Fármacos antimicóticos

Las infecciones ocasionadas por los hongos se denominan micosis y desde el punto de vista clínico se clasifican en micosis superficiales, subcutáneas, sistémicas y oportunistas

Micosis superficiales.	Micosis subcutáneas:	Micosis sistémicas.	Micosis oportunistas.
<ul style="list-style-type: none">• infecciones localizadas en pelo, uñas, piel o mucosas. se manifiestan por prurito leve, eritema y descamación.	<ul style="list-style-type: none">• implantación traumática en la piel, dando lugar a lesiones que asientan en piel, tejido celular subcutáneo y a veces músculo y hueso. suelen manifestarse por nódulos, tumoraciones, lesiones verrugosas y ulcerosas.	<ul style="list-style-type: none">• las más graves y de difícil diagnóstico. se inoculan a través de una herida o por inhalación a través de los pulmones. Las enfermedades más graves de origen fúngico sistémicas son la histoplasmosis y la coccidioidomicosis que causan una infección pulmonar lenta y crónica con diseminación a diversos órganos y tejidos.	<ul style="list-style-type: none">• Son patologías que se presentan en hospederos con diversos grados de inmunodeficiencias. Son producidos por un gran número de géneros, los principales son <i>Candida albicans</i> y <i>Cryptococcus neoformans</i>.

Los antimicóticos se dividen en dos grupos, de acuerdo con su forma de aplicación: sistémica y local.

- **antimicóticos de aplicación sistémica:** se administran por vía oral e intravenosa y son utilizados en el tratamiento de las micosis subcutáneas, sistémicas y oportunistas.
- **antimicóticos de aplicación local:** están dirigidos al tratamiento de las micosis superficiales; sin embargo, cuando un sujeto presenta micosis superficial muy diseminada el tratamiento debe ser tanto por vía oral como por vía tópica.

La anfotericina B, un polieno y los azoles (fluconazol e itraconazol) son los medicamentos principales que se emplean en las micosis sistémicas.

Son tóxicos para los hongos porque interactúan con o bloquean la síntesis de ergosterol, un componente esencial de las membranas de las células de los hongos

Anfotericina B y nistatina

Mecanismos de acción y resistencia: los antimicóticos de polieno se unen al ergosterol formando poros artificiales que aumentan la permeabilidad de la membrana. Aunque la resistencia es rara, puede surgir por una disminución de los niveles de esteroides o por cambios estructurales de éstos.

Farmacocinética: la anfotericina B (Anf B) se administra por infusión intravenosa lenta y penetra débilmente por el sistema nervioso central (CNS).

- a. Predomina la eliminación renal y el fármaco tiene una vida media larga.
- b. La nistatina es demasiado tóxica para su uso sistémico y sólo se aplica localmente.

Usos clínicos: la Anf B es el fármaco de elección para el tratamiento de la aspergilosis, la candidiasis sistémica, las infecciones por criptococos, la histoplasmosis, la mucormicosis y la esporotricosis. La nistatina se usa en aplicación tópica (p. ej., en el tratamiento de la candidiasis oral o vaginal).

Toxicidades:

- a. La Anf B produce efectos relacionados con la infusión como hipotensión, escalofríos, fiebre y rigidez.
- b. Pueden usarse analgésicos, antihistamínicos y esteroides como apoyo.
- c. La nefrotoxicidad por Anf B limita la dosificación y produce acidosis tubular, desequilibrio electrolítico y anemia.
- d. La hidratación completa y el uso de formas liposomales de Anf B reducen la nefrotoxicidad.

Antimicóticos azoles

Mecanismos de acción y resistencia: los azoles interfieren con la síntesis de la membrana celular ya que inhiben el citocromo P-450 (CYP450) de los hongos que convierten el lanosterol en ergosterol. La resistencia se desarrolla por cambio en la sensibilidad de esta enzima o disminución de la acumulación intracelular.

Farmacocinética: los azoles tienen buena eficacia por vía oral, pero su absorción se inhibe con los antiácidos.

Usos clínicos

- a. El ketaconazol se emplea en la candidiasis mucocutánea y la dermatofitosis.
- b. El fluconazol es el fármaco de elección en la candidiasis esofágica, la candidemia y las infecciones por coccidios; también funciona en la meningitis por criptococos.
- c. El itraconazol tiene el espectro más amplio de todos los azoles y es el fármaco de elección en la blastomicosis y la esporotricosis.
- d. El voriconazol se utiliza en el tratamiento de la aspergilosis invasora.
- e. El clotrimazol y el miconazol son agentes antimicóticos tópicos.

Toxicidades: los azoles producen una gran variedad de efectos adversos.

- a. El malestar gastrointestinal es el efecto colateral más común.
- b. Los azoles (en particular el ketoconazol) crean disfunción endocrina por inhibición del CYP450 que participa en la síntesis del cortisol y la testosterona.
- c. Los CYP450 hepáticos que metabolizan fármacos se inhiben con los azoles, en particular el ketoconazol.
- d. El voriconazol se relaciona con disfunción visual y hepática; está contraindicado durante el embarazo.

Flucitosina

Mecanismos de acción y resistencia: la flucitosina (5-FU) se acumula en el hongo por medio de una permeasa y se convierte en 5-fluorouracilo (5-FU) a través de la desaminasa de citosina. La resistencia se desarrolla muy rápido en los hongos que carecen de esta enzima.

Farmacocinética: la 5-FU se activa por vía oral y penetra en la mayor parte de los tejidos, incluyendo el CNS. Se elimina por vía renal; en la insuficiencia renal se requiere reducir la dosis.

Usos clínicos: la 5-FU se usa combinada con la Anf B en la candidemia o la meningitis por criptococos.

Toxicidades: la 5-FC produce supresión de la médula ósea.

Griseofulvina

Mecanismos de acción y resistencia: la griseofulvina irrumpe la función microtubular de los dermatófitos e inhibe la síntesis de ácidos nucleicos; las cadenas resistentes no acumulan el fármaco.

Farmacocinética: la griseofulvina se activa por vía oral y se acumula en la queratina; se elimina a través de la bilis.

Usos clínicos: la griseofulvina se emplea en la dermatofitosis de la piel, el pelo y las uñas.

Toxicidades: entre los efectos adversos que surgen están la irritación gastrointestinal, las cefaleas, y la fototoxicidad. La griseofulvina disminuye la biodisponibilidad de la warfarina y produce un efecto tipo disulfiram con el etanol

Terbinafina

Mecanismos de acción: la terbinafina inhibe a la epoxidasa de escualeno, causando altos niveles de este último que inhiben la síntesis de ergosterol.

Farmacocinética: la terbinafina se activa por vía oral y se acumula en la queratina.

Usos clínicos: la terbinafina se usa para las dermatofitosis de la piel, el pelo y las uñas.

Toxicidades: los efectos adversos que produce son la irritación gastrointestinal, el exantema en la piel, las cefaleas, y la elevación en las enzimas de función hepática.

Caspofungina

Mecanismos de acción: inhibe la síntesis de $\beta(1-2)$ glucano, un componente esencial de la pared celular de los hongos.

Usos clínicos y toxicidad: se aplica por vía intravenosa en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la candidiasis sistémica. Entre los efectos adversos se encuentran las reacciones leves por la infusión y la cefalea

Antimicóticos locales

Medicamentos empleados contra las micosis superficiales, las más frecuentes son tiña, candidiasis, queratitis micótica. Los fármacos utilizados son los imidazoles clotrimazol, isoconazol, econazol, miconazol, tioconazol, oxiconazol, sulconazol y butoconazol.

Aplicación cutánea: Se usan en aquellos con tiñas del cuerpo, pies e ingle, también en la candidiasis cutánea. Se aplican dos veces al día durante 3 a 6 semanas. Se presentan en crema, solución y loción a 1%, champú, aerosol

Aplicación vaginal: Los antimicóticos vaginales se utilizan en el tratamiento de las infecciones causadas por hongos en la vagina, principalmente la candidiasis vaginal. Se usan una vez al día, de preferencia a la hora de acostarse durante 3 a 7 días. Su presentación es en crema y óvulos. Los más utilizados son el miconazol y el clotrimazol

SISTEMICOS

FARMACO	FARMACOCINETICA	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	ADMINISTRACION	EFFECTOS ADVERSOS
Anfotericina B	<p>Administración: vía endovenosa</p> <p>Distribución: en todo el organismo, al SNC sólo en 2 a 3%.</p> <p>vida media: 15 días.</p> <p>Eliminación: lenta a través de los riñones. la bilis puede ser una importante vía de eliminación.</p>	<p>micosis sistémicas graves causadas por Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus y Candida, principalmente en inmunodeprimidos.</p> <p>úlceras corneales micóticas y queratitis con gotas tópicas y mediante inyección subconjuntival.</p> <p>artritis fúngica se ha tratado con inyección local adyuvante directamente en la articulación.</p> <p>candiduria responde a la irrigación de la vejiga con anfotericina B</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco, uso concomitante con otros antibióticos; asmáticos</p> <p>Precauciones:</p> <p>Disfunción renal</p>	<p>Intravenosa.</p> <p>Adultos: 0.5 a 1.0 mg/kg de peso corporal/día, en solución glucosada al 5%.</p> <p>Dosis máxima: 1.5 mg/kg de peso corporal/día.</p> <p>Niños: 0.25 a 0.5 mg/kg de peso corporal/día en solución glucosada al 5%, aumentar en forma progresiva hasta un máximo de 1 mg/kg de peso corporal/día.</p> <p>Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.</p> <p>Presentación: ampolleta de 50 mg</p>	<p>Broncoconstricción en asmáticos.</p> <p>tromboflebitis</p> <p>Toxicidad relacionada con la infusión: fiebre, escalofríos, espasmos musculares, vómitos, dolor de cabeza e hipotensión.</p> <p>Toxicidad acumulativa: nefrotoxicidad por administración prolongada (>4 g de dosis acumulada), se manifiesta con frecuencia como acidosis tubular renal y pérdida grave de potasio y magnesio. Después de la terapia intratecal con anfotericina, se pueden desarrollar convulsiones y una aracnoiditis química, a menudo con serias secuelas neurológicas.</p>
Flucitosina	<p>Absorción: vía oral es absorbida de manera completa en el tubo digestivo.</p> <p>Distribución: en toda el agua corporal incluyendo el líquido cefalorraquídeo.</p> <p>vida media: 3 a 5 horas.</p> <p>Metabolismo: muy poco en hígado</p> <p>eliminación: orina.</p>	<p>infecciones por Candida y criptococos; regular en caso de meningitis criptocócica.</p> <p>rara vez se usa como fármaco único, se emplea en combinación con otros antimicóticos. En la actualidad el uso clínico se limita a la terapia combinada con anfotericina B para la meningitis por criptococos, o con itraconazol para la cromoblastomycosis.</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco</p>	<p>vía oral o intravenosa</p> <p>dosis recomendada: 100 a 150 mg/kg/día en cuatro tomas durante 7 a 10 días.</p> <p>La presentación del medicamento es en cápsulas de 250 y 500 mg, y ampolletas de 250 mg.</p>	<p>La principal reacción adversa es la depresión de la función de la médula ósea: anemia, leucopenia, trombocitopenia. Otros efectos adversos menos frecuentes son náuseas, vómito, diarrea y eritema</p>

IMIDAZOLES

FARMACO	FARMACOCINETICA	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	ADMINISTRACION	EFFECTOS ADVERSOS
Clotrimazol	Absorción: en piel intacta 0.5%; vaginal 3 a 10% Metabolismo: hígado Excreción: bilis	Tratamiento tópico de infecciones fúngicas superficiales causadas por dermatofitos, hongos, y levaduras sensibles como: infecciones por dermatofitos: tinea pedis, tinea manuum, tinea cruris, tinea corporis. Pityriasis versicolor. Candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica.	Hipersensibilidad a clotrimazol, a cualquier otro antimicótico del grupo de los imidazoles Advertencias y precauciones Clotrimazol tópico Evitar contacto con ojos y mucosas, vendaje oclusivo. Reacciones de hipersensibilidad, suspender tto. No indicado en infecciones por dermatofitos como la tinea capitis y la tinea unguium. Inmunocomprometidos, diabetes mellitus.	Tópica: infección por dermatofitos: crema, solución para pulverización, polvo: aplicar una pequeña cantidad en la zona afectada 2- 3 veces/día, durante 3 -4 sem. Pityriasis versicolor: crema, solución para pulverización, polvo: aplicar una pequeña cantidad en la zona afectada 2-3 veces/día, durante 1-3 sem. Tópica y vulvar: Candidiasis vulvovaginal: aplicar una capa fina de crema en los labios y zonas adyacentes 2-3 veces/día durante 1-2 sem. Balanitis candidiásica: aplicar una capa fina de crema sobre la zona afectada 2-3 veces/día, durante 1-2 sem Clotrimazol ginecología Vaginal. Ads. y adolescentes > 12 años: Crema vaginal: 1%: aplicar la crema vaginal directamente con el aplicador preferentemente por la noche antes de acostarse. 2%: aplicar una carga del aplicador intravaginal (5 g aprox.), una vez al día durante 3 días consecutivos. Comprimido/cápsula vaginal: 500 mg, dosis única ó 100 mg durante 6 días consecutivos, en ambos casos antes de acostarse. Disponible en crema, loción, polvo, solución de aerosol y solución al 1%, crema vaginal al 1 o 2% o comprimidos vaginales de 100, 200 o 500 mg; y pastillas que se disuelven en la boca de 10 mg	Cutáneo: Ardor, irritación, edema, vía oral irritación gastrointestinal Interacción con latex; se debe evitar como método anticonceptivo, puede empeorar el angioedema

Miconazol	Semivida: 4 días Absorción: 1%	Dermatofitosis: tinea pedis, corporis, cruris, manuum, unguium, barbae; intertrigo candidiásico; lesiones perianales; onixis y perionixis; estomatitis angular; balanopostitis; candidiasis anal, vulvar y escrotal en niños y prematuros; vulvovaginitis candidiásica posantibiótica; pitiriasis versicolor; infecciones y sobreinfecciones por gram+.	Hipersensibilidad al fármaco,	Tópica: afección cutánea: 1-2 aplic./día, 2-5 sem; ungueal: 1 aplic./día, 1-6 meses.	Aplicación tópica vaginal: ardor, prurito o irritación, rara vez ardor pélvico, cefaleas, urticarias o exantema cutáneo
Itraconazol	administración: vía oral. Absorción: a través de la mucosa gastrointestinal. vida media: 20 a 30 horas. Metabolismo: hígado eliminación: orina y heces.	fármaco de elección en las micosis sistémicas y oportunistas, en caso de blastomicosis, histoplasmosis no meníngea, histoplasmosis en SIDA, aspergilosis, criptococosis, candidiasis bucofaríngea, esofágica y vaginal; onicomycosis, tiña resistente a griseofulvina.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática, lactancia y niños	se utiliza a razón de 200 mg, 1 o 2 veces al día con los alimentos. es posible dar 400 mg una vez al día. La duración del tratamiento puede ser hasta por seis meses, según el padecimiento y la respuesta al tratamiento. El fármaco se presenta en cápsulas de 100 mg.	alteraciones gastrointestinales, fatiga, somnolencia, fiebre, prurito, erupción cutánea, depresión, impotencia sexual y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático
Ketoconazol	Administración: vía oral y tópica. Absorción: mucosa gastrointestinal, un pH gástrico elevado altera su absorción. concentración plasmática: se alcanza después de 1 a 4 horas. Se une	tratamiento de blastomicosis diseminada (fármaco de elección), histoplasmosis, tiñas, vulvovaginitis por Cándida, candidiasis de boca y esófago y candidiasis mucocutánea crónica.	Hipersensibilidad al fármaco, en caso de insuficiencia hepática, embarazo y lactancia.	Presentación: tabletas de 200 mg, óvulos de 400 mg, crema y champú a 2%. Otras presentaciones: suspensión. vulvovaginitis por Cándida: 400 mg una vez al día durante cinco días candidiasis de boca y esófago: 400 mg una vez al día por dos semanas. micosis profunda: 400 mg una vez al día durante 6 a 12 meses.	Las reacciones secundarias más comunes después son por lo regular gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, anorexia; alteraciones menstruales, cefalea, mareos, somnolencia, fiebre y escalofrío. El ketoconazol deprime la función androgénica,

	<p>a las proteínas plasmáticas en 84%. vida media: 8 horas. Metabolismo: hígado Eliminación: bilis, heces y orina.</p>				<p>ocasionando hipofunción testicular, impotencia sexual, ginecomastia, así como daño hepático.</p>
Griseofulvina	<p>Absorción: Su absorción mejora cuando se administra junto con alimentos ricos en grasa. Distribución: de forma amplia en el organismo, se acumula en piel, cabello y uñas. vida media: 12 horas. Metabolismo: hígado Eliminación: orina y heces.</p>	<p>sólo para el tratamiento de las infecciones por dermatofitos en cuero cabelludo, piel y uñas.</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática.</p>	<p>Administración: vía oral. Dosis en adultos: entre 500 a 1 000 mg al día repartidos en varias dosis. Niños: 10 mg/kg/día. El tratamiento puede variar de 1 a 15 meses. Presentaciones: cápsulas de 125 y 250 mg, tabletas de 250 y 500 mg y suspensión de 125 mg/5 ml.</p>	<p>Se han atribuido pocos efectos adversos a la griseofulvina. Los más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, diarreas, flatulencias y sed excesiva. Además, produce efectos sobre el SNC y hepatotoxicidad.</p>

TOPICOS

FARMACO	FARMACOCINETICA	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	ADMINISTRACION	EFFECTOS ADVERSOS
Nistatina	Absorción: no se absorbe en vías gastrointestinales, piel o vagina. Su única razón para usarlo por vía oral es limpiar el intestino de Candida albicans. Excreción: heces.	se utiliza sólo en la candidiasis bucofaríngea, gastrointestinal, vaginal, cutánea y mucocutánea.	Hipersensibilidad al fármaco	Vía oral Adultos: 250 000 a 500 000 UI, 3 a 4 veces al día Niños: 500 000 UI cada 6 u 8 horas. Presentación: en suspensión de 500 000 UI, grageas de 500 000 UI, comprimidos vaginales de 1 000 000 UI y pomada de 100 000 UI/g. Otras presentaciones: pomada, ungüento.	Las reacciones secundarias son muy raras, pero pueden causar náuseas, vómito, diarrea, irritación de la piel e infección sobreañadida, lo cual en general no presenta un problema mayor.
Candicidina					
Tolnafato					
Haloprogina					