá escoger aquel que más se aproxime al "antimicótico ideal". Entre las características que debe cumplir, se encuentran: 1) debe ser fungistático efectivo y preferiblemente fungicida; 2)

penetrar en el estrato corneo de la piel para ponerse en contacto con el hongo, 3) No ser tóxico, 4) No provocar reacciones adversas sistémicas. Actuar de preferencia sobre estructuras que el hongo tiene y, en cambio, el enfermo no, 5) poseer un espectro lo más estrecho posible mientras aun incluya al hongo patógeno, 6) poderse administrar por cualquier vía, 7) ser estable y por lo tanto conservarse por largos periodos, sin precauciones especiales y 8) ser económicamente accesible.

Por lo que en el tratamiento de las enfermedades producidas por hongos patógenos, la selección del antimicótico adecuado así como el conocimiento de las características farmacológicas del mismo (modo de acción, farmacocinética, metabolismo, reacciones adversas, indicaciones usos y dosis.) deben ser consideradas para un tratamiento correcto.

Un aspecto que debe estar presente en la elección del antimicótico, se encuentra condicionado a parámetros que hay que evaluar en relación al paciente, como son: modificaciones orgánicas propias de la edad, variaciones del peso, el deterioro del parénquima hepático o renal, embarazo y cambios en el sistema inmunológico, los cuales determinan la eficacia del tratamiento y la erradicación de la micosis. En ocasiones los tratamientos se prolongan más de lo necesario debido al desarrollo de resistencia en pacientes con infección fungica, es recomendable en tales casos realizar pruebas de susceptibilidad antimicótica para pacientes en los que la infección amenace con hacerse crónica, y de esta manera evitar riesgos innecesarios y la rápida erradicación de la enfermedad <sup>(17)</sup>.

## **OBJETIVO:**

**Proporcionar información detallada de los antimicóticos y sus características más importantes como son: modo de acción, farmacología y metabolismo, indicaciones y uso clínico, reacciones adversas, dosis y administración etc., que sirva como auxiliar en el tratamiento clínico de las micosis o bien como consulta especializada para todo aquel interesado en este tema.**

## 1 GENERALIDADES DE MICOLOGIA

### 1.1 Clasificación de las Micosis

Actualmente la clasificación más aceptada de las micosis, es la realizada por el Dr. Gonzalez Ochoa (Manual de Micología Médica. IPN. 1975), la cual se basa principalmente por el lugar en que penetran los hongos:

#### A. Micosis Exclusivamente Tegumentarias.

Estas micosis son producidas por hongos que se desarrollan sólo en estructuras superficiales de la piel y áreas queratinizadas, por ejemplo: petos, piel, uñas. Ej. tiñas, pitiriasis, piedra negra, piedra blanca, candidiasis.

#### B. Micosis Inicialmente tegumentarias.

Estas micosis son ocasionadas por hongos que penetran por el tegumento y luego se van a localizar en zonas subcutáneas. Ej. esporotricosis, fomicosis, cromomicosis, candidiasis micetomas (actinomicótico, y eumicótico).

#### C. Micosis Secundariamente Tegumentarias.

En estas micosis los hongos penetran por otra vía que no sea la piel. Producen lesiones internas importantes y finalmente van a ocasionar lesiones en la piel o mucosas externas. Ej. coccidioidomicosis, cryptococosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, candidiasis.

#### **D. Micosis raras.**

La vía de entrada es por cualquier zona que no sea la piel. Ej. lobomicosis, adiosporomicosis, phinofomicosis, penicilosis, etc.

#### **E. Micosis oportunistas.**

Los hongos causantes de Micosis Secundariamente Tegumentarias, son generalmente siempre patógenos y capaces de producir en potencia una enfermedad grave o que ponga en peligro la vida del paciente. Los agentes micóticos como *Aspergillus fumigatus*, miembros de los géneros *Zygomycetes*. y *Candida*, antiguamente considerados en el laboratorio como contaminantes de escasa importancia clínica, son ahora contaminantes conocidos como causantes de enfermedad diseminada y aún fatal en el huésped sometido a inmunosupresión. Otros hongos ambientales como *Scopulariopsis*, *Fusarium* y *Cladosporium*, anteriormente no reconocidos como causales de enfermedad, son considerados ahora los agentes etiológicos de casos ocasionales de endocarditis, queratitis micótica y otras infecciones localizadas, o lo responsables de enfermedades broncopulmonares alérgicas. Algunas de estas especies producen también aflatoxinas, que pueden provocar trastornos gastrointestinales o manifestaciones neurológicas al ser ingeridas por hombres y animales.

## 1.2 Estructura de los Hongos

El mecanismo de acción de los antimicóticos está basado principalmente en atacar algunas estructuras claves del hongo, provocando trastornos metabólicos o escape de sustancias que conllevan a la muerte de la célula, y a la erradicación de la enfermedad; de esta manera conociendo la importancia y funcionalidad de dichas estructuras se podrá comprender mejor la quimioterapia antimicótica (14).

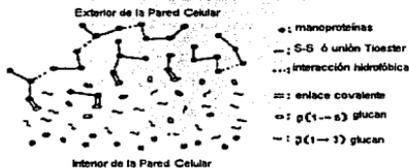
### MICROESTRUCTURAS:

#### Pared Celular y Membrana celular:

Uno de los principales blancos de la acción fungicida o fungistática es la pared celular, la cual es esencial para la supervivencia de el hongo y no está presente en células de mamíferos. Esta confiere rigidez y fuerza a la célula. Y sirve como una barrera permeable para las grandes moléculas porque limita la porosidad. La pared celular es una multicapa compuesta de largas estructuras de carbohidratos (glucanas, quitina y manoproteínas). Las manoproteínas forman una capa en la superficie de la célula la cual penetra a cierta profundidad, consisten en polímeros de manosa que forman enlaces con las proteínas de los grupos N-acetilglucosamina. Las glucanas son sintetizadas en la superficie citoplásmica de la membrana, estas sobresalen y son depositadas fuera de la superficie de la célula como microfibrillas las cuales se agregan en estructuras cristalinas, y sirven como barrera protectora. La quitina es el tercer polisacárido de mayor predominancia en la pared celular consiste en cadenas de  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxi-D-glucosa, y también N-acetil-D-

glucosamina (GlcNAc). Similar a las glucanas, la quitina es sintetizada en la superficie citoplasmica de la membrana y esta es depositada fuera de la superficie <sup>(133)</sup>.

Fig. 1.2.a Pared Celular



Ref. 135

El segundo componente de mayor estructura es la membrana celular, ésta representa una barrera entre el citoplasma y el medio ambiente y regula el transporte de moléculas dentro y fuera de la célula. Una característica importante de la membrana celular es que sirve como matriz para el enlace membrana-enzimas como la glucan y quitina sintetetas. Estructuralmente la membrana celular es una bicapa de lípidos compuesta por fosfatidil colina, fosfatidil etanolamina y ergosterol, como lípidos de mayor constitución; y aproximadamente en un 7-15% lípidos neutros (triglicéridos, esteres esterol, ácidos grasos libres y esterolés libres) y los componentes lípidicos polares (fosfatidil colina, fosfatidil etanolamina, fosfatidil senna, fosfatidil inositol, cardioplipina y ceramida monohexosida), como constituyentes menores <sup>(135)</sup>.

## MACROESTRUCTURAS:

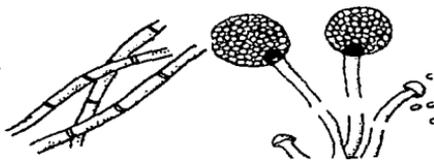
Los hongos coexisten en tres tipos morfológicos con características propias para hongos patógenos y saprófitos:

- 1) filamentosos (miceliados o mohos) ,
- 2) levaduras,
- 3) dimórficos

1) Filamentosos: Son células pluricelulares. Los hongos filamentosos crecen a temperaturas de 25 a 30°C (temperatura ambiente) de 2 a 21 días, en medios SDA (agar dextrosa sabouraud), MIC (micobiótico), y algunos en agar sangre. La unidad fundamental de los hongos filamentosos es la hifa verdadera. La hifa verdadera esta formada por una pared delgada, transparente, tubular, llena interiormente de protoplasma de grosor variable, se forman a partir de la germinación de una conidia o spora. El protoplasma dentro de las hifas esta interrumpido a intervalos regulares por paredes transversales denominados septos. Los hongos filamentosos pueden ser septados o no septados<sup>(2)</sup>.

Fig. 1.2.b Hongos Filamentosos

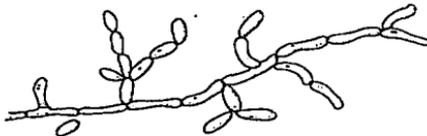
Ejemplos: *Aspergillus* (hongo septado)      *Rhizopus* (hongo no septado)



Ref. 27

Las pseudohifas o hifas no verdaderas, son propias de los hongos levaduriformes y se forman a partir de gemaciones (blastosporas); éstas no se desprenden de la célula madre y posteriormente sufren elongaciones, hasta dar origen a una estructura similar a la hifa verdadera, regularmente se forman cuando el medio nutricional es pobre o tenso, por ejemplo al parasitar <sup>(113)</sup>.

Fig. 1.2.c Pseudohifas o hifas no verdaderas, Ej. *Candida*



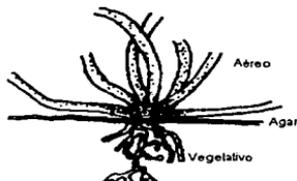
Ref. 27

A medida que las hifas continúan creciendo y ramificándose, se produce un crecimiento enmarañado denominado micelio.

Por su función el micelio se divide en dos:

- a) Micelio reproductivo o aéreo, es el que se encarga de soportar las estructuras y formas de reproducción y se forma por arriba de la superficie del sustrato empleado en el crecimiento del hongo.
- b) Micelio vegetativo o de nutrición, se encarga de la absorción y transformación de los nutrientes, penetrando al interior del sustrato <sup>(11, 57)</sup>.

Fig. 1.2.d Micelio



Ref. 27

Por su tamaño el micelio se clasifica en:

- a) Micelio microsifonado, el diámetro de la hifa es menor a  $1\ \mu\text{m}$ , por ejemplo *Aspergillus*.
- b) Micelio macrosifonado, es aquél que tiene un diámetro mayor a  $1\ \mu\text{m}$ , lo presentan la mayor parte de hongos filamentosos, ejemplo *Rhizopus* <sup>(113)</sup>.

Por su color, el micelio es:

- a) Micelio hialino, es aquél que carece de pigmento, ejemplo *Aspergillus*.
- b) Micelio pigmentado, es aquél que posee pigmento, sobre todo del tipo melánico y esto lo presentan los hongos dematiáceos o fuliginosos (café, negro). Otros hongos pueden presentar pigmentos carotenoides (amarillo, rojo), ejemplo, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* <sup>(11)</sup>.

## 2) LEVADURAS:

Son células unicelulares, se desarrollan bien de 28 a 37°C, de 24 a 48 horas., crecen en SDA, BHI (infusión cerebro, corazón) y en AS (agar sangre); responden bien a la tinción Gram +.

Fig. 1.2.e Levaduras, Ejemplos: *Cryptococcus*, *Rodotorula*, *Malassezia* etc.



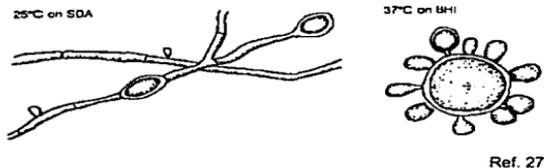
Ref. 27

## 3) DIMORFICOS:

El dimorfismo es la capacidad de algunas especies de hongos de desarrollarse en dos formas, según las condiciones ambientales: como filamento cuando se incuban a una temperatura de 25 a 30° C y como levadura, cuando se incuban de 35 a 37° C. No se ha establecido claramente si existe o no una relación causal entre dimorfismo y patogenicidad, sin embargo, los siguientes hongos dimórficos son todos de evidente patogenicidad para el hombre: *Candida spp.*, *Paracoccidioides dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii* <sup>(104)</sup>.

Debido a que actualmente se recomienda que los cultivos fúngicos primarios sean incubados sólo de 25 a 30° C, la forma que primero se aísla en el laboratorio es la de filamento. En los hongos dimórficos, es la forma de levadura la que provoca enfermedad en el hombre. Sólo en raras ocasiones se encuentra la forma de filamento en los tejidos humanos. Es posible un diagnóstico presuntivo inmediato de la enfermedad causada por hongo patógeno dimórfico observando levaduras en el examen directo del material infectado. La forma de filamento, en cambio, es la que infecta al hombre y la enfermedad suele contraerse por inhalación de esporas aerotransportadas ya que ésta es la forma en que se encuentra en su hábitat natural (suelo, algunos excrementos de animales, árboles y plantas) (61).

Fig.1.2.f Hongos Dimórficos, Ej. *Histoplasma capsulatum*



## REPRODUCCIÓN DE LOS HONGOS:

La reproducción de los hongos es un parámetro que se toma en cuenta para su identificación y clasificación. Se basa en diversas características pero la más importante es el tipo de espora reproductiva que se forma, tanto asexual como sexual.

La reproducción asexual requiere de una sola célula o gameto y se da de varias maneras: fisión, gemación, y/o fragmentación. Y la reproducción sexual requiere dos gametos en donde solo dos formas de reproducción son características: mitosis y meiosis <sup>(105)</sup>.

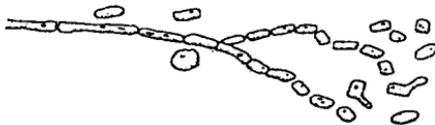
### Esporas de reproducción asexual:

#### 1.- TALOSPORAS:

- **Artrosporas:** esporas características de los hongos filamentosos septados, se forman por fragmentaciones de la hifa.

Ej. Dermatófitos, *Coccidioides*, *Scopulariopsis*

Fig.1.2.g. Talosporas



*Coccidioides*

Ref. 27

- **Blastosporas:** esporas de reproducción asexual propias de los hongos levaduriformes, se forman a partir de gemaciones de la célula progenitora desprendiéndose de la misma <sup>(104)</sup>.

Fig. 1.2.h Blastosporas, Ej. *Cryptococcus*, *Candida spp*, *Malassezia*, etc.



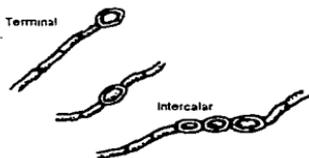
*Candida albicans*

Ref. 27

- **Clamidosporas:** esporas de reproducción asexual, presentes en hongos septados, se forman por ensanchamiento de la hifa y pueden ser terminales, intercalares o centrales. Presentan una doble pared donde la pared externa suele ser gruesa y refringente estas estructuras generalmente se forman en condiciones adversas de crecimiento, por lo que también se llaman estructuras de resistencia <sup>(105)</sup>.

Ej. *Trichophyton*, *Microsporium*, *Candida albicans*

Fig. 1.2.i Clamidosporas



*Candida albicans*

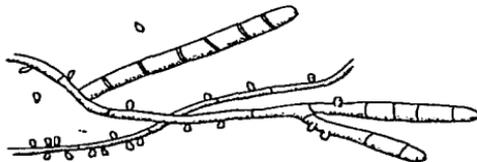
Ref. 27

2.- CONIDIAS:

- microconidias: son esporas características de los dermatofitos, en particular del genero *Trichophyton* y se forman por pequeñas prolongaciones de la hifa y su diámetro siempre es menor a 1  $\mu$ m.

Ej. *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*

Fig. 1.2.j Microconidias



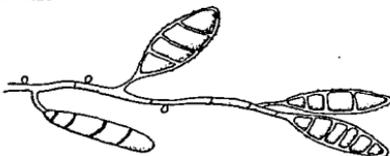
*Trichophyton mentagrophytes*

Ref. 27

- **macroconidias**: son esporas de reproducción asexual, propias del genero *Microsporium*, se forman por prolongaciones y/o alargamientos de la hifa, son generalmente ovales, algunas presentan doble pared, y en su interior forman septos, miden de 4 a 40  $\mu\text{m}$ .

Ej. *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*

Fig. 1.2.k Macroconidias



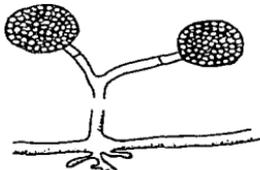
*Microsporium canis*

Ref. 27

- 3.- **Esporangiosporas**: Son esporas que se encuentran contenidas dentro de una estructura especializada, generalmente se encuentran en hongos filamentosos en una estructura llamada esporangio o esporangiosforo.

Lo presentan los zigomicetos ej. *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*

Fig. 1.2.l Esporangioesporas



*Rhizopus*

Ref. 27

Esporas de reproducción sexual:

Reciben el nombre dependiendo de la familia en que se encuentren:

Basidiomyceto.....Basidiosporas

Ascomyceto.....Ascosporas

Zigomyceto.....Zigosporas

Mastigomyceto.....Oosporas

Basidiospora: Esporas de reproducción sexual que se van a formar por la unión de dos gametos diferentes originándose por meiosis una estructura denominada basidia, la cual contiene a su vez alrededor de 4 a 8 basidiosporas (7).

Fig. 1.2.m Basidiosporas



Ej. *Cryptococcus*

Ref. 27

**Ascosporas:** Son estructuras que se forman por meiosis, se encuentran en una estructura denominada asca y en su interior se encuentran las esporas. Las ascosporas varían de 4 a 16  $\mu\text{m}$  (113).

Fig. 1.2.n Ascosporas



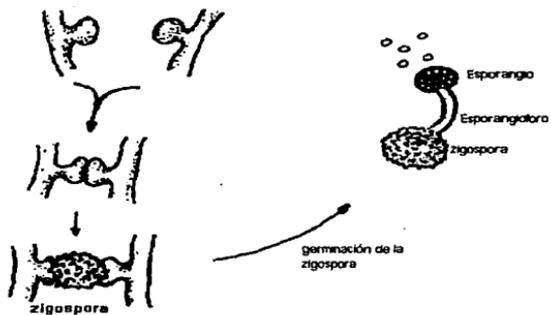
Ej. *Histoplasma*

Ref. 27

**Zigosporas:** Esporas de reproducción sexual que se forman por meiosis se originan cuando se juntan las puntas de hifas cercanas.

Ej. *Rhizopus*

Fig. 1.2.o Zigosporas



Ref. 27

Otras estructuras presentes en los hongos son:

Estructuras estromáticas: Son estructuras presentes en la mayoría de los grupos de hongos, se utilizan como sitio de almacenamiento o reserva de estructuras de reproducción, nutrientes y toxinas (113).

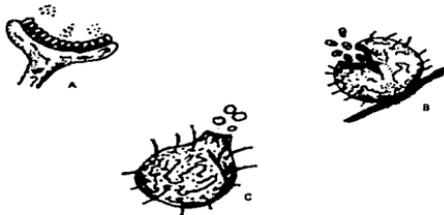
Clasificación de las estructuras estromáticas:

1) Estructura estromática fértil: almacena estructuras de reproducción.

a) Estructuras estromáticas perfectas: guardan estructuras de reproducción sexual: apotecio, cleistotecio, peritecio; el orden depende de la maduración de la estructura estromática.

Ej. A) apotecio, B) cleistotecio, C) peritecio.

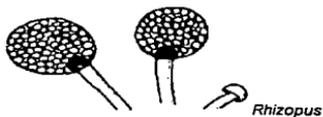
Fig. 1.2.p. Estructuras estromáticas perfectas



Ref. 113

b) **Estructuras Estromáticas Imperfectas:** Guardan estructuras de reproducción asexual: esporoquocio, acervulus, picnidio, esporangiosporas, etc. Ej. *Aspergillus flavus* (esporangiosporas) <sup>(113)</sup>.

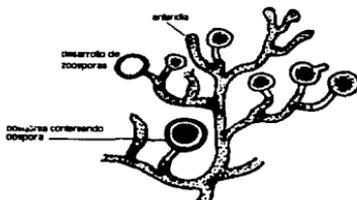
Fig. 1.2.q Estructuras estromáticas imperfectas



Ref. 27

2) **Oosporas:** Esporas de reproducción sexual (mastigomicetos).

Fig. 1.2.r Oosporas



Ref. 113

### 1.3 Clasificación de los Hongos Patógenos

Reino: FUNGI

División: AMASTIGOMICOTES. El soma varía desde una sola célula microscópica hasta un micelio muy profuso. Hay núcleos verdaderos con membranas nucleares y nucleólos. Las paredes celulares contienen quitina o celulosa o una mezcla de ambos, y otros polisacáridos complejos. La reproducción es asexual y sexual. Las unidades de propagación son las esporas <sup>(2)</sup>.

Tabla 1.3.1

#### CARACTERISTICAS DE LAS FAMILIAS DE LOS HONGOS PATOGENOS

SUBDIVISION	CARACTERISTICAS BASICAS
<b>I. Mastigomicotinas</b> Clase: Mastigomicetes	Hongos con micelio no septados. La reproducción asexual por medio de esporangios. Esporas sexuales como zoosporas.
<b>II. Zygomicotinas</b> Clase: Zigomicetes	Hongos con micelio no septado esparcido. Reproducción asexual por medio de esporangios. Esporas sexuales como zoosporas.
<b>III. Ascomicotinas</b> Clase: Ascomicetes	Unicelulares o filamentosos, con micelio septado. Reproducción por medio de una variedad de conidióforos. Reproducción sexual por medio de ascosporas dentro del asca.
<b>IV. Basidiomicotinas</b> Clase: Basidiomicetes	Unicelulares o filamentosos, con micelio septado, con conexiones de clamp. Reproducción asexual por conidias. Reproducción sexual por medio de basidiosporas típicas.
<b>V. Deuteromicotinas</b> Clase: Deuteromicetes	Unicelulares o filamentosos con micelio septado. Reproducción asexual usada como base para su clasificación e identificación, productores de conidia. Reproducción sexual usualmente ausente, pero cuando es encontrada, es típica de Ascomycetes o Basidiomycetes.

Ref.

#### 1.4 Principales enfermedades producidas por hongos patógenos

##### MICOSIS EXCLUSIVAMENTE TEGUMENTARIAS O CUTANEAS

###### Dermatomicosis o Tiñas

Las dermatofitosis son infecciones causadas por dermatofitos, y se caracterizan por invadir sólo las capas muertas queratinizadas de la piel, uñas, y cabellos con sensación de prurito, y algunas veces inflamación del área afectada. Las lesiones de la tiña son redondeadas de bordes realzados, en pelo pueden producir alopecia. Estas micosis son muy frecuentes, y se clasifican según la zona del cuerpo que afecten <sup>(29)</sup>. La tiña del pie o "pie de atleta" es una infección que produce una maceración pruriginosa o vesicular entre los dedos del pie o en las superficies plantares. Puede haber quemazón, escozor y dolor, y a su vez pueden producirse infecciones piógenas. Las infecciones de las uñas, *tinea unguium* u onicomicosis, pueden estar causadas por el mismo grupo de hongos que los de los pies, pero también pueden deberse a la *Candida albicans*. La *tinea nigra* palmar es una infección superficial de la epidermis que produce lesiones asintomáticas de color marrón o negro en las palmas de las manos y a veces en otras partes del cuerpo. Se encuentra con más frecuencia en las zonas tropicales. El agente causal es el *Cladosporium werneckii*. La tiña del cuero cabelludo, *tinea capitis*, se encuentra a menudo en los niños y ocasionalmente en los adultos. En esta afección, el cabello se vuelve quebradizo y se rompe a poca distancia de la superficie del cuero cabelludo. La infección por *Microsporum canis* o *Microsporum gypseum* puede producir una masa húmeda parecida a un tumor, conocida como querion. El *Trichophyton schoenleinii* causa una infección aguda conocida como favus (tiña favosa), caracterizado por unas estructuras en forma de

copa (escútlulas) formadas por los folículos infectados. Los cabellos infectados por hongos pueden dar fluorescencia cuando se les coloca debajo de una luz ultravioleta filtrada (luz de Wood), algunos ejemplos se refieren en la tabla 1.4.1 (26).

Tabla 1.4.1 Reacciones coloreadas de Wood

Especies	Fluorescencia bajo la luz UV	Coloración bajo la luz UV
<i>Trichophyton rubrum</i>	---	Azul claro
<i>T. mentagrophytes</i>	---	Azul violeta
<i>T. verrucosum</i>	---	Violeta rosado
<i>T. tonsurans</i>	---	Verde oscuro
<i>Microsporium audouinii</i>	+	Gris mate
<i>M. canis</i>	+	Azul y rosa brillantes
<i>M. gypseum</i>	+/-	Marrón mate
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Sin infección en el cabello	Oliva mate

Ref. 26

#### Pitiriasis versicolor o tina versicolor

Micosis exclusivamente tegumentaria que lesiona brazos, tronco y espalda; se caracteriza por lesiones escamosas y difusas de color marrón rojizo que producen comezón, el área de la lesión a la luz U.V. presenta tonalidades verde-azulosas, se dice que es una micosis hipercrómica. El agente etiológico es *Malassezia furfur* (fase infectante), algunos de los factores predisponentes son el exceso de grasa en piel, ya que *Malassezia furfur* es una levadura que necesita lípidos para crecer (105).

#### Piedra negra

Micosis que lesiona particularmente el cuero cabelludo y se caracteriza por la producción de acumulados granulados dando la apariencia de apelmazamiento en el pelo. El agente etiológico es

*Piedrae hortae* , que se caracteriza por ser un hongo filamentoso, septado; de color demataceo . La micosis es asintomática y el único signo clínico es el apelmazamiento del cuero cabelludo (29).

#### Piedra blanca

La piedra blanca es una micosis que afecta folículos pilosos de áreas blandas, es decir, afecta barba, axilas, vello púbico, a diferencia de piedra negra no afecta cuero cabelludo. Los agentes etiológicos son los hongos *Trichosporum beigelli* o *Trichosporum cutaneum*, hongos dimórficos que se cultivan en SDA para obtener la fase filamentosas (artrosporas) que es la fase infectante, y para obtener la fase levaduriforme (blastosporas) se cultiva en AS, BHI a 37 °C por 24 a 48 hrs., obteniéndose una levadura blanca (29).

#### MICOSIS INICIALMENTE TEGUMENTARIAS O SUBCUTANEAS

Según la clasificación, son aquellas en que el agente causal penetra la piel y puede afectar órganos y tejidos.

#### Esporotricosis:

La esporotricosis, es una micosis subcutánea, crónica, que involucra eventualmente el sistema linfático, caracterizado por lesiones gomosas y descamativas. Generalmente la infección compromete hueso, articulaciones, pulmones, sistema nervioso central y en algunos casos otros órganos internos (141). El hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*, es el agente etiológico. Está ampliamente distribuido en la naturaleza, y ha sido aislado del suelo y arboles, y algunas variedades de plantas (21).

La esporotricosis puede ser linfocutánea, pulmonar, mucocutánea, o extracutánea (diseminada). La esporotricosis linfocutánea comprende arriba del 75 % de los casos reportados <sup>(104)</sup>. Esta enfermedad se caracteriza por una lesión inicial en piel, después de penetrar a través un trauma local, o en ocasiones por vía respiratoria dependiendo del lugar y cantidad de agente causal, si se adquiere así origina la esporotricosis primaria pulmonar. Generalmente la espora contaminante se encuentra en las espinas de las rosas o en las astillas de madera. Una pústula nodular es la forma de la lesión inicial y posteriormente se extiende hacia el sistema linfático con formaciones granulomatosas indoloras (forma de "rosario"), en muchos casos causa lesiones a lo largo de brazos hasta llegar a los ganglios linfáticos. La esporotricosis pulmonar es considerada rara, sin embargo, se ha incrementado el número de reportes clínicos en la literatura <sup>(141)</sup>. Es una micosis de tipo ocupacional por lo tanto los más afectados son campesinos, jardineros, astilleros, empacadores de loza de vidrio <sup>(23)</sup>.

#### Cromomicosis

Cromomicosis, cromoblastomicosis, dermatitis verrucosa o enfermedad de Fonseca, es una enfermedad endémica del sureste que se da principalmente en climas tropicales. Los agentes etiológicos son: *Fonsecae*, *Phialophora verrucosa* y *Cladosporium camonii*. se caracteriza por ser una infección granulomatosa, lenta progresión en la piel. Es una enfermedad de tipo ocupacional ya que afecta principalmente a campesinos, y trabajadores de madera <sup>(124)</sup>.

### Micetomas o tumor por hongos

Producen la enfermedad conocida como Maduromicosis o Pie de Madura, es una infección crónica, que se caracteriza por lesiones localizadas de gránulos tumefactos que constituyen colonias compactas del agente causal que esta drenando de la fistulas. Causada por una gama de hongos actinomicetos, cuando dichos microorganismos se implantan en la piel por traumatismos principalmente en miembros inferiores. Se encuentran en suelo, desechos vegetales y plantas, la región endémica es el sureste. Los principales agentes etiológicos Actinomicetos productores de micetoma son: *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. caviae*.; *Actinomaduræ maduræ*, *A. pelletier*, *Streptomyces samaliensis*, *S. paraguayensis*. Y los Eumicetos productores de micetoma son: Hongos negros - *Madurella mycetomatis*, *M. grisea*; *Leptosphaeria senegaliensis*, *L. tompkinsii*; *Pyrinochaeta romeroi*, *P. mackinnonii*; *Curvularia lunata*; *C. geniculata*; *Exophiala jeanselinei*. Hongos hialinos.- *Pseudoallescheria boydii*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus nidulans*, *Acremonium (Cephalosporium) falciforme*, *A. Recifei*, *A. kiliensi*, *Neotestudina rosati*, y dermatofitos: *T. rubrum*, *M. audouinii* <sup>(105)</sup>.

### Actinomicosis

Los grupos *Actinomyces* y *Nocardia* no son hongos verdaderos estrictamente hablando, ya que son procarióticos y pertenecen a la clase de los esquizomicetos, que incluye las bacterias. Estos grupos difieren tanto de las bacterias como de los hongos y se consideran como formas de transición; sin embargo se anexan dentro de los hongos porque en un principio se les consideró así <sup>(105)</sup>.

El microorganismo *Actinomyces israelii* (*A. hominis*) infecta al hombre. Puede manifestarse en varias condiciones clínicas. En la mayoría de los casos afecta la zona cervicofacial, y presentan

tumefacción los tejidos blandos de la cara, cuello, mandíbula, lengua u otras estructuras de esta región, con formación de abscesos y múltiples fístulas. La forma torácica se encuentra generalmente en los pulmones con la formación de pequeños abscesos cavitarios y se parece a la tuberculosis pulmonar. El microorganismo puede introducirse directamente a través de la pared torácica y forma numerosas fístulas. La actinomycosis abdominal es una forma grave que generalmente se produce a través del ciego o del apéndice. Pueden presentarse gran variedad de síntomas que dependen del órgano afectado. Puede haber una o varias fístulas en la pared abdominal y la infección puede propagarse a los cuerpos vertebrales (26).

#### Nocardosis:

La nocardosis es una enfermedad producida por el microorganismo *Nocardia asteroides*. Es una infección granulomatosa supurativa crónica, caracterizada por tumefacción, formación de abscesos y múltiples fístulas. También hay una forma pulmonar primaria que puede confundirse con tuberculosis, al igual que la forma abdominal. A diferencia del *Actinomyces israelii*, la *Nocardia* está muy difundida en la naturaleza, y el origen de la infección es principalmente exógeno. El microorganismo se encuentra en el suelo y puede producir una infección si es introducido en los tejidos por una lesión o ulceración superficial mecánica. Las infecciones pulmonares se producen probablemente por la inhalación de organismos suspendidos en el polvo (26).

La infección del tejido subcutáneo y del hueso (micetoma nocardial) es más frecuente en las regiones tropicales. La distribución de la forma sistémica es mundial.

## MICOSIS SECUNDARIAMENTE TEGUMENTARIAS, SISTEMICAS O PROFUNDAS

### Criptococcosis:

Criptococcosis, es una micosis crónica, subaguda o aguda que puede ser pulmonar, sistémica o meníngea. El organismo tiene predilección por el sistema nervioso central. El único agente etiológico es la levadura encapsulada de *Cryptococcus neoformans* un saprófito que ha sido aislado del suelo enriquecido con excreta de paloma y de árboles del género *Eucalyptus*. La levadura encapsulada, penetra al cuerpo por inhalación <sup>(65)</sup>. Una infección pulmonar primaria, con la subsiguiente diseminación a (1) sistema nervioso central, (2) huesos, (3) vísceras y (4) piel. Los primeros síntomas de infección pulmonar no dan un rango de diagnóstico preciso y se confunde con neumonía <sup>(67)</sup>.

### Candidiasis:

Candidiasis o candidosis es un término usado que describe la infección primaria o secundaria, el agente etiológico más común es *Candida albicans*. La candidiasis se manifiesta como un problema superficial de piel, una infección crónica en uñas, en boca, garganta, vagina, o frecuentemente como enfermedad diseminada y fatal, que puede involucrar pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, y otros órganos.

*Candida* spp. es flora normal de las regiones mucocutáneas y tracto alimentario de hombres y animales <sup>(134)</sup>. *Cándida albicans* es saprófito bajo condiciones normales y es patógeno cuando aumenta en gran cantidad el número de organismos, esto se presenta generalmente cuando bajan los mecanismos de defensa del huésped o en pacientes inmunocomprometidos <sup>(121)</sup>. Algunos de los factores de predisposición más importantes son las prolongadas terapias de antibióticos, las cuales

desequilibran la flora normal microbiana, también la edad del paciente, procedimientos quirúrgicos, introducción de catéteres, obesidad, adicción a las drogas y SIDA <sup>(112)</sup>.

#### Blastomycosis

La Blastomycosis, se conoce históricamente como Blastomycosis Norteamericana o enfermedad de Gilchrist, se manifiesta inicialmente como una enfermedad crónica, granulomatosa y supurativa del sistema pulmonar, diseminándose en forma general. El hongo dimórfico *Blastomyces dermatitidis* es el único agente etiológico. La mayor región endémica es el Río Mississippi en los Estados Unidos, pero también se ha localizado en otras regiones del mundo <sup>(109)</sup>.

Tres formas clínicas de blastomycosis han sido reconocidas: pulmonar, diseminación sistémica y cutánea <sup>(18)</sup>.

#### Paracoccidioidomycosis

Paracoccidioidomycosis o blastomycosis Sudamericana, es una enfermedad crónica, progresiva, es un hongo endémico de Sudamérica o América Central, el agente etiológico es el hongo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. La enfermedad se caracteriza por comprometer pulmones con linfadenitis y ulceraciones mucocutáneas de las áreas bucal o nasal. El organismo puede llegar a diseminarse e involucrar otros órganos. Se conoce muy poco acerca de la epidemiología de este organismo, ya que esporádicamente ha sido aislado de su medio, se sabe que es saprófito de madera o suelo <sup>(1)</sup>.

### Histoplasmosis:

Histoplasmosis o enfermedad de Darling, enfermedad de los murciélagos o enfermedad de las cavemas o cuevas, puede ser una micosis aguda o subaguda, pulmonar crónica o sistémica. El organismo tiene predilección por el sistema reticuloendotelial y puede involucrar otros órganos, incluyendo el sistema nervioso central. El agente etiológico es *Histoplasma capsulatum*, es un organismo dimórfico, saprófito del suelo. También ha sido aislado de excreta de murciélago, y algunas aves como pollos y estorninos <sup>(143)</sup>. Las Microconidiosporas miden de 2-3  $\mu\text{m}$  de diámetro, son producidas en la fase saprófita en suelo y la infección inicial es por la inhalación de esas esporas.

La mayoría de los casos de histoplasmosis son asintomáticos en apariencia, excepto por la reacción positiva a la prueba de histoplasmina en piel. Sin embargo, más variaciones de la enfermedad ocurren en el síndrome clínico, estas son: (1) Infección aguda pulmonar, (2) enfermedad crónica pulmonar, (3) diseminación sistema e (4) histoplasmosis ocular.

### Coccidioidomicosis:

Coccidioidomicosis o enfermedad de Wernicke, es una infección respiratoria, puede solucionarse espontáneamente o ser sistémica progresiva y aún fatal. La enfermedad diseminada incluye órganos viscerales, meninges, huesos y articulaciones; dérmicamente se caracteriza por la formación de abscesos <sup>(105)</sup>.

El agente etiológico es *Coccidioides immitis*, es un hongo dimórfico, saprófito del suelo. El organismo tiene una distribución geográfica principalmente al norte de México en zonas semiáridas, también ha sido encontrado en algunas áreas de Sudamérica <sup>(18)</sup>.

## MICOSIS OPORTUNISTAS O DE HOSPEDADOR COMPROMETIDO

### Aspergilosis

La Aspergilosis puede existir de muy diversas formas. Conant et al 1979. lo describe de la siguiente manera: "Aspergilosis. . . se caracteriza por la presencia de una lesión inflamatoria granulomatosa en la piel, oído externo, nariz, ojos, y ocasionalmente vagina, útero, válvulas del corazón, cavidad pleural y/o meninges. Los agentes etiológicos son el genero *Aspergillus*. La mayoría de estos organismos son saprófitos. Los agentes etiológicos más comunes que causan infección en humanos son *Aspergillus fumigatus* y *A. niger*, sin embargo también están implicadas otras especies como; *A. flavus*, *A. glaucus*, y *A. nidulans*.

La Aspergilosis puede clasificarse como una enfermedad oportunista y secundariamente tegumentaria, ya que afecta principalmente a pacientes debilitados inmunológicamente, y órganos internos del cuerpo humano (75).

### Zigomicosis

Mucomicosis, ficomicosis. Producida por *Rhizopus mucor* y otros zigomicetos. Enfermedad sistémica que prolifera en las paredes de vasos sanguíneos produciendo trombosis (105).

## MICOSIS RARAS

Este tipo de micosis tienen predilección por brazos y piernas y es de tipo crónico. Penetran por traumatismos de la piel para afectar subcutáneamente. Se localizan en los límites tropicales, bosques lluviosos, principalmente en Sudamérica y en el área del Amazonas, las principales enfermedades son: rhinosporiodiomicosis (*Rinosporidium seeberni*); adiaspirinomicosis (*Chrysosporium*

*pervum*); fomicosis subcutánea (*Basidiobolus heptaspurusi*, *B. ranarum*; *Conidiobolus coronatus*); y lobomicosis (*Loboa loba*) (140).

#### MICETISMO Y MICOTOXICOSIS:

Micetismo: Ingestión del hongo que puede producir intoxicación ejem. *Amanita muscarina*.

Micotoxicosis: Intoxicación provocada por las toxinas del hongo en alimentos contaminados con toxinas, (maíz, sorgo arroz, frijol, trigo etc.) ejem. *Aspergillus*, sus toxinas producen aflatoxicosis (113).

## 2 CLASIFICACION DE LOS ANTIMICOTICOS

Los antimicóticos se clasifican en 5 grupos principales: **Azoles**, **Polienos**, **Flucitosina**, **Griseofulvina**, y algunos **productos químicos** que por sus propiedades han demostrado ser útiles en la terapia antimicótica. Existe una infinidad de antimicóticos y su clasificación se basa primordialmente en su modo de acción, su origen y estructura molecular. El avance de los nuevos fármacos ha abierto un gran campo de investigación que constituye todo un reto en el tratamiento de las micosis y en la lucha para su erradicación.

### 2.1 Azoles

Desde 1940, los azoles han ocupado un papel muy importante dentro de la quimioterapia antimicótica para tratamientos de micosis tópicas (miconazol, clotrimazol) y ha mejorado notablemente con la introducción de antimicóticos orales de uso sistémico (ketoconazol), la investigación ha producido una serie de nuevos productos efectivos, (fluconazol, sertaconazol) algunos incluso, aún están en proceso de prueba, con el fin de disminuir la toxicidad y mejorar el tratamiento. Los azoles se dividen en dos grupos: los derivados del imidazol y los derivados del triazol, (ver Tabla 2.1.1), el modo de acción es generalmente el mismo para los dos grupos, solo los diferencia el desarrollo de su historia, sus características y principalmente su vía de administración (87).

Tabla 2.1.1 Lista de antimicóticos derivados de Imidazoles y triazoles

Derivados del Imidazol		Derivados del Triazol	
Nombre	Manufacturado por:	Nombre	Manufacturado por:
BAY 49139*	Bayer	Fluconazol*	Pfizer
Bifonazol	Bayer	ICI 153,066*	ICI
Butoconazol	Syntex	Itraconazol*	Janssen
Clotrimazol	Bayer	Terconazol	Janssen/Ortho
Econazol	Squibb	Vibunazol*	Bayer
Fenticonazol	Recordati		
Isoconazol	Schering		
Ketoconazol*	Janssen		
Lombazol	Bayer		
Miconazol	Janssen		
Oxiconazol	Roche		
SM 4470*	Sumitomo		
Sulconazol	Syntex		
Tioconazol	Pfizer		

\*Oralmente activo

Ref. 86

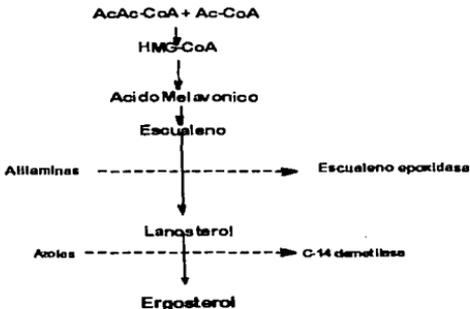
#### Modo de acción

Las investigaciones, indican que los azoles inhiben una serie de reacciones-citocromo P450 dependientes, inhibiendo a la enzima 14 $\alpha$ -demetilasa, la cual se encarga de transformar lanosterol a ergosterol, la supresión de ergosterol causa daño a la membrana y por consiguiente detiene el crecimiento en las células micóticas. La 14 $\alpha$ -desmetilación de los esteroides depende del citocromo P450; esta supresión resulta de la unión del nitrógeno del azol (imidazoles triazoles) a la porción hemo del citocromo P-450 del hongo. Los imidazoles o triazoles bloquean el sitio normalmente ocupado por el oxígeno a la porción heterocíclica de la molécula, inhibiendo la acción de la enzima C-14 demetilasa, y evitando la 14-desmetilación de lanosterol <sup>(133)</sup>.

### Biosíntesis de Ergosterol:

La biosíntesis de ergosterol puede ser dividida en cuatro etapas: a) formación de ácido mevalónico; b) polimerización del ácido mevalónico para la formación del escualeno; c) ciclización a lanosterol; y d) modificación de lanosterol a ergosterol. Las enzimas que controlan el primer paso son mitocondriales, mientras que las de la segunda etapa son principalmente citosolicas; las enzimas que involucran el tercero y cuarto paso son microsomales <sup>(24)</sup>. Las cuatro etapas de la biosíntesis de ergosterol pueden servir de blanco potencial para las drogas antimicóticas (ver Figura 2.1.a)

Fig. 2.1.a Biosíntesis de Ergosterol



**Figura 2a:** Biosíntesis de Ergosterol (Mostrando los sitios potenciales de inhibición de los agentes antimicóticos)

Ac.Ac-CoA = Acido acético - Coenzima A

Ac-CoA = Acetil Coenzima A

HMG-CoA = 3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA

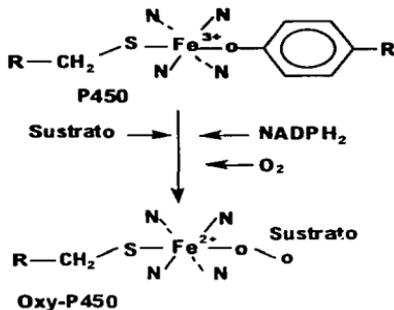
### Citocromo P450

El citocromo P450 esta presente en bacterias, protozoos, hongos, insectos, peces, plantas y mamíferos, el citocromo P450 monooxigenasa metaboliza una gran mayoría de compuestos exógenos (xenobióticos) y endógenos (endobióticos). Ejemplo de compuestos endógenos (endobióticos) son los esteroides, esteroides, ácidos biliares, vitamina A , D y productos de la cascada de ácido araquidónico. En las formas de vida eucariotida, el citocromo P450 esta localizado en el interior de la membrana mitocondrial, el retículo endoplasmico y la envoltura nuclear (54).

Las enzimas (citocromo P450 reductasa y NADPH<sub>2</sub>) insertan un átomo de oxígeno al interior del sustrato. Esta reacción requiere una reducción equivalente y oxígeno molecular. Un oxígeno de un átomo de dióxígeno es activado para la inserción al interior del sustrato, el otro es reducido a agua, y el hemo metal Fe<sup>3+</sup> es oxidado a Fe<sup>2+</sup> (133).

Fig. 2.1.b Modelo de P450 y Oxi-P450

Citocromo P450



**Modelo de P450 y Oxy-P450. La unión del sustrato oxidiza la forma de P450 (Fe<sup>3+</sup>), después de la - reducción molecular el oxígeno es ligado.**

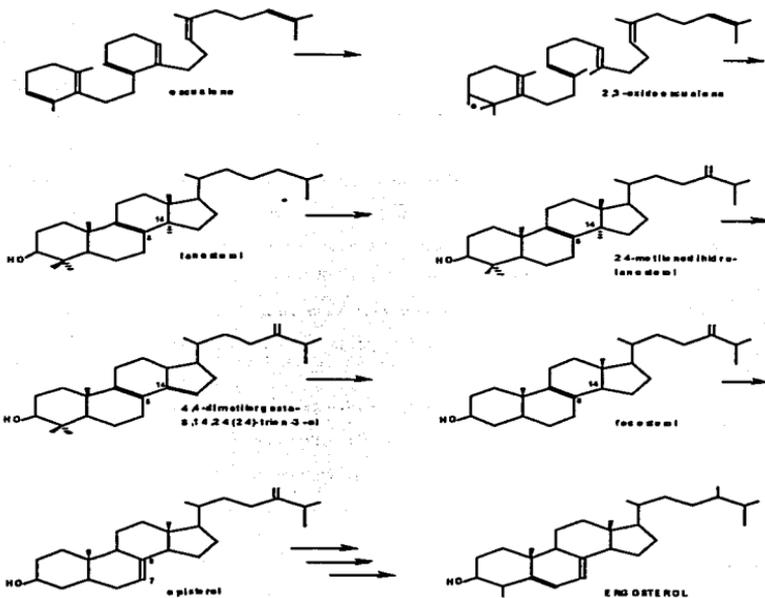
La habilidad de activar el oxígeno para la inserción al interior del sustrato es también la llave que involucra la 14 $\alpha$ -desmetilación de lanosterol a ergosterol. El nitrógeno de los antimicóticos azoles (N-3 en el anillo de los imidazoles y N-4 en el anillo de los triazoles) sustituidos son capaces de competir con el oxígeno en el sitio de unión en la reducción del hemo metal (Fe<sup>2+</sup>).

### Consecuencias de la inhibición de la síntesis de Ergosterol:

El ergosterol es un prerrequisito para la proliferación celular del hongo, al ser inhibida la enzima  $14\alpha$ -demetilasa que transforma lanosterol en ergosterol (ver Fig. 2.1.c.), el lanosterol empieza a acumularse en forma de esteroides  $14$ -metilados (24-metilenodihidrolanosterol y  $14\alpha$ -metil ergoste- $\Delta^8, 24$  (28)-dien- $3\beta, 6\alpha$ -diol), en consecuencia los contactos lípido-lípido (enlaces de van der Waals) de la membrana celular disminuyen por efecto de los grupos metilo, esto permite el movimiento libre de las cadenas de ácidos grasos cambiando la fluidez de la membrana y por lo tanto su permeabilidad con escape de elementos vitales. También está demostrado que no solo existen cambios físicos, sino que también cambian las propiedades enzimáticas de la membrana, un ejemplo es la enzima quitina sintetasa. La quitina es un componente muy importante de los hongos septados. Los estudios indican que la inhibición de la síntesis de ergosterol incrementa la actividad de la quitina sintetasa. Esta excesiva síntesis de quitina se deposita irregularmente en la pared celular, en consecuencia las interconexiones de los hongos filamentosos sufren defectos que pueden ser letales <sup>(132)</sup>.

La síntesis de colesterol en mamíferos es bloqueada similarmente por los azoles en la etapa de  $14\alpha$ -desmetilación, pero requieren dosis mucho más altas para el mismo grado de inhibición <sup>(132)</sup>.

Fig. 2.1.c Síntesis de Ergosterol



## 2.2 Polienos

Los polienos son un grupo de compuestos que se caracterizan por poseer un anillo macrolido que esta cerrado por un éster interno o lactona, la cual contiene como mínimo una serie de tres dobles enlaces conjugados (poly-enos) con un azúcar residual. La región del anillo de lactona confiere rigidez y lipofilicidad a la molécula, mientras que la región que contiene el hidroxilo es conformacionalmente flexible e hidrofílica. En general la presencia del azúcar residual imparte basicidad a la molécula polienica. La presencia de un igual número de grupos básicos (hexosamina o el lado aromático de la cadena) y grupos ácidos (carboxilos) le dan el carácter anfotérico por naturaleza. Existen alrededor de 100 compuestos que han sido llamados polienos, son productos naturales de la bacteria filamentososa de la especie *Streptomyces*, o derivados del compuesto natural. Todos los polienos dañan la membrana en la célula eucariótica, algunos exhiben una selectiva toxicidad para la membrana del hongo, lo cual da la potencialidad terapéutica de los agentes en infecciones micóticas <sup>(56)</sup>.

Los polienos han sido probado como posibles agentes antimicóticos (Tabla 2.2.1), solamente cuatro de ellos (amfotericina B, candididina, natamicina y nistatina) han llegado a usarse rutinariamente en la practica clínica internacional. Los polienos clínicamente usados, son todos heptaenos, como amfotericina B o pseudoheptaenos, por ejemplo los tetraenos como la nistatina <sup>(54)</sup>.

Tabla 2.2.1 Lista de antimicóticos polienos y sus derivados

Nombre del Polieno	Sinónimos	Especies de Streptomyces productoras de polienos
Amfotericina B		<i>S. nodosus</i>
Amfotericina B metil éster		
Candicidina		<i>S. griseus</i>
Candidina		<i>S. viridoflavus</i>
Etruscomicina	lucensomycin	<i>S. lucensis</i>
Filipin	filimarsin	<i>S. filipensis</i>
Hamicina		<i>S. pnmprina</i>
Levorins A y B		<i>S. levoris</i>
Lucknowmycin		<i>S. diastetochromogenes</i>
Mepartricina	metil partricina	<i>S. aureofaciens</i>
Natamicina	pimaricina, tennecetin	<i>S. chatanoogensis</i> , <i>S. nataliensis</i>
N-p-omithyl amphotercin B methyl éster		
N-succinil penmicina		
Nistatina	fungicidina	<i>S. noursei</i> , <i>S. albulus</i>
Penmicina		<i>S. aminophilus</i>
Trichomycin	hachimycin	<i>S. hachioensis</i> , <i>S. abikoensis</i>

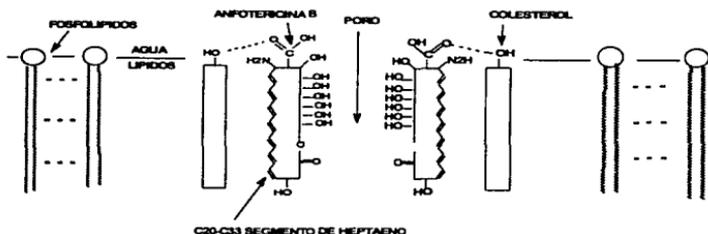
Ref. 86

Modo de acción:

El mecanismo de acción de los antimicóticos polienos está en su habilidad para formar enlaces con los esteroides de la membrana en particular el ergosterol; el resultado es la formación de una transmembrana con poros, la cual desequilibra la estructura integral de la membrana celular que incrementa la permeabilidad, esto es porque en la interacción esteroles-fosfolípido, los polienos actúan como una "falsificación" de fosfolípidos. La forma en que los polienos se sitúan en la interfase acuosa de la membrana es con los carbonos: C<sub>15</sub> hidroxil, C<sub>16</sub> carboxil y C<sub>19</sub> micosamina y

paralelamente, los carbonos de la cadena C<sub>20</sub>-C<sub>33</sub> del heptaeno en la fase hidrofóbica, el resultado es un rearrreglo poroso de la membrana proporcionando una vía de entrada al agua incrementado la fluidez e hidratación al interior de la célula (ver fig. 2.2.a), esto causa significativos cambios morfológicos de la célula del hongo con la salida del contenido citoplasmático, y por último la muerte de la célula micótica (54).

Fig. 2.2.a. Modo de Acción de Amfotericina B



Modelo parcial de anfotericina B - colesterol

Ref. 54

El efecto puede ser cuantificado, midiendo la liberación de los iones potasio (40) o iones rubidio (31) de las células del hongo, (un efecto que ha sido demostrado con amfotericina B, candidina, nistatina y otros polienos). La liberación de potasio es detectable aún a bajas concentraciones de polienos porque es el primer evento que ocurre. A altas concentraciones o después de un prolongado tiempo de exposición, la destrucción de otros constituyentes celulares puede ser

detectable, con el consecuente daño a las funciones metabólicas. Es este evento el que esta asociado con la acción fungicida antes que la fungistática en los polienos (40).

#### Potenciadores de la actividad antimicótica:

Se han detectado una gran variedad de antioxidantes, como *n*-propil gallate, hidroxianisol bilateral y ácido ascórbico (vitamina C), pueden ser potenciadores de la actividad antimicótica de amfotericina B. Aún después de que la molécula de amfotericina B decae rápidamente por oxidación de sus dobles enlaces, cuando se agita en un medio líquido a 37°C, los antioxidantes presumiblemente protegen la molécula y prolongan la actividad antimicótica y su vida media. Sin embargo este mecanismo por si solo, es insuficiente para considerar una potenciación sinérgica de la acción de amfotericina B con los antioxidantes (6).

La inherente acción antimicótica de los polienos, se ve incrementada por el número de dobles enlaces en sus anillos macrolidos. Los heptaenos como la amfoterina B y candicidina son generalmente más potentes que, digamos, los tetraenos como natamicina, pero es precisamente esta diferencia de actividad entre los compuestos individuales, lo que influye en otras consideraciones, como la selectiva toxicidad de tríenos y tetraenos al hongo patógeno. El suero y las lipoproteínas protegen la red de células sanguíneas y también a las células de los hongos de los pequeños polienos, pero no son efectivos contra los polienos de alto peso molecular como amfotericina B, candicidina, hamicina y nistatina (99).

### 2.3 Flucitosina

Flucitosina, es una pirimidina fluorinada, su desarrollo inicial fue como un poderoso agente anti-cáncer. Esta incursión en el campo de la quimioterapia del cáncer es dudosa, pero ha probado ser un excelente inhibidor del crecimiento de hongos patógenos (principalmente formas levaduriformes). Se absorbe muy bien por intestino, por lo que puede darse por vía oral para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas (86).

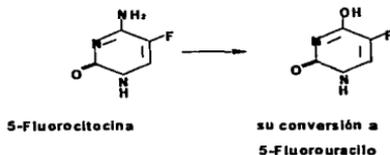
#### MODO DE ACCION

Flucitosina se transporta al interior de la célula micótica por acción de la enzima permeasa (citosina permeasa), la cual es también responsable de llevar al interior la adenina e hipoxantina. En el interior de la célula, la enzima citosina deaminasa convierte la flucitosina a 5-fluorouracil, la cual es fosforilada a 5-fluorouridina monofosfato (12). La enzima pirofosfato fosforibosiltransferasa, mejor conocida como UMP pirofosforilasa, cataliza este segundo paso. La 5-fluorouridina monofosfato puede ser además fosforilada e incorporada al interior del RNA, con consecuencias para la síntesis de proteínas. Sin embargo la mayor acción destructiva de éste compuesto resulta de la conversión a 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, la cual inhibe la síntesis de timidato, y esto detiene la síntesis de DNA. La inhibición de la síntesis de DNA, puede ser detectada constantemente cada vez que el 5-fluorouracil se incorpora al interior del RNA, o por inhibición de la síntesis de proteínas. Por último el 5-fluorouracil (de la flucitosina) es incorporado a los ribosomas 80S de *Candida albicans*, consecuentemente en presencia de altas concentraciones de flucitosina, el número de ribosomas sintetizado se ve más reducido de lo normal, afectando la síntesis de proteínas (28). Otra

consecuencia de la acción de flucitósina en el hongo, incluye el agrandamiento del volumen de la célula, con destrucción del perfil de crecimiento, y un incremento del contenido de carbohidratos de las células, cambiando en forma proporcional los polisacáridos contenidos en la pared celular. Todos esos efectos son interpretados como el resultado de un desbalance en el crecimiento; la célula es incapaz de producir nuevo DNA, por lo que se detiene la actividad metabólica. El rango de inhibición de la célula micótica por flucitósina no se incrementa con el tiempo de contacto entre la droga y el hongo.<sup>(34)</sup>

La célula del hongo contiene la enzima citosina deaminasa que convierte la 5-fluorocitosina a 5-fluorouracil, el cual se incorpora al interior del RNA, e inhibe la síntesis de proteínas<sup>(12)</sup> (ver Fig. 2.3.a).

Fig. 2.3.a 5-Fluorocitosina



Ref. 86

## 2.4 Griseofulvina

### Modo de Acción:

La griseofulvina afecta ciertos hongos fijándose a sus microtúbulos, (las estructuras proteínicas que se encuentran en las células eucarióticas y a las cuales corresponde la formación de los husos mitóticos). A diferencia de otras drogas que se fijan a microtúbulos e inhiben su reunión, la griseofulvina afecta la función de las proteínas polimerizadoras. La destrucción de microtúbulos altera la elaboración de nuevos componentes de la pared celular, necesaria para el crecimiento del hongo <sup>(68)</sup>

La griseofulvina se deposita en las células basales y es arrastrada hacia la superficie de la epidermis a medida que ocurre el crecimiento normal de la piel. Esto también hace que transcurra mucho tiempo desde que se inicia la medicación hasta que se evidencia la mejoría <sup>(68)</sup>.

## 2.5 Nuevos Antimicóticos

La mayoría de las veces los grandes descubrimientos han acontecido de forma inesperada, este es el caso de un nuevo grupo de antimicóticos; las **Alliaminas**, de los cuales se derivan el **terbinafin** y el **naftifin**; la historia de este último es precisamente uno de estos casos afortunados. En los laboratorios Sandoz de España, se llevaba a cabo la síntesis de una droga activadora del SNC (Sistema Nervioso Central), siguiendo una reacción química, sobrevino un accidente,

descubriéndose un producto altamente activo contra los hongos patógenos, el **naftifin**. Este nuevo producto, mostró una potencia similar al tolnaftato y clotrimazol contra hongos dermatofitos (126).

Los nuevos antimicóticos usados para el tratamiento de las micosis superficiales en piel y mucosas han evolucionado notablemente. La **Amorolfina** y las **Allaminas** (naftifin y terbinafin) tienen diferentes modos de acción contra los hongos. **Rilopirox** es un nuevo derivado de la pindina que se encuentra bajo estudio. Un gran número de derivados de los azoles como el **oxiconazol**, **isconazol**, **sulconazol**, y **terconazol**, son usados como agentes antimicóticos tópicos. Tres de ellos fueron sintetizados en Barcelona por laboratorios farmacéuticos: **sertaconazol**, **flutrimazol** y **eberconazol**. Todos ellos han sido registrados en el proceso de comercialización. La combinación de antimicóticos con productos activos como los keratoplásticos, son usados principalmente para el tratamiento de onicomicosis.

Las indicaciones para los antimicóticos tópicos están limitados al estrato córneo de la piel, pelo, y uñas. Estas sustancias no son efectivas contra las infecciones de la mucosa cutánea o micosis sistémicas. Las sustancias que se combinan con estas drogas antimicóticas contienen antibióticos y algunos antisépticos, colorantes y sobre todo productos queratolíticos y antiexudativos, que son usados para el tratamiento de las infecciones superficiales y además son de fácil disponibilidad y bajo costo (54).

## ALILAMINAS

### Modo de Acción:

Los derivados de las allilaminas, (**naftifina, terbinafina, SDZ 87-469 y benzilamina 880-349**) trabajan inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa (en la biosíntesis de los esteroides) impidiendo la reacción de epoxidación del escualeno y su consiguiente transformación a lanosterol y por último a ergosterol <sup>(106)</sup>. Las propiedades clínicas y biológicas de las allilaminas han sido recientemente descubiertas. Sus características principales incluyen: acción fungicida primaria para hongos – filamentosos y alta actividad contra dermatofitos, actividad variable contra hongos dimórficos y levaduras y un alto grado de selectividad. La naftifina es un compuesto tópicamente activo a muy bajas concentraciones. Terbinafina puede ser usado oral o tópicamente y ha demostrado actividad tópica en cuyos infectados de candidosis cutánea; terbinafina ha demostrado tener mejor actividad que la naftifina. SDZ 87-469 y benzilamina 880-349, son compuestos con actividad antimicótica en investigación y son considerados dentro del grupo por ser inhibidores de la enzima escualeno epoxidasa <sup>(54)</sup>.

### Inhibición de la biosíntesis de Ergosterol:

Numerosos experimentos han demostrado que las allilaminas actúan como inhibidores de la biosíntesis de ergosterol. El ergosterol es esencial para la integridad de la membrana y virtualmente el crecimiento de todo el hongo. Las células tratadas con naftifin o terbinafin rápidamente comienzan a tener deficiencia de ergosterol, empezando a acumular el intermediario escualeno, se dice que la deficiencia de ergosterol no es la causa principal de la muerte celular, como lo es el incremento de los niveles de escualeno, siendo este último un factor crítico. El escualeno incrementa

la fluidez de la membrana, pero el mecanismo de toxicidad aún no está bien comprendido, y se encuentra bajo investigación <sup>(125)</sup>.

#### Inhibición de la enzima escualeno epoxidasa:

El mecanismo de inhibición por las allilaminas a nivel molecular todavía no se conoce. Existen dos posibles modelos que tratan de explicar el mecanismo de inhibición, uno es que el compuesto allilamina actúa como análogo del escualeno, y el otro es que las allilaminas interactúan con un lípido esencial de la enzima, modulada por la actividad de fosfolípidos y ácidos grasos <sup>(54)</sup>.

## DERIVADOS DE LA FENILMORFOLINA

Un derivado de la fenilmorfolina, Amorolfina o Ro 14-4767/002, se ha anunciado como un antimicótico de amplio espectro desde 1981, este agente demuestra un amplio rango de MICs para aislados de *Candida* in vitro, y es activo tópicamente en candidosis vaginal experimental <sup>(126)</sup>.

#### Modo de Acción:

Como las allilaminas y los azoles, la Amorolfina inhibe la síntesis de esteroides, en el paso reductivo de la desmetilación y en la isomerasa <sup>(95)</sup>.

En todas las especies probadas el volumen de esteroles (ergosterol en *C. albicans*, ergosta-5-22dienol en *H. capsulatum*) desapareció de las células tratadas en un tiempo que dependió de la concentración de la droga. En conclusión, la amorolfina inhibe la  $\Delta 14$  reducción en la biosíntesis de ergosterol, siendo el paso siguiente la  $C_{14}$  desmetilación. La isomerización de la  $\Delta 7-\Delta 8$  es también inhibida en presencia de amorolfina. La alta eficacia de amorolfina reside probablemente en el

efecto sinérgico de las dos inhibiciones enzimáticas. De esta manera la inhibición de la biosíntesis de esterol es responsable de la acción antimicótica (65). La acumulación de esterol causa cesación del crecimiento en la fase G1 del ciclo celular. Sin embargo el estudio de microscopia electronica mostró una acumulación anormal de quitina en la membrana, lo cual es causante de disturbios en la misma. También se observó la formación de vesículas extracitoplasmicas que se depositaban en la pared celular, no está muy claro si este fenómeno tiene un resultado antimicótico pero sí que es resultado del agotamiento de la biosíntesis de ergosterol (54)

#### DERIVADOS DEL THIOCARBAMATO

Existen varios derivados del tiocarbamato entre ellos el más conocido y el que más se ha usado desde hace varios años es el **tolnaftato** (Naphthiomate T) inventado por Noguchi, ha sido usado tópicamente en el tratamiento clínico de infecciones de piel; la información sobre su mecanismo de acción ha sido muy limitada, sin embargo varios modos de acción han sido propuestos, uno de ellos se refiere a la inhibición de la síntesis de RNA y DNA en la formación de la pared celular; recientemente se descubrió que esta droga bloquea la biosíntesis de ergosterol en varios hongos incluyendo *T. mentagrophytes* y *C. albicans* por acción de la enzima escualeno epoxidasa. Entre otros derivados del tiocarbamato se encuentran los antimicóticos **tolciclato** y **piriltetrato**, los cuales se encuentran en investigación (37).

## DERIVADOS DE LA PIRIDINA

**Ciclopirox olamina** y **rilopirox** son 2 nuevos derivados de la piridina, y son capaces de eliminar diferentes especies de hongos a la misma concentración e inhibir el crecimiento. Recientemente la síntesis de ciclopirox olamina, ha demostrado un gran poder de penetración en los tejidos queratinizados, principalmente para el tratamiento de infecciones de onicomicosis; el gel de rilopirox ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de dermatitis seborreica y otros problemas de la piel asociados a *Pityrosporum* <sup>(126)</sup>. Rilopirox resultó ser el único antimicótico que mata al 99 % de blastosporas de *C. albicans* bajo condiciones no proliferativas <sup>(105)</sup>.

## OTROS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Las **polioxinas**, notablemente la **polioxina D** y la **polioxina L** son derivados semisintéticos, que inhiben la síntesis de la quitina <sup>(32)</sup>. Las polioxinas son análogos de **UDP-N-acetil-D-glucosamina**, producida naturalmente de *Streptomyces cacaoi* variedad *asoensis*. Sin embargo las polioxinas son degradadas metabólicamente con rapidez por las células del hongo por lo que su acción antimicótica es insatisfactoria <sup>(117)</sup>.

Las **nikkomicinas X** y **Z** (también conocidas como neopolioxinas A y C) son otro grupo de inhibidores de la síntesis de quitina del hongo. Estos compuestos tienen una fuerte actividad inhibitoria anti-*C. albicans* in vitro <sup>(32)</sup>. Nikkomicina es un péptido-nucleosido que probablemente entre a la célula por "transporte ilícito" vía péptido permeasa <sup>(72)</sup>.

La **tunicamicina** es la tercera familia de los análogos de la UDP-N-o-glucosamina, producida por *Streptomyces lysosuperficus*. Sin embargo la acción de tunicamicina difiere de las polioxinas y nikkomicinas porque impide la glicosilación de las proteínas de la pared celular; impidiendo la incorporación de las manoproteínas al interior de la pared, evitando la regeneración de la célula (62); pero como las polioxinas su actividad antimicótica es imprevisible.

**Bacilisin (tetaine, bacillin)** es un antibiótico epoxipéptido, su estructura molecular consiste de eslabones L-alanina unidos vía péptido al antibiótico anticapsina. Como las polioxinas y nikkomicinas, bacilisin entra a la célula del hongo por la vía péptido permeasa. Dentro de la célula, la molécula de bacilisin es hidrolizada al liberar la anticapsina, lo cual inhibe la síntesis de glucosamina-6-fosfato y esto bloquea la síntesis de manoproteínas y quitina. El efecto de bacilisin en la célula del hongo incluye inhibición de la septación y separación de la célula por lo que la potencia contra la forma micelial es mayor que en la forma de levadura (59).

Las **papulacandinas (A y E)** son glicolípidos que inhiben la  $\beta$ -1,3-D-glucan sintetasa en levaduras y esto debilita la estructura de la pared celular (13). Los compuestos son metabolitos de *Papularia sphaerosperma* y su actividad es específica para levaduras. **Papulacandin B** es el más potente agente anti-*Candida* del grupo (62). Papulacandin B muestra actividad sinérgica con nikkomicina X y Z (15).

Las **equinocandinas** son péptidos cíclicos producidos por varias especies de *Aspergillus*. **Equinocandin B** es particularmente activo contra *C. albicans* in vitro: este es otro inhibidor de la  $\beta$ -1,3-D-glucan sintetasa que causa deformaciones en la pared celular de la célula del hongo (23). Un derivado del equinocandin B (**N-p-octyloxybenzoll echinocandin B**) se le ha dado el nombre de código LY 121 019, ha demostrado tener actividad antimicótica contra levaduras in vitro. Se

comparó la actividad antimicótica de este compuesto en modelos de ratas y cerdos de nueva guinea con candidosis superficial, respecto a la acción de otros antimicóticos (nistatina, miconazol y amfotericina B); el compuesto fue menos tóxico que amfotericina B (48).

**Aculeacin A** es un inhibidor de la  $\beta$ -1,3- $\alpha$ -glucan sintetasa de las levaduras. el compuesto causa shock osmótico, distorsión en levaduras (principalmente *Candida*) y lisis, dependiendo de la concentración usada. Aculeacin A se conoce en la lista del *Chemical Abstracts Index Guide* como un sinónimo de equinocandin B (13).

#### OTROS ANTIMICOTICOS

La literatura biomédica esta invadida de una gran cantidad de reportes, que indican compuestos químicos con actividad antimicótica. Ejemplos de estos compuestos que han sido sujetos a los reportes más triviales en los recientes años son: **HOE-296**, un derivado de la hidroxipiridina (110); el antibiótico **WR-142 FPG**, un conjugado enzima anticuerpo (89); el **I-319** es un derivado del 1,2,4-triazina; y el **F-PPT** una pirazolopirimidina (20).

## **2.6 Productos químicos clasificados como antimicóticos**

Las drogas antibióticas de uso tópico usadas por los dermatólogos en el tratamiento de las micosis superficiales, dependen para su administración de la etiología del hongo, la localización, la extensión de la lesión y las formas de prevalencia clínica <sup>(11)</sup>.

Los antimicóticos tópicos son escogidos frecuentemente, basándose en su amplio espectro y buena tolerancia local, aunque los estudios micológicos no son rutinarios para el tratamiento.

Existe una amplia variedad de antimicóticos en el mercado, lo importante es considerar que algunos de esos agentes son de uso oral o de uso tópico.

Algunos de los "viejos" productos pueden modificar su actividad farmacocinética, o su eficacia por la inclusión de otras sustancias, modificando el pH, o asociando otras drogas activas o adyuvantes, como antibacterianos, esteroides, ácido salicílico, urea, etc.

Las presentaciones farmacéuticas son variadas, su uso es específico y selectivo y dependen de la forma clínica y la tolerancia del huésped <sup>(14)</sup>.

### **AGENTES ANTIMICOTICOS**

1. Ácidos carboxílicos aromáticos (ácido salicílico, ácido benzoico)
2. Alcoholes: solución alcohólica de yodo
3. Aldehídos: formalin
4. Amonio cuaternario (cloruro de benzalconio)
5. Clorodantoina
6. Colorantes (fucsina y violeta de genciana)
7. Compuestos de sulfuro (disulfuro de selenio, tiosulfato de sodio)

8. **Compuestos de Yodo**
9. **Compuestos organometálicos (Timerosal -merthiolate-, Fenilmercúrico, borato)**
10. **Derivado de Quinoline (clioquinol)**
11. **Fenol (thimol resolcinol)**
12. **Haloprogin**
13. **Permanganato de Potasio**
14. **Pomada de Whitfield**
15. **Tintura de Castellani**
16. **Tolciclato**
17. **Zinc pyrithione**

Las infecciones micóticas superficiales (dermatofitosis, tiñas,) han sido tratadas desde hace mucho tiempo con diversas medicaciones, como **permanganato de potasio**. Si la erupción es eczematosa puede añadirse una preparación tópica de algún corticosteroide.

Pueden darse antibióticos cuando esté indicado por lo cultivos de los microorganismos o por la impresión clínica si existe celulitis o linfagitis; sin embargo, ya que los antibióticos pueden causar crecimiento excesivo o superinfección con organismo micóticos, estos agentes deben usarse con cautela. Después de que ha desaparecido la reacción inflamatoria aguda pueden aplicarse tópicamente queratolíticos y micostáticos de poca potencia <sup>(47)</sup>.

Ciertos colorantes como el **violeta de genciana** (1.35 %) probablemente se utilice más para el tratamiento tópico de la candidiasis vaginal que para cualquier otra micosis. La forma pura, **violeta cristal**, se emplea como sal bismútica de violeta cristal para tratar la tiña de los pies; se aplica en

solución o pomada al 1 %. La solución de **carbol-fuchina (pintura de Castellani)** ha sido usada en casos similares. Se ha puesto en duda la eficacia de la **triacetina** en estas infecciones; tiene un valor dudoso en infecciones causadas por dermatofitos comunes y es ineficaz en infecciones superficiales causadas por *Candida albicans* y en la blastomicosis cutánea (12).

Los **ácidos grasos y sales de ácidos grasos**, desde hace largo tiempo se sabe que los ácidos grasos y sus sales poseen actividad antimicótica. La actividad antimicótica del sudor depende de los ácidos grasos que contiene. Los **propionatos**, los propionatos de sodio y calcio desde hace largo tiempo se ha incorporado en la masa para pan como inhibidores no tóxicos del crecimiento de mohos. El propionato sódico se anuncia para tratar dermatomicosis; es comparativamente débil y sólo tiene actividad fungistática; en vitro y en infecciones humanas, pueden obtenerse hongos viables después de exposición a esta substancia. El propionato sódico se utiliza en preparados de patentes en concentración de 5 a 10 %. También se combina con **ácido undecilénico** más activo. El **ácido caprílico** y sus sales tienen acciones semejantes a las del propionato sódico y se utilizan para los mismos fines médicos.

La **clorodantoina (Sporostacin)** es principalmente antimicótico contra las levaduras y su uso se circunscribe al tratar la candidiasis de piel, uñas, mucosa bucal y vagina. Muchas de esta infecciones no responden al fármaco. Pueden ocurrir irritación local e hipersensibilidad, se aplica a la vagina en forma de crema al 1 %, que se introduce dos veces al día durante dos semanas (12).

La **fucsina básica** es una mezcla de clorhidrato de rosanilina y pararrosanilina, aún se expende en mezclas que poseen 0.3 % de fucsina básica para tratar tiña de los pies y tiña de las ingles. El **ortocloromercurifenol** se emplea en solución al 0.02 %, generalmente en isopropanol, para tratar la tiña de los pies y la tiña de la cabeza. También se usa como conservador en productos

farmacéuticos y cosméticos. La **salicilanilida** se emplea en pomada al 5 % para tratar la tiña de la cabeza, su eficacia es variable y son mejores los agentes antimicóticos generales (47).

Entre los agentes más antiguos que son eficaces en el tratamiento de infecciones micóticas profundas, los yoduros (por ejemplo, **yoduro de potasio**) son usados en la esporotricosis; la tintura puede aplicarse para tratar diversas formas secas de micosis superficiales dérmicas, y las solución puede aplicarse a las formas húmedas.

El **tiosulfato sódico** (2 a 8 %) se incorpora en diversos preparados farmacológicos; su uso en el tratamiento de la tiña versicolor está plenamente comprobado, pero no se ha investigado a fondo su valor terapéutico en otras micosis cutáneas.

La **diyodohidroxiquina** y la **yodoclorohidroxiquina** se incorporan en preparados vaginales para tratar infecciones candidiásicas, y en preparados dermatológicos para tratamiento de diversas dermatomicosis y otras enfermedades de la piel (12).

### 3 AZOLES

En esta sección, se dan individualmente las características farmacológicas y las aplicaciones médicas de los antimicóticos azoles. Son descritos siguiendo un orden alfabético del nombre genérico.

#### 3.1 ANTIMICOTICOS DERIVADOS DEL IMIDAZOL

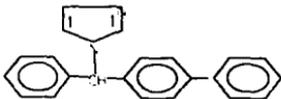
##### BIFONAZOL

**Nombres, sinónimos:** Bay h 4502, Mycospor®

**Fórmula empírica:**  $C_{22}H_{17}N_2$

**Peso molecular:** 309

**Estructura química:** Ref. 118



Bifonazole

##### Usos

La actividad antimicótica de bifonazole es menor, comparada con otros azoles, pero es altamente activo contra dermatofitos, por lo que su acción principal es tópica, ha demostrado ser eficaz especialmente en onicomicosis (125). También se usa para curar candidosis cutáneas (115).

**Asociación a Urea (un queratolítico):**

La combinación de un antimicótico con otros productos activos pueden incrementar la actividad clínica; una de estas asociaciones ha sido con sustancias queratoplásticas como la úrea, ( 1 % de bifonazol con 40 % de úrea). La úrea tiene efectos de hidratación, y también facilita la penetración de la sustancia activa. Este efecto puede ser intensificado aplicando a la uña infectada una venda oclusiva <sup>(125)</sup>.

El tratamiento consiste en dos fases:

a)Terapia inicial.- Para remover la uña infectada por el hongo en forma atraumatica, ésta se cubre con un ungüento de bifonazol-úrea y se coloca una venda oclusiva, que cubra la uña afectada.

El ungüento de bifonazol-úrea se deja por 24 hrs. con la venda oclusiva.

Después de ese tiempo se quita la venda y se lava abundantemente, tratando de remover la uña infectada. La aplicación del ungüento de bifonazol-úrea se continua hasta que la uña haya sido totalmente removida

b) Continuar la terapia de la uña sin oclusión con Mycospor® Bayer, crema 1%, solución 1% o gel 1%, por un periodo de 4 semanas.

**Ventajas:**

El ungüento de bifonazol-úrea, combina las propiedades keratolíticas e hidratantes de la úrea con el efecto antimicótico de bifonazol, intensificado por la venda oclusiva.

**Tolerabilidad:**

- La tolerancia local del ungüento de bifonazol-úrea es buena.
- La uña infectada con el hongo puede ser removida sin dolor.
- El tratamiento puede ser repetido después de algun tiempo en caso de reinfección <sup>(129)</sup>.

**Formulaciones:** Crema, gel, polvo y solución.

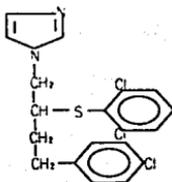
**BUTOCONAZOL**

**Nombres, sinónimos:** Femstat

**Fórmula empírica:** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>SCl<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 412

**Estructura química:** Ref. 118



Butoconazol

**Usos:**

Butoconazol es un imidazol tópicamente activo contra dermatofitos. Se ha probado en modelos animales con candidiasis vaginal, dando resultados satisfactorios. Su actividad es similar comparado con otros azoles (71).

**CLOTRIMAZOL**

**Nombres, sinónimos:** Bay b 5097, Canesten; Lotrimin (Schering-Plough); Gyne-lotrimin (LaRoche); Mycosporin; Mycelex.

1'-((2-clorofenil)difenilmetil)-1H-imidazol 1-(o-Cloro-alfa, alfa-difenilbencil)imidazol.

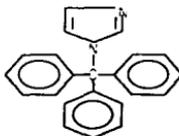
**Fórmula Empírica:** C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>Cl

**Peso Molecular:** 344.84

**Descripción:** Polvo cristalino blanco o amarillo pálido que funde a unos 142°C con descomposición.

**Solubilidad:** Ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol y cloroformo y poco soluble éter.

**Estructura Química:** Ref. 118



Clotrimazol

**Mecanismo de Acción:**

Clotrimazol fué el primer antimicótico azol introducido para uso clínico <sup>(93)</sup>. El Clotrimazol es un imidazol cuyo mecanismo de acción no es bien conocido. A baja concentración inhibe el transporte de purina, mientras que en concentraciones elevadas lesiona la membrana celular. Este último efecto puede depender de la inhibición de biosíntesis de ergosterol y fosfolípidos. Estudios ultraestructurales y citoquímicos sugieren que clotrimazol puede ejercer efecto letal interfiriendo con enzimas de mitocondrias y peroxisomas y provocando una acumulación intracelular de niveles tóxicos de peróxido de hidrógeno <sup>(87)</sup>.

**Farmacocinética y Metabolismo:**

El clotrimazol se utiliza tópicamente o por vía oral. No puede descubrirse en la sangre después de empleo tópico, y sólo se encuentra en pequeñas cantidades en la orina hasta 96 horas después de su aplicación tópica. En la epidermis se han logrado concentraciones elevadas de clotrimazol. Se absorbe fácilmente por el intestino y se distribuye por todos los tejidos corporales. Los valores séricos máximos se presentan tres horas después de la administración, pero suelen ser bajos (< 1 µg/ml) y tienden a ser más bajos aún al proseguir el tratamiento. La mitad, aproximadamente, de la droga se une a la proteína plasmática. El clotrimazol es metabolizado rápidamente, dando metabolitos inactivos a nivel del hígado y es eliminado por orina y heces <sup>(87)</sup>.

**Usos clínicos y Microbiología:**

El clotrimazol es un agente antimicótico de amplio espectro que inhibe el desarrollo de dermatofitos y levaduras. Despliega actividad fungicida In vitro frente a aislados de *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* y *Pityrosporum obiculare*. Parece ser tan eficaz como la nistatina administrado para la candidiasis vaginal en tabletas vaginales <sup>(86)</sup>. En Europa esta droga también se usa por vía sistémica, básicamente es fungistático, activo contra *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* y *Blastomyces dermatitidis*; aunque la mayoría de los estudios indican que por vía oral la droga tiene una eficacia, limitada pero una considerable toxicidad en el SNC <sup>(12)</sup>.

A pesar de algunos informes entusiastas procedentes de clínicas europeas, que indican eficacia terapéutica en candidiasis pulmonar, cierto número de estudios en Estados Unidos han despertado dudas acerca de la actividad del producto tanto In vitro como en la clínica <sup>(86)</sup>.

**Efectos adversos**

Los efectos adversos por el uso tópico comprenden eritema; urticaria, ampollamiento y descamación de la piel y prurito. Los óvulos deglutidos pueden ocasionar cólico, epigastralgia, náuseas, vómitos y diarrea.

Aunque las reacciones adversas son menores como irritación local, también se han señalado calambres abdominales y aumento de la diuresis. Las grandes dosis tienen acción emética y provocan el vómito. El tratamiento prolongado con dosis altas origina cambios en hígado y suprarrenales. Sin embargo, las funciones hepáticas se normalizan después de interrumpir el tratamiento. Los cambios a nivel de hígado pueden resultar de una estimulación de enzimas

microsómicas. En general, no se recomienda administrar clotrimazol en presencia de grave insuficiencia hepática o suprarrenal. Aunque el clotrimazol es eficaz In vitro contra gran número de hongos filamentosos y dimórficos, el empleo sistémico del producto ha producido mucha intolerancia, especialmente trastornos gastrointestinales. Por lo que, su aplicación todavía sigue estando en investigación (28).

**Preparados y Dosis:**

Clotrimazol (Lomitrin, Gyne-lomitrin) se obtiene como pomada o solución al 1%, y en tabletas de 100 mg.

Aplicación tópica, en la piel, como crema o solución al 1% dos veces por día en la mañana y en la noche.

Intravaginal, 5 mg de crema al 1% o un comprimido de 100 mg por día con preferencia al acostarse, durante 7 a 14 días consecutivos.

**Formulaciones:** Crema, polvo, solución, spray, crema vaginal, tabletas vaginales.

## NITRATO DE ECONAZOL

**Sinónimos, nombres:** Ecostatin (Squibb), Pevaryl, Micosyl, Spectazol.

Mononitrato de (+.-)-1-(2-((4-clorofenil)metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-imidazol.

**Fórmula empírica:**  $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$

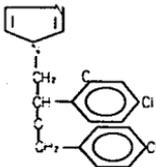
**Peso molecular:** 445

### Descripción:

Cristales blancos que funden a unos 162 °C.

Solubilidad: Muy poco soluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos.

**Estructura Molecular:** Ref. 86



Econazole

**Usos clínicos y Microbiología:**

El econazol posee actividad micótica frente a los dermatofitos *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium audouinii*, *M. canis* y *M. gypseum* y *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *T. tonsurans*, *Malassezia furfur* y *Candida albicans*. Se emplea en el tratamiento de la candidiasis cutánea y de las tiñas corporis, cruris, pedis y pitiriasis versicolor <sup>(86)</sup>.

Nitrato de econazol es adecuado para el tratamiento tópico de la línea pedis, línea cruris, línea corporis, pitiriasis versicolor y candidiasis cutánea. Puede observarse un alivio del trastorno 1 ó 2 días después del inicio del tratamiento, y en unos pocos días puede apreciarse una mejoría micológica significativa. La pitiriasis versicolor responde más lentamente y puede requerir 2 semanas para mostrar una mejoría importante. En el caso de la línea pedis se recomienda al menos un mes de tratamiento. Y dos semanas en diversas micosis (sobre todo candidiasis) de pabellones auriculares, nariz, y boca. También es eficaz en las oculomicosis. El valor de econazol, entre los imidazoles tópicos no ha sido aún determinado. Sin embargo, en el tratamiento de la candidiasis vaginal parecería ser ligeramente menos eficaz que el clotrimazol <sup>(12)</sup>.

**Farmacocinética y Metabolismo:**

Econazol es un compuesto químicamente idéntico al miconazol excepto por la ausencia de un átomo de cloro. Es un inhibidor activo de *Candida in vitro*. En infecciones de dermatofitos, econazol es el mejor competidor comercial de muchos otros azoles tópicos, formulados para infecciones cutáneas y genitales. Aunque menos activo que el miconazol contra levaduras. El MIC oscila entre 0.12-25 µg/ml. Se absorbe de 6 a 8 veces más en dermis. Sin embargo, menos del 1 % de una dosis aplicada parece ser absorbida por la sangre <sup>(12)</sup>.

**Dosis y Administración:**

Aplicación tópica en la piel como crema al 1% 2 veces por día, excepto sólo una vez por día para pitiriasis versicolor. El tratamiento debe continuarse por lo menos 2 semanas para pitiriasis versicolor, tiña corporis, tiña cruris y candidiasis y un mes para tiña pedis.

**Reacciones Adversas:**

Un 3% de los pacientes padecen eritema local, ardor, prurito, sensación quemante y comezón La toxicidad oral en los animales es sumamente reducida <sup>(123)</sup>.

**Formulaciones:**

Crema, polvo de spray, loción y pomada.

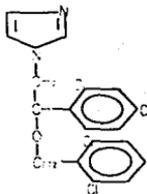
## ISOCONAZOL, NITRATO DE

Sinónimos, nombres: Travogyn

Fórmula empírica:  $C_{12}H_{14}ON_2Cl_4.HNO$

Peso molecular: 479

Estructura química: Ref. 118



Isoconazole

### Usos clínicos:

El compuesto es un isomero de Miconazol, diferente solamente por la posición de un átomo de cloro. Isoconazol, ha sido introducido para aplicarse en un tratamiento de una sola dosis en candidiasis vaginal e infecciones dermatofíticas (87). Es una sustancia con actividad semejante en relación a miconazol y econazol.

**Formulaciones:** Crema, tabletas vaginales.

## KETOCONAZOL

**Sinónimos, nombres:** Nizoral (Janssen), R41400, Orifungal, NR, Ketozol, NR .

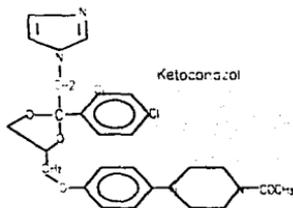
*cis*-1-Acetil-4-(4-((2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-dioxolanil)metoxi)fenil)piperacina;

**Fórmula empírica:** C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 531.44

**Descripción:** Cristales blancos que funden a unos 146 °C.

**Estructura química:** Ref. 68



### Usos clínicos y Microbiología:

El ketoconazol posee acciones fungistática y fungicidas sobre: a) Los hongos que producen las micosis superficiales, por ejemplo: los géneros *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, así como *Candida albicans*; b) Los hongos que producen las micosis profundas como el *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*,

*Paracoccidioides brasiliensis*, *Candida*, *Aspergillus* y *Sporothrix*. Además el ketoconazol posee cierta acción in vitro contra algunas bacterias Gram positivas como el *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus* y género *Streptococcus*, pero la potencia no es importante <sup>(68)</sup>.

También es activo en la pitiriasis versicolor, afección cutánea producida por el hongo *Malassezia furfur*. En todos los casos la acción es lenta, de manera que el ketoconazol es menos útil que la amfotericina en las micosis sistémicas agudas o graves. No se ha demostrado el desarrollo de resistencia micótica, in vitro ni in vivo.

Dado que el ketoconazol penetra escasamente el LCR no es recomendable en el tratamiento de meningitis criptocócica no meningítica, aunque el tratamiento con dosis muy elevadas de ketoconazol puede ser útil en la terapéutica de este tipo de infecciones. Es de menor utilidad en las infecciones micóticas agudas y severas, es aconsejable en el tratamiento supresivo crónico. La evaluación de la susceptibilidad de los aislamientos in vitro a menudo no permite predecir la respuesta clínica. El ketoconazol probablemente no deba ser empleado en combinación con la amfotericina B, dado que puede producirse un antagonismo entre estas drogas. Puede usarse como tratamiento profiláctico en pacientes con candidiasis vaginal recurrente. Ketoconazol en crema para aplicación tópica es igual de efectivo que otros azoles de uso tópico <sup>(68)</sup>.

#### **Farmacocinética y Metabolismo:**

Ketoconazol se absorbe por todas las vías incluyendo la digestiva, y en el hombre se produce el pico de concentración plasmática alrededor de las dos horas después de la ingestión, con la dosis usual de 200 mg, dicho nivel máximo es de 3 a 4 µg/ml, la droga puede ser detectada en secreciones como saliva. En sangre, ketoconazol está combinado con las proteínas plasmáticas en

un 85%, ketoconazol aparece en la leche materna. La absorción puede ser parcial en pacientes con neutropenia y es antagonizada por los agentes reductores de la acidez gástrica (antiácidos y bloqueadores de H<sub>2</sub> como cimetidina, ranitidina y drogas anticolinérgicas, en caso necesario, administrarse dos horas después de ketoconazol (tabletas o suspensión). Existen registros no coincidentes acerca de los efectos ejercidos por las comidas sobre la absorción de la droga. Las concentraciones máximas de ketoconazol se aproximan a valores de 5 a 9 µg/ml, dos horas después de una dosis oral de 400 mg. La distribución de la droga es limitada y su penetración en el LCR es mínima (12).

#### **Destino y Excreción de ketoconazol**

Ketoconazol se metaboliza extensamente en el hígado, pero no se conoce bien la estructura de los metabolitos formados; puede competir con la ciclosporina a nivel del metabolismo hepático e incrementa las probabilidades de nefrotoxicidad como consecuencia del agente inmunosupresor. La droga es excretada por heces en forma de metabolito activo y apenas el 2 a 4 % de la dosis ingerida se elimina en la orina, de manera que la insuficiencia renal no afecta la administración de la droga.

El índice de eliminación del ketoconazol parece depender de la dosis, la vida media es de unos 90 minutos, después de una dosis de 200mg, pero aumenta a casi 4 horas cuando se administran 800mg<sup>(12)</sup>. Se han registrado vidas medias más prolongadas en otros estudios.

#### **Estudios de interacción de la droga con:**

##### **Ciclosporina:**

Dada en forma concomitante con ketoconazol, existe competencia a nivel del metabolismo hepático e incrementa el efecto nefrotóxico. Si se presentan síntomas o signos de alteraciones hepáticas

(ictericia, heces claras, orina oscura, fatiga etc.), deberá suspenderse el tratamiento con ketoconazol, hasta determinar el origen o la causa de estos síntomas.

**Rifampicina:**

La rifampicina acelera la depuración metabólica del ketoconazol, reduciendo los niveles sanguíneos de este último.

**Flucitosina:**

En las infecciones por *Candida* existe al menos un efecto aditivo cuando las levaduras son expuestas a la acción concomitante de ketoconazol y flucitocina.

**Amfotericina B:**

La exposición de *Candida albicans* al ketoconazol genera una resistencia a los efectos de la Amfotericina B. Conclusiones similares sobre la utilidad de estas combinaciones han sido establecidas a través del estudio de modelos animales de criptococosis.

**Griseofulvina:**

Se debe esperar un mes antes de iniciar la terapia con ketoconazol, si el paciente está recibiendo griseofulvina, debido a que griseofulvina acelera la producción de enzimas hepáticas (94).

**Embarazo y efectos teratogénicos:**

La administración de ketoconazol por vía sistémica, muestra un potente efecto teratogénico en animales. Se recomienda no tomarlo durante el primer trimestre de embarazo.

**Reacciones Adversas:**

Las náuseas y los vómitos son los efectos secundarios más frecuentes de ketoconazol, pero la incidencia de estos efectos puede reducirse administrando la droga con alimentos. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen anorexia, cefáleas, epigastralgia, fotofobia, parestesias, gingivorragia y trombocitopenia. Estudios en animales han demostrado que el ketoconazol inhibe la estimulación de la síntesis testicular de andrógenos por la gonadotropina coriónica. Se ha registrado ginecomastia en hombres debido a estos trastornos. También desplaza a los esteroides sexuales de la globulina fijadora de hormonas sexuales. Estudios en animales y en el ser humano han mostrado que el ketoconazol disminuye en forma significativa la producción de ACTH. La disfunción hepática también ha sido asociada con el ketoconazol. En 5 de 10 pacientes se observa una elevación leve y asintomática de la actividad de las transaminasas plasmáticas; los hallazgos patológicos han incluido lesiones hepatocelulares agudas, lesión colestática o un proceso mixto. Esta relación no parece depender de la dosis. Reportes aislados de hepatotoxicidad comienzan a aparecer en rutinas clínicas. Las mujeres son afectadas dos veces menos que los hombres de ictericia, la cual aparece a los 11-168 días del tratamiento con dosis diarias de 200 mg de ketoconazol (94).

**Contraindicaciones y Precauciones:**

No se han reportado casos de contraindicación a este fármaco, excepto en situaciones de hipersensibilidad. En pacientes con enfermedad hepática aguda, el empleo de ketoconazol, tabletas, o suspensión, debe evitarse. En tratamientos prolongados deberán efectuarse pruebas de funcionamiento hepático en forma periódica en caso de elevación de enzimas hepáticas, suspender

el tratamiento. La función renal debe ser monitorizada en pacientes con insuficiencia adrenal o con función renal lmitada y en pacientes sometidos a períodos prolongados de estrés (cirugía mayor, terapia intensiva, etc.) (70).

**Toxicidad:**

Las reacciones adversas son gastrointestinales, dermatológicas, nerviosas, hepáticas y oculares.

1) Transtornos gastrointestinales: Consisten en náuseas, vómitos, flatulencia, cólicos y diarrea. 2) Las manifestaciones cutáneas, probablemente alérgicas, son el prurito, erupción morbiliforme, sensación de quemaduras y alopecia (raras veces). 3) Los transtornos nerviosos consisten en mareos, somnolencia, astenia, insomnio y mialgias. 4) Los transtornos hepáticos consisten en aumento de las transaminasas sanguíneas y de la fosfatasa alcalina, y rara vez ictericia por hepatitis. 5) Los efectos oculares son la fotofobia y blefaritis. Todos esos transtornos ceden al reducir la dosis o suprimir el tratamiento (94).

**Dosis y Administración:**

Indicaciones terapéuticas y plan de administración:

Como se señalo anteriormente, ketoconazol se emplea tanto en las micosis superficiales como en las micosis profundas. En todos los casos, es necesario un diagnóstico micológico (microscopia y cultivo) previo (70).

1.-Micosis superficiales o dermatomicosis:

Ketoconazol se utiliza en la dermatomicosis, en los casos de tiña de la cabeza, del cuerpo crural, dermatofitosis de los pies, onicomicosis, pitiriasis versicolor, así como en la candidiasis oral y vaginal. La dosis usual es de 200 mg dos veces por día.

La duración del tratamiento es variable según el tipo de micosis:

- a) En la dermatomicosis incluida la tiña de la cabeza, el tratamiento es de 4 a 8 semanas.
- b) En la pitiriasis versicolor, de 3 a 6 semanas.
- c) En la onicomicosis y candidiasis mucocutánea crónica de 6 a 12 meses.
- d) En la candidiasis bucal (muguet), de 1 a 2 semanas
- e) En la candidiasis vaginal, bastan 5 días de tratamiento.

#### 2.- Micosis profundas o sistémicas:

Como ketoconazol actúa lentamente, no debe emplearse en las micosis sistémicas agudas o graves, sobre todo aquellas que ponen en peligro la vida. Por esta razón, se considera el ketoconazol como droga de segunda elección en las micosis profundas, frente a la amfotericina B y a la 5-flucitocina. Aunque en la terapia opcional cuando la infección está en su fase inicial, la dosis usual es de 200 mg (una tableta, una vez por día y en casos más severos, puede llegarse a 400 y 600 mg diarios. La duración del tratamiento es de 6 meses o más para la paracoccidiodomicosis, coccidiodomicosis y cromomicosis (70).

#### Preparados:

Nizoral® tabletas de 200mg. En los pacientes con aclorhidria, la droga debe ser disuelta en 4 ml de HCl 0.2 N. Esta solución es ingerida a través de un popote para evitar el contacto con los dientes, el paciente debe luego beber un vaso de agua.

**Suspensión:** De 3 mg/kg/peso al día, aproximadamente media cucharadita para menores de 8 años.

**Ovulos:** Caja con 5 ovulos; cada óvulo contiene:

-ketoconazol.....400 mg

**Micosis vaginal:** 2 tabletas al día por 5 días, tratamiento completo (94).

## **MICONAZOL, NITRATO DE**

**Nombres, sinónimos:** Daktarin, Demonistat, Gyno-Daktarin, Daktacort, Micolin (*Johnson & Johnson*), Monistat-7 (*Ortho*), R 14889, Monistat-Derm.

2,4 dicloro beta-[(2,4-Diclorobencil)Oxofenil]imidazol

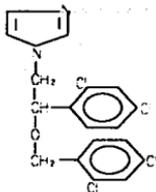
El miconazol es derivado imidazolinmilmetil del éter bi-(2,4-diclorobencilo).

**Fórmula empírica:**  $C_{18}H_{14}ON_2Cl_4.HNO_3$

**Peso molecular:** 479

**Descripción:** Polvo cristalino blanco que funde a 170°C. El miconazol es incoloro e inodoro. Muy poco soluble en agua.

## Estructura Química: Ref. 118



Miconazo

### Propiedades farmacológicas:

Miconazol, es un derivado sintético del 1-fenetil Imidazol. Nitrato de Miconazol fué el segundo antimicótico que entro en la rutina de uso clínico. Antimicótico derivado químico muy cercano del Econazol, de amplio espectro, que combina una gran actividad fúngicida contra los dermatófitos, las levaduras, y otros ficomicetos <sup>(130)</sup>. Miconazol ha probado ser sumamente eficaz en las micosis sistémicas que resistieron a otros tratamientos o que volvieron a aparecer <sup>(86)</sup>.

### Farmacocinética y metabolismo:

El miconazol puede administrarse tópicamente y por vía intravenosa o intrameningea. Sólo se absorbe aproximadamente 27% de la droga por vía oral. Pueden obtenerse concentraciones sanguíneas máximas de 7.5 µg/ml después de administrar por vía intravenosa 600 a 1000 mg. Inicialmente la droga tiene una semidesintegración de 20 a 30 minutos, pero después de una administración prolongada aumenta hasta unas 24 horas. Aproximadamente 10 % de la droga se

elimina en forma de metabolitos inactivos y 14 % en forma activa. La semidesintegración se afecta muy poco por la insuficiencia renal. La droga penetra bien en articulaciones inflamadas, humor vítreo y cavidad peritoneal. Penetra poco en saliva, esputo y SNC. Aplicado tópicamente penetra con facilidad el estrato córneo de la piel y permanece allí por más de 4 días, no obstante su aplicación desde la vagina no es superior al 1.3 %; sólo vestigios de miconazol suelen encontrarse en sangre y orina. Por vía endovenosa, produce buenos resultados en las infecciones provocadas por *Candida albicans*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*. Por esta vía su efecto suele ser fungistático y no alcanzan concentraciones fungicidas ni en la orina ni en el líquido cefalorraquídeo <sup>(16)</sup>.

La droga penetra pobremente al interior del fluido cerebro espinal, orina y los niveles en tejido son escasos. La eliminación es básicamente por vía no renal. Más del 90% del miconazol inyectado se une a la proteína sérica, es sustancialmente metabolizado y los metabolitos son excretados principalmente por heces <sup>(16)</sup>.

#### **Usos clínicos y Microbiología:**

Miconazol es considerado de primera elección en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas cutáneas como: tinea capitis, corporin, manuum, pedis (pie de atleta), unguium barbarie y cruris provocadas por los hongos *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporium* etc. y como profiláctico en pacientes inmunosuprimidos. Su utilidad en las onicomosis no ha sido probada. Es efectiva en la candidiasis de piel y mucosas e incluso puede resultar más efectiva que la nistatina en la vulvovaginitis por *Candida*. También es activo contra bacterias Gram positivas y en altas concentraciones es tricomonocida <sup>(66)</sup>.

La vulvovaginitis causada por *C. albicans* mejora rápida y seguramente con pomada de miconazol al 2%. Una combinación de miconazol/hidrocortisona, ha sido introducida y es conveniente en el tratamiento de candidiasis cutánea. El preparado inyectable está aprobado para tratar coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, criptococosis, candidiasis sistémica y candidiasis mucocutánea. Para combatir infecciones relativamente resistentes, en ocasiones está indicada la administración intrameningea o intravesicular (hepática) directa (56).

**Contraindicaciones:**

La administración de este agente deberá suspenderse en aquellos casos que provoque reacciones de hipersensibilidad o dermatitis por contacto. Puede emplearse en forma tópica en pacientes embarazadas durante el primer trimestre, ya que no se absorbe en forma importante (120).

**Reacciones Adversas:**

La frecuencia de reacciones adversas que desencadena la aplicación tópica de miconazol es baja. Consisten en irritación, quemaduras y maceración. La aplicación intravaginal puede provocar ardor, prurito, urticaria, cefalea y molestias pélvicas. Por vía endovenosa puede producir tromboflebitis, (puede evitarse administrando la droga mediante sondas venosas centrales), prurito, erupciones cutáneas, vómito, diarrea, náusea, trombocitopenia, hiponatremia y broncoespasmo.

Las reacciones adversas de Miconazol por vía intravenosa incluye, perturbaciones hematológicas transitorias como la tromboflebitis, (que puede evitarse administrando la droga mediante sondas venosas centrales), prurito y salpido en piel e hiperlipidemia, que inevitablemente ocurre cuando la administración es por esta vía (94).

**Dosis y Administración:**

Nitrato de Miconazol, se obtiene en pomada al 2% para uso tópico o vaginal. Infusiones intravenosas de miconazol han sido usadas en un pequeño número para el tratamiento de algunos casos de candidiasis sistémica. Sin embargo el resultado de la terapia es variable y realmente no es muy usada, excepto en algunas formas de infecciones de *Candida*. La dosis recomendada de Miconazol intravenoso es 600 mg cada 8 hrs para adultos y 15-40 mg/kg cada 8 horas para niños (advertiendo que debe usarse bajas dosis inicialmente con los niños e ir incrementando la dosis gradualmente en las subsecuentes infusiones). Cada 20 ml de ampula de Miconazol contiene 200 mg de miconazol. El contenido de las ampulas, debe ser diluido en 200-500 ml de glucosa salina, administrándose en goteo lento durante 30 minutos. La administración lenta es recomendada para minimizar la reacción local de la infusión (70).

La solución intravenosa de Miconazol puede ser usada para irrigar la vejiga en casos de cistitis por *Candida*: puede ser dada por vía cateter sin diluir en dosis de 100 mg cada 12 horas, o diluida en solución salina estéril para la irrigación de la vejiga (también a 100 mg cada 12 horas).

**Micosis cutáneas:**

Aplicar dos veces al día en las lesiones con el fin de prevenir la recaída al cabo de 3-5 semanas, prosigase el tratamiento por 10 días.

Usado en vulvovaginitis se recomienda la aplicación diaria de un óvulo durante 7 a 14 días de preferencia en la noche.

**Micosis de las uñas:**

Cortarse las uñas infectadas lo más corto posible. Una vez al día aplíquese un poco de crema en la uña infectada y frotese con el dedo. Cubrase la uña con una venda oclusiva no perforada. También

se proseguirá aquí, tras la caída de la uña (al cabo de 2-3 semanas) el tratamiento ininterrumpido hasta que crezca la nueva uña, y se observe curación definitiva (con mayor frecuencia transcurridos siete meses o más) (70).

**Presentaciones:**

Daktarin (Janssen), Micatin.

Crema-tubo con 30 g, cada 100 g contienen 2 g de nitrato de miconazol.

Polvo, envase de plástico con 20 g, cada 100 g contienen 2 g de miconazol.

ALCID (Cilag)

Crema-tubo con 15 g, cada 100 g contienen 2 g de nitrato de miconazol.

Ovulos, cada óvulo contiene 200 mg de miconazol.

Micatin, Monistat-Derm

Crema dermatológica, spray, polvo o loción al 2 %, para ser aplicados dos veces por día durante 14 días en el tratamiento de las dermatomicosis superficiales. Con el objeto de evitar la maceración solamente debe aplicarse la loción en las áreas de intertrigo (84).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

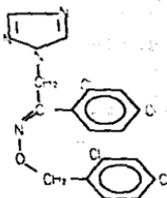
## OXICONAZOL

**Nombres, sinónimos:** Oceral, Ro 13-8996

**Fórmula empírica:**  $C_{18}H_{13}O_3N_4Cl$

**Peso Molecular:** 429

**Estructura Química:** Ref. 86



Oxiconazo

### Usos clínicos y Microbiología:

Oxiconazol, está indicado en algunos países (Suiza principalmente) para el tratamiento de dermatomicosis y candidiasis vaginal. Amplio espectro in vitro, actividad fungicida contra *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* y *Trichophyton mentagrophytes*. Es también activo contra *Mucor* y *Rhizopus* (87). En estudios experimentales, oxiconazol fué altamente activo en modelos clásicos de cerdos de guinea infectados con dermatofitos y ratas con vaginitis infectadas de *Candida*. La administración oral no resulta efectiva. Por esta razón y por la buena penetración en el interior del estrato córneo de la piel con un tiempo prolongado de retención, oxiconazol fué

seleccionado solamente para uso tópico. Estudios clínicos, compararon oxiconazol con econazol en diferentes dermatomicosis, mostrando similar efectividad (las ratas curaron en un 90/91%). En candidiasis vaginal una dosis unica de 600mg fué comparado con una dosis de isoconazol de 150 mg/diariamente por 3 días. En este caso, un 92 % de las ratas curaron en ambos tratamientos. Oxiconazol puede ser usado como droga alternativa en un régimen de una aplicación al día (49).

### 3.2 ANTIMICOTICOS DERIVADOS DEL TRIAZOL

#### FLUCONAZOL

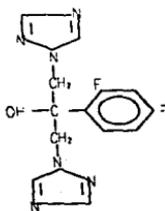
**Sinónimos, nombres:** Diflucan (Pfizer), UK49,858, Fluconazol esta diseñado químicamente como 2,4.-Difluoro-alfa, alfa-bis(1H-1,2,4-triazol-1-YLMETHIL) benzyl alcohol.

**Fórmula Empírica:**  $C_{13}H_{12}ON_6F_2$

**Peso molecular:** 306

**Propiedades:** Fluconazol es un sólido blanco, cristalino, altamente soluble en agua y solución salina (41).

**Estructura Química:** Ref. 126



Fluconazol

**Microbiología:**

Fluconazol exhibe gran actividad in vitro contra *Cryptococcus neoformans* y *Candida* spp. La actividad fungistática ha sido demostrada en modelos de animales inmunocomprometidos y normales, en infecciones sistémicas e intracraneanas de *Criptococcus neoformans* y para infecciones sistémicas de *Candida albicans*. El desarrollo de resistencia de fluconazol no ha sido estudiado <sup>(41)</sup>.

En común con otros agentes antimicóticos azoles, ha resultado ser más sensible in vivo que in vitro. Fluconazol administrado oral o intravenosamente fué activo en una gran variedad de infecciones micóticas usando modelos de animales y cepas estandar de laboratorio. La actividad ha sido demostrada contra infecciones causadas por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus fumigatus* en ratones normales <sup>(126)</sup>.

La administración concomitante de fluconazol y amfotericina B en ratones normales e inmunosuprimidos infectados, mostró los siguientes resultados: un pequeño efecto aditivo en la infección sistémica con *Candida albicans*, no interacción en la infección intracraneana con *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de las dos drogas en la infección sistémica con *Aspergillus fumigatus*. El significado clínico de estos estudios es desconocido <sup>(126)</sup>.

**Farmacocinética y Metabolismo:**

Las propiedades farmacocinéticas de fluconazol por vía intravenosa y oral son similares, fueron seguidas por un grupo de voluntarios normales. La biodisponibilidad de fluconazol por vía oral es arriba del 90% semejante con la administración intravenosa. Las concentraciones plasmáticas pico (C<sub>max</sub>) ocurrirán a la 1 y 2 horas, con una vida media de aproximadamente 30 hrs. (rango de 20 a 50 hrs.) después de la administración oral <sup>(91)</sup>.

En un voluntario normal se administró una dosis de 50-400 mg las concentraciones plasmáticas y AUC (Tiempo de Concentración de Plasma bajo el área de la curva) son proporcionales. Las concentraciones constantes son alcanzadas dentro de los 5-10 días siguiendo una dosis oral de 50-400 mg administrada una vez al día (92).

La administración de dosis altas proporcionada dos veces al día alcanza concentraciones constantes en plasma en solo dos días. La distribución de fluconazol en el cuerpo ocurre a través del agua y solo un 11 a 12 % enlaza proteínas plasmáticas. En voluntarios normales las concentraciones de saliva de fluconazol fueron semejantes a las de las concentraciones de plasma sin importar la dosis ruta o duración de la dosis. En pacientes con bronquiectasis las concentraciones de fluconazol en el esputo fueron de 150 mg igual a las concentraciones de plasma a las 4 y 24 hrs. post dosis. En pacientes con meningitis fúngica las concentraciones de fluconazol en SNC fueron aproximadamente del 8 %.

La excreción de Fluconazol es principalmente por orina en un 80% por lo tanto la farmacocinética de fluconazol se ve muy afectada si existe una disfunción o insuficiencia renal. La dosis de fluconazol debe ser reducida en este tipo de pacientes, a tres horas de hemodíálisis disminuye la concentración aproximadamente en un 50%. En voluntarios normales la administración de fluconazol (dosis rango de 200 a 400 mg por día durante más de 14 días) fue asociada con pequeñas alteraciones en la concentración de corticosteroides endógenos en respuesta a una estimulación del ACTH (77).

## **Estudios de interacción de la Droga:**

### **Anticonceptivos orales:**

Cincuenta mg de una dosis única o múltiple de fluconazol fueron administrados a mujeres sanas que tomaban anticonceptivos orales. El etnil estradiol disminuyó en un 16% pero no se observaron cambios en la farmacocinética del levonorgestrel <sup>(91)</sup>.

### **Drogas gastrointestinales:**

No se vió afectada la absorción de fluconazol administrado por vía oral en pacientes normales, que tomaron agentes que incrementaron el pH gástrico. Una dosis de fluconazol de 100 mg con Cimetidina (400mg) dió como resultado una reducción de la Cmax (rango 20% a 40% ) de fluconazol. La administración de Melox (20 ml) inmediatamente después de la administración de fluconazol (100 mg) no afectó la absorción o la eliminación de fluconazol <sup>(91)</sup>.

### **Hidroclorotiazida:**

La administración oral concomitante de 100 mg de fluconazol y 50 mg de Hidroclorotiazida por 10 días en voluntarios normales dió como resultado un incremento del 41 % de la concentración máxima, comparado con la administración de fluconazol solo. Las concentraciones en plasma de fluconazol fueron aproximadamente 1-2 mcg/ml, superiores al diurético concomitante. Esos cambios son atribuidos a la reducción de aproximadamente 20% de la eliminación renal de fluconazol <sup>(91)</sup>.

### **Rifampina:**

La administración de una dosis oral de 200 mg de fluconazol después de la administración de Rifampina, dió como resultado un acortamiento en un 20% de la vida media de fluconazol en voluntarios normales (ver precauciones).

**Warfarin:**

La administración de una dosis de warfarin (15 mg) dado a voluntarios normales seguida de 14 días de administración oral (200 mg) de fluconazol, dió como resultado un incremento del 12% de la respuesta del tiempo de protombina, uno de los 13 sujetos experimentó esta respuesta (ver precauciones).

**Agentes hipoglucémicos orales:**

El efecto de fluconazol en la farmacocinética del sulfonilurea, (hipoglucémico oral), y los agentes tolbutamida, glipizide y glyburide fueron examinados, con tres placebos control, estudiados en voluntarios normales. Todos los sujetos recibieron sulfonilurea sólo después del tratamiento con 100 mg de fluconazol en una dosis oral diaria por siete días. El resultado fue un incremento significativo de la Cmax de sulfonilurea.

**Fenitoina:**

La administración concomitante de fluconazol oral (200 mg) y fenitoina dió como resultado un incremento del 75 % de fenitoina, valorada en pacientes normales (ver precauciones).

**Ciclosporina:**

En trasplantes de médula los agentes que recibieron dos dosis diarias de ciclosporina y 100 mg de fluconazol en una dosis diaria de 14 días, demostraron un incremento de la Cmax de ciclosporina. Esto ha sido reportado en varias literaturas asociando la administración concomitante de altas dosis de fluconazol con un incremento de la ciclosporina en las concentraciones plasmáticas en pacientes con trasplante renal, (ver precauciones).

**Zidovudina y Pentamidina:**

Los estudios de interacción formal no han sido terminados para fluconazol y la administración concomitante de zidovudina e isotonato de pentamidina en aerosol (91).

**Indicaciones y Uso:**

Fluconazol: Esta indicado para el tratamiento de:

Candidiasis orofaríngea y esofágica; fluconazol es también efectivo para el tratamiento de serias infecciones sistémicas causadas por *Candida*, incluyendo infección del tracto urinario, peritonitis y neumonía.

Meningitis provocada por *Cryptococcus neoformans*: la terapia puede ser instituida antes de los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio sin embargo una vez disponibles los resultados, la terapia puede ser ajustada para mejorarla <sup>(92)</sup>.

**Contraindicaciones:**

Fluconazol, esta contraindicado en pacientes que muestran hipersensibilidad a fluconazol o alguno de sus excipientes, no existe información de hipersensibilidad por cruzamiento con otros agentes antimicóticos azoles <sup>(86)</sup>.

**Advertencias:**

Se han reportado casos raros de anafilaxias. Los pacientes que desarrollaron una función subnormal del hígado durante la terapia de pruebas de fluconazol fueron monitoreados por el desarrollo de severos daños hepáticos, sin embargo serias reacciones hepáticas han sido raramente asociadas con fluconazol. Si bien existieran y desarrollasen signos clínicos y síntomas de enfermedad del hígado atribuibles a fluconazol, éste sería discontinuado. (ver reacciones adversas) <sup>(92)</sup>.

**Precauciones:**

Interacción con drogas. Fluconazol incrementa las concentraciones de fenitoina en plasma. Debe cuidarse el monitoreo de las concentraciones de fenitoina en pacientes que reciben fluconazol.

Fluconazol ha sido frecuentemente asociado con el incremento en las concentraciones de Ciclosporin en pacientes con transplantes renales con o sin insuficiencia renal.

Se debe poner especial esmero en el monitoreo de las concentraciones de ciclosporin en pacientes que reciben fluconazol.

Fluconazol incrementa las concentraciones de tolbutamida, glyburida y glizipeda en plasma, las concentraciones de glucosa en sangre deben ser cuidadosamente monitoreadas y la dosis del sulfonilurea deberá ser ajustada.

Rifampicina aumenta el metabolismo de fluconazol cuando se administran concurrentemente, por lo que se deben aumentar las dosis de fluconazol cuando se administre junto con esta.

**Carcinogénesis , Mutagénesis y Deteriolo de la Fertilidad:**

Fluconazol no mostró evidencia potencial carcinogénica en ratones y ratas tratadas oralmente por 24 meses a dosis de 2.5, 5 o 10 mg/kg/día (aproximadamente 2-7 \* la dosis humana recomendada).

Ratas macho tratadas con 5 y 10 mg/kg/día tuvieron un incremento de la incidencia de adenomas hepáticos celulares.

Fluconazol con o sin activación metabólica tuvo un efecto negativo a las pruebas de mutagenicidad en cuatro cepas de *S. typhimurium* y en el sistema Lymphoma L5178Y. Estudios citogenéticos in vivo (de células de médula en murinos, a los cuales se les administró fluconazol) e in vitro (linfocitos

humanos expuestos a fluconazol a 1000 mcg/ml) no mostrarán evidencia de mutaciones cromosomales.

Fluconazol no afecta la fertilidad de ratas hembras o machos. Tratados oralmente con dosis diarias de 5, 10 ó 20 mg/kg o con dosis parenterales de 5, 25 ó 75 mg/kg, aunque se observó un retraso inicial en el parto. Se ha observado en ratas preñadas que fluconazol disminuye las concentraciones de estrógenos, provocando retrasos a la hora del parto, y el nacimiento de cachorros inmóviles con un decremento en la supervivencia neonatal a esas dosis<sup>(97)</sup>.

#### **Embarazo y Efectos Teratogénicos:**

Embarazo: Fluconazol fué administrado oralmente a conejas preñadas durante la organogénesis, en dos estudios de 5, 10 y 20 mg/kg (aproximadamente la dosis humana recomendada) no hubo efectos adversos fetales detectados. En varios estudios durante la organogénesis, las ratas preñadas tratadas oralmente con fluconazol, incrementarán el peso de la placenta. No hubo efectos fetales a los 5 o 10 mg/kg, pero a 25 y 50 mg sí hubo variantes anatómicas fetales tales como (aumento en el número de costillas, dilatación de la pelvis ) y retraso en la osificación. A super dosis de 80 mg/kg (aproximadamente 20-60 veces mayor que la dosis recomendada para humanos) hasta 320 mg/kg, ocurrió muerte fetal de las ratas y un incremento de las anomalías fetales incluyendo ondulaciones en la costillas, fisura del paladar y osificación anormal craneofacial. Esos efectos son debidos a la inhibición de la síntesis de estrógenos en ratas. Como no se pueden hacer estudios control en mujeres embarazadas, fluconazol debe ser usado durante el embarazo únicamente en casos donde los beneficios justifiquen el riesgo al feto <sup>(97)</sup>.

**Madres Lactantes:**

Fluconazol es secretado en la leche humana a concentraciones similares que el plasma.

**Uso Pediátrico:**

La eficacia de fluconazol no ha sido establecido en niños. Un pequeño número de pacientes de 3 a 13 años de edad han sido tratados con fluconazol, usando dosis diarias de 3-6 mg/kg.

**Reacciones Adversas:**

Diez y seis por ciento de 4000 pacientes tratados con fluconazol en pruebas clínicas de 7 días o más, experimentaron reacciones adversas. El tratamiento fue discontinuado en un 1.5 % de esos pacientes, y un 1.3 % de los pacientes mostraron pruebas de laboratorio anormales en pruebas clínicas con pacientes seriamente enfermos (predominando enfermedades malignas o SIDA ) raramente hubo reacciones hepáticas serias, o desordenes exfoliativos de la piel durante el tratamiento con fluconazol (ver advertencias). Dos de esas reacciones hepáticas y un desorden exfoliativo de la piel (Sind. de Stevens-Johnson) fueron asociados a esta fatal enfermedad. Porque la mayoría de esos pacientes recibieron medicación múltiple concomitante incluso a algunos que sabían que estaban asociados a desordenes exfoliativos de la piel y hepatotóxicos. La asociación causal de esas reacciones con la terapia de fluconazol es incierta.

Las reacciones clínicas adversas fueron reportadas más frecuentemente en pacientes infectados por HIV (21 %) que en los pacientes no infectados de HIV (13 %) sin embargo los patrones de las reacciones adversas para ambos grupos fueron similares. En casos raros se reportó anafilaxia <sup>(91)</sup>.

Las siguientes experiencias adversas ocurrieron bajo condiciones inciertas: ataque al SNC leucopenia y trombocitopenia del sistema hematopoyético y linfático (91).

**Dosis y Administración:**

La absorción oral es la más rápida y completa, las dosis diarias de fluconazol oral son las mismas por vía intravenosa. La dosis diaria de fluconazol se basará en el organismo que haya infectado al paciente o la respuesta a la terapia. El tratamiento será continuo bajo parámetros clínicos o pruebas de laboratorio que indiquen la disminución de la infección. Un inadecuado periodo de tratamiento puede hacer que la infección sea recurrente. Pacientes con SIDA y Meningitis criptococcal o Candidiasis orofaríngea recurrente requieren terapias preventivas para evitar recaídas.

La dosis recomendada de fluconazol para candidiasis orofaríngea es 200 mg el primer día, seguido de 100 mg diarios una vez al día, la evidencia clínica de candidiasis orofaríngea generalmente desaparece en varios días, pero el tratamiento debe ser continuado hasta las dos semanas para evitar recaídas.

La dosis recomendada de fluconazol para candidiasis esofágica es 200 mg el primer día y después 100 mg una vez al día diariamente. Las dosis pueden ir aumentando hasta 400 mg por día, a juicio medio y la respuesta del paciente a la terapia. Pacientes con candidiasis esofágica deben ser tratados de dos a cuatro semanas hasta la resolución de los síntomas.

Para meningitis criptococcal, la dosis recomendada de fluconazol es de 400 mg el primer día seguido de 200 mg una vez al día diariamente. Dosis de 400 mg diarias pueden ser usadas a juicio médico dependiendo de la respuesta de el paciente a la terapia. La duración recomendada del

tratamiento para terapia inicial de meningitis criptococal es de 10-12 semanas después hasta que los cultivos de fluido cerebro espinal sean negativos. La dosis recomendada de fluconazol para evitar recaídas de meningitis criptococcal enpacientes con SIDA es de 200 mg una vez al día diariamente (70).

**Dosis en pacientes con Insuficiencia Renal:**

En pacientes con insuficiencia renal la dosis inicial debe ser de 50 a 400 mg. Después la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) debe estar basada en la tabla 3.2.1:

Tabla: 3.2.1 Dosis en pacientes con insuficiencia renal

Creatinina (ml/min)	Porcentaje de Dosis Recomendada.
> 50	100 %
21-50	50 %
11-20	25 %
Pacientes que reciben regularmente hemodialisis.	Una dosis recomendada después de cada dialisis

Ref. 91

Esto sugiere que los ajustes de dosis estan basados en la farmacocinética de fluconazol y en la administración de dosis únicas. Además pueden ser ajustadas según las necesidades dependiendo de las condiciones clínicas.

Cuando la creatinina esta en suero la siguiente fórmula indica la disponibilidad de la función renal (basada en el sexo, peso y edad de los pacientes) debe ser usada estimando la concentración de creatinina (ml/min).

Hombres:

$$\text{Peso (kg)} \cdot (140 - \text{edad})$$

----- =

$$72 \cdot \text{Creatinina en suero (mg/100 ml)}$$

Mujeres: 0.85 x arriba del valor

Fluconazol puede ser administrado oralmente o por vía intravenosa. La infusión intravenosa de fluconazol ha sido usada con seguridad después de 4 días de terapia intravenosa. La inyección de fluconazol debe ser administrada a un rango máximo de aproximadamente 200 mg/hora, dada en infusión continua.

La droga parenteral debe ser inspeccionada visualmente cada vez que la solución y el contenido lo permitan.

FLUCONAZOL tabletas, contienen 50, 100 o 200 mg de fluconazol y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro povidone, sodio croscarmellose, FD&RED No.40, tintura imitación aluminio y estearato de magnesio.

FLUCONAZOL (intravenoso) es un iso-osmótico estéril, no pirogénico, solución de fluconazol, diluida en cloruro de sodio. Cada ml contiene 2 mg de fluconazol y 9 mg de cloruro de sodio. El rango de pH es de 4.0 a 8.0 el volumen de la inyección es de 100ml a 200 ml son empacados en vidrio y en un contenedor VIAFLEX plastic plus, fabricado con una fórmula especial de cloruro de polivinil.

La seguridad del contenedor VIAFLEX ha sido confirmada en pruebas con animales de acuerdo a pruebas biológicas USP en tejido y estudios de toxicidad.

No se use si la solución esta turbia o precipitada o si el envase no esta intacto (70).

#### **Sobredosis:**

Se han reportado un caso de sobredosis con fluconazol en un paciente de 42 años infectado de VIH, después de la ingestión de 8,200 mg de fluconazol el paciente experimento alucinaciones y comportamiento paranoico. El paciente fue hospitalizado y normalizado a las 48 hrs. La mayor parte

de fluconazol se excreta por orina. A las tres horas de sesión de hemodiálisis los niveles en plasma disminuyen en un 50 % en ratas y ratones que recibieron altas dosis de fluconazol, los efectos clínicos para ambas especies incluyen: Disminución de la respiración y movilidad, ptosis, lagrimeo, salivación, incontinencia urinaria, disminución de los reflejos, cianosis, convulsiones y por último muerte (91).

## **ITRACONAZOL**

**Nombres, sinónimos:** Oriconazol, R 51211, Sporanox.

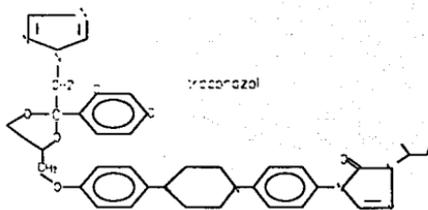
**Fórmula empírica:**  $C_{25}H_{38}O_4N_8Cl_2$

**Peso molecular:** 706

### **Propiedades:**

Itraconazol es un compuesto triazol altamente lipofílico, e insoluble en agua y soluble en polietilenglicol acidificado, así como dimetil sulfoxido y dimetil formamida. En 1988 se demostró que la droga era soluble en ciclodextrina. Una solución acuosa de itraconazol de 25 mg/ml puede ser preparada en hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HbetaCD). Esta solución ha sido usada para preparar la formulación farmacéutica oral e intravenosa en estudios experimentales.

**Estructura Química:** Ref. 86



**Usos clínicos y Microbiología:**

Itraconazol actúa como un antimicótico de amplio espectro, tanto in vivo como in vitro contra hongos patógenos en animales y el hombre, con la excepción de hongos que actúan en la mucosa oral. Las dosis diarias varían de acuerdo a las indicaciones de 100 a 400 mg. Itraconazol es activo contra hongos que producen dermatomicosis: pitiriasis versicolor, tinea corporis, tinea pedis, tinea manuum, onicomicosis (causada principalmente por *Candida* spp), y tinea capitis, candidiasis vaginal y oral, paracoccidioidomicosis, sporotricosis, cromoblastomicosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, criptococcosis, maduromicosis y micetomas. Itraconazol ha demostrado ser superior a fluconazol en candidosis criptococcosis y aspergilosis <sup>(126)</sup>.

**Farmacocinética y Metabolismo:**

La droga es oralmente activa y tiene una gran afinidad por los tejidos y una vida media mayor que el ketoconazol, Itraconazol no inhibe la biosíntesis de esteroides adrenales o testiculares.

Las propiedades farmacocinéticas de itraconazol son debidas principalmente a las características lipofílicas de este agente, el cual al contacto con la acidez estomacal favorece la disolución y absorción de la droga. Los estudios farmacocinéticos con itraconazol se han llevado a cabo usando cápsulas de 100 mg de solución oral, o solución intravenosa de 1mg/ml. Se recomienda la administración oral después del desayuno.

La droga tiene una excelente absorción digestiva, máximo un 18% no es metabolizado, eliminandose por heces. Los niveles pico en plasma después de su administración oral de 100 mg estan entre 0.13 -0.16 µg/ml y la administración intravenosa alcanza los 0.66 µg/ml después de 3-4hrs después de su administración. La vida media de eliminación de itraconazol se encuentra en el rango de 17 a 21 hrs (84).

Itraconazol se metaboliza principalmente en el hígado, formandose el metabolito hidroxí-itraconazol, el cual dá la acción antimicótica, ya que es más hidrosoluble y posiblemente penetra más fácilmente los fluidos.

Después de una semana 34% de itraconazol es eliminado en orina y 54% en heces como metabolito inactivo, un 3 a 18% permanece activo.

Itraconazol se une a las proteínas plasmáticas, especialmente albumina en un 99.8 %. solamente una 0.2% de la droga circula libremente en los fluidos del cuerpo. Las concentraciones en SNC, saliva y fluidos oculares estan alrededor de 2 ng/ml y solamente 5 ng/ml en orina. En tejidos la concentración de itraconazol supera a la concentración sanguínea, esto explica la eficacia de la

droga. La eliminación en tejidos es también lenta. En vagina, la concentración máxima se alcanza en 6-8 hrs. y después de tres días de tratamiento los niveles de concentración vaginal son de 5 a 6 veces más altos que los niveles plasmáticos y pueden ser detectados cuatro días después de terminado el tratamiento <sup>(110)</sup>.

En la piel y uñas, los niveles pico de concentración son de tres a cinco veces más altos que en plasma después de cuatro semanas de terapia. Itraconazol es eliminado por el sebo cutáneo y descamación. La persistencia de itraconazol es muy prolongada en la placa ungueal de la uña. Después de tres meses de terapia, niveles de 100 ng/ml han sido encontrados después de 6 meses de discontinuar la terapia.

Estudios comparativos han evaluado las propiedades farmacocinéticas de itraconazol en situaciones especiales, con las siguientes conclusiones:

1. No tiene diferencias entre raza, sexo o edad de los pacientes.
2. La absorción es reducida en pacientes con cirrosis hepática, o condiciones similares.
3. La insuficiencia renal no altera la farmacocinética y la hemodialisis no causa cambio alguno. La diálisis peritoneal reduce los niveles pico en plasma, lo mismo que el habitual uso de agentes antiácidos.
4. En pacientes con neutropenia, los niveles en sangre son reducidos por la existencia de lesiones gastroduodenales y la necesidad de neutralizar el pH gástrico.
5. En pacientes con SIDA, las concentraciones plasmáticas son también reducidas debido a la hipoquilia gástrica.

En estas dos últimas situaciones resulta improbable la administración oral de itraconazol, si bien la absorción puede también aumentarse con la ingesta de bebidas ácidas <sup>(70)</sup>.

**Estudios de Interacción de la droga:**

La acción de otras drogas en el metabolismo de itraconazol se refiere particularmente a aquellas que producen activación de las enzimas hepáticas. La administración concomitante con 600 mg de rifampicina incrementa la eliminación de itraconazol en un 80%, este incremento se reduce a un 20% después de 3 ó 4 días de terapia y se mantiene así tres días después de la interrupción de rifampicina. La administración de 100mg de fentoina por una semana reduce las concentraciones plasmáticas de itraconazol en un 20%. el uso simultaneo de bloqueadores H<sub>2</sub> como cimetidina y ranitidina no afectan la farmacocinética de itraconazol <sup>(37)</sup>.

**Efectos adversos:**

Estudios experimentales de toxicidad en animales muestran, que itraconazol es levemente tóxico, en grandes dosis puede causar teratogenicidad y efectos tóxicos en hígado y órganos endocrinos. Clínicamente itraconazol ha demostrado ser mejor tolerado que ketoconazol. Los casos sintomáticos de hepatotoxicidad no ha sido registrados y los cambios en glándulas endocrinas no se han observado. Sin embargo el incremento transitorio de enzimas hepáticas si se ha observado, particularmente de la fosfatasa alcalina e hipocalcemia por el uso de altas dosis por periodos prolongados de tiempo.<sup>(64)</sup>

**Formulaciones:** Cápsulas 100 mg de itraconazol.

#### 4 POLIENOS

##### AMFOTERICINA B

**Nombres, sinónimos:** Fungilin, Fungizone, Ampho-Moronal

**Formúla química:**  $C_{47}H_{73}O_{17}$

**Peso Molecular:** 924

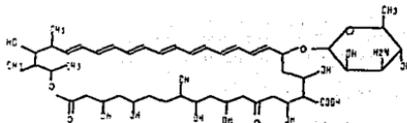
**Propiedades:** Polvo amarillo a anaranjado, inodoro o casi inodoro.

**Solubilidad:** Insoluble en agua, alcohol anhidro y éter.

La amfotericina B es inestable a la luz, ya que la región cromófora del antibiótico puede ser fotooxidada. El efecto antimicótico es máximo a un pH de 6 - 7.5, disminuye a pH ácido (12).

La amfotericina B, es un antibiótico poliénico. Estos compuestos contienen una región hidrófila (la cual incluye un centro de hidrocarburo hidroxilado) y una secuencia de 4 a 7 dobles ligaduras conjugadas que es lipofílica. Desde el punto de vista químico, estos antibióticos son glucósidos, también contiene una aminodeoxihexosa, la micosamina, mientras que las agluconas, son compuestos alicíclicos con anillos grandes con 38 miembros, varios dobles enlaces (polienos macrocíclicos), y una función lactona. Su estructura química revela que la aglucona de la amfotericina B, el amfoterinólido tiene siete dobles enlaces (heptaeno) (56).

## Estructura Molecular: Ref. 68



Amfotericina B

### Historia y origen:

*Streptomyces nodosus*, un actinomiceto del suelo, es el origen de dos agentes antifúngicos, las amfotericina A y B. La preparación de una amfotericina B casi pura (que contiene sólo 1 a 2 % de amfotericina A). El antibiotico usado clínicamente es la amfotericina B (12).

La amfotericina A y B fue descubierta en 1956, seis años después de la nistatina. La amfotericina sigue siendo el tratamiento de primera elección para muchas infecciones micóticas importantes (86).

### Usos clínicos y Microbiología:

El antibiótico es fungistático o fungicida según la concentración de la droga y la sensibilidad del hongo. Por su toxicidad el uso de amfotericina B a menudo es limitado. La mayoría de los pacientes pueden terminar un tratamiento completo ya que los efectos adversos habitualmente son tolerables (78).

Es de elección para el tratamiento de un gran número de micosis sistémicas o profundas, tales como la, coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*), paracoccidioidomycosis o blastomicosis sudamericana, (*Paracoccidioides brasiliensis*), blastomicosis norteamericana (*Blastomicosis*

*dermatiditis*), *criptococcosis* (*Cryptococcus neoformans*), *histoplasmosis* (*Histoplasma capsulatum*), *esporotricosis* (*Sporotrix schenckii*), la *cromomycosis* o *cromoblastomycosis* (producida por el género *Phialophora*), y *candidiasis* incluidas las formas pulmonares, óseas, glanglionares, viscerales abdominales, meníngeas y generalizadas o septicémicas, provocadas por *Candida albicans*, en el que el fármaco es eficaz. Después del tratamiento en la *criptococcosis* meníngea, el microorganismo desaparece del LCR, lo mismo que los síntomas y las alteraciones de dicho líquido que, sin embargo, puede presentar anomalías durante años aunque la afección se haya curado, la duración del tratamiento varía con la naturaleza, severidad y progreso de la infección (78). La droga es poco activa en la *aspergillosis* (*Aspergillus fumigatus*); Beyer et al 1994, usaron amfotericina B en aerosol como profiláctico contra la infección pulmonar de *Aspergillus* invasiva, la evaluación preclínica mostró que la aplicación en aerosol sí previno a pacientes inmunocomprometidos con riesgo a infecciones oportunistas; aunque no existe aún una estandarización de la medida de la partícula y la distribución de la aplicación en aerosol (9).

#### **Modo de Acción:**

Ver Capitulo 2, modo de acción de la amfotericina B; complementariamente Richardson M.D. et al 1991, demostraron la activación inflamatoria de los neutrófilos en humanos, provocado por la amfotericina B, ellos proponen que el mismo efecto tóxico del fármaco hace que se activen los leucocitos y estos a su vez cumplan la función de destruir a los hongos patógenos, es decir la amfotericina B incrementa sus efectos letales por la misma acción de los leucocitos (103).

**Farmacocinética y Metabolismo:**

Por vía oral, los niveles sanguíneos que se alcanzan son bajos e inconsistentes, la administración oral de 3 mg al día, produce concentraciones plasmáticas aproximadas de 0.1 a 0.5 µg/ml. La administración intravenosa inicial de 1-5 mg, seguida por un incremento gradual de la dosis diaria a 0.4-0.6 mg/kg, origina valores sanguíneos máximos de aproximadamente 0.5-2 µg/ml, después de un rápido descenso inicial, la concentración de la droga en el plasma se acerca a una meseta de unos 0.5 µg/ml. El fármaco es secuestrado dentro del organismo por membranas que contienen colesterol y liberado lentamente a la sangre. Las concentraciones de amfotericina B en líquidos pleurales, peritoneales, sinoviales y humor acuoso inflamados son aproximadamente dos tercios de las concentraciones plasmáticas mínimas. La droga cruza probablemente la placenta con facilidad. (Aproximadamente el 95 % del fármaco circula unido a lipoproteínas). La amfotericina B pasa a todos los tejidos, pero difunde poco al humor vítreo, líquido amniótico normal y LCR, alcanzando 1/40 de la concentración del plasma, por lo que es conveniente la vía intratecal en los casos de meningitis fúngica y en los otros tejidos por vía intracisternal o intraventricular. A pesar de los años de experiencia con este medicamento, en la mayor parte de las infecciones micóticas no se conocen ni la dosis ni la duración óptimas del tratamiento con amfotericina B <sup>(68)</sup>.

Destino y excreción: No se conoce con exactitud, pero se sabe que los antibióticos poliénicos se distribuyen casi totalmente en el organismo (no se conocen los metabolitos formados) y muy poco, apenas un 5 % de la dosis se excreta en la orina, muy lentamente entre 7-8 semanas. La concentración de amfotericina B en la orina es más o menos paralela a la plasmática. Como esta última presenta sólo una pequeña fracción de la dosis administrada, no hay mayor acumulación de la droga en el plasma de los pacientes con deterioro de la función renal. La hemodialis no altera la

concentración de amfotericina B en el plasma, por lo tanto no tienen que ajustarse las dosis, cuando se encuentra en dicho estado. Se desconoce su biotransformación. La vida media de este fármaco es de alrededor de 20 horas (64).

#### **Estudios de Interacción de la Droga:**

##### **Ciclosporina A:**

En pacientes con cirugía de transplante que reciben ciclosporina A nunca debe ser usada en forma concomitante con amfotericina B, ya que existe un posible sinergismo nefrotóxico entre los dos agentes. No debe usarse conjuntamente con este antimicótico soluciones de electrolitos o soluciones ácidas (dextrosa de autoclave) ya que pueden producir la precipitación del antibiótico, (64).

##### **Rifampicina**

La rifampicina es normalmente un antibiótico sin actividad antimicótica, la combinación con amfotericina B, hace que se convierta en un buen antimicótico.

##### **Cardiotónicas:**

La hipocalcemia que puede producir la amfotericina B puede facilitar la intoxicación con drogas digitálicas, de manera que aquello debe corregirse rápidamente.

##### **Corticosteroides:**

La hipocalcemia producida por estos fármacos exagera la provocada por la amfotericina B.

##### **Gentamicina y Minociclina:**

En los antibióticos de espectro reducido, puede existir sinergismo entre la amfotericina B y los aminoglucósidos, con respecto a su nefrotoxicidad.

**Fluocitocina:**

Una útil combinación para propósitos clínicos es la de flucitosina y amfotericina B. En el tratamiento de infecciones causadas por *Candida* y *Cryptococcus* y en el tratamiento de la meningitis criptococcica en el ser humano. (Ver indicaciones y uso). El mecanismo de esta acción sinérgica no está claramente dilucidado, pero podría involucrar un aumento de la penetración de flucitocina debido a las lesiones de la membrana celular provocadas por la amfotericina B <sup>(103)</sup>.

**Fluconazol:**

Existe un fuerte efecto antagonista entre fluconazol y amfotericina B.

**Ketoconazol:**

El empleo conjunto de ketoconazol y de amfotericina B causa efectos antagonistas <sup>(94)</sup>.

**Reacciones Adversas:**

Este antibiótico, administrado por vía parenteral, es capaz de producir acciones tóxicas en los animales y el hombre. Así la administración intravenosa en ratones, conejos, perros y monos produce alteraciones de la función renal (elevación de la concentración de urea sanguínea y deficiente excreción de la fenolsulfonftaleína), anorexia, vómitos, y aun azoemia mortal en el perro, así como hematemesis <sup>(12)</sup>.

En el hombre, la amfotericina B por vía intravenosa produce frecuentemente trastornos tóxicos a nivel de los sistemas siguientes:

A) Gastrointestinal, con vómitos y diarreas. B) Renal, con lesiones glomerulares y degenerativas tubulares aún necróticas, se manifiestan por proteinuria, cilindruuria y aumento de la concentración de la urea, nitrógeno no proteico y creatinina en sangre, que pueden llevar a la azoemia; además

puede existir una importante pérdida de potasio que es capaz de llevar a la hipocalemia. La evolución del proceso es el siguiente:

a) Si la dosis total no excedió de 5 g la lesión renal retrocede espontáneamente al suspender el tratamiento, b) si la dosis total ha sido de 5 a 10 g puede quedar un daño renal permanente, c) si la misma excedió de 10 g puede producirse la muerte por insuficiencia renal, d) las manifestaciones hemáticas consisten en anemia normocítica, sin reticulosis ni hiperplasia medular (supresión funcional de la médula ósea) que cede al interrumpir la administración del fármaco, e) los fenómenos generales consisten en escalofríos y fiebres, hasta 39.5°C, que en general disminuyen en intensidad con la continuación del tratamiento, f) los fenómenos locales irritativos se refieren a la tromboflebitis de la vena inyectada. Todos estos trastornos ceden al suspender el tratamiento, mientras que la hipocalemia requiere la administración de potasio. Las reacciones adversas pueden prevenirse hasta cierto punto, sobre todo la fiebre y los vómitos por la administración previa de 500mg de aspirina y 25 mg de prometazina también pueden administrarse para dicha prevención los corticosteroides, 25 a 50 mg de hidrocortisona succinato sódico inyectados en el tubo de la infusión intravenosa (cuidar hipocalemia). La anemia, si es intensa, requiere transfusión sanguínea <sup>(70)</sup>. En un estudio realizado por Michael E. Ellis <sup>(76)</sup>, han corroborado los efectos tóxicos de la amfotericina B en infusión lenta (4 hrs) y rápida (45 minutos), que se suministraron a 20 ratas con infecciones antimicóticas. La toxicidad fué mayor en el grupo de la infusión rápida, se requirió dosificar meperidina por 7 días para abatir los rigores tóxicos, (elevación del pulso cardíaco, alta temperatura, náusea, vómito y escalofrío), en este grupo murieron 4, y en la infusión lenta 1; en ambos grupos se observó un decremento de creatinina. Se sugieren dosis diarias más pequeñas (0.3 a 0.5 mg/kg) pueden usarse con eficacia para el tratamiento de casi todas las micosis. Recomiendan que la dosis

se ajuste para producir una concentración pico en el plasma por lo menos el doble de la requerida para inhibir el crecimiento del hongo aislado del paciente.

Por vía oral, debido a su escasa absorción digestiva, es poco tóxica y sólo puede producir algunos trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y cólicos intestinales, que desaparecen al suprimir la medicación (86).

**Contraindicaciones:**

Se refieren a la amfotericina B por vía intravenosa que no debe emplearse en las afecciones renales avanzadas (94).

**Preparados, vías de Administración y Dosis:**

Amfotericina B. USP (Fungizone), está en el mercado como pomada tópica, loción y crema al 3%, así como polvo (50 mg) para inyección.

En general, el período de administración del fármaco es de 6-10 semanas. Todos los pacientes a los que se les administra amfotericina, deberán estar hospitalizados, al menos al inicio del tratamiento, y en observación durante la administración del fármaco. Es conveniente realizar biometrías hemáticas, general de orina, así como determinaciones de potasio, magnesio, nitrógeno ureico y creatinina plasmática, por lo menos dos veces a la semana, especialmente cuando se aumente la dosis. Algunas veces se administra la amfotericina directamente a la lesión como en la cromoblastomycosis. Se puede usar la administración local (irrigación) de amfotericina en infecciones locales, (piel y tracto urogenital) causados por diferentes hongos, principalmente por la *Candida albicans* (73).

Dada la toxicidad de la droga, para aquellas micosis en que exista otro tratamiento no tan tóxico, como es el caso de los yoduros para la esporotricosis y la flucitosina para la cromomicosis, deben ensayarse primero siendo de primera elección. Pero en las micosis profundas graves, no debe titubearse en emplear la amfotericina B capaz de salvar la vida, pero nunca debe iniciarse el tratamiento sin efectuar previamente un diagnóstico correcto, con comprobación micológica (microscopía y cultivo); dicho tratamiento debe efectuarse con el paciente hospitalizado bajo continua vigilancia médica <sup>(68)</sup>.

La amfotericina B, (fungizone) se obtiene para inyección en fleboclisis. El polvo estéril liofilizado se vende en frasco ampolleta que contienen 50 mg de amfotericina B, más 41 mg de desoxicolato de sodio para efectuar una dispersión coloidal del antibiótico insoluble. El contenido del frasquito debe disolverse agitando en 10 ml de agua estéril y luego añadirse a dextrosa 5 % en agua para llegar a una concentración final de 0.1 mg/ml. La droga disuelta es colocada en un tubo (forma Y), en un brazo se coloca la droga y en el otro brazo una solución de glucosa al 5 % libre. Conviene comenzar con dosis pequeñas, 0.1 mg/kg de peso o sea 5 mg en un adulto, en 250 ml de solución de glucosa al 5 % ; al día siguiente se suministrará 0.2 mg/kg o sea 10 mg en el mismo lapso, para aumentar cada día 5 a 10 mg (en un adulto), hasta alcanzar la dosis usual, 1 mg/kg o sea 50 mg en 500 ml de solución isotónica de glucosa, siempre en infusión intravenosa de cinco a seis horas lentamente, (una rápida infusión puede inducir a síntomas cardíacos). El flujo debe ser interrumpido cada 1-2 hrs, por un periodo de 15 minutos, periodo durante el cual se sustituye por una infusión de glucosa únicamente <sup>(70)</sup>. Debe usarse una aguja de calibre pequeño (calibre 22-23) y 1000 unidades de heparina puede ser adicionadas a la solución de amfotericina B para prevenir el riesgo de flebitis y posibles trombosis en el sitio de inyección. Se continúa con dicha dosis todos los días o día,

pudiendo excepcionalmente llegar a 1.5 mg/kg o sea 75 mg en los casos muy graves; el tratamiento proseguirá hasta conseguir una mejoría sustancial, siendo en general su duración de 2 a 3 meses (70). No ha de pasarse de una dosis total de 5 g de amfotericina B para no dar lugar a lesiones permanentes. Debe protegerse el frasco de la luz (con papel negro). No deben usarse soluciones de electrolitos, soluciones ácidas ni soluciones con conservadores porque causan precipitación del antibiótico. Para cada inyección deben prepararse soluciones frescas (68). La adición de 0.7 mg/kg de hidrocortisona puede reducir los escalofríos y la fiebre en algunos de los pacientes. También es efectiva la meperidina. La infusión intravenosa por medio de una aguja pediátrica para venas del cuero cabelludo. También se vende cremas, lociones y ungüentos que contienen 3 % de amfotericina B (78). Muchos casos de candidiasis del tracto genito-urinario, de la pelvis renal a la uretra han sido curados por irrigación local con amfotericina B; debe reconocerse que aproximadamente 40% de los pacientes volverá a recolonizarse después de cesar la irrigación de la vejiga (142). La irrigación intraperitoneal ha curado algunos casos de peritonitis por *Candida*, sin embargo la droga es poco tolerada por esta vía. La irrigación es realizada usando un catéter de tres vías con amfotericina B, 50 mg en 1000 ml de agua estéril al día durante cinco a 10 días. El tratamiento debe reservarse para pacientes con candiduria en quienes se ha observado un alto riesgo de diseminación (142). Es útil el empleo de tabletas vaginales que contienen 50 mg de amfotericina B (junto con 100 mg de clorhidrato de tetraciclina, dada la frecuencia de las infecciones bacterianas conjuntas) colocando las mismas dos veces por día, para la prevención de la candidiasis. Cuando se emplean antibióticos de amplio espectro, se han utilizado los antimicóticos poliénicos por vía bucal para impedir la superinfección intestinal por *C. albicans*, no susceptibles a dichos antibióticos (86). Es así que puede administrarse 50 mg de amfotericina B con cada toma de

tetraciclinas. En esta forma, se ha observado una disminución sustancial de la frecuencia de dichas superinfecciones de 11.1 a 3.6 % (no se da el número de casos). Pero hoy se acepta que el uso de los antimicóticos poliénicos no es necesario si la serie de tratamiento con las tetraciclinas es corto y con las dosis usuales, y no conviene utilizarlos por la posibilidad (no demostrada aún) del desarrollo de resistencia por parte de los hongos a aquellos antimicóticos. En cambio, pueden ser empleados el uso de corticosteroides o de drogas inmunosupresivas o antineoplásicas en pacientes que requieren este tipo de fármacos (94).

Las opiniones varían en cuanto a la dosis más efectiva y a la mejor forma de administración de la amfotericina B. Hasta cierto punto esto depende del tipo y de la severidad de la infección. Casi todos aceptan que una pequeña dosis de prueba (1 mg disuelto en 20 ml de solución de dextrosa al 5 %) debe darse primero por vía intravenosa durante 20 o 30 minutos. La temperatura, el pulso, la frecuencia respiratoria y la presión arterial deben registrarse cada 30 minutos durante 4 horas. Fiebre, escalofríos, hipotensión y disnea son comunes. Un paciente con una infección fúngica severa de progresión rápida, buena función cardiopulmonar y una leve reacción a la dosis de prueba puede recibir inmediatamente 0.3 mg/kg de amfotericina B intravenosa disuelta en 500 ml de dextrosa al 5 % en agua durante 2 a 6 horas. Si tiene una reacción severa a la dosis de prueba, o deterioro cardiopulmonar, se recomienda una segunda dosis menor, por ejemplo 5 a 10 mg, que luego puede aumentarse a razón de 5 a 10 mg por día hasta una dosis diaria final de 0.5 mg/kg o como máximo 0.7 mg/kg en pacientes de función renal normal.

Posiblemente la medición de la concentración plasmática de amfotericina B sólo tenga valor en situaciones en las que está severamente restringida la capacidad de administrar una dosis diaria de la droga.

En los casos de meningitis por *Cryptococcus neoformans*, la micosis meníngea más común, se empleará la amfotericina B por vía intratecal (ya que la droga penetra poco en el líquido cefalorraquídeo). Se comienza con 0.25 mg para llegar a 0.5 mg, solución acuosa de 0.25 mg/ml, administrado 2 a 3 veces por semana hasta mejoría evidente.

La infusión intratecal de amfotericina B puede ser necesaria en pacientes con meningitis causada por *Coccidioides*. Una dosis de 0.1 a 10 mg de amfotericina B pueden ser diluida en agua y después se disuelven en, mínimo, 5 ml de líquido cefalorraquídeo y se inyecta lentamente de 2 a 3 veces por semana en la región lumbar (espacio subaracnoide), cisternal, o ventricular. El agregado de hidrocortisona (5 a 15 mg) a la inyección puede reducir los efectos secundarios como fiebre, cefalea y náuseas. El uso de un reservorio artificial puede ser necesario para el tratamiento de largo plazo, se han usado dosis diarias de hasta 0.3 mg en infusión intraventricular durante 1 hora. La frecuencia de complicaciones con esta técnica es alta. También se han administrado dosis intraarticulares de 5 a 15 mg, esta vía solamente debe ser utilizada cuando sea necesario administrar una dosis elevada de droga en una zona confinada <sup>(7B)</sup>. No se ha determinado con certeza la seguridad de este enfoque.

#### **Efectos Secundarios:**

Las reacciones febriles asociadas con la administración de amfotericina B ceden generalmente a pesar del uso constante de la droga, y el uso simultáneo de hidrocortisona puede suspenderse con frecuencia. La amfotericina B puede administrarse cada dos días, sin sacrificar la eficacia terapéutica. La dosis individual no debe exceder de 70 mg en el régimen de días alternos, aún cuando la dosis diaria sea mayor de 35 mg. Aunque ese programa disminuye el número de

venopunturas y permite mayor deambulación, no reduce la nefrotoxicidad y la severidad de las reacciones febriles puede aumentar.

Gran número y efectos indeseables puede asociarse al uso de amfotericina B. Los mismos incluyen anafilaxia, trombocitopenia, rubor, dolor generalizado, convulsiones, escalofríos, fiebre, flebitis, cefalea, anorexia, depresión, dispepsia, calambres epigástricos, dolor en el sitio de inyección y disminución de la función renal. Alrededor del 50 % de las inyecciones intravenosas iniciales a la droga se asocian con escalofríos y alrededor del 20 % con vómitos; la temperatura puede llegar a 40°C. Fiebre y escalofríos pueden aparecer con cada inyección en el mismo individuo, pero generalmente disminuyen con las inyecciones secuenciales. La anemia es una secuela común al tratamiento con amfotericina B. La administración de manitol antes de cada infusión, reduce los efectos nefrotóxicos de la amfotericina B. No hay pruebas claras de que la amfotericina B cause toxicidad hepática, aunque los primeros trabajos sugieren esta asociación.

La función renal se deteriora en más del 80 % de las personas que reciben amfotericina B, y por ello debemos esperar que esto ocurra como resultado del tratamiento. El grado de azoemia tiene comúnmente su meta a un nivel que presenta correlación con la dosis diaria. La función renal vuelve generalmente a ser normal al completar el tratamiento, pero casi todos los pacientes que reciben el programa terapéutico completo quedan con alguna reducción residual de la filtración glomerular. El grado del daño depende de la dosis total de la droga y no tiene correlación con la concentración de creatinina en el plasma durante el tratamiento. Sin embargo, la reducción de la dosis se recomienda cuando la creatinina plasmática sobrepasa 3.5 mg/dl para evitar síntomas de uremia<sup>(94)</sup>.

La buena hidratación sigue siendo el mejor método para minimizar la azoemia. Acidosis tubular renal leve e hipotasemia son frecuentes, y puede necesitarse la administración de suplementos

de potasio. También se observa hipomagnesemia, pero no está aclarado si este efecto es de origen renal. Los cambios patológicos se ven particularmente en las células tubulorreñales pero también puede incluir engrosamiento y fragmentación de la membrana basal glomerular, hiperplasia, fibrosis e hialinización de los glomérulos, y nefrocalcinosis. Puede producirse un efecto nefrotóxico sinérgico cuando un aminoglucósido o la ciclosporina se utilizan juntamente con la amfotericina B (12).

La amfotericina B produce con frecuencia anemia normocrómica normocítica; la médula ósea revela una disminución de la producción de eritrocitos; el cuadro sanguíneo se normaliza generalmente después de cesar el tratamiento. La anemia inducida por amfotericina B se asocia con concentraciones muy bajas de eritropoyetina. Raramente puede haber leucopenia y trombocitopenia (100).

La inyección intratecal de amfotericina B puede producir dolor a lo largo del territorio de inervación de los nervios lumbares, cefalea, parestesia, parálisis nerviosas (incluso pie caído), meningitis química, dificultad para la micción y posiblemente deterioro de la visión. También se ha registrado parkinsonismo transitorio o persistente (12).

La inyección subconjuntival de amfotericina B puede producir decoloración amarilla permanente de la conjuntiva. Cuando la dosis excede los 5 mg, nódulos elevados color salmón se desarrollan en la conjuntiva y se resuelven gradualmente después de suspender el tratamiento.

#### **Formulaciones:**

Crema, suspensión, tabletas, preparación intravenosa (complejo con desoxicolato en buffer de fosfato de sodio), aerosol (94).

## Amfotericina B, Derivados y preparaciones modificadas:

### ESTER METILICO DE LA AMFOTERICINA B

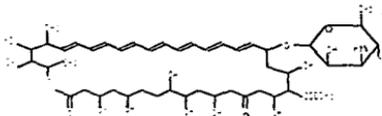
#### **Química y Mecanismo de acción:**

Muchos son los esfuerzos que se han llevado a cabo para encontrar un medio que reduzca los problemas de nefrotoxicidad e insolubilidad de la amfotericina B. Entre algunos derivados se encuentra la amfotericina B metil ester (ABME), cuyos estudios se han realizado in vitro, algunos laboratorios citaron su preferencia por su solubilidad en agua. El éster metílico de la amfotericina B (ABME) estructuralmente es idéntico a la amfotericina B, sólo que un átomo de H está substituido por un grupo CH<sub>3</sub> en la función carbonilo de C<sub>16</sub>. Este cambio proporciona un compuesto que es una sal ácida, soluble a pH fisiológico, y con menor toxicidad. El modo de acción es idéntico al de la amfotericina B. ABME es menos nefrotóxico que amfotericina B en pruebas con animales. El MIC in vitro sugiere que ABME es menos activa que la amfotericina B, y en estudios con modelos de animales infectados con candidiasis ABME es menos efectiva que la droga matriz. Es improbable que sea introducida para uso clínico debido a la controversia relacionada con una posible asociación con leucoencefalopatía en pacientes a los que se les ha administrado.

Se han reportado nuevos derivados, como el N-omithyl-AME y N-(N'-(3-dimetilaminopropil)N"-etilguanyl) amfotericina B.

**Estructura química: Ref. 86**

amfotericina B, metil éster



**Espectro antimicótico:**

El efecto antimicótico de ABME es esencialmente el mismo que el de la amfotericina B. Sin embargo ABME también posee actividad contra virus cubiertos (por Ej. herpes simple, y virus de estomatitis vesicular). Esta actividad todavía no ha encontrado empleo en clínica (37).

**Usos Clínicos:**

Las indicaciones clínicas para ABME parecen ser las mismas que las de amfotericina B; aunque por su menor toxicidad pueden emplearse dosis más altas de ABME, y la duración del tratamiento puede extenderse. Las reacciones adversas son las mismas que para las descritas para la amfotericina B, pero menos graves (52).

**Absorción, Distribución y Eliminación:**

ABME se administra por vía intravenosa o intrameningea. Después de inyección intravenosa en primates no humanos las drogas se descubrían en todos los tejidos; se obtenían concentraciones terapéuticas en orina y bilis. Había poca penetración en líquido CFR y en el ojo. La

semidesintegración sérica es de 2.5 horas, y la semidesintegración corporal total de 97 horas. En el hombre pueden obtenerse concentraciones séricas máximas de 1 a 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  <sup>(9)</sup>. En el primate no humano 20 % de una dosis intravenosa se elimina en un plazo de cuatro horas después de la inyección. La principal vía de eliminación es la bilis <sup>(52)</sup>.

**Preparados y Dosis:**

El éster metílico de la amfotericina B hasta aquí sólo ha sido aprobado para investigación.

**AMFOTERICINA B ENCAPSULADA EN LIPOSOMAS:**

Otra alternativa aprobada recientemente es la amfotericina B encapsulada en liposomas. Este derivado farmacéutico ha sido intensamente estudiado y promovido por López-Berenstein, Mehta y otros. Los liposomas son dos capas concéntricas de lípidos con un material en fase acuosa entre ellas; también se han formulado los liposomas unilaminares y las estructuras complejas de lípido. Esta nueva forma reduce la toxicidad y altera la distribución en los tejidos (sin embargo no hay una estandarización en su preparación) <sup>(52)</sup>. Las propiedades farmacológicas varían con el tipo de lípido usado y el tamaño del vehículo así como la carga de la superficie. Robert M Fielding et al. han hecho estudios para comparar la eficacia de dos tipos de capas liposomales, la amfotericina B en Sulfato de colesterol (ABCS) y la amfotericina B desoxicolato (ABCD) para probar la distribución farmacocinética al usarse en dispersión coloidal para tratar infecciones de *Aspergillus fumigatus* y

demostrar que este tipo de amfotericina B coloidal disminuye el toxicidad en órganos blanco. ABCD demostró ser menos tóxica en riñón, así mismo fue efectiva contra la infección de *Aspergillus fumigatus* de hígado y riñón (9). Se ha demostrado que una infusión de 1.5 mg/kg de ABCD no produce signos de nefrotoxicidad en humanos. El complejo lipídico de ABCS en forma de dispersión coloidal, esta registrado por los laboratorios Inc. Menlo Park, Tecnología liposoma, y ABCD esta registrado como Fungizone en los laboratorios Bristol-Meyers Squibb, Princeton. En cuanto a la formulación liposomal unilaminar, existe un estudio realizado por Viviani M. A., et al (140), en el que se efectua un tratamiento con amfotericina B encapsulada en liposomas, en nueve pacientes enfermos de SIDA con criptococcosis (incluyendo 7 casos de meningitis) se les administró esta forma de amfotericina B (3 mg/kg diariamente)de 3 a 6 semanas, resultados efectivos se obtuvieron solo en seis pacientes, fué bien tolerada y se acortó el tiempo de la respuesta micológica. Las preparaciones liposomales son particularmente atractivas ya que entregan más amfotericina B al hígado y bazo y menos al riñón, permitiendo la administración de altas dosis con menor toxicidad. En la actualidad, la experiencia con las preparaciones de amfotericina B liposomal es demasiado limitada para predecir si llegarán a ser los medicamentos de elección en algunas situaciones clínicas específicas. Se encuentran en desarrollo pruebas clínicas para valorar la eficacia de algunos de estos productos en el tratamiento de *Aspergillus* invasor. Otras aplicaciones potenciales pueden darse en el tratamiento de patógenos relativamente resistentes a la amfotericina B, como *Zygomyces* y *Fusarium*. A la fecha, los problemas con estas preparaciones incluyen su baja estandarización y estabilidad de los compuestos (78).

## CANDICIDINA

**Nombres, sinónimos:** Candeptin (Schmid); Vanobid (Merrell-National)

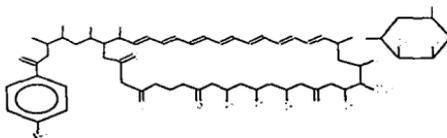
**Descripción:**

Polvo amarillo a pardo que tiene olor a ácidos grasos y sabor amargo y es inestable a la luz del espectro UV, inestable a la humedad y sensible a la oxidación, inestable a temperaturas elevadas; La actividad antimicótica de la candicidina depende mucho del pH (suspensión acuosa a 1%) y es máxima entre 7 y 8. Candicidina es soluble un gramo en 75 mg de agua, 260 ml de alcohol, 10,000 ml de cloroformo y 33,000 ml de éter <sup>(68)</sup>.

La candicidina es una sustancia producida mediante cultivo de *Streptomyces griseus* Waksman y Henrici (Fam. *Streptomicetáceas*), contiene no menos de 1000 µg /mg.

La candicidina es un antibiótico poliélico, un complejo hapteno conjugado que también contiene residuos de micosamina y p-aminoacetofenona. Se la ha separado en tres fracciones designadas A, B y C. Se dice que A es simplemente la sal sódica de B y que A y B son antimicóticos activos. La fracción C posee escasa actividad y podría ser un producto de degradación <sup>(12)</sup>.

**Estructura Química:** Ref. 86



**Usos clínicos y Microbiología:**

Candidina es un antibiótico de espectro bastante amplio, similar al de la amfotericina B, pero sin actividad frente a los hongos filamentosos, es esencialmente inactiva contra el grupo de hongos de la tiña y contra *Coccidioides immitis*. Es muy activo contra *Candida albicans* y otras especies de *Candida* de ahí su nombre. La droga se usa tópicamente en la vulvovaginitis candidiásica; el limitado número de estudios clínicos indica una tasa de curas sintomáticas de 80 a 100 por ciento tanto en pacientes grávidas como no grávidas. Aunque estos resultados son similares a los informados con otras drogas antimoniliascas, no se han recibido estudios clínicos adecuados comparando a la candidina con otros agentes. Los datos actuales son insuficientes para indicar que la mayor dificultad en la candidiasis vaginal, y la recurrencia de la infección, sea vencida por esta droga. También es potencialmente útil en el tratamiento de cutáneas comunes, incluyendo paroniquias resistentes a otros agentes antimicóticos (96).

**Farmacocinética:**

La candidina es activa solamente en el sitio de aplicación; no se absorbe a partir del tracto gastrointestinal después de su administración oral.

**Reacciones Adversas:**

Las reacciones adversas son poco intensas y ocurren con poca frecuencia. El efecto indeseable más común es una irritación ligera de la vulva en el área circundante, consecutiva a la aplicación vaginal. Sólo raramente se ha notado sensibilidad a la candidina (12).

Usualmente se prefiere la inserción manual de la tableta durante el embarazo; en general, el uso del aplicador de ungüento o del insertor de tabletas está contraindicado durante este periodo. Para reducir el riesgo de reinfección es esencial la continencia sexual o el uso de un condón durante el tiempo de la medicación (17). No se recomienda la candidina para el tratamiento de aftas (candidiasis bucal).

**Dosis:**

*Via de administración.* Tópica (intravaginal)

*Dosificación.* Se inserta una tableta de candidina o una medida del aplicador del ungüento en la parte alta de la vagina dos veces al día, en la mañana y a la hora de acostarse, durante 14 días. La misma dosis y administración pueden repetirse si los síntomas persisten o reaparecen.

*Preparaciones.* Tópica: Intravaginal, como ungüento al 0.06% o comprimido vaginal de 3 mg que se introduce dos veces por día durante 14 días.

Proporcionada por: Julius Schild, Inc. (Candepin) (12).

## NATAMICINA

**Nombres, sinónimos:** Myprozine (*American Cyanamide*); Naticyn (*Alcon*)

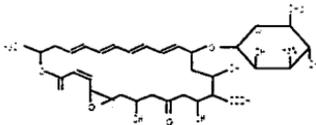
**Fórmula empírica:**  $C_{33}H_{47}NO_{13}$

**Peso Molecular:** 665.75

### Descripción:

Natamicina, antibiótico producido por *Streptomyces natalensis*. Macrolido polieno con actividad antimicótica similar a la de la Amfotericina B, pero las soluciones de natamicina son más estables que las de Amfotericina B (37).

**Estructura química:** Ref. 124



Natamicina

### Usos clínicos y Microbiología:

Se emplea como tópico en la queratitis, blefaritis y conjuntivitis por hongos susceptibles.

Es el tratamiento de elección en la queratitis por *Fusarium solani* y *Cephalosporium*, en los cuales ha demostrado no ser tóxico ni irritante, bien tolerado y terapéuticamente eficaz. Se usó natamicina para tratar micosis superficiales de la piel y vagina (37).

**Dosis:**

Tópica, en el ojo, como suspensión al 5%, primero cada 2 horas y luego cada 3 o 4 horas al cabo de 3 ó 4 días; en la piel como crema al 2% , en la vagina como comprimido de 25 mg y en el tracto respiratorio como aerosol para inhalación.

**NISTATINA**

**Nombres, sinónimos:** Micostatin (Squibb), Nistaquim (Química y farmacia), Tri-ultralan (Schering), Fasigyn (Pfizer), Nistatina A.

**Fórmula empírica:** C<sub>47</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>17</sub>

**Descripción:**

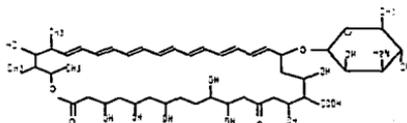
Polvo amarillo a ante claro con olor sugestivo a cereales; higroscópico, se altera por exposición prolongada a la luz, el calor y el aire. Muy poco soluble en agua y en el plasma, y se descompone rápidamente en solución poco soluble en alcohol e insoluble en éter y cloroformo.

Estabilidad: La nistatina es estable al estado seco, pero en solución acuosa es rápidamente destruido sobre todo al exponerla a la luz. Se ha establecido una unidad internacional que es la actividad de 0.000333 mg del preparado estandar; y así se expresa la potencia y se determina la dosificación de dicho antibiótico <sup>(68)</sup>.

La nistatina es un antibiótico poliélico aislado de *Streptomyces noursei*, estructuralmente es un tetraeno unido al aminoazúcar micosamina. Contiene no menos de 4400 unidades de actividad de nistatina/ mg. La nistatina es una mezcla cuya composición no ha sido elucidada del todo bien. La nistatina, se halla íntimamente emparentada con la amfotericina B. Ambas son lactonas

macrocíclicas que contienen un anillo cetol, un sistema poliénico todo *trans* y una micosamina (núcleo 3-amino-3-desoxirramosa) (66).

**Estructura química:** Ref. 124



Nistatin

#### Usos clínicos y Microbiología:

La nistatina se utiliza para tratar infecciones superficiales causadas por *C. albicans*. Sin embargo, también son sensibles a la droga *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* y dermatófitos. Posee acción fungicida y fungistática. Se produce resistencia cruzada con la amfotericina B. La nistatina es activa *in vitro* frente a una cantidad de levaduras y mohos, pero su utilidad clínica se limita al tratamiento de la candidiasis de la piel, la mucosas y el tracto intestinal. La paroniquia, la vaginitis y la estomatitis (muguet), causadas por este microorganismo se benefician generalmente con el tratamiento tópico. La candidiasis oral, esofágica y gástrica es una complicación común en pacientes con procesos hematológicos malignos, especialmente los que reciben una terapéutica inmunosupresora; estas infecciones responden frecuentemente a la nistatina oral, pero si la disfagia no mejora después de varios días de tratamiento o si el paciente está gravemente enfermo, debe administrarse amfotericina B por vía parenteral. Se la emplea sola en la candidiasis vulvovaginal. Para usar en la piel, se la puede combinar con neomicina, gramidicina y acetona de triamcinolona.

Se ha administrado con tetraciclinas a fin de prevenir el crecimiento excesivo de levaduras y hongos en el intestino de pacientes predispuestos a infecciones por *Candida*. Un estudio controlado no demostró reducción de la frecuencia de candidiasis oral en los pacientes con leucemias agudas que recibieron nistatina oralmente. No es la droga de primera ni de segunda elección en ningún uso. Además no previene la diarrea por los antibióticos de amplio espectro orales (12).

Tratamiento con nistatina en caso de candidiasis o moniliasis local la candidiasis es una infección bastante frecuente y se observa especialmente en los casos de diabetes, desnutrición, administración de corticosteroides, drogas inmunosupresivas y por el uso de los antibióticos de amplio espectro, por desarrollo de la *C. albicans* (no es afectada por los citados antibióticos). En las formas cutáneas, de mucosas externa e intestinales se indicará la nistatina, pero antes de iniciar el tratamiento debe confirmarse el diagnóstico mediante examen microscópico y cultivo (si es posible) (86).

#### **Farmacocinética:**

El antibiótico se absorbe mal por vía parenteral y por consiguiente, no es eficaz para las infecciones sistémicas. La nistatina se usa tópicamente o se administra por vía bucal para tratar infecciones mucocutáneas de *C. albicans*. Estas infecciones pueden adoptar la forma de estomatitis (algodoncillo), esofagitis, vaginitis, paroniquia o, en raros casos, candidiasis intestinal; se observan mucho más frecuentemente en enfermos con leucemia o diabetes sacarina y los que reciben corticosteroides, agentes citotóxicos y antibióticos de amplio espectro, como las tetraciclinas. Los pacientes con insuficiencia renal pueden desarrollar ocasionalmente concentraciones detectables de la droga. Puede prevenir la emergencia de sobreinfecciones candidiásicas por tratamiento oral con

antibióticos de amplio espectro, aunque tales sobreinfecciones son tan infrecuentes que no vale la pena administrar siempre nistatina como "profiláctico" (86).

#### **Reacciones Adversas:**

La nistatina es relativamente atóxica, pero con el tratamiento oral pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea; es muy tóxico en cambio para las vías parenterales lo que excluye su uso por dichas vías. La irritación de la piel y mucosas no resulta de la aplicación tópica. Una de las principales quejas se refiere al desagradable sabor de la nistatina. Hay un preparado con sabor que puede congelarse (88).

#### **Preparados y Dosis:**

La candidiasis o moniliasis intestinal (diarrea, cólicos, vómitos, proctitis) se trata por la ingestión de 500,000 UI de nistatina (una tableta), 4 veces por día, pudiendo duplicarse la dosis si hay necesidad, mientras que en los niños se emplean 40,000 UI/kg por día (usar la suspensión pediátrica). En la candidiasis bucal o muguet se utiliza la suspensión, 100,000 UI, una a dos veces diarias. En la candidiasis cutánea (intertrigo, fisuras interdigitales, paroniquia) se usa la crema con 100,000 UI/kg, 2 a 3 veces por día. Los resultados son excelentes; así en 122 casos de candidiasis con las localizaciones arriba indicadas, se obtuvieron respuestas favorables clínicas y micológicas en el 96 %. En 75 niños afectados de candidiasis bucal, se consiguió un 100% de curaciones rápidas con la nistatina en uso tópico (70).

Dosis: *Tópica:* en la piel, *adultos y niños*, en el área afectada 2 o 3 veces al día como crema, ungüento o polvo que contiene 100,000 unidades/g, junto con otros agentes o no.

*Intravaginal* , 100,000 unidades a lo alto de la vagina uno o dos veces por día.

**Oral**, Nistatina USP (Mycostatin, Nilstat), se obtiene del comercio en tabletas bucales (500,000 unidades). La dosis utilizada frecuentemente en el adulto para candidiasis oral es la de 500,000 a 1,000,000 de unidades, tres veces al día.

Nistatina: (Mycostatin, Nilstat) son cremas, suspensiones orales y tabletas orales y vaginales. Cremas, polvos, ungüentos, suspensiones y gotas que contienen también otros antibióticos como neomicina <sup>(70)</sup>.

**Presentaciones:**

**MICOSTATIN** (Squibb)

Grageas de 500,000 unidades en frascos con 25.

**MICOSTATIN** (Squibb)

gotas con 100,000 unidades por ml, frascos con 30 ml (30 dosis).

**NISTAQUIM** (Química y Farmacia)

Tabletas vaginales de 100,000 unidades en frascos con 12 y 24.

**TRI-ULTRALAN** (Schering)

Ungüento con 10,000,000 de unidades en 100 g, tubo de 10 g.

**FASIGYN V** (Pfizer)

tabletas vaginales con 100,000 unidades de nistatina y 150 mg de tinidazol, caja con 14 <sup>(84)</sup>.

## PRIMAMICINA

### Usos clínicos y Microbiología:

La primamicina (hamicina) es un antibiótico antimicótico poliénico relacionado con la amfotericina B pero bastante bien absorbido por vía digestiva. Es muy activa in vitro contra *Candida*, *Curvularia lunata* y varias especies de *Aspergillus*. La hamicina se ha usado más extensamente en la India que en Estados Unidos para tratar infecciones micóticas en el hombre, entre ellas la invasión por *Blastomyces dermatitidis*, en la que ha mostrado su utilidad. Se cree que es más eficaz que la amfotericina B en la blastomicosis <sup>(12)</sup>.

### Dosis:

El régimen propuesto es el siguiente: 10 mg/kg al día durante la primera semana, 20 mg/kg diarios durante la segunda semana, 10 mg/kg diarios durante la tercera semana y 20 mg/kg durante la cuarta; la dosis diaria se divide en cuatro porciones iguales y el enfermo toma una cada seis horas. Se ha comprobado que un preparado micronizado es eficaz en la blastomicosis, administrado diariamente en dosis de 10 a 20 mg/kg por la boca durante seis semanas. La hamicina se ha aplicado localmente con buen resultado en la *candidiasis vaginal*. No suele estar en el comercio en Estados Unidos <sup>(12)</sup>.

## 5 FLUCITOCINA

**Nombres, sinónimos:** 5-Fluorocitosina, Ancobon (Hoffmann-LaRoche), es un quimioterápico sintético, químicamente una pirimidina fluorada.

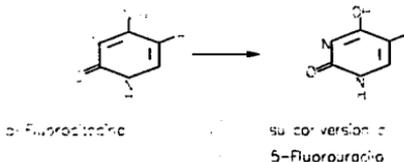
**Fórmula empírica:**  $C_4H_4FN_3O$

**Peso Molecular:** 129.09

**Descripción:** Contiene no menores del 98.5 % de la droga. Polvo cristalino blanco a blanquizco, inodoro o de olor tenue, que funde a unos 295°C con descomposición ; estable a la luz, no higroscópico y estable a 45°C durante 3 meses , por lo menos.

**Solubilidad:** Un gramo en unos 83 ml de agua y unos 12 ml de HCl 0.1 N ; ligeramente soluble en alcohol y prácticamente insoluble en cloroformo y éter <sup>(66)</sup>.

**Estructura Química:** Ref. 54



### **Usos clínicos y Microbiología:**

Ciertos hongos son más sensibles a la interferencia de la droga, de modo que la droga es útil en el tratamiento de algunas micosis. La mayoría de los aislados clínicos de *Cryptococcus* y el 92% de las *Candida* son sensibles, y *Phialophora* -cromomicosis-, incluyendo meningitis y endocarditis producidas por dichos gérmenes, con poca acción sobre *Aspergillus fumigatus* -aspergilosis- *Sporothrix schenckii* y demás micosis profundas <sup>(86)</sup>. La flucitosina es la droga de elección para tratar la cromomicosis y de segunda elección para la candidiasis sistémica. Se la puede combinar con amfotericina B para hacer el tratamiento de primera elección de la criptococosis, en especial con meningitis. También se la puede emplear con eficacia para la candidiasis de vías urinarias <sup>(78)</sup>.

### **Absorción, Distribución y Eliminación:**

La flucitosina es bien absorbida (aproximadamente 90 %) a nivel del intestino después de administración bucal, y en el suero se descubre al cabo de 30 minutos. Los valores séricos máximos, de 25 a 100 mcg/ml, se logran después de cuatro a seis horas <sup>(12)</sup>.

La flucitosina se halla ampliamente distribuida en los líquidos corporales y llega fácilmente al líquido CFR, donde alcanza concentraciones de 60 a 80 % de la concentración sérica. Su semidesintegración es de unas tres horas. La flucitosina también se descubre en orina, humor acuoso y secreciones bronquiales <sup>(37)</sup>. El producto no es metabolizado y casi toda la dosis (aproximadamente 90 %) puede descubrirse en la orina, con una vida media de 2.5 a 8 horas. Si hay cualquier motivo para sospechar una disminución de la función renal, háganse pruebas funcionales de entrada. Se elimina fundamentalmente por filtración glomerular <sup>(78)</sup>.

**Reacciones Adversas:**

A algunos pacientes se les puede dar hasta 5 g diarios sin consecuencias tóxicas y también se administró esta droga durante 820 días sin efectos adversos. Sin embargo, es bastante común que cause flatulencia abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y erupciones. Han habido algunos casos de perforación intestinal. Mas o menos en el 10% de los pacientes se produce depresión de la médula ósea, con leucopenia y trombocitopenia, y han ocurrido algunos casos fatales en pacientes con función renal anormal. La flucitosina no se debe emplear junto con antineoplásicos o inmunosupresores. Es infrecuente que ocurra sedación, confusión alucinaciones, cefálea y vértigo. En cambio, es bastante común observar ligera azoemia y un aumento de las enzimas hepáticas en el plasma, pero la necrosis hepática será rara. Las náuseas se pueden atenuar si las varias cápsulas de una dosis se toman por separado a intervalos de 10 a 15 minutos. Hay que vigilar las concentraciones sanguíneas de la droga en enfermos con insuficiencia renal. La administración concomitante de amfotericina B produce un efecto sinérgico <sup>(86)</sup>.

**Resistencia micótica:** La flucitosina es capaz de generar resistencia micótica, y se debe a la ausencia en los hongos de la enzima citosinadesaminasa (la cual transforma la 5-fluorocitosina en 5-fluorouracilo, metabolito que da la acción antimicótica); que puede producirse en el caso de *Candida albicans*, pero sobre todo con el *Cryptococcus neoformans*. Dicha resistencia puede observarse in vitro e in vivo y la concentración inhibitoria mínima puede aumentar de 0.5 a 4 µg/ml, a 100 µg/ml y más (aun 1000 µg/ml). esta resistencia micótica, que es definitiva, puede prevenirse si a la fluorocitosina se le asocia con amfotericina B, con reducción manifiesta de las mutantes resistentes. El tratamiento combinado de estas dos drogas (que además da lugar a sinergismo) se

aplica especialmente en el caso del tratamiento de la criptococosis y también en la candidiasis sistémica (68).

**Dosis:**

*Via de Administración:* Oral. Adultos, lactantes y niños 12.4 a 37.5 mg / kg (o 375 a 563 mg/metro cuadrado de superficie corporal en lactantes y niños) cada 6 horas. La duración del tratamiento es desde pocos días hasta meses. En las infecciones muy severas se pueden dar 50 mg/ kg / dosis.

*Presentaciones:* Cápsulas de 250 a 500 m.; 2g 4 veces por día (94).

## 6 GRISEOFULVINA

**Nombres, sinónimos:** (Fulvicin) E.U.A. *Lab. Schering-Plough*, (Sporostatin) América Latina, (Fulvistatin) Chile, Perú, Venezuela, (Fulvina) México. (Grifulvin) E.U.A. *Lab. McNeil*, (Grisactin) E.U.A. *Lab. Ayerst*, (Fulcin Forte) América Latina, (Griseofulvin) E.U.A., (Fulcin) América Latina. Griseofulvina, U.S.P (86).

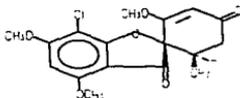
(1'S-trans)-7-cloro-2',4,6-trimetoxi-6'-metilspiro (benzofurano-2(3H), 1'-(2)-ciclohexeno)-3,4'-diona.

**Fórmula empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>6</sub>

**Peso Molecular:** 352.77

**Propiedades:** Sustancia producida mediante cultivo de *Penicillium patulum* o *Penicillium griseofulvum*. Polvo blanco a blanco cremoso, inodoro, en el que predominan partículas del orden de 4  $\mu\text{m}$  de diámetro. Es soluble en cloroformo, escasamente soluble en alcohol y muy poco soluble en agua. Su estructura química es un derivado del benzofurano (12).

**Estructura Química:** Ref. 118



Griseofulvino

#### Usos clínicos y Microbiología:

La griseofulvina es un antimicótico fungistático que es eficaz administrado oralmente contra infecciones superficiales causadas por los dermatófitos comunes (por ejemplo, algunas especies de *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*). Es la droga de elección para el tratamiento generalizado de estas infecciones (tiñas). La griseofulvina es útil principalmente en el tratamiento de infecciones micóticas de la piel cabelluda y en las de la piel sin pelo. La droga es menos eficaz en infecciones crónicas de los pies, palmas y uñas y, como estas infecciones micóticas crónicas tienden a causar hiperqueratosis, es necesaria casi siempre una terapéutica queratolítica tópica simultánea en estos casos (74).

Como el espectro antimicrobiano de la griseofulvina es estrecho, no debe usarse a menos que se sepa que la infección es causada por un dermatófito susceptible. Más aún, no debe usarse en infecciones micóticas que respondan rápidamente a la terapéutica antimicótica tópica (54).

La tasa de recurrencia después del tratamiento con griseofulvina parece ser elevada en las infecciones por *Trichophyton rubrum* de la piel sin pelo y en las onicomicosis, particularmente de las uñas de los dedos de los pies, pero es baja en las infecciones por *Microsporum* de la piel cabelluda en los niños (66).

*Tinea capitis*: La griseofulvina es eficaz contra la *tinea capitis* causada por *Microsporum audouini*, *M. canis*, *Trichophyton tonsurans*, *T. mentagrophytes* y *T. violaceum*.

El alivio de la comezón usualmente se presenta en el término de algunos días después de haber iniciado la terapéutica. Al cabo de dos semanas se notan desaparición del eritema y las escaras y aflojamiento de los pelos infectados. Cuando el organismo causal produce fluorescencia en los pelos infectados (por ejemplo, *Microsporum audouini*, *M. canis*, *Trichophyton schoenleinii*), la luz de Wood es de valor para determinar la respuesta, ya que la porción próxima del pelo, la cual contiene griseofulvina, no fluoresce, en contraste con la porción distal más vieja, todavía infectada, del pelo, la cual fluoresce. La cura clínica se alcanza ordinariamente en 4 a 6 semanas (64).

El favus (infecciones por *T. schoenleinii*), incluyendo infecciones extensas de la piel cabelluda y de la piel sin pelo de muchos años de duración, puede responder dramáticamente a la griseofulvina.

*Tinea corporis*: Inicialmente deben aplicarse las preparaciones antimicóticas tópicas. Si esto falla, puede administrarse griseofulvina. El prurito frecuentemente desaparece en el término de 24 horas, en general se nota una mejoría objetiva en 7 días o menos y en 2 a 4 semanas ocurre casi siempre una cicatrización completa, aunque se presentan recaldas.

*Tinea unguium* (Onicomicosis): El tratamiento con griseofulvina tiene más éxito para las uñas de los dedos de la mano que para las uñas de los dedos del pie, las cuales pueden no responder del todo, o la mejoría temprana tal vez llegue a un límite y la cura completa puede no presentarse aun cuando

se continúe la terapéutica. La erradicación de los hongos requiere una terapéutica prolongada. Las recaídas son comunes y el porcentaje de fracasos aumenta cuando se discontinúa el tratamiento antes de que haya tenido lugar un nuevo crecimiento completo de la uña normal. En parte las recaídas se deben a que por lo menos algunos de los hongos prosperan en las células pavimentosas epiteliales muertas o moribundas y en sus residuos queratinicos. como la griseofulvina no mata. sino que sólo detiene la proliferación del microorganismo, es necesario continuar la medicación lo suficiente como para que se descame toda la epidermis y se renueve a los efectos de que desaparezcan los microorganismos re infectantes. Hay algunos datos de que la disminución de flujo sanguíneo a una mano o a un pie disminuye la posibilidad de cura.

*Tinea pedis:* La griseofulvina es más eficaz en las infecciones micóticas crónicas de los pies que las formas inflamadas o maceradas en forma aguda. En las infecciones crónicas hay un alivio generalmente completo de la comezón, una desaparición gradual del eritema y la anhidrosis y una disminución de la hiperqueratosis. Sin embargo, como las áreas hiperqueratósicas son más resistentes al tratamiento deben usarse al mismo tiempo algunos queratolíticos. La frecuencia de recaídas es alta en esta infecciones crónicas.

Las lesiones granulomatosas cutáneas pueden responder al tratamiento con griseofulvina.

Como la griseofulvina altera los microtúbulos, posee propiedades antiinflamatorias y se la utilizó con buen resultado en estados inflamatorios de la piel y en varios síndromes poliartríticos (74).

#### **Farmacocinética y Metabolismo:**

Solo se absorbe un pequeño porcentaje de la dosis oral y hay mucha variación en este sentido. La absorción puede mejorarse si se desmenuza la droga en partículas muy pequeñas, lo cual aumenta

la superficie de los cristales de griseofulvina, cuanto más pequeño es el tamaño de los cristales, más completa es la absorción. La absorción tiene lugar básicamente en el intestino delgado, y se obtienen concentraciones séricas máximas cuatro horas más tarde. Después de su absorción en el aparato gastrointestinal, la griseofulvina se deposita en las células precursoras de queratina en una concentración suficiente para inhibir el crecimiento de los hongos dermatofílicos; aunque los hongos permanezcan viables no invaden a las células en crecimiento reciente. La fijación a la queratina puede demostrarse después de administración bucal o de uso tópico. La droga también se fija en el estrato córneo y en la capa más externa de la epidermis en donde se fija específicamente a la queratina <sup>(12)</sup>.

La absorción en el aparato gastrointestinal normalmente es satisfactoria y cuatro horas después de una dosis única se alcanzan las concentraciones sanguíneas máximas. Sin embargo, los niveles sanguíneos pueden ser más bajos y los resultados clínicos menos satisfactorios en los pacientes que absorban mal la griseofulvina. Pueden obtenerse concentraciones sanguíneas más altas si se administra la droga en dosis divididas y si antes de tomarla se ingiere una comida con un alto contenido en grasas.

La griseofulvina es metabolizada en el hígado por desmetilación y formación de glucorónido. La vía de eliminación principal sería la pérdida transepidérmica. La cantidad de droga que aparece intacta en la orina es relativamente pequeña, menos del 1 %; la mayor parte es eliminada sin cambio con las heces. Su vida media es 24 horas <sup>(12)</sup>.

**Estudios de interacción de la droga:****Warfarina:**

La griseofulvina induce al sistema microsómico hepático y acrecienta el metabolismo de la warfarina, de modo que hay que ajustar la dosis de ésta.

**Fenobarbital:**

El fenobarbital reduce los niveles plasmáticos de griseofulvina, pero no se sabe bien si esta acción se cumple mediante inducción de las enzimas hepáticas o una influencia sobre la absorción por alteraciones en la secreción de ácidos biliares (94).

**Reacciones Adversas:**

Aunque las reacciones adversas graves son infrecuentes, se mencionaron casos de erupciones cutáneas, leucopenia, granulocitopenia y reacciones alérgicas como enfermedad del suero o edema angioneurótico. Se recomienda reservar esta droga para las infecciones que no responden a las medidas tópicas convencionales y a aquellas en que se ha demostrado que el microorganismo causal es susceptible a su efecto. La griseofulvina también puede producir náuseas, vómitos, malestar epigástrico y diarrea, todo lo cual puede evitarse dando la droga junto con una comida o poco después.

También es relativamente frecuente la cefalea. En contados casos ocurre fototoxicidad, proteinuria, laxitud y fatiga y raras veces hay confusión mental e incoordinación motora. Conviene vigilar las funciones sanguíneas, renal y hepática. Como la griseofulvina puede provocar síntomas de porfiria, no debe utilizarse en personas con porfiria o enfermedad hepática avanzada. La ingestión de alcohol durante el tratamiento con griseofulvina produce taquicardia y sonrojo (94).

**Dosificación y Preparaciones:**

*Vía de administración.* Oral.

*Dosificación.*

A los *adultos* se les administran 0.5 g por día en dos o cuatro dosis divididas después de las comidas. En pacientes que absorben mal la droga ingerida pueden requerirse de 0.75 a 1 g. al día.

Para la *tinea capitis* se administra una dosis única de 3 a 4 g.

A los *niños* se les administran 10 mg. por kilogramo (4.5 mg./7l libra) de peso corporal por día, en una o en varias dosis.

Tanto en los niños como en los adultos el tratamiento se continúa hasta que el hongo causal es eliminado por la exfoliación natural de la piel o al cortar las porciones infectadas del cabello o de las uñas. Puede aconsejarse la aplicación simultánea de una preparación fungicida tópica. La duración promedio del tratamiento es: *tinea capitis*, 4 a 8 semanas; *tinea corporis*, 4 semanas; *tinea pedis*, de 4 semanas a varios meses; *tinea unguium* de las uñas de los dedos de la mano 4 a 5 meses; de los dedos de los pies, de 6 meses a un año.

*Preparaciones.* Microcristales, cápsulas de 125 y 250 mg (Grisactin); tabletas de 125, 250 y 500 mg. (Fulvicin, Grifulvin, Griseofulvin) <sup>(94)</sup>.

## 7 NUEVOS ANTIMICOTICOS

El uso y disponibilidad de los nuevos antimicóticos, permiten el desarrollo de nuevos tratamientos para la gran variedad de las micosis. La mayoría de estos agentes se encuentran aún en investigación comparando su eficacia y seguridad ante los tradicionales y más potentes antimicóticos del mercado. algunos de estos nuevos productos han demostrado resultados satisfactorios y se encuentran en la etapa de pruebas clínicas. Ante las nuevas alternativas se abren más oportunidades a la terapia antimicótica, cuyos objetivos principales son, ser menos tóxicos y más efectivos que los antimicóticos ya conocidos.

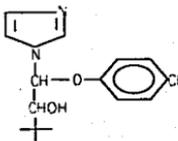
### 7.1 DERIVADOS DEL IMIDAZOL

#### BAY L-9139

Fórmula empírica:  $C_{13}H_{19}O_2Cl.HCl$

Peso molecular: 279

Estructura química: Ref. 86



BAY 19139

BAY L-9139, fué introducido preclínicamente como un potente antimicótico de la familia de los imidazoles, para administración oral. Es satisfactoriamente activo in vitro contra hongos dimórficos. Pero en modelos animales ha tenido resultados imprevistos que hacen improbable su desarrollo para uso clínico <sup>(56)</sup>.

#### **EBERCONAZOL**

Este imidazol fué sintetizado, en Barcelona, por los laboratorios Wassermann. Como los otros productos, Eberconazol ha mostrado actividad in vitro contra algunas formas de dermatofitos y levaduras. En modelos de cuyos infectados con candidiasis superficial y pitirosporiasis en piel, eberconazol mostro efectos curativos similares o más a clotrimazol. Los efectos adversos aún siguen en investigación <sup>(56)</sup>.

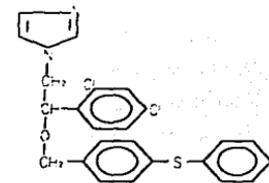
## FENTICONAZOL, NITRATO DE

**Sinónimos:** REC 15/1476

**Fórmula empírica:**  $C_{24}H_{20}ON_2SCl_2 \cdot HNO_3$

**Peso molecular:** 518

**Estructura química:** Ref. 86



Fenticonazol

### Usos clínicos:

Fenticonazol es una síntesis italiana del imidazol, indicada para candidiasis vaginal y superficial descrita en 1981. En varias pruebas, fenticonazol fué más efectivo que miconazol, clotrimazol y econazol; aún se encuentra en investigación (24).

## FLUTRIMAZOL

Este producto es un nuevo derivado difluoro-imidazol, sintetizado por los laboratorios Uriach, en Barcelona, el cual ha mostrado una remarcable actividad in vitro contra los dermatofitos, *Candida* spp., *Malassezia furfur* y algunas formas de *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, o *Fusarium* spp.

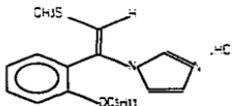
En varios modelos animales de tinea y candidiasis cutánea, flutrimazol mostró igual o más actividad que clotrimazol o bifonazol.

Este antimicótico fue evaluado en algunas pruebas clínicas, mostrando alta efectividad en el tratamiento de pitiriasis versicolor, dermatomicosis, candidiasis de piel. Flutrimazol aún es producto de investigación <sup>(86)</sup>.

## NETICONAZOL (SS 717)

**Nombres, sinónimos:** SS717, (E)-1-[2-metilio-1-[2-(pentiloxi)fenil]etenil]-1-H-hidrocloruro de imidazol. Se caracteriza por la ausencia de un grupo halogeno y la presencia del grupo S-metil. SS717 fue sintetizado y desarrollado como una droga para dermatomicosis superficiales por SS Pharmaceutical Co., Ltd.; muestra un modo de acción similar a los imidazoles existentes (7).

**Estructura química:** Ref. 86



### **Actividad Antimicótica: (*In vitro*)**

Se evaluó el MIC (mínima concentración inhibitoria) de SS717, contra cepas estándar de hongos patógenos, comparandolo con 2 de los mejores agentes de uso tópico en el mercado: clotrimazol (CTZ), y bifonazol (BFZ), en agar dextrosa Sabouraud (2%), los resultados fueron los siguientes (54):

Tabla 7.1.1 Neticonazol SS717 Actividad antimicótica in vitro

Organismo	No. de cepas	RANGO DE MIC (µg/ml)		
		Neticonazol (SS717)	Clotrímozol (CTZ)	Bifonazol (BFZ)
<i>Candida albicans</i>	6	3.12-50	1.56-25	6.25->25
<i>Trichopyton mentagrophytes</i>	3	0.10-0.20	0.20-0.39	1.56-3.12
<i>Thichophyton rubrum</i>	3	0.10-20	0.39	0.39-3.12
<i>Microsporium canis</i>	1	0.78	0.78	>25

Medida del inoculo: 10<sup>4</sup> cél./ml. Incubación: 3 a 7 días a 27°C Ref. 54

#### Estudios clínicos:

En estudios de irritación, se aplicó a 28 voluntarios sanos SS717 crema al 0.5%, 1.0% y 2.0%. No se observaron síntomas de irritación o anomalías en piel, ni en la mayor ni en la menor concentración, también fueron normales las pruebas electrocardiográficas, por lo que se considera segura la aplicación en humanos. En un estudio de irritación, 24 pacientes de piel sensible demostraron que SS717 al 0.5% y 1.5% es mucho menos irritante que econazol (1.0%), bifonazol (1.0%), y SS717 al 2.0% (7).

Otro estudio con 454 pacientes voluntarios afectados con diferentes tipos de micosis determinó la eficacia y seguridad de SS717 crema. Se evaluó a 415 de los 454, infectados con tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, candidiasis tipo intertrigo y tinea versicolor, se les aplicó Neticonazol crema al 1.0% una vez al día en el sitio de afección, por 2 semanas, y por 4 semanas en pacientes infectados con tinea pedis.

Los resultados fueron los siguientes: La examinación final demostró que SS717 es seguro de acuerdo a los siguientes rangos: para tinea pedis fué de 73.8%, 88.9% para tinea corporis, 92.7% para tinea cruris, 96.3% para candidiasis cutánea tipo intertrigo, 85.7%, para tinea versicolor (7) . La eficacia, es decir con que tipo de micosis, neticonazol, es más efectivo fué la siguiente: 72.8 % para tinea pedis, 88.9% para tinea corporis, 92.7% para tinea cruris, 95.1% para candidiasis tipo intertrigo y 85.7% para tinea versicolor.

Estudios posteriores demuestran que SS717 crema al 1.0% es igualmente efectivo o superior a BFZ crema al 1.0%, en una aplicación diaria, para tinea, candidiasis y tinea versicolor y es una droga segura para el tratamiento de las dermatomicosis (84).

#### SERTACONAZOL, NITRATO DE

Nitrato de sertaconazol, fué sintetizado por el Centro de Investigación Ferrer, en Barcelona, durante un programa de investigación de drogas antimicóticas. Esta estructura contiene un benzotiofeno activo, asociado con el radical azol.

In vitro, sertaconazol tiene un amplio espectro contra *Candida*, *Malassezia furfur*, y algunas formas de *Scopularios brevicaulis* y *Acremonium* spp. Sertaconazol es también activo contra bacterias Gram-positivas y *Trichomonas vaginalis*.

En crema al 2 %, este antimicótico ha mostrado efectos curativos en un 86 y 96 %, en cuyos infectados con *Trichophyton. mentagrophytes* y en modelos de ratón con candidiasis vaginal, y

pitiriasis versicolor. La recurrencia clínica fué unicamente del 3.5 % y no se observó toxicidad. No hubo resistencia microbiológica (86).

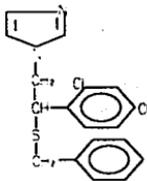
## SULCONAZOL, NITRATO DE

**Nombres, sinónimos:** Exelderm

**Fórmula empírica:**  $C_{18}H_{16}SN_2Cl_2 \cdot HNO_3$

**Peso molecular:** 426

**Estructura Química:** Ref. 97



Sulconazol

### Uso:

Sulconazol es un derivado del imidazol; tiene un amplio espectro contra dermatofitos, levaduras y también bacterias Gram positivas. El modo de acción no está bien definido, actúa directamente en la membrana de la célula. En pruebas clínicas, pitiriasis versicolor y tinea, fueron tratados con esta droga, su efecto es similar a econazol (86).

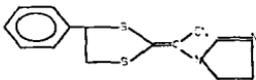
**TJN-318 (NND-318)**

**Nombres, sinónimos:** (±)-(E)-(4-(2-clorofenil)-1,3-ditioian-2-ylidene)-1-imidazolilacetnitrilo. Los japoneses aceptan el nombre de Iatoconazol (JAN).

**Propiedades:** Es un nuevo compuesto imidazol con una estructura única, 1,3-ditioanylidemetilimidazol, muestra un modo de acción similar a los más potentes imidazoles. Se originó en los laboratorios de investigación de Nihon Nohyaku en Japón (54).

**Peso Molecular:** 319.84

**Estructura Química:** (54)



**Actividad Antimicótica:**

(*In vivo*, *In vitro*)

El espectro de la actividad antimicótica de TJN-318 es amplio, típico de los imidazoles, contra los dermatofitos *Penicillium*, *Aspergillus*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Fonsecae* y levaduras, como se observa en la tabla 7.1.2.

Tabla 7.1.2 TJN-318 (NND-318) Actividad antimicótica *in vitro*

Especies de Hongos patógenos	No. de cepas probadas	TJN-318	MIC		Tolnaftato
			Imidazol (A)	( $\mu\text{g/ml}$ ) Imidazol (B)	
<i>T. mentagrophytes</i>	7	0.004 - 0.31	0.25 - 1.0	0.25 - 4.0	0.031 - 0.5
<i>T. rubrum</i>	6	0.008 - 0.016	0.25 - 0.5	1.0 - 2.0	0.031 - 0.125
<i>C. albicans</i>	7	1.6 - 50	0.8 - 12.5	---	---
<i>M. furfur</i>	7	0.63 - 2.5	20 - 40	1.25 - 5.0	---
<i>M. pachydermatis</i>	4	0.16 - 0.32	20	0.63 - 2.5	---

Placa de agar con aceite de oliva: *Malassezia*

—: No determinado.

Ref.

54

La evaluación del MIC para dermatofitos obtuvo un rango de 0.004 - 0.031  $\mu\text{g/ml}$ . TJN-318 fue de 2-50 veces más activo que los compuestos de referencia, demostrando que es el más potente agente antimicótico reportado hasta la fecha.

En un estudio con cuyos, se infectaron en piel con *Trichophyton mentagrophytes*, se aplicó TJN-318 crema al 1%, los resultados fueron satisfactorios a los 3 días de aplicado el tratamiento con una reducción del hongo inoculado del 52-66%.

#### Efectos Tóxicos:

La dosis letal media  $\text{LD}_{50}$  para la administración percutánea fue de 5,000 mg/kg. En estudios de administración subcutánea de 1-5 mg/kg/día no se observaron efectos tóxicos.

TJN-318 mostró resultados negativos en pruebas de mutagenicidad.

**Farmacocinética:**

Cuando TJN-318 fue administrado percutáneamente a ratas con C<sup>14</sup> radioactivo, los niveles de concentración máxima en sangre fueron de 0.044 µg de TJN-318/ml, con una vida media de 9-12 hrs. Noventa y dos por ciento de C<sup>14</sup> TJN-314 administrado fue recuperado de la superficie de la piel, 2 % en orina y 4.2 % en heces fecales. Esos hallazgos sugieren que el rango de absorción percutánea es de alrededor del 6%. Por lo descrito anteriormente en los estudios de toxicidad, no causa inquietud la aplicación tópica para humanos de TJN-318.

**Estudios clínicos:**

A voluntarios sanos, se les aplicó 5g de TJN-318 crema al 1% en una superficie de piel (20 x 25 cm) por 8 hrs., diariamente 7 días consecutivos. No se observaron reacciones alérgicas, ni fototoxicidad aunque si una ligera irritabilidad. En la examinación toxicológica de bioquímicas de sangre y pruebas fisiológicas no se observaron efectos anormales atribuibles a TJN-318 (54).

Evaluando la potencia del nuevo antimicótico imidazol TJN-318, en estudios preclínicos y clínicos. Los resultados se conjuntaron como sigue:

1. TJN-318 es un antimicótico de amplio espectro con un MIC extremadamente bajo, que muestra actividad contra hongos patógenos.
2. Muestra excelente eficacia terapéutica en modelos animales.
3. No se detectó fototoxicidad, aunque si una ligera irritabilidad en la zona de aplicación.

Los resultados sugieren que TJN-318 se perfila como un prometedor agente en el tratamiento de las micosis superficiales.

## TIOCONAZOL

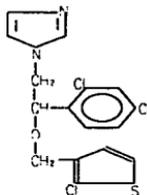
**Sinónimos, nombres:** Gyno-Trosyd, Trosyd, UK-20,349

1-(2,4-dicloro-beta-((2-cloro-3-tenil)-oxi)fenetil)imidazol.

**Fórmula empírica:**  $C_{16}H_{13}ON_2SCl_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

**Peso molecular:** 433

**Estructura química:** Ref. 86



Tioconazol

### Uso:

Tioconazol, descrito en 1979, es un imidazol de uso tópico emparentado con el miconazol posee un espectro antimicótico similar con actividad anticándida, preferentemente usada en candidiasis cutánea y vaginal y en diversas infecciones dermatofíticas (en especial las tiñas). Aún se encuentra en investigación <sup>(86)</sup>.

**Formulaciones:** crema, crema vaginal, tabletas vaginales.

## 7.2 DERIVADOS DEL TRIAZOL

### SCH-39304

**Nombres, sinónimos:** SCH-39304 es una mezcla racémica 50:50 de SCH-42427 y SCH-42426, estos últimos fueron obtenidos por Farmacéutica Sumimoto Co., Ltd., Hyogo, Japón y es idéntico a SM-8668. El enantiómero SCH 39304 (SCH 42426 y SCH 42427) fue preparado por investigadores Schering-Plough, Bloomfield, N.J. SCH 42427 es idéntico a SM-9164 <sup>(69)</sup>.

#### Actividad antimicótica:

##### In vitro:

El MIC mínima concentración inhibitoria, fue determinado contra levaduras y dermatofitos, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla: 7.2.1 SCH-39304 Actividad antimicótica in vitro

Ref. 19

Especies	MIC (µg/ml)	
	SCH 39304	
	EMEM	SDB
<i>Candida albicans</i>	0.13	>64
<i>Candida tropicalis</i>	1.0	>64
<i>C. stellatoidea</i>	0.13	>64
<i>C. parapsilosis</i>	8	8
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	16	8
<i>T. rubrum</i>	8	4
<i>T. tonsurans</i>	64	64
<i>Microsporium canis</i>	16	8
<i>Aspergillus niger</i>	>64	>64
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	>64	>64

EMEM (Eagle minimum essential medio, con aminoácidos no esenciales, L-glutamina y suero fetal bovino) a pH 7.0 y 37°. Fue usado un inóculo de  $3 \times 10^2$ /ml  
SDB (Sabouraud dextrosa broth) a pH 5.7 y 28°C. Fue usado un inóculo de  $3 \times 10^2$ /ml, para levaduras, y esporas.

### In vivo

SCH 39304, es un agente antimicótico triazol, de amplio espectro, efectivo oral y tópicamente en el tratamiento tópico contra *Trichophyton mentagrophytes* e infecciones vaginales provocadas por *Candida albicans*. En un estudio comparativo con cerdos de guinea SCH 39304 y Fluconazol (FLZ) se administró por vía oral y por vía tópica 100 mg/kg de SCH 39304 y FLZ a cuyos infectados con *Trichophyton mentagrophytes*. SCH 39304 mostró una alta actividad antimicótica basandose en en los resultados de los cultivos, mientras que FLZ permaneció inactivo <sup>(19)</sup>.

La dermatofitosis y la candidiasis vaginal son responsables de la gran mayoría de las infecciones fungicas. Sin embargo muchos antimicóticos tópicos estan disponibles para tratar este tipo de infecciones. Estas generalmente requieren multiples aplicaciones y resulta inconveniente usarlas. SCH 39304 promete ser uno de los antimicóticos más eficaces contra las infecciones de *Candida* y dermatofitos, además de ser 100 veces más potente que Fluconazol. Sin embargo la farmacocinética de SCH 39304 aún no ha sido bien determinada, aunque los estudios continuan <sup>(90)</sup>. Para determinar la eficacia y toxicidad de SCH 39304 en el tratamiento de la meningitis provocada por *Cryptococcus neoformans*, se realizó un estudio en tres grupos de pacientes con SIDA. El primer grupo recibo por 14 días 1 g de amfotericina B, continuando con 200 mg diarios de SCH 39304 por 12 semanas. Como terapia de mantenimiento, los pacientes recibieron 600 mg de SCH 39304 a la semana por 12 meses. De cinco pacientes, ninguno terminó el estudio. Dos pacientes murieron, otros dos pacientes estaban clínicamente muy deteriorados y suspendieron el tratamiento y otro tampoco terminó el tratamiento. Dos de tres pacientes si terminaron las 12 semanas de terapia y uno discontinuó la terapia por escozor en piel. Otros cuatro pacientes que recibieron terapia de mantenimiento por 27 semanas permanecieron clínicamente estables y sin presencia de

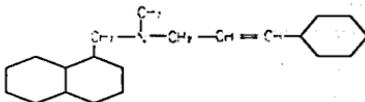
antígenos criptococales en suero. Tres pacientes desarrollaron prurito. Esto concluye que las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de SCH 39304 (baja incidencia de toxicidad, larga vida media en suero y buena penetración en el fluido cerebro espinal) prometen establecer altas dosis al principio de la terapia y disminuir las dosis en la terapia de mantenimiento (66).

### 7.3 DERIVADOS DE LAS ALILAMINAS

#### NAFTIFIN

Nombres, sinónimos: Nafitfin, SN 105-843.

Estructura Química: Ref. 126



Nafitfin

#### Pruebas de susceptibilidad:

Las pruebas de susceptibilidad MIC, mostrarán un rango de 0.2- 3 µg/ml siendo el efecto primario fungicida para varias especies de dermatofitos. La actividad fungicida in vitro más alta fué para C.

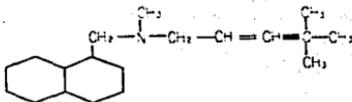
*parapsilosis*, y la actividad fungistática fué para *Candida albicans*. También se observó una importante actividad contra algunos hongos dimórficos: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y también contra *Aspergillus spp.* <sup>(80)</sup>

#### In vitro

La eficacia de naftifin fue evaluada in vitro usando 107 aislamientos clínicos, incluyendo: *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis spp.*, *Candida albicans*, *Aspergillus spp.*; Dermatofitos: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* y *Trichophyton spp.*, y agentes de Zigomicetos. *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus spp.* los dermatofitos fueron los que mostraron mayor sensibilidad (MIC 90% = 0.39% mg/lt), siguiendo *Aspergillus spp* (MIC 90 % = 0.09-12.5 mg/lt). Los resultados terapéuticos en 57 pacientes con dermatomicosis, infección superficial de *Candida* y pitiriasis versicolor (*Malassezia furfur*), correspondieron a los resultados de las pruebas in vitro, las cuales fueron superiores a un MIC de 90 % para cada una <sup>(80)</sup>.

## TERBINAFIN (TBF)

Estructura Química: Ref. 126



Terbinafin

### Actividad antimicótica:

Terbinafin (TBF) es más activo contra dermatofitos, que naftitín, griseofulvina, tolnaftato y algunas drogas imidazoles in vitro e in vivo.

#### In vitro:

La mínima concentración inhibitoria MIC ha sido determinada para terbinafin en varias investigaciones. El compuesto es altamente activo contra un amplio rango de hongos patógenos humanos, que incluyen dermatofitos, levaduras, hongos dimórficos y hongos dematiaceos. Los dermatofitos son más susceptibles a terbinafin, y el valor medio de MIC encontrado en varias pruebas es uniforme en el rango de nanogramos por ml, especialmente la forma micelial de *Candida albicans* es más sensible a terbinafin que la forma de levadura, con un MIC en el rango de 0.1-0.8 µg/ml (111).

A concentraciones iguales de la droga, se probarón varias cepas para el MIC, terbinafin tuvo una acción fungicida primaria contra dermatofitos y hongos dimórficos. La susceptibilidad de levaduras

varía de acuerdo a las diferentes especies, mientras que la acción contra *Candida parasilopsis* fue fungicida y fungistática, el efecto fungicida para *C. albicans* se presenta solamente a concentraciones mayores que el MIC <sup>(111)</sup>.

In vivo:

En modelos de cerdos de guinea infectados con dermatomicosis se aplicaron vendas oclusivas con terbinafin al 10 % en la infección de piel. La administración tópica con una concentración de 1- 0.06 % de terbinafin, eliminó los dermatofitos de los folículos de pelo.

Terbinafin resultó efectivo en el tratamiento para onicomicosis, el tratamiento incluyó reversión micológica negativa y síntomas clínicos de eritema y descamación <sup>(126)</sup>.

Usando modelos experimentales, Sowden y Allen demostraron propiedades antiinflamatorias de terbinafin, si las propiedades antiinflamatorias son confirmadas, estos productos serán de particular interés en algunas formas de inflamación producidas por micosis superficiales y candidiasis.

**Farmacocinética y Metabolismo:**

La penetración percutánea es del 1% después de una aplicación tópica de TBF en voluntarios normales, y en pacientes con pitiriasis versicolor que fueron estudiados, después de 28 días de tratamiento, los niveles de plasma no exceden los 25 ng/ml. No hay evidencias de una acumulación a largo termino de TBF o alguno de sus metabolitos.

In vivo Modelos animales: Después de la aplicación tópica de en piel de cerdos, infectados por dermatofitos, TBF penetró en el interior de los folículos de pelo acumulando una concentración fungicida a los 7 a 9 días de aplicado el tratamiento.

#### **Estudios clínicos: (Eficacia y Tolerabilidad)**

Se dió tratamiento tópico de terbinafin en crema al 1% por dos semanas a pacientes que presentaban, tinea corporis, candidosis en piel y pitiriasis versicolor, y cuatro semanas de tratamiento a los que presentaban tinea pedis y candidosis interdigital. Aproximadamente una semana después del tratamiento un gran porcentaje de los pacientes obtuvieron resultados micológicos negativos y se observó una significativa reducción de los síntomas (eritema, descamación, prurito, pustulación, vesículas, e incrustaciones), al final de las dos semanas un 70 a 90% los pacientes curaron clínica y micológicamente.

Un caso de piedra negra fue reportado en un hombre de 23 años, quien presentaba nodulos de piedra negra en el pelo de la barba, tres semanas después de su retorno de la India. *Piedrae hortae* fue aislado de un nódulo en agar de glucosa Sabouraud. Se administró oralmente tabletas de 250 mg/día de Terbinafin por 6 semanas, y el número de nodulos disminuyó significativamente. Después de 16 días los cultivos micológicos fueron negativos y el paciente no tuvo más síntomas (44).

En pruebas clínicas, para diferentes formas de tinea, incluyendo tinea unguium, fué usada la vía oral con resultados satisfactorios. los resultados fueron similares al tratamiento tópico, usando una dosis de 250 mg diarios, la duración del tratamiento fue de 6 semanas, alrededor de 4 semanas un 40% de los cultivos micológicos de los pacientes resultaron negativos, y en un 80-90% al final del tratamiento (54).

La ventaja de la actividad fungicida de terbinafin es evidente, terbinafin cura en un rango del 74%, comparado con la actividad fungistática de griseofulvina, que cura solamente a 45% de los pacientes.

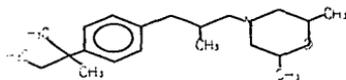
## 7.4 DERIVADOS DE FENILMOROLFINA

### AMOROLFINA

#### Nombres, sinónimos:

Amorolfina, Ro 14-4767/002, Loceryl, (4-3-(P(1,1-dimetilpropil)-fenil)-2-metil-propil[-2,6-cis dimetilmorfolina hidrocloreuro]), sintetizado por Hoffman La Roche.

Estructura Química: Ref. 126



Amorolfina

#### Actividad antimicótica: (In vitro e In vivo)

Esta droga es activa contra hongos patógenos de plantas, animales y humanos. Su efecto es fungistático y fungicida in vitro e in vivo y los efectos fungicidas conducen a pruebas clínicas, las cuales han sido confirmadas en el tratamiento tópico de dermatofitos (126). Noventa y nueve por ciento de las células mueren después de 48 hrs al contacto con amorolfina a la concentración de 0.003-0.01  $\mu\text{g/ml}$  para dermatofitos, pero también es activo contra algunos hongos dimórficos,

*Candida albicans* 1µg/ml, *Histoplasma capsulatum*, 1.7µg/ml y dematiaceos *Alternaria*, *Hendersonula* y *Scopulariopsis* 0.25µg/ml (84).

Actividad in vitro:

Para *Candida*, AMF, muestra variación en el MIC entre las diferentes especies. La actividad fungicida depende de la concentración in vitro de la droga, los constituyentes del medio, pH, aereación y tiempo de incubación (102).

Actividad in vivo:

La eficacia terapéutica de amorolfina esta limitada a las micosis superficiales. La aplicación oral es practicamente inactiva contra micosis sistémicas. En modelos experimentales con animales AMF, mostró alta eficacia, en cerdos de guinea infectados con dermatomicosis y en ratas infectadas con candidiasis vaginal. Después de una aplicación de AMF en crema al 1 % en la piel de los cerdos de guinea y en la vagina de las ratas infectadas, la acción de la droga persistió por largo tiempo, AMF no muestra efectos terapéuticos en los modelos de animales infectados por micosis sistémicas como criptococosis, aspergillosis, histoplasmosis, sporotricosis y candidiasis (128).

**Farmacocinética y metabolismo:**

En voluntarios normales se aplicó Amorolfina radiada al 5 % por vía tópica, para conocer la penetración de la droga y su eliminación. No se detectaron niveles de radioactividad en orina, plasma o heces fecales. Entre 0.8 y 2.5 % de la dosis se recuperó en la piel tratada, resultados similares se obtuvieron después de la aplicación vaginal. La persistencia en piel de amorolfina en

crema al 0.5 % fué alrededor de 48 horas, y la tolerancia dérmica a la misma concentración fué buena <sup>(106)</sup> .

Se evaluó la absorción percutánea de amorolfina incorporada a la formulación de una crema en 12 mujeres sanas. Se aplicó una dosis diaria de 0.5 g de crema de amorolfina al 0.25 % en una superficie de piel de 10 cm<sup>2</sup> cubriéndose con tiras adhesivas, al cabo de 3 semanas se evaluarón los resultados: un 7% de la dosis fue excretada en orina y heces, 0.9 - 3.3% fué retenido en la superficie de la piel <sup>(106)</sup>.

La aplicación de amorolfina en barniz de uñas al 5 % durante dos semanas a un mes, mostró actividad antimicótica persistente, aún después de 7 días del fin del tratamiento <sup>(101)</sup>.

**Estudios clínicos:** (Eficiencia y tolerancia terapéutica)

Dermatomicosis:

Pacientes con dermatomicosis cutánea y en pie, fueron tratados con varias dosis de amorolfina en crema por 2-6 semanas. Se examinarón clínica y micológicamente antes de terminar el tratamiento a la 1ra. y 3ra. semana; Se aplicó un tratamiento de amorolfina con dosis de 0.125, 0.25, y 0.5% en crema. La crema fue aplicada diariamente por 4 semanas, en 527 pacientes evaluados, se aislarón 533 cepas patógenas: 322 de *Trichophyton rubrum*, 84 de *T. mentagrophytes*, 45 de *Epidermophyton floccosum*, 42 de *Microsporum canis* y 14 de otros dermatofitos, 24 de *Candida albicans* y 2 de otras levaduras. Una semana después del tratamiento, los cultivos fueron negativos en un 80.5, 81.3 y 84.85% de los pacientes tratados con crema al 0.125, 0.25 y 0.5% de amorolfina. No hubo diferencias significativas entre ellos. De 714 pacientes evaluados para seguridad, 44

presentarán efectos adversos locales: 14(5.8%), 12(5.5%), y 17(7.1%) en 0.125, 0.25 y 0.5% respectivamente <sup>(54)</sup>

#### Onicomicosis:

Se probó la eficacia y tolerabilidad de amorolfina en la presentación de laca para uñas al 5%. En un estudio de 538 pacientes con onicomicosis se dividió en dos grupos, al primer grupo se le administró amorolfina una vez a la semana durante 6 meses; los resultados fueron como a continuación se indica: 73 pacientes (45.6%), curarán, 38 pacientes (23.8%) mejorarán, y 49 pacientes (30.6%) fracasarán. En el grupo 2 se aplicó amorolfina dos veces a la semana por seis meses, los resultados fueron los siguientes: 86 (51.8%) curarán, 36 (21.7%) mejorarán y 44 (26.5%) fracasarán. Tres meses después de finalizado el tratamiento, nuevamente se valoró a los pacientes de los grupos, con los siguientes resultados: 75 y 77 % de los pacientes en los grupos 1 y 2 respectivamente respondieron al tratamiento, micológicamente curarán un 86.7% (grupo 1) y 88.9 % (grupo 2), infectados por *Trichophyton mentagrophytes* y un 70, y 73.5% respectivamente infectados por *T. rubrum*. La laca con 5% de amorolfina fue bien tolerada, solo 4 de los 538 pacientes observaron irritación local. Amorolfina no se detectó en plasma de 19 pacientes probados <sup>(36)</sup>.

#### Candidiasis vaginal:

La candidiasis vulvovaginal fue probada en tres series de pruebas comparativas utilizando diferentes dosis de amorolfina en la forma de tableta vaginal óvulo:

Cuarenta mujeres fueron sometidas a una dosis única de tabletas vaginales de AMF de 10, 25 y 50 mg para comparar la dosis efectiva. No se observaron diferencias entre las tres dosis y la cura clínica varió entre el 75.5 y 92.5 % en todos los casos <sup>(102)</sup>.

**Resumen:**

Amorolfina es un nuevo antimicótico de uso tópico y espectro limitado, efectivo para el tratamiento de micosis producidas por dermatofitos, y para candidiasis superficial, ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de onicomicosis en donde la uña infectada es removida sin dolor usando un queratolítico (urea). Más estudios se están realizando en torno a AMF y el rol que juega en la terapia de las infecciones fúngicas.

## 7.5 DERIVADOS DE PIRIDINA

### CICLOPIROX OLAMINA

**Nombres, sinónimos:** Loprox (*Hoechst-Russsel*). 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2-(1-*H*)-piridona  
compuesta con 2-aminoetanol (1:1)

**Fórmula empírica:**  $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$

**Peso Molecular:** 268.36

#### **Usos clínicos y Microbiología:**

El ciclopirox tiene un espectro de actividad antimicótico similar al miconazol. En las dermatomicosis su eficacia sería comparable a haloprogin. Es eficaz frente a las infecciones candidiásicas <sup>(86)</sup>.

#### **Reacciones Adversas:**

Ocurren efectos adversos en un 0.4 % de los usuarios; estos efectos comprenden pruritos y maceración, pero hasta ahora no se han observado erupciones en piel <sup>(86)</sup>.

#### **Dosis:**

*Tópica.* como solución al 1 % dos veces por día.

## RILOPIROX

Rilopirox, 6-(((p-clorofenoxi)fenoxi)metil)-1hidroxí-4-metil-2(1H)-piridina.

**Peso molecular:** 357.79

**Propiedades:** Rilopirox es un nuevo antimicótico fungicida con baja solubilidad en agua, muy soluble en dimetil sulfoxido (DMSO), y dimetil formamida (DMF) <sup>(62)</sup>.

### Estudios In vitro:

Rilopirox es un nuevo derivado de la piridina y en conjunción con ciclopirox olamine es capaz de inhibir el crecimiento de diferentes especies de hongos patógenos (*Trichophyton*, *Microsporum* y *Candida* spp., *Trichosporum cutaneum* (*T. beigeli*), *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillus* spp., *Nocardia asteroides*), en el rango de 0.98 a 15.6 µg/ml, a la misma concentración, (el rango fungicida para *Trichophyton mentagrophytes* y *Candida albicans* bajo condiciones no proliferativas). Estudios complejométricos muestran que rilopirox tiene afinidad por los iones metálicos, las enzimas catalasa que contienen iones metálicos inhiben a rilopirox por su acción quelante, los iones Fe<sup>+3</sup> del suero humano afectan a rilopirox disminuyendo la potencia de la droga. Estudios en mitocondrias y partículas submitocondriales de levaduras, muestran que rilopirox inhibe la cadena respiratoria. El complejo I (NADH, ubiquinona oxidoreductasa) contiene proteínas metal-sulfuro, las cuales principalmente son inhibidas <sup>(62)</sup>. Originalmente se había descubierto que las peptonas también inhiben la actividad antimicótica de rilopirox <sup>(68)</sup>. Rilopirox promete ser un antimicótico que elimina en un 99% las blastoporas de *C. albicans* bajo condiciones no proliferativas.

## 7.6 INHIBIDORES DE LA PARED CELULAR

En la investigación de los agentes antimicóticos, la pared celular, es un atractivo blanco en el tratamiento de la enfermedades fungicas. Esta estructura distingue a los hongos de otras celulas eucarioticas; en primer lugar lo protege del ataque de los diferentes agentes antimicrobiales, segundo la pared celular es responsable del crecimiento vegetativo, sustrato para la colonización, reproducción, supervivencia y dispersión, además representa una estructura primaria de protección contra huespedes invasores <sup>(32)</sup>.

### NIKOMICINAS

#### Actividad Antimicótica

Se ha demostrado que las Nikomicinas (Nikomicina Z y Nikomicina X) tienen una selectiva actividad fungicida contra hongos dimórficos patógenos, como *Blastomyces dermatitidis*, e *Histoplasma capsulatum*. Los hongos dimórficos en su fase parasitaria tienen en su pared celular de un 10 a un 20 % de quitina. Sin embargo las Nikomicinas son menos efectivas en los modelos de coccidiales menigocerebral (*Coccidioides immitis*), candidiasis sistémica (*Candida albicans*), y *Cryptococcus neoformans*.

**Modo de acción:**

Las Nikomicinas son derivados de *Streptomyces tendae*. Nikomicin Z, debido a su similitud estructural (UDP-N-acetilglucosamina) compite por el sitio con la quitina sintetasa, esta sustitución crea deficiencias que inhiben la síntesis de quitina en la pared celular. Nikomicin Z tiene un remarcable efecto sinérgico in vivo con los azoles debido a que ambos involucran la inhibición de la pared celular <sup>(54)</sup>.

In vitro:

Se evaluarán nikomicinas X y Z (NX y NZ, respectivamente) in vitro contra hongos medicamente importantes representantes de levaduras, dimorficos y grupos filamentosos.

Para obtener información preliminar acerca del espectro de actividad de las Nikomicinas, se realizarán pruebas de susceptibilidad antimicótica con Nikomicina X (NX) y Nikomicina Z (NZ) contra cultivos aislados de diversos hongos. Todos los cultivos fueron incubados a 37°C. Los MIC's fueron leídos a las 48 horas pero los hongos dimorficos fueron leídos a las 96 horas. Los resultados de observán en la siguiente tabla:

Tabla: 7.6.1 Nikomicinas Actividad antimicótica in vitro

ORGANISMO	MIC (mcg/ml)	
	NZ	NX
<i>Coccidioides immitis</i>	0.125	0.77
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	30	8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	250	125
<i>Candida albicans</i>	250	125
<i>Candida tropicalis</i>	>8000	>8000
<i>Aspergillus fumigatus</i>	>4000	>4000

Ref. 54

Como se puede observar, NZ y NX mostrarán una gran inhibición contra hongos dimórficos, los cuales se evaluarán en un rango de un microgramo por mililitro. Ambos agentes tuvieron una modesta actividad para levaduras pero fueron inactivos contra *Aspergillus*. La extrema resistencia de *Candida tropicalis* fue inesperada, pero se comprobó en estudios posteriores.

#### In vivo

##### Coccidioidomycosis

Un grupo de ratones fueron infectados con una cepa de *Coccidioides immitis* (ATCC 28868) en pulmón, NZ la efectividad fue comparada con los azoles Bay R 3783, y fluconazol, la terapia se administró por cinco días, una sola dosis diaria de 50 mg/kg, los resultados indicaron que NZ, fue capaz de erradicar casi toda la infección de los pulmones de los animales tratados, su actividad fue similar al triazol R 3783 (25 mg/kg) y superior a fluconazol bajo las condiciones empleadas.

En otro experimento se dividió el tiempo de la administración, dándose 20 mg/kg, dos veces al día por el mismo periodo de tiempo, los resultados indicaron que la dosis divididas fueron más efectivas que una dosis por día (54).

### Blastomycosis

Un modelo de blastomycosis sistémica fue establecido en ratones, infectándolo por vía intravenosa, con la fase de levadura *Blastomyces dermatitidis* (cepa 1389). A un grupo no se le administró terapia y los ratones murieron en menos de diez días. A otro grupo se le administró 20mg/kg de NZ, comparándolo con otros cuatro azoles y amfotericina B a una dosis de 1 mg/kg. El grupo de NZ tuvo la menor mortalidad, no ocurrió ninguna muerte después del 8o. día, los demás grupos comenzaron a morir al 2do. día de tratamiento.

### Histoplasmosis

Una dosis de 20 mg/ml de NZ fue usada en ratones infectados por vía intravenosa con *Histoplasma capsulatum* (cepa G217B), los resultados del experimento demostrarán que una sola dosis respondió efectivamente a la reducción de CFU/g, la cual fue similar a los animales que recibieron fluconazol.

### **Farmacocinética:**

En un estudio farmacológico con NZ, se utilizaron ratones, los cuales fueron tratados oralmente y por vía intravenosa con 100 mg/kg de NZ disuelto en buffer de fosfatos. El resultados indicaron que después de la administración intravenosa la concentración inicial en suero fue de 320 µg/ml, el compuesto fue rápidamente eliminado, con una vida media de aproximadamente 10 a 15 minutos. Los resultados de la administración oral, sugieren que el compuesto es absorbido lentamente, alcanzando una concentración pico de de 10µg/ml, después de 45 minutos de la administración, la duración de la vida media fue casi de una hora.

### **Toxicología**

A un grupo de ratones se les administró de 100 a 400 mg/kg de NZ por un periodo de 28 días, No hubo diferencias patológicas entre los grupos control. Se observó un incremento en la incidencia de gliosis en los ratones que recibieron una dosis de 400 mg/kg. Los animales no fueron sacrificados, se observaron durante 60 días, no aparecieron diferencias aparentes entre los grupos tratados.

### **Conclusion**

En conclusión, se demostró las Nikomicinas son eficaces contra micosis causadas por hongos dimorficos principalmente. En los rangos probados Nikkomicin no tuvo efectos adversos. Adicionalmente se confirmo que la pared celular es un blanco especifico para continuar el desarrollo de nuevas drogas antimicóticas más efectivas y seguras para la terapia antimicótica.

### **CILOFUNGIN**

La pared celular generalmente contiene la mayoría de los polisacáridos, los cuales esta construida de varios azúcares que incluyen glucosa, N-acetilglucosamina y manosa. Sin embargo la proporción de esos azúcares en la pared celular varia entre las distintas familias de hongos. Las diferencias en la composición de la pared celular han sido usadas para relacionar taxonomicamente, las especies entre los hongos (13).

Desde hace dos decadas se descubrió un grupo de nuevos agentes polipéptidos con potente y selectiva actividad in vitro. A este nuevo grupo pertenecen Echinocandin B y Aculeacin

producidas por las especies de *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus rugulosus* respectivamente. Esos antibióticos ciclopéptidos contienen una larga cadena de ácidos grasos y poseen actividad antimicótica in vitro contra algunas levaduras y hongos patógenos filamentosos <sup>(13)</sup>.

La investigación ha creado un nuevo análogo semisintético al echinocandín, el **Cilofungín**, el cual muestra una efectiva actividad in vitro contra levaduras, principalmente *Candida albicans*. En estudios toxicológicos, los científicos de los laboratorios Lilly, indican que Cilofungín es potencialmente menos hemolítico que echinocandín, además en estudios in vitro ha demostrado tener mayor actividad antimicótica para *Candida albicans* que su análogo echinocandín. Por estas razones cilofungín ha tomado relevancia en su grupo, aunque aún se encuentra en investigación.

#### **Mecanismo de acción**

El efecto de cilofungín en la estructura de la pared celular de las levaduras fué demostrado en fotografías de microscopía electrónica, en blastosporas de *Candida albicans* expuestas a bajas concentraciones de cilofungín. La distorsión y la fragilidad osmótica de las levaduras sugirieron que la acción se lleva a cabo directamente en el metabolismo de la pared celular. Las mismas observaciones se obtuvieron de Echinocandín B, se sabe que el efecto de este antimicótico es inhibir la síntesis de las beta glucanas, componente de la pared celular. También se demostró que cilofungín no influye en la síntesis de proteínas DNA, RNA. A bajas concentraciones (1-100 µg/ml) cilofungín inhibe significativamente la glucosa de las glucanas. Estudios posteriores demuestran que cilofungín no es un análogo competitivo ni tampoco depende de la dosis empleada, para inhibir la enzima (1-3)-beta-glucan sintetasa en *Candida albicans* <sup>(54)</sup>.

### **Actividad antimicótica**

#### In vitro

La potencia de la actividad in vitro contra *Candida albicans* y *Candida tropicalis* ha sido confirmada por muchos laboratorios., mientras que otras especies como *C. parapsilosis* o *T. glabrata* son generalmente menos susceptibles. Otras levaduras como *Cryptococcus neoformans* o *Blastomyces dermatitidis* y hongos dimorficos como las especies de *Aspergillus* no son susceptibles. Varios laboratorios han encontrado que la mínima concentración inhibitoria de cilofungin para *C. albicans* y *C. tropicalis*, esta entre 0.04 y 0.63 µg/ml. Este compuesto tiene una actividad fungicida in vitro similar a amfotericina B y remarcablemente diferente de los azoles, los cuales son fungistaticos in vitro. Durante la examinación de la actividad fungicida, se determinó que bajas concentraciones eliminan la cepa en su totalidad, mientras que paradójicamente, altas concentraciones de la droga contribuyen al crecimiento del hongo. En estudios posteriores se demostró que cilofungin no desarrolla resistencia in vitro en repetidas exposiciones de la droga. Sin embargo no existen datos clínicos que demuestren que no se desarrolle resistencia in vivo .

#### In vivo

La actividad antimicótica de cilofungin se midió utilizando murinos con infección gastrointestinal provocada por *Candida* , se dividió en dos grupos el primero se trató con nistatina y al segundo grupo con cilofungin por vía oral. En general el modelo de candidosis diseminada tratado con cilofungin disminuyo significativamente las levaduras en riñón. Esos efectos dependieron de las altas dosis requeridas para un mejor resultado clínico.

En un estudio comparativo, amfotericina B demostró ser más potente que cifofungin, aunque también demostró ser mas tóxico. En otro estudio en donde el tratamiento se dió combinado, se observó un efecto sinérgico entre amfotericina B y cifofungin en modelos de murinos con candidiasis (13).

#### **Farmacocinética**

En varios voluntarios se administró por vía intravenosa una dosis unica de 1-5 mg/kg de cifofungin disuelto en 26 % de polietilen glicol, la infusión se eliminó muy rápido lo que hizo imposible detectar los niveles de concentración que se midieron a las 3 horas de la administración. Se aplicaron dosis multiples de 4 mg/kg, después de 3 horas se observó una concentración máxima de 28.6 µg/ml y una concentración mínima de 1.4 µg/ml. Menos del 2 % de cifofungin se recuperó en orina, lo que sugiere una excreción biliar.

#### **Conclusión:**

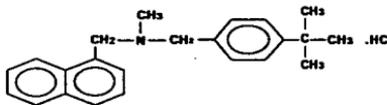
Se ha determinado que la eficacia de cifofungin es limitada comparada con otros antimicóticos como nistatina y amfotericina B en candidosis sistémica, aunque la toxicidad es menor. Es poco probable que cifofungin sea usado en la practica clínica, sin embargo un nuevo campo de estudio se ha abierto para los antimicóticos activos contra la pared celular, lo que significa el desarrollo de nuevos campos terapéuticos.

## 7.7 DERIVADO DE LA BENZILAMINA

### BUTENAFIN, HIDROCLORURO DE

**Propiedades:** Hidrocloruro de butenafin es un derivado de la benzilamina tiene una potente actividad antimicótica.

**Estructura química:** Ref. 54



**Actividad Antimicótica:**

In vitro:

La mínima concentración inhibitoria (MIC) de la droga fue contra dermatofitos se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 7.7.1 Butenafin Actividad antimicótica *in vitro*

Microorganismos	No. de Cepas	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Butenafin	Tolnaftato	Clotrimazol
<i>T. mentagrophytes</i>	22	0.012 (0.006-0.025)	0.133 (0.05-0.2)	0.255 (0.2-0.78)
<i>T. rubrum</i>	41	0.007 (0.0015-0.025)	0.061 (0.006-0.39)	0.267 (0.1-0.78)
<i>M. canis</i>	14	0.024 (0.0.125-0.05)	0.181 (0.05-0.39)	41 (0.0015-0.025)

Ref. 54

Butenafine demostró inhibición de crecimiento a la concentración de 0.05  $\mu\text{g/ml}$  o menos. Esta actividad fué de 7 a 38 veces más fuerte que las drogas de comparación (tolnaftato y clotrimazol). Butenafin también demostró una excelente actividad antimicótica contra *Aspergillus fumigatus*, y *Sporothrix schenckii*. La actividad anti-*Candida albicans* de butenafin, es afectada por el pH del medio <sup>(56)</sup>.

El MIC de butenafin contra *Malassezia furfur* fue de 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , casi igual que clotrimazol.

In vivo:

Fué estudiado el efecto terapéutico cutáneo de butenafin, en cuyos infectados en piel con *Trichophyton mentagrophytes*. La actividad de butenafin fue superior a las drogas de comparación: tolnaftato y clotrimazol.

El efecto terapéutico en estudios realizados en cerdos de guinea afectados con tinea pedis provocada por *T. mentagrophytes*, butenafin muestra alta eficacia de entre otras drogas probadas. Los resultados demuestran un rango de erradicación del 90%, utilizando crema o solución al 1% de butenafin.

#### **Estudios clínicos:**

A un total de 521 sujetos, se les administró butenafin crema al 1% y a otras 177 personas se les proporcionó butenafin solución a la misma concentración. La preparación en crema resultó eficaz a 456 sujetos y la preparación en solución, fué eficaz a 158 personas. La droga fué aplicada una vez diariamente en los sitios infectados. La duración de las aplicaciones fue de 4 semanas para tinea pedis y tinea manus. Lo que demuestra que butenafin es suficientemente eficaz a la concentración de 1% con una aplicación diaria.

En un estudio comparativo, butenafin crema al 1% con bifonazol crema al 1% , no se observaron diferencias significativas entre las dos drogas. Los efectos colaterales fueron mínimos para ambas<sup>(54)</sup>.

#### **Efectos tóxicos:**

La administración percutánea de la droga confirmó, que no se observaron cambios concernientes a irritación local, reproducción, mutagenicidad y otras pruebas toxicológicas.

## **8 PRODUCTOS QUIMICOS CLASIFICADOS COMO ANTIMICOTICOS**

### **ACIDO BENZOICO**

#### **Descripción y solubilidad:**

Cristales aciculares o escamosos blancos, inodoros o de ligero olor a benzaldehído, un tanto volátiles a temperaturas moderadamente calientes; congela entre 121 y 123°C. Un gramo se disuelve en 300 ml de agua, 3 ml de alcohol, 5 ml de cloroformo y 3 ml de éter.

#### **Preparación:**

Ocurre naturalmente en el benjuí y en varias otras sustancias balsámicas, de las cuales puede obtenerse mediante sublimación, pero en cantidades pequeñas. Se sintetiza a partir de una variedad de compuestos iniciales, como tolueno, anhídrido ftálico, benzaldehído, etc.

#### **Usos clínicos:**

El ácido benzoico es fungistático. Se usa en combinación con ácido salicílico como en el ungüento de ácidos benzoico y salicílico. En particular se usa para tratar el pie de atleta y, en menor medida, para el manejo de la tiña. Como benzoato de sodio se emplea extensamente como conservador para diversos productos alimenticios (68).

## ACIDO UNDECILENICO

**Nombres, Sinónimos:** Acido 10-undecenoico

**Fórmula empírica:**  $C_{11}H_{20}O_2$

**Peso Molecular:** 184.28

### **Descripción y Solubilidad:**

Líquido incoloro a amarillo pálido de olor rancio característico, prácticamente insoluble en agua y miscible con alcohol, cloroformo y éter. Se obtiene mediante pirólisis del ácido ricinoleico, principal ácido graso del aceite de ricino.

### **Usos clínicos y microbiología:**

La actividad antimicótica del ácido prónico fomentó el estudio de las acciones de otros ácidos grasos sobre los hongos. Se advirtió que el ácido undecilénico poseía la actividad máxima entre los agentes ensayados de este gran grupo de compuesto; el ácido undecilénico es el ácido 10-undecenoico, un compuesto insaturado de 11 carbonos.

Agente antimicótico que se emplea en el tratamiento de la dermatofitosis y tiña capitis; sólo es fungistático, no fungicida. Los astringentes contribuyen a reducir la irritación: en consecuencia a menudo en los polvos, ungüentos de ácido undecilénico se agrega zinc como undecilenato de cinc. El ungüento de ácido undecilénico compuesto contiene la sal de cinc y se prepara agitando en ungüento de polietilenglicol fundido (750 g) el ácido undecilénico (50 g) y el undecilenato de cinc (200 g). A veces las respuestas del pie de atleta a la droga son espectaculares, pero en otras ocasiones la infección persiste a pesar del tratamiento. La eficacia en el tratamiento de la tiña

capitis suele ser mala, aunque a veces el problema parece reponder con facilidad. Con el tratamiento prolongado con polvo de ácido undecilénico el índice de curaciones en la tiña pedis (pie de atleta) es un 55%, sustancialmente menor que con tolnaftato y haloprogin y sólo la mitad que con el miconazol (124).

**Reacciones Adversas:**

Es raro que el ácido undecilénico cause irritación o sensibilización.

**Dosis:**

*Tópica.* como crema, polvo aerosolizado, ungüento, polvo o jabón de ácido undecilénico compuesto aplicado según necesidad hasta obtener una respuesta terapéutica o hasta que se evidencia que el medicamento es ineficaz. Puede ser que para erradicar el microorganismo se requieran dos semanas a varios meses.

**ACRISORCINA**

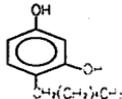
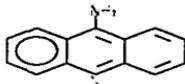
**Nombre, Sinónimos:** Akrinol (*Shering-Plough*)

4-Hexil-1,3-bencenedio compuesto con 9-acridinamina (1:1).

**Fórmula empírica:**  $C_{12}H_{18}O_2 \cdot C_{13}H_{10}N_2$

**Peso molecular:** 388.51

**Estructura Química: Ref. 12**



**Descripción:**

Polvo amarillo e inodoro que funde con descomposición a unos 19°C.

Solubilidad: Un gramo en 1000 ml de agua, 18 ml de alcohol, 320 ml de cloroformo y 55 ml de acetona.

**Usos clínicos y Microbiología:**

Posee actividad antimicótica, en particular frente a *Malassezia furfur*.

La acrisorcina es un agente antimicótico que es aplicado tópicamente para el tratamiento de la tiña versicolor (pitiriasis versicolor), una infección crónica de la piel causada por *Pytyrosporom obiculares* (*Malassezia furfur*). No siempre se obtienen curas permanentes. Aunque la acrisorcina posee una actividad antibacteriana débil, no se la usa por tales propiedades (47).

**Reacciones adversas y precauciones:**

No se han observado reacciones adversas a la acrisorcina. Mediante la aplicación tópica la toxicidad es baja. Puede causar urticaria, vesículas entematosas y ampollas. A veces ocasiona sensaciones quemantes al aplicarla sobre laceraciones. Después de aplicar acrisorcina, la exposición a la luz ultravioleta puede promover el prurito. No se debe usar alrededor de los ojos.

El uso de este agente debe restringirse al tratamiento de la tiña versicolor; no se ha establecido que la acrisorcina sea eficaz en cualquier otro tipo de infección cutánea.

Aunque no han aparecido informes de efectos tóxicos orgánicos a partir de su absorción cutánea es posible que puedan ocurrir reacciones de este tipo si se aplica la acrisorcina a grandes áreas del cuerpo o a lesiones laceradas por una limpieza vigorosa. Cuando se aplique acrisorcina después de la limpieza, la piel debe enjuagarse primero, concienzudamente, porque el jabón puede reducir drásticamente la actividad antimicótica de la droga.

Si aparecen signos de irritación o de sensibilización, la droga debe discontinuarse inmediatamente.

### **Farmacología**

La acrisorcina no causó irritación de la piel lacerada del conejo o de la piel intacta de ratones, ratas, cobayos, conejos u hombres. Los resultados de los estudios en conejos indican que la máxima dilución que no produce irritación en el ojo es de cerca de 1:750.

El espectro inhibitorio in vitro de la acrisorcina incluye una amplia variedad de bacterias, hongos, amibas y flagelados (12).

### **Dosificación y preparaciones:**

*Vía de administración.* Tópica

*Dosificación.* Se aplica una pequeña cantidad de crema de acrisorcina a las áreas afectadas en la mañana y en la noche. Se ha recomendado que la aplicación nocturna sea precedida por un baño jabonoso tibio y cepillado de las lesiones con un cepillo rígido, después de lo cual deben removerse todas las trazas de jabón mediante un enjuague concienzudo.

La droga debe aplicarse dos veces al día durante al menos seis semanas después de que las lesiones se hayan aclarado.

*Preparaciones. Tópica:* crema 0.2 por ciento.

*Proporcionada por:* Scherin Corporation (Akrinol).

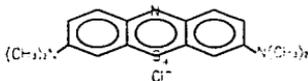
### AZUL DE METILENO

El azul de metileno es el cloruro de tetrametitionina. Por reducción, se convierte en un leucoderivado incoloro. El azul de metileno y el leucoazul de metileno constituyen un sistema reversible de oxidación-reducción.

#### Propiedades:

El azul de metileno U.S.P. (cloruro de metitionina), es un compuesto con propiedades antimicóticas que se aplica por vía tópica y es efectivo contra diferentes tipos de dermatofitos. Se presenta como cristales de color verde oscuro, medianamente solubles en agua y en alcohol; sus soluciones son de color azul intenso. El compuesto se expende en polvo y en ampollitas con solución acuosa (12).

**Estructura química:** Ref. 68



Azul de Metileno

**Farmacocinética y metabolismo:**

El azul de metileno se absorbe en medida escasa por el aparato gastrointestinal, y la dosis intravenosa tóxica es mucho menor que la bucal. En los tejidos, el azul de metileno queda rápidamente convertida a su forma leuco, que es eliminada lentamente por la orina y la bilis. Una parte del compuesto leuco posiblemente es desmetilada.

**Reacciones adversas**

Algunos toles del colorante producen a veces náusea y vómitos, debidos probablemente a impurezas (arsénico y cinc). La administración intravenosa de dosis muy grandes de azul de metileno (500 mg) causa náuseas, dolor abdominal y precordial, vértigos, cefalea, sudor profuso y confusión mental <sup>(68)</sup>.

**COMPUESTOS DE MERCURIO**

Algunos compuestos insolubles de mercurio y el mercurio metálico mismo se incorporan en envases de pomadas. Cuando se combinan de estamnera, el mercurio es transferido lentamente de la base de la pomada a la piel, donde actúa durante largo tiempo. La pomada de **óxido amarillo de mercurio** posee 1 % de Hg<sub>2</sub>O. Se emplea para aplicar a los ojos en dermatomicosis <sup>(47)</sup>.

## HALOPROGIN

**Nombres, sinónimos:** El haloprogin es un éter fenólico halogenado. 1,2,4-Tricloro-5-((3-yodo-2-propinil)oxi)benceno, comp. de Halotex.

Eter 2,4,5-triclorofenílico de 3-yodo-2-propinilo.

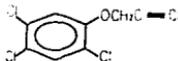
**Fórmula empírica:**  $C_9H_4Cl_3IO$

**Peso Molecular:** 361.39

**Descripción:** Polvo cristalino blanco o amarillo pálido que funde a unos 114°C.

**Solubilidad:** Muy poco soluble en agua y soluble en alcohol.

**Estructura Química:** Ref. 118



Haloprogin

### Usos clínicos y Microbiología:

El haloprogin es fungicida para diversas especies de *Candida*, *Epidermophyton*, *Malassezia*, *Microsporom* y *Trichophyton*. Se emplea como tópico en el tratamiento de la *tiña pedis* (pie de atleta), *tiña cruris*, *tiña corporis* y *tiña versicolor*. En el pie de atleta el índice de curaciones es de un 80 %. También se usa para tratar la candidiasis cutánea, para la cual tiene más o menos la misma eficacia (27).

**Reacciones Adversas:**

El haloprogin es poco tóxico. Los intentos deliberados de inducir dermatitis por contacto fracasaron, pero a veces durante el tratamiento ocurre irritación, sensación quemante, prurito, vesicación, maceración aumentada y la llamada "sensibilización", en particular si se usa un calzado oclusivo; la sensibilización aparente obedecería a los restos y endotoxinas liberadas por los hongos muertos, como sucede a menudo con otras drogas antimicóticas eficaces. Estas reacciones simulan una exacerbación de la infección, pero los exámenes micológicos revelan que la población de hongos está disminuyendo. No se mencionaron casos de intoxicación sistémica atribuibles a la aplicación tópica. Aun niño de 4 años se lo trató con 12.1 kg de un preparado al 1 % a lo largo de 3 años y no aparecieron manifestaciones de efectos secundarios <sup>(37)</sup>.

**ISETIONATO DE HIDROXIESTILBAMIDINA**

**Nombres, sinónimos:** bis(2-hidroxi-etanosulfonato) (sal) de 2-hidroxi-4,4'-etilbendicarboxamidina.

**Fórmula empírica:**  $C_{16}H_{16}N_4O \cdot 2C_2H_6O_4S$

**Descripción:**

Polvo fino, cristalino amarillo, inodoro y estable al aire, pero que se descompone por exposición a la luz; pH (solución 1 en 100) entre 4 y 5.5; funde a unos 280°C. Soluble en agua, escasamente soluble en alcohol e insoluble en éter <sup>(68)</sup>.

**Usos clínicos y Microbiología:**

Esta diamina aromática es activa contra hongos y protozoos. Tiene efecto represor in vitro sobre *Blastomyces dermatiditis*, en infecciones experimentales con este hongo en el ratón ha producido resultados favorables, y en la blastomicosis humana pulmonar generalizada (60). Puede erradicar las formas pulmonares y sistémicas severas de la enfermedad, pero el índice de recaídas es grande. Antes del advenimiento de las diamidinas esta enfermedad era incurable. En la actualidad la hidroxiestilbamidina ocupa el segundo puesto después de la amfotericina B y del ketoconazol porque estos son menos tóxicos y más eficaces (37).

**Reacciones Adversas:**

Al inyectarla, la hidroxiestilbamidina puede causar hipotensión, taquicardia, disnea, sonrojo, sialorrea, diaforesis, homigueos, vértigo, cefalea, náuseas, vómitos, síncope, edema facial y palpebral, incontinencia urinaria y fecal, daño hepático y neuropatías.

**Advertencias:**

Vigilense las funciones renal y hepática. Estos efectos se reducen a un mínimo haciendo una infusión intravenosa lenta. Es raro que la droga se dé por vía intramuscular porque produce dolor y tumefacción en el sitio de la inyección.

**Dosis:**

*Infusión intravenosa, adultos*, 225 mg cada 24 horas; *lactantes y niños*, 3 a 4.5 mg / kg de peso corporal cad 24 horas. La infusión debe tardar 2 a 3 horas y la solución debe contener la dosis en

200 ml de solución fisiológica o de dextrosa al 5%. Para inyección intramuscular la dosis se disuelve en 10 ml de solución fisiológica. A veces la serie terapéutica puede durar 2 a 3 meses. La solución del medicamento debe protegerse de la luz. La duración del tratamiento varía según el sitio y la gravedad del mal; la blastomicosis grave puede requerir tratamiento durante dos o tres meses. Es necesario examinar el funcionamiento renal y hepático antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo <sup>(37)</sup>.

Preparaciones: Se expende en frasquitos que contienen 225 mg del polvo seco estéril. Una solución recientemente preparada de 225 mg del antibiótico en 200 ml de solución glucosada al 5 por 100, o de solución isotónica de cloruro sódico, se administra por infusión intravenosa en 45 a 120 minutos cada 24 horas <sup>(37)</sup>.

## PERMANGANATO DE POTASIO

El permanganato de potasio, tiene limitada eficacia tóxica contra bacterias y hongos. concentraciones de 1:5,000 ó más son necesarias para una acción bactericida efectiva, pero las mismas son irritantes para los tejidos. Por consiguiente, se usan generalmente soluciones 1:10,000. son embargo hasta una hora puede ser el tiempo necesario para eliminar muchas bacterias. Por esta razón, el permanganato puede emplearse en el tratamiento del envenenamiento por hiedra. La solución de permanganato puede oxidar muchas drogas, pero pocas veces se usa como antídoto en los envenenamientos <sup>(97)</sup>.

## **PROPIONATO DE SODIO**

**Nombres, sinónimos:** Mycoban; propionato de sodio hidratado

**Fórmula empírica:**  $C_3H_5NaO_2 \cdot H_2O$ ; anhídrido.

**Descripción y Solubilidad:**

Cristales delicuescentes incoloros o polvo cristalino granular. Un gramo se disuelve en 1 ml de agua y 24 ml de alcohol.

**Usos clínicos y Microbiología:**

El ácido propiónico y sus sales solubles son fungistáticos y bacteriostáticos para diversos cocos grampositivos. Clínicamente el propionato de sodio se usa para tratar la otomicosis.

También se emplea en la epidermofitosis, pero no es tan eficaz como la mayoría de los otros agentes que se utilizan para este fin, no es fungicida, de modo que hay que tomar otras medidas higiénicas. A menudo al propionato de sodio se lo suplementa con antibióticos o antisépticos. El propionato de sodio y calcio se usa para prevenir el enmohecimiento del pan <sup>(97)</sup>.

**Dosis:**

*Tópica*, en formas posológicas que contienen al 0.5 al 10 % de propionato de sodio.

## TOLCICLATO

**Nombres, sinónimos:** Kilmicen, crema y loción

**Formulación:** Cada 100g contiene 1 g de tolciclato.

### **Usos clínicos y Microbiología:**

Se emplea en el tratamiento tópico de enfermedades causadas por hongos sensibles como son, pie de atleta, epidermofitosis inguinal o de los pliegues cutáneos, pitiriasis versicolor y eritrasma.

Antimicótico de uso tópico, la actividad fungistática y fungicida esta demostrada en estudios tanto in vitro como in vivo de las especies: *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*; *Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus niger*, *Malassezia furfur* y *Cándida albicans* (124).

**Farmacocinética:** La penetración a todos los estratos de la epidermis es notable debido a su elevada liposolubilidad, lo que permite erradicar a los micetos localizados a profundidad (54).

**Contraindicaciones :** Hipersensibilidad individual al tolciclato.

**Tolerancia:** Puede ser local y sistémica, rara vez aparece en la zona de aplicación alguno de los siguientes síntomas: prurito, eritema, dishidrosis, erupciones fugases o bien una modesta acentuación de la sintomatología clínica preexistente. Estas manifestaciones desaparecen espontáneamente y solo en casos excepcionales han ameritado suspensión (124).

**Dosis:** De dos a tres aplicaciones al día sobre la zona afectada friccionando ligeramente, el tratamiento debe continuarse hasta que desaparezca la lesión o a juicio del médico.

## TOLNAFTATO

**Nombres, sinónimos:** Tinactin, E.U.A. (*Schering-Plough*), Tinaderm, América Latina.

*o*-2-naftil *m,N*-dimetiltiocarbanilato; 2-naftil *N*-metil-*N*-(3-tolil) tionocarbamato.

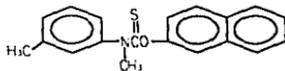
**Fórmula empírica:** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NOS

**Peso Molecular:** 307.41

### **Descripción y Solubilidad:**

Polvo fino blanco a blanco cremoso, inodoro, que funde entre 110 y 113°C. soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero no en agua.

**Estructura química:** Ref. 68



Tolnaftato

**Usos clínicos y Microbiología:**

El tolnaftato es usado tópicamente como agente antimicótico. La droga es eficaz en el tratamiento de infecciones micóticas superficiales de la piel lampiña y de la piel intertriginosa cuando las infecciones son causadas por *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidemophyton floccosum*, *T. gypseum* o *Malassezia furfur*. En la mayor parte de los casos, el prurito desaparece en el término de 24 a 72 horas después de aplicar la solución, usualmente las lesiones cicatrizan en el término de 2 a 3 semanas. El tolnaftato no es eficaz en el tratamiento de infecciones micóticas del cabello o las uñas. Aunque la droga es muy eficaz en las infecciones crónicas causadas por *T. rubrum*, no son raras las recaídas. El tolnaftato sólo se administra como tópico y pierde eficacia si hay lesiones hiperqueratósicas y los estratos córneos gruesos de las palmas y las plantas, de modo que al mismo tiempo hay que emplear un queratolítico como pomada de ácido salicílico al 10 % o bien se debe hacer tratamiento sistémico con griseofulvina. No es eficaz contra infecciones candidiasicas (78).

**Reacciones Adversas y Precauciones:**

No se han hallado hasta ahora reacciones adversas confirmadas, aparte de ocasionales sensaciones quemantes y maceración en el sitio de la lesión, tal vez por endotoxinas liberadas por los hongos muertos. En la mayor parte de los casos, el prurito desaparece en el término de 24 a 72 hrs. después de aplicar la solución, usualmente las lesiones cicatrizan en el término de 2 a 3 semanas. En las lesiones engrosadas de la palma de las manos y plantas de los pies deben administrarse al mismo tiempo ungüentos queratolíticos o griseofulvina oralmente. Se observó sensibilización a otros componentes del producto comercial (97).

**Farmacología:**

El tolnaftato es fungicida in vitro. Durante algunas investigaciones clínicas los estudios hechos no mostraron cambios en la sangre y la orina de pacientes a los que se administró tolnaftato tópicamente, sugiriendo que la droga no es absorbida por el organismo y no es tóxica para el riñón o el sistema hematopoyético (126).

**Dosificación y Preparaciones:**

*Via de administración.* Tópica.

*Dosificación.* Se frota en las lesiones una a dos gotas de una solución al 1 % o una pequeña cantidad de una crema al 1 % de tolnaftato dos veces al día durante 3 a 6 semanas.

*Preparaciones. Tópicas:* crema al 1 %; solución al 1 %. Ambas en vehículos de polietilenglicol que contiene un antioxidante de hidroxitolueno butilado., polvo aerolizado tópico al 1%, solución aerolizada al 1 % (58).

**TRIACETINA**

**Nombres, sinónimos:** Enzactin (Ayers); triacetato de glicerido

**Fórmula empírica:**  $C_9H_{14}O_6$

**Propiedades:**

Líquido incoloro de tenue olor graso que hierve a unos 260°C, soluble en 14 partes de agua y soluble en alcohol, cloroformo y éter (97).

**Usos clínicos y Microbiología:**

Antimicótico para tratar micosis superficiales de la piel, en particular por. *Epidermophyton* y *Microsporum*.

**Modo de acción:**

La hidrólisis del éster con micoenzimas libera ácido acético y toda su acción antimicótica se atribuye a la caída del pH. Es fungistático solamente y no obvia la necesidad de tomar otras medidas higiénicas. Aunque posee cierta eficacia *in vitro*, las autoridades médicas dudan de su eficacia clínica, que es insignificante en comparación con la de los antimicóticos nuevos <sup>(97)</sup>.

**Dosis:**

*Tópica*, en el área afectada, dos veces por día como aerosol al 15 %, crema al 25 % o polvo al 33 %.

**UNDECILINATO DE CALCIO**

**Nombres, Sinónimos:** Componente de Caldecort (*Pennwalt*); Caldesene (*Pharmacraft*)

**Fórmula empírica:**  $\text{Ca}(\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2)$

**Usos clínicos:**

Antimicótico de acciones semejantes a las del undecilenato de zinc. El grupo undecilenato posee una débil actividad antimicótica y antibacteriana y el calcio una ligera actividad astringente. Esta droga no se promueve para tratar el pie de atleta sino para prevención y tratamiento de la erupción

del pañal, intertrigo, miliaria y dishidrosis y por su acción suavizante para aliviar el prurito o las sensaciones quemantes de la piel en las irritaciones cutáneas menores. También se lo combina con neomicina y acetato de hidrocortisona para suprimir infecciones micóticas que complican a otros estados dermatológicos (97).

**Reacciones Adversas:**

El efecto colateral principal es una comezón ligera y pasajera en el sitio de la aplicación cuando existe una excoりación.

**Dosis:**

*Tópica*, como unguento o polvo al 10 %.

**UNDECILENATO DE ZINC**

**Nombres, sinónimos:** 10-undecionoato de zinc.

**Fórmula empírica:**  $C_{22}H_{38}O_4Zn$

**Peso Molecular:** 431.92

**Descripción y Solubilidad:**

Fino polvo blanco, prácticamente insoluble en agua y alcohol.

**Usos:** Véase ácido undecilénico, anteriormente (12).

## UNGUENTO DE ACIDO BENZOICO Y SALICILICO

**Nombres, sinónimos:** Ungüento de Whitfield.

**Descripción:** Contiene ácido benzoico y ácido salicílico en una relación de 2 a 1, más o menos, en una base para ungüento apropiada.

### **Usos clínicos:**

Combina la actividad fungistática del ácido benzoico con la queratolítica del ácido salicílico. Se usa en particular para tratar la epidermofitosis interdigital (pie de atleta), pero también en la tiña del cuero cabelludo. Como el ácido benzoico sólo impide que el hongo prolifere y se propague, la erradicación depende de la descamación gradual del estrato corneo donde el hongo está incluido y de la queratina con la cual subsiste; el ácido salicílico acelera la descamación con su acción queratolítica. La queratólisis también contribuye a que el ácido benzoico penetre en los sitios hiperqueratósicos <sup>(12)</sup>.

### **Dosis:**

*Tópica*, en el área afectada dos veces por día como un ungüento que suele contener el 6 % de ácido benzoico y el 3 % de ácido salicílico.

## **YODURO POTASICO**

### **Usos clínicos y Microbiología:**

El yoduro potásico (KI) es una sal inorgánica soluble en agua. Su modo de acción es desconocido, pero puede incluir la yodación de proteínas en la pared y la membrana de la célula del hongo. KI sólo se utiliza para tratar formas linfáticas cutáneas de infección por *Sporothrix schenckii*. Se absorbe fácilmente por el intestino. Se administra por vía bucal y se distribuye fundamentalmente en líquidos extracelulares. La eliminación tiene lugar por el riñón (97).

### **Reacciones Adversas**

Los yoduros son bien tolerados, sin embargo, es frecuente el yodismo o toxicidad crónica del yodo. Los primeros síntomas suelen ser sabor metálico o desagradable y coriza. Pueden presentarse lesiones acneiformes en zonas cutáneas con tendencia al sudor profuso, son posibles también náuseas., acedías, diarrea e hinchazón de la glándula parótida (97).

### **Preparados y Dosis:**

*Yoduro potásico, USP*, puede obtenerse en solución saturada (1 mg/ml) para tratamiento bucal de esporotricosis linfática cutánea .

## 9 PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICOTICA

En los últimos años ha aumentado la necesidad de llevar a cabo pruebas que evalúen la efectividad de los antimicóticos, debido al desarrollo de resistencia en pacientes con infecciones fúngicas. Otras circunstancias por las cuales es necesario realizar las pruebas de susceptibilidad son: probar la actividad al elegir un nuevo agente antimicótico el cual no han sido substancial o previamente publicados los datos de su existencia; es absolutamente recomendado para pacientes inmunocomprometidos, y/o con neutropenia que padezcan infección sistémica por levaduras; y como prospectiva de estudios *in vitro* o correlación *in vivo* (43).

Los estudios han desarrollado técnicas que han tratado de minimizar los problemas que implica este tipo de pruebas debido a varios factores, incluyen, las diferencias inherentes a la morfología de los hongos, por ejemplo, la fase médicamente importante del hongo puede ser como levadura o forma filamentosa, y el organismo puede tener la habilidad fenotípica de existir en cualquiera de los dos estados morfológicos, dependiendo de las condiciones de cultivo. En todo caso la fase morfológica del organismo usado en la prueba puede ser un efecto muy importante en los resultados de la prueba (14). Otros factores adversos considerados en el diseño de las pruebas de susceptibilidad antimicótica, incluyen las características de estabilidad y solubilidad de los agentes antimicóticos, características del medio, pH del sistema, la medida del inoculo, la temperatura el período de incubación (30). Por estas razones ha sido difícil establecer una estandarización internacional para las pruebas de susceptibilidad antimicótica (42).

Los métodos usados para las pruebas de susceptibilidad, incluyen, para levaduras: el método de dilución en caldo o agar, difusión en disco y el de cilindro en placa. La prueba de dilución en caldo ofrece la ventaja que permite estimar cuantitativamente la inhibición y la actividad fungicida del agente antimicótico. La dilución en serie de un antimicótico esta apropiadamente distribuida en tubos etiquetados. Cada tubo es inoculado con una suspensión de levaduras estandarizadas en caldo nutritivo, las cuales serán probadas. La mayoría de las levaduras aisladas clínicamente pueden ser probadas por este procedimiento, excepto *Malassezia furfur*, porque requiere aceite en exceso para su crecimiento e imposibilita probarla por este método. Las pruebas de susceptibilidad antimicótica son usadas para determinar el MIC (mínima concentración inhibitoria), y MLC (mínima concentración letal o mínima concentración de un agente antimicótico requerida para inhibir o matar a una particular especie de hongo) (43).

Para hongos filamentosos la reproducibilidad es un problema, la estandarización uniforme de las hifas no es posible, la única prueba que se ha logrado establecer es la medida de germinación de esporas en suspensión. Cada conidia produce un tubo germinal el cual paulatinamente se ramifica transformándose en hifas (la forma que se observa en el tejido enfermo); si se observa la conidia germinativa bajo el microscopio es posible ver la germinación individual de los tubos. Únicamente cada tubo que germina llega a hifa. La forma del inoculo representa la oportunidad de contrastar los resultados de pruebas de susceptibilidad usando una versión de inoculo de hifas (42).

## 9.1 Prueba de susceptibilidad antimicótica para levaduras

### METODO DE DILUCION EN CALDO

A continuación se describe el método de dilución en caldo para levaduras. Es una guía proporcionada por el organismo Internacional de la NCCLS (Subcomite de Pruebas de Susceptibilidad antimicótica) que incorpora la información de los factores que más influyen en la variabilidad de los datos, incluyen la preparación del inóculo, la composición del medio, pH, periodo de incubación y el método de determinación del punto final <sup>(116)</sup>. La NCCLS no ha publicado la estandarización de dichas pruebas; pero sugiere que es aceptable la ejecución de las pruebas a nivel de inter e intralaboratorio, siempre y cuando se lleven a cabo correctamente los procedimientos de éstas <sup>(63)</sup>. El método de macrodilución es descrito aquí en lugar del método de microdilución, porque al usar un inóculo más grande, se controlan mejor las variables de la técnica <sup>(50)</sup>.

### A) ESPECIMEN

Aislar cinco colonias de morfología similar (aproximadamente 1 mm de diámetro) de 24 a 48 h. de crecimiento en agar dextrosa Sabouraud (SDA).

### B) MATERIALES

#### a) Medio y reactivos

1. Placas SDA, pH 7 (2 a 8° C)
2. Medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 1640, con buffer MOPS (ácido morfolinopropanosulfónico), contiene L-glutamina y bicarbonato de sodio [(Catálogo SIGMA), no guardar más de 12 meses]. 1 paquete.

Agua destilada estéril, grado reactivo (25°C). 1 litro.

- a) Agregar un paquete de medio RPMI 1640 al agua grado reactivo, y agitar para solubilizar.
  - b) Esterilizar por filtración (usar filtro con capacidad de 500 ml y Milipore 0.22µm)
  - c) El medio líquido RPMI, tiene una vida media de 3 meses.
3. Agua estéril, destilada, grado reactivo (25°C)
  4. NaCl estéril 0.85 % (25° C)
  5. Dimetil sulfoxido (25° C)
  6. 10 tubos estériles para macro dilución en caldo de 12 a 75 mm conteniendo el antimicótico a probar en las concentraciones sugeridas.
    - i) Amfotericina B (AMB), 0.03 a 16 µg/ml
    - ii) Fluconazol (FLU), 0.125 a 64 µg/ml
    - iii) 5-Fluorocitocina (5-FC), 0.125 a 64 µg/ml
    - iv) Ketoconazol (KETO), 0.03 a 16 µg/ml
    - v) Miconazol (MON), 0.6 a 20 µg/ml

La actividad del antimicótico (en microgramos por mililitro) usada para las pruebas in vitro, está basada en su peso molecular. La concentración micromolar ha sido convertida a microgramos por mililitro semejante a las unidades tradicionales empleadas en las pruebas antimicrobianas.

7. Ver para Preparación y dilución de las drogas antimicóticas, (pag. 202).

#### b) Suplementos

1. Paillitos aplicadores de madera estériles

2. Tubos de prueba estériles:
    - i) de 12 por 75 mm, poliestireno, con tapa de seguridad
    - ii) de 13 por 100 mm, poliestireno, con tapa de rosca
    - iii) de centrifuga cónica de 50 ml
  3. Frascos para cultivo de tejido de 200 ml, estériles
  4. Filtro Millipore, con capacidad de filtración para 500 ml, y medida del poro de 0.22  $\mu\text{m}$
  5. Filtro Millipore, tipo jeringa, con una medida de poro de 0.22  $\mu\text{m}$ /ml
  6. Pipetas serológicas y pipetas volumétricas de, 1, 5, y 10 ml
  7. Estándar de McFarland de 0.5 de turbidez
  8. Jeringas estériles de 10 ml
- c) Equipos
1. Espectrofotómetro
  2. Mezcladora Vortex
  3. Micropipeta estéril con punta móvil de 100  $\mu\text{l}$  de capacidad
  4. Pipeta dispensadora repetitiva con capacidad de 100  $\mu\text{l}$ , con jeringa móvil
  5. Asa calibrada de 0.001 ml
  6. Incubadora con aire de ambiente de 35° C.
- C) CONTROL DE CALIDAD
- a) Cepa de control de calidad:
1. *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763
  2. El cultivo stock debe mantenerse permanentemente a -70° C en medio SDA.
  3. Preparación del cultivo stock de trabajo:
    - i) Con un palillo aplicador estéril, tomar una pequeña porción de la superficie congelada y sembrar por aislamiento en una placa de SDA.
    - ii) Cada semana el cultivo stock se preparará de un subcultivo, tomando de tres a cinco colonias de morfología similar, para que previo a la semana de trabajo el cultivo stock en SDA, esté fresco.
  4. El subcultivo de trabajo y otra placa de SDA deben estar listos un día antes de que se tome la muestra al paciente para hacer el aislamiento.
  5. Ver para Resultados esperados de Control de Calidad, (pag. 206).
- b) Control positivo:  
El control positivo, debe mostrar buen crecimiento y estar libre de otros organismos contaminantes.
- c) Control negativo:  
En el control negativo no debe haber ningún tipo de crecimiento.
- d) Se verifica que en el inoculo debe mostrar de 10 a 50 colonias.
- e) Ver Tabla 9.1.1. Lista de los MIC y MLC esperados para levaduras aisladas
- f) Pruebas consideradas en el control:
1. MIC's para control de calidad de la cepa con límite aceptable
  2. Crecimiento y control del inoculo, (mostrar crecimiento apropiado).

## D) PROCEDIMIENTO

### a) Preparación del inóculo:

1. Sembrar la cepa de control de calidad de *S. cerevisiae* y el aislamiento de prueba en SDA. Incubar toda la noche a 37° C en una incubadora con aire ambiental.
2. Tomar de tres a cinco colonias de morfología similar y sembrarlo otra vez en SDA. Usar esta placa para la preparación del inóculo inicial.
3. Usando el extremo de un palillo aplicador, picar cinco colonias aisladas de morfología similar y de un 1 mm de diámetro, y adicionar 5 ml de NaCl 0.85 % estéril.
4. Agitar en Vortex por 15 a 20 segundos.
5. Ajustar la suspensión a 85 % de transmitancia a 530 nm en un espectrofótopmetro, adicionar NaCl estéril al 85 % si es necesario.
  - i) Ajustar la suspensión a un McFarland 0.5 de turbidez estándar, si el espectrofótopmetro no esta disponible
  - ii) Resultado de la suspensión =  $1 \times 10^6$  a  $5 \times 10^6$  CFU/ml
6. Adicionar 1 ml de suspensión a 9 ml de medio RPMI 1640 (dilución 1:10). Resultando una suspensión igual a  $1 \times 10^5$  a  $5 \times 10^5$  CFU/ml.
7. Los tubos de esta suspensión pueden estar de 2 a 8° C por 3 hrs.

### b) Inoculación e incubación:

1. Los tubos previamente preparados de la concentración de la droga, guardados a -70°C deben deshielarse a 25°C.
2. Disponer los tubos de la concentración de la droga para cada agente antimicótico en orden ascendente, con la concentración más alta a la izquierda.
3. Incluir dos tubos vacíos, designados para el control positivo y el control negativo del lado derecho.
4. Calcular el volumen de inóculo en caldo estandarizado, necesario para el control de calidad y para cada aislamiento (1ml de  $1 \times 10^5$  a  $5 \times 10^5$  CFU/ml de suspensión para los 9 ml de RPMI requerido a una dilución 1:10). la concentración final es de  $1 \times 10^4$  a  $5 \times 10^4$  CFU/ml.
5. Usando una pipeta serológica de 5 ml, adicionar 0.9 ml del inóculo final para cada tubo de la concentración de la droga. Así se obtiene la concentración de la droga 1:10 indicada en el tubo.
6. Crecimiento control:
  - i) Para el control positivo, adicionar 0.9 ml del inóculo final a 0.1 ml de caldo.
  - ii) Para el control negativo, adicionar 1 ml de caldo al tubo.
7. Purez de la placa (verificación del conteo del inóculo):
  - i) Usando el asa calibrada, tomar 0.001 ml del inóculo del caldo, y sembrarlo uniformemente sobre toda la superficie de una placa de SDA.
  - ii) Invertir la placa, e incubarla a 35°C por 24 hrs a 48 hrs. (o hasta que las colonias sean visibles para el conteo exacto).
8. Incubar la placa pura y los tubos de MIC a 35°C en incubadora de aire ambiental.

c) Lectura del MIC

1. Leer el MIC a las 24 y 48 horas, y apuntarlo como sigue:

- i) 0 = ópticamente limpio
  - ii) 1+ = aproximadamente 75 % de reducción de crecimiento
  - iii) 2+ = aproximadamente 50 % de reducción de crecimiento
  - iv) 3+ = aproximadamente 25 % de reducción de crecimiento
  - v) 4+ = no reducción de crecimiento comparado con el control negativo.
2. Comenzando desde la concentración más baja hasta la concentración más alta de la droga, medir la transmitancia de los tubos, tomando como blanco el control negativo.
3. Usando el pulgar y el dedo índice de la mano opuesta, agitar suavemente cada tubo y determinar la transmitancia.
- i) El MIC para AMB, 5-FC, y MON, es la menor concentración con un "score" de 0.
  - ii) El MIC para KETO y FLU es la menor concentración con un "score" de 1+.

E) RESULTADOS:

a) Interpretación:

Si el control de calidad es aceptable, interpretar los resultados, de acuerdo a Guía de interpretación. (pag.206).

b) Reporte:

Si el control de calidad es aceptable, reportar de acuerdo al formato de Reporte General (pag. 207).

Tabla 9.1.1 Lista de los MIC's y MLC's esperados para Levaduras aisladas:

ORGANISMO DETERMINADO	VALOR (µg/ml) PARA:				
	AMB	5-FC	MON	KETO	FLU
<i>Candida albicans</i>					
24-h MIC	≤0.14-0.29	≤10.09-322.75	≤0.6	≤0.0125-0.8	≤1.25-80
48-h MIC	≤0.14-0.53	≤10.09-322.75	≤0.6-2.5	≤0.0125-12.8	≤1.25-80
24-h MLC	≤0.14-0.24	≤10.09-322.75	1.25-20	1.6-80	40-80
48-h MLC	0.58-18.47	≤10.09-322.75	10-20	3.2-12.8	80-80
<i>Candida tropicalis</i>					
24-h MIC	≤0.14	≤10.09-80.68	≤0.6	≤0.0125-6.4	≤1.25-80
48-h MIC	≤0.14-1.16	≤10.09-80.63	≤0.6-2.5	0.025-12	≤1.25-80
24-h MLC	0.29-9.24	≤10.09-322.75	≤0.6-20	1.6-12.8	≤1.25-80
48-h MLC	0.58-18.47	≤10.09-322.75	10-20	6.4-12.8	>80
<i>Candida parapsilosis</i>					
24-h MIC	≤0.14-0.29	≤10.09	≤0.6	≤0.0125-0.2	≤1.25-2.5
48-h MIC	≤0.14-0.58	≤10.09	≤0.6	0.025-0.2	≤1.25-5
24-h MLC	≤0.14-18.47	≤10.09-322.75	≤0.6-5	0.4-4	2.5-80
48-h MLC	9.24-18.47	>322.75	20-20	3.2-12.8	>80
<i>Candida lusitanae</i>					
24-h MIC	≤0.14-0.58	≤10.09	≤0.6	0.025-0.05	≤1.25-2.5
48-h MIC	0.58-1.16	≤10.09	≤0.6	0.025-0.1	≤1.25-5.0
24-h MLC	2.31-18.47	≤10.09-20.17	≤0.6-1.25-1.25	3.2-12.8	1.25-80
48-h MLC	>18.47	≤10.09-322.75	1.25-5	12.8-12.8	>80
<i>Candida krusei</i>					
24-h MIC	≤0.14	≤10.09	≤0.6	0.4-0.8	40
48-h MIC	≤0.14	≤10.09	≤0.6	1.6	40
24-h MLC	≤0.14	≤10.09	≤0.6	≥12.8	≥80
48-h MLC	≤0.14	>322.75	>322.75	≥12.8	>80
<i>Candida guilliermondii</i>					
24-h MIC				0.2	
48-h MIC				0.4	
24-h MLC				6.4	
48-h MLC				>12.8	
<i>Cryptococcus neoformans</i>					
24-h MIC	≤0.14	≤10.09-20.17		0.05-0.2	≤1.25-80
48-h MIC	≤0.14-0.29	≤10.09-20.17		0.1-0.8	2.5-80
24-h MLC	≤0.14-0.58	20.17-322.75		0.4-12.8	5-80
48-h MLC	0.58-2.31	322.75-322.75		12.8-12.8	80-80
<i>Torulopsis glabrata</i>					
24-h MIC	≤0.14-0.58	≤10.09	≤0.6-20	≤0.0125-3.2	≤1.25-80
48-h MIC	≤0.14-1.16	≤10.09-20.17	≤0.6-20	0.1-12.8	≤1.25-80
24-h MLC	≤0.14-2.31	≤10.09-322.75	≤0.20	1.6-12.8	5-80
48-h MLC	0.29-18.47	≤10.09-322.75	1.25-20	>12.8	>80
<i>Trichosporon beigii</i>					
24-h MIC	≤0.14-0.58	≤10.09	≤0.6	0.2-1.6	10-40
48-h MIC	0.29-4.82	≤10.09	≤0.6	0.4-3.2	10-40
24-h MLC	2.31-18.47	161.38-322.75	2.5	>12.8	>80
48-h MLC	2.31-18.47	>322.75	5	>12.8	>80
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>					
24-h MIC	≤0.14	≤10.09	≤0.6	0.4	2.5-10
48-h MIC	≤0.14	10.09	≤0.6-20	>12.8	2.5-80
24-h MLC	0.58	20.17	20-20	>12.8	>80
48-h MLC	>18.47	20.17	>20	>12.8	>80

\*Concentraciones recomendadas por la NCCLS: 0.14 a 18.47 para AMB; 10.09 a 322.75 para 5-FC; 0.6 a 20 para MON; 0.0125 a 12.8 para KETO, y 1.25 a 80 para FLU. Ref.

50

Preparación y dilución de las drogas antimicóticas :

a) AMB

1. Fungizone (E:R: Squibb & Sons, Princeton, N.J.) es suministrada por vía intravenosa en un vial estéril liofilizado que contiene 50 mg de fosfato de sodio como buffer. AMB cristalina es insoluble en agua, el desoxycolato de sodio es necesario para solubilizar mejor la droga.

2. Para preparar una solución stock de 1,600 µg/ml:

i) Reconstituir 1 vial de AMB adicionando 10 ml de agua estéril.

ii) Agitar el vial hasta que la solución esté clara (5.0 ml/ml [5,000 µg/ml]).

iii) Diluir 5,000 µg/ml a 1,600 µg/ml (una dilución 1:3.1), adicionando 2.1 ml de RPMI a 1 ml de la solución inicial

iv) Agregar una alícuota de 0.5 ml al interior de los tubos de poliestireno con tapa de seguridad (13 por 100mm) y congelarlos a -70°C para guardarlos por un máximo de 6 meses.

v) Los 9 ml restantes de la concentración de 5,000 µg/ml pueden ser guardados en alícuotas de 1 ml (-70°C con una vida media de 6 meses)

3. Preparación de los tubos de dilución para el MIC

i) Deshelar la solución stock

ii) Diluir 1,600 µg/ml a 160 µg/ml (dilución 1:10), por adición de 4.5 ml de RPMI a los 0.5 ml del tubo stock.

iii) Continuar con la dilución de acuerdo a la Tabla 9.1.2.

iv) La adición de 0.9 ml de inóculo a 0.1 ml de droga concentrada provee la concentración final.

v) Usando la misma dilución, preparar 2 ml de cada concentración. Aproximadamente 18 tubos de MIC pueden ser preparados con esa dilución

vi) Etiquetar los 10 tubos con la concentración final de 0.03 a 16 µg/ml

v) Usando una pipeta repetitiva, agregar 0.1 ml al interior de cada tubo con tapa de seguridad (12 por 75 mm), comenzando con el de menor concentración.

vi) Estos tubos pueden ser guardados a -70°C por 6 meses.

Tabla 9.1.2 Preparación de los tubos de dilución para MIC de AMB

Conc. Inicial (ml) de:	RPMI	10X Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. final ( $\mu\text{g/ml}$ ) en tubo (después de una dilución 1:10)
160 $\mu\text{g/ml}$		160	16
1.0	1.0	80	8
0.5	1.5	40	4
0.5	3.5	20	2
20 $\mu\text{g/ml}$			
1.0	1.0	10	1
0.5	1.5	5	0.5
0.5	3.5	2.5	0.25
2.5 $\mu\text{g/ml}$			
1.0	1.0	1.25	0.125
0.5	1.5	0.62	0.06
0.5	3.5	0.31	0.03

Ref. 83

b) FLU

1. FLU, es un nuevo derivado del difluorofenil bis-triazol, posee un amplio espectro y es mucho más soluble en agua que MON o KETO, esta característica, permite que los niveles de FLU en los fluidos biológicos permanezcan mas tiempo que con otros agentes antimicóticos. Diflucan (Pfizer/Roerig) la preparación intravenosa está disponible en una concentración de 2,000  $\mu\text{g/ml}$ .

2. Para preparar una solución stock de 640  $\mu\text{g/ml}$

i) Agregar 6 ml de los 2,000  $\mu\text{g/ml}$  de solución a 12.75 ml de RPMI 1640. La concentración que resulta es de 640  $\mu\text{g/ml}$ .

ii) Separe 4 alícuotas, y congele a  $-70^{\circ}\text{C}$ .

3. Para preparar los tubos de dilución MIC:

i) Deshelando la solución stock, esta lista para usarse.

ii)continuar con la dilución como se da en la Tabla 9.1.3.

Tabla 9.1.3 Preparación de los tubos de dilución para MIC de FLU

Conc. inicial (ml) de:	RPMI (ml) de:	10X Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. Final ( $\mu\text{g/ml}$ ) en tubo (después de una dilución 1:10)
640 $\mu\text{g/ml}$		640	64
1.0	1.0	320	32
0.5	1.5	160	16
0.5	3.5	80	8
80 $\mu\text{g/ml}$			
1.0	1.0	40	4
0.5	1.5	20	2
0.5	3.5	10	1
10 $\mu\text{g/ml}$			
1.0	1.0	5	0.5
0.5	1.5	2.5	0.25
0.5	3.5	1.25	0.125

Ref. 83

c) 5-FC

1. 5-FC esta disponible como polvo puro con una potencia al 100 %.
2. Para preparar la solución stock y los tubos de dilución MIC, siga las instrucciones para FLU.

d) KETO

1. KETO, esta disponible como un polvo puro. Se guarda en un desecador a 2 - 8° C.
2. Para preparar la solución stock de 1,600  $\mu\text{g/ml}$ :
  - i) Asumir que la potencia es del 100%, pesar 16 mg de KETO y agregar 1 ml de dimeilit sulfoxido (100% puro). Concentración final = 16,000  $\mu\text{g/ml}$ .
  - ii) Agitar en un vortex por 15 a 20 s para solubilizar.
  - iii) Diluir 16,000  $\mu\text{g/ml}$  a 1,600  $\mu\text{g/ml}$  (una dilución 1:10), por adición de 4.5 ml de RPMI a 0.5 ml de la solución inicial.
  - iv) Preparar los tubos de dilución de MIC, siguiendo las instrucciones para AMB.

e) MON

1. MON esta disponible como Monistat IV en una solución estéril (Janssen Pharmaceutica). Cada ampolla contiene una concentración de 10 mg/ml (10,000 µg/ml).
2. Para preparar una solución stock de 2,000 µg/ml :
  - i) Diluir 10,000 µg/ml a 2,000 µg/ml (una dilución 1:5), por adición de 4 ml de RPMI a 1 ml de MON.
  - ii) Continúe como con AMB, y congele.
3. Para preparar los tubos de dilución MIC:
  - i) Diluir 2,000 µg/ml a 200 µg/ml (una dilución 1:10) por adición de 4.5 ml de RPMI a los 0.5 ml de la solución stock.
  - ii) Continuar con la dilución como se explica en la Tabla 9.1.4.
  - iii) Preparar y administrar como se explica para AMB.

Tabla 9.1.4 Preparación de los tubos de dilución para MIC de MON

Conc. Inicial (ml) de:	RPMI (ml) de:	10X Conc. (µg/ml)	Conc. final (µg/ml) en tubo (después de una dilución 1:10)
200 µg/ml		200	20
1.0	1.0	100	10
0.5	1.5	50	5
0.5	3.5	25	2.5
25 µg/ml			
1.0	1.0	12.5	1.25
0.5	1.5	6.25	0.625

Ref. 83

### Resultados esperados del Control de Calidad

Organismos de control para las pruebas de susceptibilidad antimicótica:

-*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763

-*Candida albicans* ATCC 10231

-*Candida tropicalis* ATCC 13803

-*Candida kefyr* (viejo nombre de *Candida pseudotropicalis*) ATCC 28838

En cientos de determinaciones se usa *S. cerevisiae* ATCC 9763 como organismo control, a continuación se muestran los MIC's obtenidos en 24 h.de los antimicóticos probados:

AMB:  $\leq 0.14$  a  $0.58 \mu\text{g/ml}$

FLU:  $\leq 1.25$  a  $2.5 \mu\text{g/ml}$

5-FC:  $\leq 10 \mu\text{g/ml}$

KETO:  $\leq 0.025$  a  $0.1 \mu\text{g/ml}$

MON:  $\leq 0.6 \mu\text{g/ml}$

### Guía de Interpretación

- A. Basado en la concentración de la droga alcanzada en suero, aislamientos que pueden ser considerados como cepas resistentes in vitro cuando el MIC's es como sigue:
1. AMB:  $\geq 2.31 \mu\text{g/ml}$
  2. FLU:  $\geq 20 \mu\text{g/ml}$
  3. 5-FLU:  $\geq 80 \mu\text{g/ml}$
  4. KETO:  $\geq 5 \mu\text{g/ml}$
  5. MON:  $\geq 5 \mu\text{g/ml}$
- B. Agentes antimicóticos y levaduras, las cuales se conoce su resistencia in vitro.
1. AMB
    - a. Cepa de *Candida lusitanae*
    - b. Cepa de *Candida tropicalis*
    - c. Colonias de forma rugosa de *T. beigellii*
    - d. Cepa de *C. guilliermondii*
    - e. Cepa de *C. albicans* (rara)
  2. FLU
    - a. Cepa de *C. albicans*
    - b. Cepa de *C. neoformans*
  3. 5-FC:  
Muchas especies de levaduras demuestran una resistencia innata o adquirida.
  4. KETO: Cepas de *C. albicans*

### Reporte General

El reporte de susceptibilidad antimicótica deberá indicar los siguientes datos:

- A. Identificación del aislamiento probado
- B. Medio empleado
- C. Concentración inicial del inóculo
- D. Temperatura de incubación
- E. Guía general para interpretación
- F. Comentarios de interpretación.

### Ejemplo de Reporte:

Aislamiento: *Candida lusitanae*

Medio: MOPS-buffer RPMI 1640, pH 7.0

Inóculo:  $1 \times 10^4$  a  $5 \times 10^4$  CFU/ml

Temperatura: 35°C

Comentarios: Este aislamiento parece ser susceptible a todas las drogas probadas en la base de MIC's. Notas, alta MLCs para AMB.

Antimicótico	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		MLC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	24 h.	48 h.	24 h.	48 h.
AMB	1.0	2.0	8.0	>16
S-FC	1.0	2.0	2.0	8.0
KETO	0.5	1.0	2.0	>16

Ref. 83

## **9.2 Pruebas de susceptibilidad antimicótica para hongos filamentosos**

### Método de dilución en caldo para hongos filamentosos

Proporcionado por la NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standar). El protocolo estándar es idéntico al método referido por la NCCLS para levaduras <sup>(43)</sup>. Las modificaciones están indicadas como se menciona a continuación:

#### **Espécimen:**

Aislar el (los) hongo(s) filamentoso(s) y cultivarlo(s) en agar papa dextrosa (PDA) a 35°C subcultivar dos veces más para garantizar su vialidad al momento de la preparación del inoculo.

#### **Medio:**

Medio RPMI 1640, conteniendo L-glutamina y una concentración de 0.165 M de buffer MOPS (ácido morfolinpropanosulfónico), sin bicarbonato de sodio. El pH del medio debe ser de  $7.0 \pm 0.1$  a 35°C, (ver preparación del medio en materiales, inciso B, del método de levaduras) <sup>(59)</sup>.

#### **Dilución de la Droga:**

Ver preparación y dilución de las drogas antimicóticas pag. 202 para la preparación stock de los antimicóticos y su dilución descrita por la NCCLS (método de levaduras), para amfotericina B, fluconazol, miconazol y ketoconazol. La dilución de la droga para la pruebas de macrodilución deben ser preparadas con el medio usado como diluyente, las concentraciones finales serán de

0.03 a 16 µg/ml para amfotericina, de 0.125 a 64 µg/ml para fluconazol, de 0.03 a 16µg/ml para ketoconazol, y 0.6 a 20µg/ml para miconazol <sup>(83)</sup>.

**Control de Calidad:**

*Candida parapsilosis* (ATCC 90018) con un MIC de 0.06 a 2 µg/ml

*Paecilomyces variotii* (ATCC 22319) con un MIC de ≤0.25 a 2.5 µg/ml (suministrado por la NCCLS) <sup>(83)</sup>.

**Preparación del inoculo:**

Preparar previamente dos tubos estériles. Los aislamientos cultivados en agar papa dextrosa PDA, crecen madurando a los 7 días aproximadamente. Las colonias del hongo se cubren con 1 ml de solución salina estéril 0.85 %. El resultado de la mezcla se extrae con una pipeta Pasteur y se transfiere a un tubo estéril, donde se espera de 3 a 5 minutos a que las partículas pesadas se asienten y se condense una supernata en la superficie (que contiene partículas conidiales e hifas) ésta es transferida cuidadosamente a otro tubo estéril <sup>(9)</sup>.

La turbidez es medida con un espectrofotómetro a 530 nm, ajustándose al porcentaje T recomendado en la lista de la tabla 9.2.1 para cada especie aislada, usando para diluir las partículas conidiales, medio líquido RPMI y mezclar con un vortex 15 segundos antes de cada lectura <sup>(9)</sup>.

Tabla 9.2.1 Rango *T* para hongos filamentosos.

Hongo	Medida conidial rango ( $\mu\text{m}$ )	Rango <i>T</i> (%)
<i>A. flavus</i>	3 - 6	78 - 82
<i>A. fumigatus</i>	2 - 3.5	80 - 82
<i>S. apiospermum (P. boydii)</i>	5 - 7	68 - 71
<i>R. arrhizus (R. orizae)</i>	5 - 7	68 - 71
<i>S. schenckii</i>	2 - 3	80 - 82
QC		
<i>C. parapsilosis</i>	2 - 4	80 - 82
<i>P. variotii</i>		74 - 76

\* Porcentaje *T* a 530 nm

Ref. 4

#### Inoculación e incubación

- Los tubos previamente preparados de la concentración de la droga, guardados a -70°C deben deshelarse a 25°C.
- Disponer los tubos de la concentración de la droga para cada agente antimicótico en orden ascendente, con la concentración más alta a la izquierda.
- Incluir dos tubos vacíos, designados para el control positivo y el control negativo del lado derecho.
- Adicionar 0.9 ml del inoculo final para cada tubo de la concentración de la droga. Así se obtiene la concentración de la droga 1:10 indicada en el tubo.
- Crecimiento control:
  - Para el control positivo, adicionar 0.9 ml del inoculo final a 0.1 ml de medio.
  - Para el control negativo o control de esterilidad, adicionar 1 ml de medio al tubo.
- Incubar los tubos por 7 días a temperatura ambiente, cuidando la esterilidad.

### **Lectura del MIC**

Leer el MIC de cada tubo con el espectrofotómetro a 530 nm, comenzando desde la concentración más baja hasta la concentración más alta de la droga, medir la transmitancia de los tubos, tomando como blanco el control negativo agitando previamente con un vortex y apuntarlo como sigue:

0 = ópticamente claro

1+ = aproximadamente 75 % de reducción de crecimiento

2+ = aproximadamente 50 % de reducción de crecimiento

3+ = aproximadamente 25 % de reducción de crecimiento

4+ = No reducción de crecimiento.

El control positivo debe ser observado para la presencia o ausencia de crecimiento.

La *NCCLS* proporciona una serie de fotografías estándar de crecimiento de cada una de las especies, para auxiliar en la lectura del MIC de los tubos <sup>(83)</sup>.

## 10 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES MICOTICAS

### MICOSIS EXCLUSIVAMENTE TEGUMENTARIAS O CUTANEAS:

DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	ALTERNATIVAS
<b>Dermatomicosis o tiñas</b>	Griseofulvina Derivados del imidazol: miconazol y clotrimazol Tolnaftato	Acido benzoico 6.0 grs Acido salicilico 3.0 grs Tintura de iodo 10.0 ml Lanolina 10.0 grs Petrolato 10.0 ml
<b>Pitiriasis versicolor</b>	Aplicaciones de disulfuro de selenio al 1% Clotrimazol En ocasiones aunque el tratamiento es efectivo, las alteraciones discrómicas persisten por meses y es debido a que el hongo produce una enzima que altera a la melamina y su actividad perdura por tiempo prolongado.	Hiposulfito de sodio al 20%
<b>Candidiasis</b>	Intertriginosa: nistatina crema, una o dos aplicaciones diarias; tintura de Milián, violeta de genciana 1%. Ungueal: clotrimazol crema, tres semanas.	

Domínguez Q. Patricia

**MICOSIS INICIALMENTE TEGUMENTARIAS O SUBCUTANEAS:**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>ALTERNATIVAS</b>
<b>Esporotricosis</b>	Amfotericina B, 0.6 a 1.0 mg/kg/d 5-fluorocitosina	Ioduro de potasio 1.5 g, administrado oralmente iniciar con una cucharadita al día hasta completar máximo 5 al día después de los alimentos.
<b>Micetomas</b>	Amfoterina B, 0.7 mg/kg/d 5-fluorocitosina	Ketoconazol 400mg/d
<b>Actinomicosis</b>	Sulfonas y sulfas de acción retardada (actinomicósico) Quirúrgico	
<b>Candidiasis de las mucosas</b>	Bucal: nistatina, violeta de genciana 1%, colutorios de solución saturada de bicarbonato de sodio, 2 a 3 veces al día durante 5 a 8 días. Vaginal: nistatina óvulos (de 100,000 U), 3 al día durante 7 días y lavados con agua carbonatada. Clotrimazol-crema durante 6 días Intestinal: nistatina oral, 500,000 U diarias, 3 veces al día durante 15 días.	Ketoconazol 200 mg/kg Amfotericina B 0.3 a 0.6 mg/kg/d Itraconazol 200 mg/d
<b>Candiduria</b>	Fluconazol 100 mg/d Amfotericina B p/irrigación de la vejiga.	

Domínguez Q. Patricia

**MICOSIS SECUNDARIAMENTE TEGUMENTARIAS, SISTEMICAS O PROFUNDAS:**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>ALTERNATIVAS</b>
<b>Blastomicosis</b>	Amfotericina B, 0.6 a 1.0 mg/kg/d 5-fluorocitosina	Ketoconazol 400 mg/d
<b>Candidiasis diseminada</b>	Amfotericina B, 0.6 a 1.0 mg/kg/d Fluconazol, 400 mg/d Itraconazol 400mg/d	
<b>Coccidioidomicosis (menígea)</b> (no)	Ketoconazol 400 mg/d Itraconazol 400 mg/d Fluconazol 400 mg/d	Amfotericina B, 0.6 a 1.0 mg/kg/d
<b>Coccidioidomicosis (menígea)</b>	Amfotericina B, 0.6 a 1.0 mg/kg/d+ Amfotericina B intratecal 0.1 a 0.3 mg/d	Fluconazol 400 mg/d+ Itraconazol
<b>Criptococcosis</b>	Amfotericina B, 0.6 a 1.0 mg/kg/d 5- Fluorocitosina	Fluconazol 400 mg/d Ketoconazol 400mg/d
<b>Meningitis criptocócica</b>	Amfotericina B, 0.7 mg/kg/d Flucitosina 25 mg/kg/6 h, además de mantenimiento con fluconazol 200 mg/d	Fluconazol (400 mg/d) desde el inicio si el estado mental es normal
<b>Histoplasmosis</b>	Amfotericina B, 0.7 a 1.0 mg/kg/d Itraconazol 200 a 400 mg/d Ketoconazol	Fluconazol 400mg/d

Domínguez Q. Patricia

**MICOSIS OPORTUNISTAS:**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>ALTERNATIVAS</b>
<b>Aspergillosis invasora</b>	Amfotericina B, 1 a 1.5 mg/kg/d Rifampina 600 mg/d	Amfotericina B liposomal Itraconazol
<b>Zigomicosis</b>	Amfotericina B, 0.7 mg/kg/d	Medidas quirúrgicas pueden ser indicadas.

Domínguez Q. Patricia

## **CONCLUSIONES:**

El tratamiento de las micosis ha ido evolucionando favorablemente en los últimos cincuenta años, gracias a diversas investigaciones se han descubierto nuevos fármacos que son menos tóxicos y más poderosos a los antimicóticos de antaño, así es como algunos compuestos que en la práctica demostraron propiedades antimicóticas (por ejemplo: violeta de genciana, fucsina, yodo, la pomada de Whitfield, zinc, etc.) fueron sustituidos, después del descubrimiento de los imidazoles y polienos en la década de los 40's, éstos antimicóticos cuyo mecanismo de acción se basa principalmente en la destrucción de la pared celular del hongo, resultaron importantes para la cura de las micosis, de estos la amfotericina B, ketoconazol, fluconazol e itraconazol, han demostrado ser los más potentes, la flucitosina actúa inhibiendo la síntesis de proteínas del hongo patógeno, y tiene acción sinérgica con amfotericina B, disminuyendo la toxicidad del tratamiento. Estos compuestos confirman su eficacia, colocándolos como los favoritos para el tratamiento de las infecciones sistémicas cuya epidemiología se ha incrementado debido al desarrollo del SIDA y al avance de las terapias inmunosupresoras en cáncer y trasplantes. Para las dermatomicosis la griseofulvina, miconazol, clotrimazol y terbinafin son usados principalmente en las enfermedades del cuero cabelludo, folículos pilosos y piel. El bifonazol, los derivados de la fenilmorfolina cuyo exponente principal es la

amorolfina y el uso conjunto de sustancias queratolíticas ha ayudado en la cura para el difícil tratamiento de las onicomicosis, demostrando gran eficacia en la erradicación de este mal.

Otros antimicóticos resultan eficaces para un solo tipo de hongo, por ejemplo, candicidina y nistatina, cuya eficacia para la candidiasis no es discutida.

Los antimicóticos mencionados anteriormente son los principales exponentes en la terapia antimicótica, los demás son alternativas muchas veces condicionadas por el propio paciente, que requiere tratamientos menos agresivos, debido principalmente a problemas renales o hepáticos. Aunque su eficacia es menor, para estos pacientes resulta la mejor opción para la erradicación de las micosis.

No se ha encontrado aún el antimicótico ideal pero el objetivo principal en la investigación es disminuir el riesgo de toxicidad e incrementar la eficacia en la quimioterapia antimicótica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Albormoz, M.; Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. Sabouraudia, 1971. 9: 248-253.
2. Alexopoulos, D.J. Introducción a la Micología. Ed. Universitaria. 2a. edición. Buenos Aires. 1976.
3. Allendoerfer R., R.F. Yates, A.J. Marquis. Comparison of SCH 39304 and its isomers, RR 42427 and SS 42426, for treatment of murine cryptococcal and coccidial meningitis. Antimicrobial agents and Chemotherapy, Jan. 1992, p. 217-219.
4. Anaissie, E. Paetznick, V., Bodey, G.P., Fluconazol susceptibility testing of *Candida albicans*: Microtiter method that is independent of inoculum size, temperature and time of reading., antimicrob. agents. Chemother., vol. 35, No. 8, 1991.
5. Andreas Gehrt, Joanne Peter, Phillip A. Pizzo, and Thomas J. Walsh., Effect of increasing inoculum sizes of pathogenic filamentous fungi on MICs of antifungal agents by broth microdilution method., Journal of Clinical Microbiology, May 1995.p. 1302-1307.
6. Andrews F.A., Beggs W.H. Sarosi G.A., Influence of antioxidants on the bioactivity of amphotericin B. Antimicrob. Agents Chemother., 1977. 11, 615-618.
7. Asaoka T. Kawahara R. Iwasa A. Antifungal activity of SS717, a new imidazol antimycotic I. In vitro antimicrobial activity. Chemotherapy, 38: 105-120, 1990.
8. Barwicz, J. Gareau, R., Audet, A., Morisset A. Source (Bibliographic Citation): Biophys. Res. Commun. 1991. vol. 181, No. 2, 722-728.
9. Beyer J., Schwartz S, Barzen G. Risse G., Dulvenkoep K. Use of amphotericin B aerosol for the prevention of pulmonary aspergillosis infection. 1994, 22:2, 143-148.

10. Blanco Ma. Teresa, Ciro Pérez Girardo, Javier Blanco; In vitro Studies of Activities of Some Antifungal Agents against *Candida albicans* ATCC 10231 by th Turbidimetric Method; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, apr. 1992, p. 898-901.
11. Bonifaz, A. Micología Médica Básica. D. Francisco Méndez cervantes. México. 1990.
12. Bowman, W.C. and Rand, M.J.: Farmacología. bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. Interamericana, S.A. de C.V., México, D.F.
13. Bozzola J.J., Mehta R.J., Nisbet L.J., Valenta J.R., The effect of aculeacin A and papulacandin B on morphology an cell wall ultrastructure in *Candida albicans*. J. Microbiol., 1984. 30, 857-863.
14. Bradley, S. g. & Jones. L. A. (1960). Mechanisms of action of antibiotics. Annals of the New York Academy of Sciences. 89, 122-133.
15. Braun P.C., Hector R.F., Synergistic action of nikkomycins X and Z with papulacandin B on whole cells and regenerating protoplasts of *Candida albicans*., Antimicrob. Agents Chemother., 1986. 29, 389-394.
16. Brugmans J. Van Cutsem J. Heykants J., Schuermans V., Thienpont D., Systemic antifungal potentia, safety, biotransport and transformation of miconazole nitrite. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1972. 5, 93-99.
17. Bulmer, G. S., Lectures in Medical Mycology, 2nd de., University of Oklahoma Health Sciences center, Oklahoma City, 1976.
18. Bulmer, G.S. , Medical Mycology. Upjohn C., Kalamazoo, 1988 .
19. Cacciopuoti Anthony , David Loebenberg, Raulo Parmegiani. Comparison of SCH 39304, fluconazol and ketoconazol for treatment of systemic infections in mice. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Oct, 1992, p.p. 236-241.

20. Califano A., Poli T., Vannini G.L., Effects of a new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine on growth and morphology of *Candida albicans*. *Mycopathologia*, 1986. 93, 189-192.
21. Carrada-Bravo T.: New observations on the epidemiology and pathogenesis of *Sporotrichosis*. *Ann Trop. Med. Parasitol.* 1975. 69: 267-273.
22. Cassone A., Mason R.E., Kerridge D., Lysis of growing yeast -form cells of *Candida albicans* By echinocandin: a cytological study., *Sabouraudia*, 1981. 19, 97-110.
23. Conant, N.F., D.T. Smith, R.D. Baker, and J.L. Callaway. *Manual of Clinical Mycology*, 3rd ed., Saunders, Philadelphia, 1979.
24. Costa A.L. In vitro antimycotic activity of fenticonazole. *Mycology*, 1982, 25, 69-73.
25. Chandler, W.F., Kaplan, W. and Ajello, L.A. *Colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic diseases* Wolfe Medical Publications, London, 1980.
26. Davidsohn, M.D., Henry M.D.; *Diagnóstico clínico por el laboratorio*, 6a. Edición, Edit. Salvat; Barcelona España, 1978.
27. Davise H. Laron. *Medical and important fungi a guide to identification*, 3ra. Edit. ASM Press., Washington D.C., 1995.
28. Diasio R.B., Bennett J.E., Myers C.E., Mode of action of 5-fluorocytosine. *Biochem. Pharmacol.*, 1978. 27 703-707.
29. Dieter Berg, Manfred Plempel, Karl Heinz Büchel, *Dermatophytoses superficial mycoses, and subcutaneous myccses: historical perspectives and future needs*, *Recent progress in antifungal Chemotherapy*, Edit. By Hideyo Yamaguchi, New York, 1991.
30. Doern, G.V., T.A. Tubert, K.Chopin, and M.G. Rinaldi. Effect of medium composition on results of macrobroth dilution antifungal susceptibility testing o yeasts. *J. Clin. Microbiol.* 1986. 24:507-511.

31. Drazin R.E., Lehrer R.I. Rubidium release: a rapid and sensitive assay for amphotericin B. *J. Infect. Dis.* 1976. 134, 238-244.
32. Emmer G., Ryder N.S., Grassberger A. Synthesis of new polyoxin derivatives and their activities against chitin synthase from *Candida albicans*. *J. Med. Chem.* 1985. 28, 278-281.
33. Etten, E.W.M., Martin Kampen, K., Bakker Woudenberg, Effects of amphotericin B and fluconazol on the extracellular and intracellular growth of *Candida albicans* *J. Med. Chem.* 1989. 57: 135-141.
34. Fasoli, D. Kerridge and J.F. Ryley. Pathogenicity of 5-fluorocytosine resistant strains of *Candida albicans* *Journal of Medical and Veterinary Mycology* (1990) 28, 37-34.
35. Fielding Robert M, Allen, W., Laurene H. Wang, Sunita Babbar, and Luke S.S. . 1992. Relationship of pharmacokinetics and drug distribution in tissue to increased safety of amphotericin B colloidal dispersion in dogs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 36, No. 2, 299-307.
36. Franz, T.J., Absorption of amorolfine through human nail, *Dermatology*. 1992, 184: Suppl. 1, 18-20.
37. Fromting (de.), Recent Trend in the Discovery, development and evolution of antifungal agents. J.R. Prous Science Publishers, S.A., Barcelona, Spain 1991.
38. Gail W. Sullivan, Holliday T. Carper and Gerard K., Mandell, Lipid Complexing Decreases Amphotericin B inflammatory activation of Human Neutrophil compared with that of Desoxicholate-suspended preparation of amphotericin B (fungizone); *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 1992, p. 39-45.

39. Gale E.F.; Wyman F.; Kerridge D.; Wayman F.; Phenotypic resistance to miconazole and amphotericin B in *Candida albicans*. J. Microbiol. 1980. 117, 535-538.
40. Gale, E.F. (1974). The release of potassium ions from *Candida albicans* in the presence of polyene antibiotics, Journal of General Microbiology, 80, 451-465.
41. Galgiani J.N., Fluconazol, a new antifungal agent, Ann Intern Med. 1990; 113:177-179.
42. Galgiani M.G., Rinaldi M., Polak and M.A. Pfaller, Standardization of antifungal susceptibility testing, Journal of Medical and Veterinary Mycology. 1992, 30, supplement 1, 213-224.
43. Galgiani, J.N. 1987. The need for improved standardization in antifungal susceptibility testing, Journal of Medical and Veterinary Mycology, 1987, 97: 15-24.
44. Gip, L., Terbinafine for Black piedra., British, 1992, 341: 1153-1164.
45. Godefroi E.G., Heeres J., Van Cutsem J.M., Janssen P.A.. The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. J. Med. Chem., 1969. 12., 1784-791.
46. González Ochoa. Manual de Micología Médica, IPN, 1975.
47. Goodman Gilman, A. Goodman, L.S. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics (6a. ed.). The MacMillan Co., New York, 1980.
48. Gordee R.S., Zeckner D.J., Ellis L.F., Thakkar A.L., Howard L.C., In vitro and vivo anti-*Candida* activity and toxicology of LY 121019. J. Antibiot., 1984. 37, 1054-1065.
49. Gouveia D.C., Jones D.A., Silva C., Oxiconazole in the treatment of vaginal candidiasis: single dose versus 3-day treatment with econazole. Pharmatherapeutica, 1984. 3, 682-685.
50. Gozja O., Ciopraga J., Bentia T., Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Clinical Infectious Diseases, Vol. 17. p.p. S494-S500, 1993.

51. Hammond, S.M., Lambert, P.A. & Kliger, B.N. (1974). The mode of action of polyene antibiotics; induced potassium leakage in *Candida albicans*. Journal of General Microbiology, 81, 325-330.
52. Hanson H. Linda, David A. Stevens . Comparison of antifungal activity of amphotericin B deoxicholate suspension with that of amphotericin B cholesteryl cholesteryl sulfate colloidal dispersion. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Feb. 1992, 486-488.
53. Heeres J., Back X., Mostmans J.H., Van Cutsem J., Antimycotic imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad spectrum antifungal agent. J. Med. Chem. 1979. 22, 1003-1005.
54. Hideyo Yamaguchi, Kobayashi S. George, Hisashi Takahashi. Recent progress in antifungal chemotherapy. New York, Ed. Hideyo Yamaguchi, 1991.
55. Hoeprich P.D., Huston A.C., Susceptibility of *Coccidioides immitis*, *Candida albicans* to amphotericin B, flucytosine and clotrimazole. J. Infect. Dis., 1975, 132, 133-141.
56. Iwatani, W., Arika, T., Yamaguchi H., Two mechanisms of butenafine action in *Candida albicans* Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993, 37:4, 785-788.
57. Jawets, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A.; Microbiología Médica. 12a. edición. Ed.. El Manual Moderno. México, D.F. 1987.
58. Jevons S. Gymer G.E., Brammer K.W., COX D.A., Leeming M.R., Antifungal activity of tioconazole (UK-20,349), a new imidazole derivative. antimicrob. agents Chemother., 1979, 15, 597-602.
59. Kenig M. Vandamme E., Abraham E.P., The mode of action of bacilylsin and anticapsin and biochemical properties of bacilylsin-resistant mutants. J. Gen. Microbiol., 1976, 94, 46-54.

60. Kenna H.F., Kelly S., J. Bligh, P.F. Watson, Y. Stansfield, Lanosterol to ergosterol-enzymology, inhibition and genetics, *Biochemistry of Cell Walls and membranes in fungi*, Springer, p. 223
61. Koneman, E.W.; Allen, S.D.; Dowell, V.R., Sommers, H.M., *Diagnóstico Microbiológico (Texto y Atlas Color)*. Ed. Médica Panamericana. México, 1983.
62. Kruse, R. Hengstenberg, W. Hanel, H., Raether, W. Studies for the elucidation of the mode of action of the antimycotic hydroxypyridone compound, rilopirox., *Pharmacology.*, 1991, 43:5, 247-255.
63. Lampen, J.O. (1969), Interference by polyenic antifungal antibiotics (especially nystatin and filipin) with specific membrane functions. *Symposia of the Society of General Microbiology*, 16, 111-130.
64. Lampen, J.O., Borowska, Z, & Laskin, A. (1962). Location and role of sterols at nystatin-binding. *Journal of bacteriology*, 84, 1152-1160.
65. Lee, B.L., Padula A. M.; Oral SCH 39304 as primary, salvage, and maintenance therapy for cryptococcal meningitis in AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1992, 5:6, 600-604.
66. Lefler E., Stevens D.A., New azole compounds: vibunazole (Bay n7133) and Bay L-9139, compared with ketoconazole in the therapy of systemic candidosis and in pharmacokinetic studies in mice. *J. Antimicrob. Chemother.* 15, 69-75.
67. Lewis, J.L. and S. Rabinovich. The wide spectrum of cryptococcal infection. *Am. J. Med.* 1972. 53: 315-322.
68. Litter Manuel, *Farmacología Experimental y Clínica*, Edit. El Ateneo, 7a. edición. Argentina, 1966. p. 1637.

69. Loebenger David, Cacciapuoli Anthony, Parmegiani Raulo. In vitro and in vivo activities of SCH 42427, the active enantiomer of the antifungal agent SCH 39304. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Feb, 1992, p. 498-501.
70. Lyman C.A., Walsh T.J., Systemically administered antifungal agents. a review of their clinical pharmacology and therapeutic applications. *Drugs*. 1992 Jul, 44(1): 9-35.
71. Matthews T. Butoconazole. *J. Reprod. Med.*, 1986. 31 (supl.), 655-657.
72. Mc. Carthy P.J., Troke P.F., Gull K., Mechanism of action of nikkomycin and the peptide transport system of *Candida albicans*. *J. Gen. Microbiol.*, 1985. 131, 775-780.
73. Mc. Ginnis, M.R. and M.G. Rinaldi. 1985. Antifungal drugs: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids, p. 223-281. In V. Lorian (ed.), *Antibiotics in Laboratory Medicine*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
74. Medicamentos Nuevos. La Prensa Médica Mexicana, Edit. founier, S.A., 1969, México, p.p. 70-80.
75. Meyer, R.D., L.S. Young, D. Armstrong, and B. Yu. Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am. J. Med.* 1973. 54: 6-15.
76. Michael E. Ellis, Abdullah a., Al-Hokail, Hugh M. Clink. Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 1992, Vol. 36, No. 1, 172-179.
77. Michaelis, G., Zeiler D., Bischof J. Function of the adrenal cortex during therapy with fluconazole in intensive care patients. *Mycoses*. 1992, 35: Suppl. 1, 45-51.
78. Mindy G. Schuster, Tratamientos antimicóticos sistémicos, *Infectología*, Año 14, No. 5, Mayo 1995, p. 251-260.

79. Morita T., and Y. Nozawa. The natura of squalene epoxidase inhibition by tiocarbamate derivative, naphthiomate T, Jpn., J. Med. Mycol., 27:239 (1986).
80. Muhlbacher, J.M., Naftifine: a topical allylamine antifungal agent., *Clinics in Dermatology*; 1991, 9:4, 479-585.
81. Muller, J. Resistance Phenomena to Systemic Antimycotic Drugs and the Problem of Susceptibility Testing; *Mycoses*; 35; Suppl. 1; 1-7; 1992.
82. Murgui A., Elorza M.V., Sentandreu R., Tunicamycin and papulacandin B. inhibit incorporation of specific mannoproteins into the wall of *Candida albicans* regenerating protoplasts., *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, 884, 550-558.
83. NCCLS. 1986. Antifungal Susceptibility Testing. Committee Report, vol. 5, No. 17. NCCLS, Villanova, 1992.
84. Negroni Ricardo and Alicia Y. Arechavala, Itraconazole: Pharmacokinetics and indications. *Archives of Medical Research*, Vol. 24, No. 4, p.p. 387-393, 1993.
85. Neilson, J.B., R. A. Fromting, and G.S. Bulmer. *Cryptococcus neoformans*: size range of infectious particles from aerosolized soil. *Infect. Immun.* 1977. 17: 634-638.
86. Odds F.C., *Cándida y candidosis*. 2nd. ed., Ed. Bailliére Tindall, 1988.
87. Odds F.C., Webster C.E., Abbott A.B., Antifungal relative inhibition factors: Bay I-9139, bifonazole, butoconazole, isoconazole, itraconazole (R51211), oxiconazole, Ro-14-4767/002, sulconazole, terconazole and vibunazole (Bay n-7133) compared in vitro with nine established antifungal agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1984, 14, 105-114.

- 88.Odds, F.C., Antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by relative growth measurement at single concentrations of antifungal agents., Antimicrob. Agents Chemother., 36, No. 8, pp. 1727-1737, 1992.
- 89.Okuda K., Ishiwaru K., Noguchi Y., Takahashi T., Tadokoro Y., New type of antibody-enzyme conjugate which specifically kills *Candida albicans*. Infect. Immun., 1980. 27, 690-692.
- 90.Parmegiani R.M., D. Loebenberg, A. Cacciapuoli, SCH 39304, a new antifungal agent oral and topical treatment of vaginal and superficial infections, Journal of Medical and Veterinary Mycology, (1993), 31 239-248.
- 91.Pfizer International Inc. New York. FLU-87-11-03-186 SP. 1988.
- 92.Pfizer, Roeng, Division of Pfizer Inc. NY, NY 10017, June, 1992.
- 93.Plempel M., Bartmann K., Bücher K.H., Regel E., Bay b 5097, a new orally applicable antifungal substance with broad spectrum activity. antimicrob. Agentes. Chemother. 1969,271-274.
- 94.PLM, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, México, 1992.
- 95.Polak A., Preclinical data and mode of action of amorolfine., Dermatology. 1992, 184.
- 96.Polak-Wyss A. Lengfeld H. Oesterhilt G., Effect of oxiconazol and Ro 14-4767/002 on sterol pattern in *Candida albicans*. Sabouraudia J. Med. Vet. Mycol. 1985, 23, 433-442.
- 97.Pratt, W.B.: Quimioterapia de la infección. Fondo Educativo Interamericano, S.A., 1981.
- 98.Raether, W. Hanel, H. Rilopirox a new hidroxypiridone antifungal with fungicidal properties, Mycoses, 1990, 33:4, 191-202.
- 99.Rebbell G., Effect of lipoproteins on hemolytic and antifungal activity of amphotericin B and other polyene antibiotics. Antimicrob., Agents Chemother., 1966. 6, 411-418.

- 100.Rebell, G., and D. Taplin. *Dermatophytes: Their Recognition and Identification*, 2nd ed. University of Miami Press, 1974.
- 101.Reinel, D., Clarke, C., Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1992, 17: Suppl. 1, p. 44-49.
- 102.Rhode, M. Zaug, and D. Hartmann, Preliminary clinical experience with Ro 14-4767/002 (amorolfine) in superficial mycoses, In *Recent Trend in the Discover, Development and Evaluation of Antifungal Agents* (R. A. Fromtling, de.), J.R. Prous, Barcelona, p. 575-582 (1986).
- 103.Richardson, M.D., Paton, M. Shankland, G.S. Intracellular killing of *Candida albicans* by human neutrophils is potentiated by exposure to combinations of amphotericin B and 5-fluorocytosine.
- 104.Rippon J.W. Dimorphism in pathogenic fungi.,*Crit Rev. Microbiol.* 1980. 8: 49-97.
- 105.Rippon, J.W. *Medical Mycology. the Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes.* Saunders, Phil. 1974.
- 106.Roncari G. Ponelle C. Zumbunnen R., Guenzi A., Jonkman J., Percutaneous absorption of amorolfine following a single topical application of an amorolfine cream formulation, *Clinical and experimental dermatology.*, 1992, 17: Suppl. 1, 33-66.
- 107.Ryder N.S., Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327, a new allylamine antimycotic agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985. 27. 252-256.
- 108.Ryder N.S., Squalene epoxidase as the target of antifungal allylamines, *Pestic. Sci.*, 21:281 (1987).

109. Ryder Neil S., Mechanismo of action of the allylamine antimycotics. Recent Trends in the discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agentes. (R. A. Frontling, de J. RE. Prous Science Publisher, Barcelona, p. 451 (1987).
110. Sakurai K., Sakaguchi T., Yamaguchi H., Iwata K., Mode of action of 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridone ethanalamine salt (HOE 296)., Chemoterapy, 1978. 24, 68-76.
111. Schaudé, H. Ackerbauer and H. Mieth, Inhibitory effect of antifungal agentes on ger tube formation in *Candida albicans*, *Micoses*, 30:281 (1987).
112. Seelig, M.S. the role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. *Am. J. Med.* 1966. 40: 887-917.
113. Segundo Zaragoza Carolina. UNAM, Tesis: Manual Teórico-Practico de Micología Médica para la carrera de Q.F.B., FES Cuautitlan Izcalli, Edo. de México. 1983.
114. Sha, P.M., Bolczek, M. Stille, W., In vitro testing of yeast susceptibility to antimycotic agents., *Arztliche Laboratorium.* 27.6, 1991.
115. Shadomy S., and A. Spinel Ingroff..., Sensibility testing of antifungal agentes., *Manual of clinical Microbiology*, American Society for microbiology, Washington, D.C. PP. 647-653.
116. Shadomy S., Dixon D.M., May R., A. Comparison of bifonazole (bay H4502) with clotrimazol in vitro. *Sabouraudia.* 1982, 20, 313-323.
117. Smith H.A., Shenbagamurthi P., Naider F., Kundu B., Becker J.M., Hydrophobic polyoxins are resistant to intracellular degradation in *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986. 29, 33-39.
118. Stecher, P.G.: *The Merck Index of Chemical and Drugs* (10a. de.). Merck and Co. Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1983.

- 119.Sugar, E.J. Anaissie, J.R. Graybill., Fluconazol, Journal of Medical and Veterinary Mycology (1992), 30, Suppl. 1, 201-212.
- 120.Sung J.P. Grendahl J.G., Side effects of miconazole for systemic mycosis. New Engl. J. Med., 1977. 297, 786-787.
- 121.Taschdjian, C.L.; Opportunistic yeast infections, with a special reference to candidiasis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1970. 174: 606-622.
- 122.Tellier, M. Krajden, G.A. Grigoriev, and I.Campbell. Innovative endpoint determination system for antifungal susceptibility testing of yeasts. Antimicrobial Agentes and Chemotherapy, Aug. 1992, p. 1619-1625.
- 123.Thienpont D., Van Cutsem J., Van Nueten J.M., Niemegeers C.J., Marsboom R., Biological and toxicological properties of econazole, a broad-spectrum antimycoti. Arzneim. Forsch. 1975, 25, 224-230.
- 124.Todd-Sanford, Israel Davidsohn, M.D., John Bernard, Henry M.D.. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio, Edit. , 1982.
- 125.Torres Rodríguez J.M., Mandrenys N., Nicolas M.C.. Non-traumatic topical treatmente of onychomycosis with urea associated with bifonazol. Mycoses, 199; 34:399.
- 126.Torres Rodríguez Josep M.; New Topical Antifungal Drugs. Archives of Medical Research. Volume 24, No. 4, 371-375. 1993.
- 127.Trifonov L.S., Chakravarty P., Hiratsuka Y., ayer W. A., Evaluation of 5 Commercial Antifungal Susceptibility., Vol. 12, 1993.

128. Uchida, K., Yamaguchi, H., Therapeutic efficacy of terbinafine creams, a new allylamine antimycotic, in guinea pig dermatophytosis model. Journal of Medical Mycology. 1991, 32:4, 333-342.
129. Van Cutsem J., H. Kurata, H. Matsuoka, Y. Mikami, M.A. Pfaller, G.M. Scalapone and M.G. Rinaldi, Antifungal drug susceptibility testing, Journal of Medical and Veterinary Mycology. (1994), 32, Suppl.1, 267-276.
130. Van Cutsem J., Tijenpont D., Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. Chemotherapy, 1972. 392-404.
131. Vanden Bossche H. Willemsens G. Cools W. Comelissen F., In vitro and in vivo effects of the antimycotic drug ketoconazole on sterol synthesis. Antimicrob. Agents Chemother. 1980. 17. 922-928.
132. Vanden Bossche Hugo, Importance and role of sterols in fungal membranes, Biochemistry of Cell Walls and Membranes in fungi. Springer, P. 135 (1990).
133. Vanden Bossche Hugo, P. Marichal, J. Gorrens, H.J. Geerts, and P.A.J. Janssen: Mode de action Studies basis for the search of new antifungal agents, Ann. N.Y. Acad. Sci., 544: 191 (1988).
134. Van Uden, N.; The occurrence of *Candida* and other yeasts in the intestinal tracts of animals. Ann. N.Y. Acad. Sci 1960, 89: 59-68.
135. Vassil St. Georgiev, Fungal Cell Envelope and Mode of Action of Antimic Drugs, Ann. N.Y., Ac. Sci., 544:1 (1988).
136. Verhaegen J., Vuyst, D. de, Surmont, I., Tibial osteomyelitis due to *Aspergillus flavus* in a heart transplant patient. Infection. 1992, 20:1, 48-49.

137. Viviani, M.A., Rizzardini, G., Tortorano, A.M., Fassin, M. Capetti A., Lipid-based amphotericin B in the treatment of cryptococcosis. *Infection*. 1994, 22:2, 137-142.
138. Wain and Annemarie Polak, The effect of 5-fluorocytosine on the synthesis of 80S ribosomes by pathogenic fungi., *Sabouraudia*, (1981), 19, 1987-197.
139. Webster, J. Introduction to Fungi. 2da. edición. Ed. Cambridge University. Inglaterra. 1986.
140. Wiersema, J.P., and P.L.A. Niemel. Lobo's disease in Surinam patients. *trop. Geogr. Med.* 1965, 17: 89-111.
141. Wilson, D.F., J. J. Mann, J.E. Bennett, and J.P. Utz. Clinical features of subcutaneous *Sporotrichosis*. 1967, *Medicine* 46: 265-279.
142. Wong Beringer A., Jacobs, R.A., Guglielmo B.J. Treatment of funguria. *JAMA*. 1992, May 27, 267 (20): 2780-5.
143. Ziedberg, L.D., and L. Ajello. Environmental factors influencing the occurrence of *Histoplasma capsulatum* and *Microsporium gypseum* in soil. *J. Bacteriol.* 1954. 68: 156-159.