

CARACTERES FARMACOLOGICOS DE LAS DROGAS ANTIFUNGICAS EMPLEADAS EN MEDICINA

Segunda Parte

RICARDO NEGRONI

Sección Micología del Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz.
Uspallata 2272 C. 1282 - Capital - Argentina.

Centro de Micología de la Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología de la
Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires - Paraguay 2155 Piso 11 C. 1121
Capital - Argentina

RESUMEN

En la segunda parte de este trabajo se comentan las características farmacológicas y los mecanismos de acción de drogas antifúngicas, tales como 5-fluorocitosina, griseofulvina, ketoconazol, clotrimazol y miconazol con la finalidad que el micólogo clínico o el médico no especializado conozca el manejo de estas drogas y puedan obtener una útil, simple y completa información.

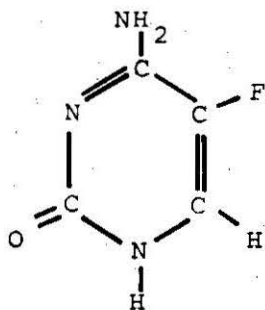
SUMMARY

In the second part of this work, pharmacological characteristics and mechanisms of action of antifungal drugs such as 5-fluorocytosine, griseofulvin, ketoconazole, clotrimazole and miconazole is commented with the idea that the clinical mycologist or the unespecialized physician can get acquainted with the use of these drugs and obtain a simple, useful and complete information.

5-fluorocitosina (Ancotil N.R., (5 F-C). En Chile Ancotil N.R.)

Es una pirimidina fluorinada que actúa como un antimetabolito antifúngico de acción sistémica y que carece de efectos antitumorales.

Su nombre químico es la 4-amino 5 fluoro 2 oxi 1,2 dihidropirimidina. Su fórmula estructural es la siguiente:



Se presenta como un polvo blanquecino, cristalino e inodoro. Su punto de fusión es 295° C. Soluble en agua a 25° C y a pH 5.5 a 7.5 a razón de 1,2 g por 10 ml. Es también soluble en etanol, metanol y cloroformo.

Es muy estable a temperatura ambiente y su peso molecular es 129,1.

Espectro de acción:

La 5-FC. es activa, tanto "in vitro" como "in vivo" frente a diversos hongos levaduriformes de los géneros *Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* y *Geotrichum*, así como ciertos Eumycetes filamentosos como *Aspergillus*, *Fonsecaea* y *Phialophora*. (1) (2)

Las concentraciones inhibitorias mínimas para estos microorganismos sensibles son del orden de los 0,03 µg/ml a 12,5 µg/ml de medio cultivo y varían con el empleo de fuentes nitrogenadas complejas como la peptona, las purinas, etc. La aparición de resistencia secundaria al tratamiento es un hecho relativamente frecuente, razón por la cual se aconseja verificar la sensibilidad de la cepa aislada antes de comenzar el tratamiento y repetir esta determinación regularmente durante el mismo.

Mecanismo de acción:

Su mecanismo de acción antifúngico se basa en los siguientes puntos: 1) interfiere la síntesis de las proteínas y aminoácidos de los hongos al reemplazar el uracilo del ARN por 5-fluoruracilo; 2) inhibe la biosíntesis del ADN fúngico por la alteración de la timidilato sintetasa producida por la 5-fluorodesoxiuridina monofosfato y 3) la 5-FC es captada por la célula fúngica por la acción de una permeasa y transformada dentro de ella en 5-fluoruracilo, tóxico para la misma, por medio de la citosina-desaminasa. (3)

Para que la 5-FC cumpla su acción antifúngica

es indispensable su incorporación al A.D.N. del germen sensible.

Las bases bioquímicas de la resistencia microbiana son las siguientes: 1) deficiencia en la permeasa para la citosina; 2) déficit en la uridinamonofofotopirifosforilasa; 3) alteraciones en la citosina desaminasa; 4) pérdida del sistema de retroalimentación de la espártico transcarbamilasa por medio de la uridina trifosfato pirofosforilasa y 5) aumento de la síntesis de pirimidinas. (4) (5)

La frecuencia de la resistencia es mayor en las cepas de *Candida albicans*. Las de serotipo A son siempre sensibles antes de iniciar el tratamiento pero pueden tornarse resistentes después, en tanto que las de serotipo B, pueden exhibir resistencia primaria. Además, se ha registrado resistencia en otras candidosis, en infecciones por *Candida glabrata*, en criptococcosis, cromoblastomicosis y aspergilosis.

Su aparición es directamente proporcional al número de hongos presentes en el huésped, al número de mutantes del mismo que puedan producirse e inversamente proporcional a la sensibilidad del agente etiológico y a la concentración de 5-FC en los tejidos. Como norma general, para disminuir su aparición, no deben emplearse dosis bajas de esta droga y debe evitarse la monoterapia; se recomienda su asociación a la anfotericina B.

Respecto a la incompatibilidad con otras drogas, debe destacarse que su acción antifúngica es anulada por los citostáticos del grupo citosina-arabinósidos y su acción tóxica sobre los leucocitos y plaquetas es potenciada por las drogas antiblasticas del tipo de la azotiaprina.

Indicaciones:

Se ha obtenido la curación o remisión clínica en el 81 o/o de los casos de candidosis sistémicas, en el 71 o/o de las infecciones por *Candida glabrata* y en el 64 o/o de la criptococcosis tratadas con 5-FC. Su empleo está limitado, como ya se señaló, por la aparición de resistencia. Pero la aplicación simultánea de anfotericina B reduce la aparición de este fenómeno. La 5-FC está particularmente indicada en las formas meníngeas por su rápida difusión a través del plexo coroideo, debida a su pequeña molécula. (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13).

La aspergilosis invasiva es una afección muy grave, de curso frecuentemente mortal, pero se ha podido obtener a veces la curación por el empleo de la anfotericina B y la 5-FC, ya sea aisladamente o mejor aún asociadas. Estas medidas terapéuticas deben unirse al control de las causas predisponentes de esta micosis.

La 5-FC fue el primer tratamiento exitoso en la cromoblastomicosis, con su empleo en forma exclusiva se comprobaron 80,4 o/o de remisiones clínicas importantes en 46 casos estudiados. (5) Bopp (14) propuso con posterioridad la asociación de 50 mg/kg/día de 5-FC a 50 mg día por medio de anfotericina B intravenosa, esquema con el que se han obtenido los mejores resultados en esta afección.

Finalmente Fishback (5) trató 3 casos de

geotricosis pulmonar con 5-FC y obtuvo un éxito terapéutico.

Metabolismo y excreción:

La 5-FC se absorbe en el intestino en un 80 o/o, alcanza su máxima concentración sérica a las 2 ó 3 horas de su administración en pacientes con función renal normal y a las 6 horas en los enfermos urémicos. Con una sola dosis de 30 mg/kg se alcanzan niveles sanguíneos de 30 a 40 µg/ml. Con dosis mayores, también empleadas con fines terapéuticos, pueden obtenerse concentraciones de 55 a 70 µg/ml. En el L.C.R. sus niveles son tan elevados como en la sangre. Su concentración urinaria es alrededor de 100 veces mayor que la sanguínea en los sujetos normales y sólo 10 veces mayor en los urémicos. La distribución de la 5-FC en los tejidos es bastante uniforme y se une muy poco a las proteínas plasmáticas, sólo el 5 o/o.

La 5-FC sufre muy pocas alteraciones en el organismo, en el hombre se producen menos de 10 o/o de metabolitos inactivos, todos ellos son semejantes a los del 5-fluoruracilo. Igualmente, se ha podido demostrar muy pequeña cantidad de ésta última sustancia en dos voluntarios sanos que recibieron 5-FC, sus niveles son, sin embargo, mucho más bajos que los tóxicos.

Esta droga se elimina principalmente por vía renal 70 a 80 o/o por las heces en un 0,2 a 4 o/o y por el aire espirado en 5 a 20 o/o. La vida media en el hombre es de 3 a 6 horas y aumenta gradualmente por la insuficiencia renal. Su eliminación renal está correlacionada con el "clearance" de creatinina endógena y de inulina. La 5-FC es exitosamente eliminada por hemodiálisis y aunque es posible su excreción por diálisis peritoneal, este procedimiento es menos confiable. (15)

Posología y presentación:

La 5-fluorocitosina (Ancotil N.R.) se presenta en comprimidos de 500 mg y en frascos de venoclisis de 250 ml con 2,5 g de droga, la dosis media es de 100 mg/kg/día, fraccionada en tomas cada 6 horas y puede ser aumentada hasta 200 mg/kg/día. El empleo de la vía venosa está justificado cuando la utilización de la vía oral es difícil por coma o meningitis o cuando está contraindicada por vómitos o candidosis esofágica. La posología es semejante a la ya enunciada para la vía oral. Pueden aplicarse también en forma intracavitaria o endotraqueal en dosis de 10 a 50 mg.

Debido a su sinergismo con la anfotericina B, debe tenerse en cuenta siempre esta asociación. Para ello se recomiendan 100 a 150 mg/kg/día de 5-FC y 0,3 mg/kg/día de anfotericina B. Aunque es probable que exista un efecto aditivo con los imidazólicos este no ha sido definitivamente confirmado.

Efectos colaterales:

Aproximadamente el 2 o/o de los casos tratados

por vía oral presentan problemas digestivos tales como náuseas y vómitos. Estos no se presentan en los tratamientos por vía venosa. Fenómenos indeseables hematológicos, tales como anemia y leucopenia transitorias han sido comprobadas en el 3,8 o/o de los casos. Los accidentes hematológicos severos como anemia aplásica y agranulocitosis se observan sólo en pacientes con insuficiencia renal o inmunodeficiencia. La perturbación transitoria de las transaminasas ha sido comprobada en alrededor del 5 o/o de los pacientes tratados, son asintomáticas y no obligan a interrumpir el tratamiento. Se ha observado además, eosinofilia y erupciones cutáneas que pueden ser atribuidas a un fenómeno de tipo Herxheimer por la brusca liberación de sustancias fúngicas. Las alteraciones hematológicas aumentan su frecuencia cuando la 5-FC se asocia a la anfotericina B, por otra parte la nefrotoxicidad de esta última droga incrementa la acción tóxica de la 5-FC.

Esta droga es teratogena para las ratas, no hay hasta ahora demostraciones evidentes de toxicidad para los fetos humanos, pero su empleo durante el embarazo debe ser cuidadosamente balanceado.

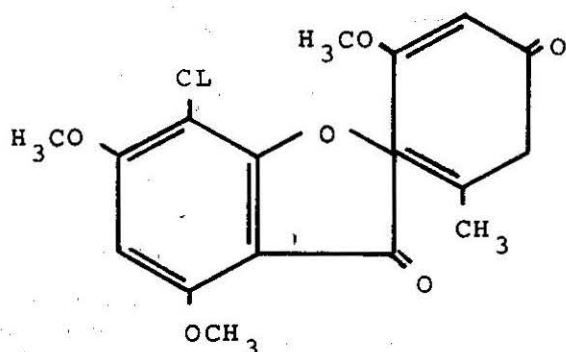
La mayor parte de las muertes por 5-FC (11 en total) se han debido a agranulocitos, en menor proporción se comprobaron trombocitopenia, necrosis hepática e insuficiencia renal, en estos últimos casos todos habían recibido anfotericina B.

En forma general puede decirse que la 5-FC es bien tolerada, los fenómenos tóxicos aparecen en el curso de las primeras semanas y sólo son graves en las insuficiencias renales, en estos casos las dosis deben adaptarse al "clearance" de creatinina endógena.

Griseofulvina (Grisovin N.R.). En Chile Fulvistatin N.R.

Es un antibiótico antifúngico de los *Penicillium griseofulvum*, *P. nigricans*, *P. raistrickii*. Se presenta como un polvo blanquecino soluble en agua en proporción de 1/1000 a 20° C, en cloroformo al 1/25, en metanol al 1/250 y en acetona al 1/2 a la misma temperatura.

Su fórmula química es:



Fue inicialmente utilizada para el tratamiento de las infecciones por *Botrytis* de la lechuga y por *Alternaria* del tomate. Posteriormente Gentles (1958)

demostró su eficacia en el tratamiento de las tífias experimentales de los cobayos, producidas por *Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes*, cuando se administraba este antibiótico por gastroclisis a razón de 60 mg/kg/día;

Su utilización en el tratamiento de las dermatofitias, se extendió rápidamente, Blank y Roth (1959) publicaron las primeras experiencias sobre 31 pacientes y destacaron su efectividad y toxicidad relativamente baja, excepto algunas alteraciones digestivas.

Espectro de acción:

La griseofulvina es activa "in vitro" e "in vivo" frente a los Dermatofitos de los géneros *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*. La concentración inhibitoria mínima para estos microorganismos varía entre 1,5 y 2,5 µg/ml de medio de cultivo. Ejerce también una discreta acción fungistática sobre hongos fitopatógenos como *Alternaria tenuis*, *Aspergillus glaucus*, *Curvularia geniculata*, *Drechslera* (diversas especies) y *Phoma humicola*. (5)

Mecanismo de acción:

Determina la ondulación de las hifas de los hongos sensibles, posiblemente como consecuencia de una alteración en los ácidos nucleicos necesarios para la síntesis de enzimas involucradas en la producción de proteínas y polisacáridos de la pared celular. Aparentemente la griseofulvina inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos durante el período de replicación. La sensibilidad de las diferentes especies de hongos está vinculada a la capacidad de formar complejos entre sus nucleótidos y la griseofulvina.

Igualmente, se ha demostrado que interfiere la mitosis en su período de metafase e induce la formación de células multinucleadas. La inhibición de las mitosis se produce por un retardo en la polimerización de algunos microtúbulos.

Los estudios microscópicos han demostrado que este antibiótico distorsiona el desarrollo de la pared celular, al retardar la producción de quitina. El crecimiento se hace más lento, las hifas se dilatan y se tornan tortuosas.

La mayor o menor sensibilidad "in vitro" de los Dermatofitos no guarda relación con los resultados obtenidos en los pacientes. No se conoce cual es la causa de ciertos fracasos terapéuticos que no son debidos a la falta de sensibilidad a esta droga o a la adquisición de resistencia.

Metabolismo y excreción:

La acción terapéutica de la griseofulvina es debida a su incorporación a la capa córnea de la piel y sus faneras. Se la administra por vía oral y se absorbe en el tracto gastrointestinal. Alcanza niveles sanguíneos útiles a las 4 u 8 horas y llega al estrato córneo por los fluidos extracelulares. Es excretada en forma activa por el sudor. Debido a su unión reversible con las proteínas y a su elevada solubilidad en lípidos alcanza concentraciones en el sebo cutáneo más

elevadas que en la sangre. El aumento de la transpiración incrementa los niveles de griseofulvina en la superficie cutánea.

La concentración en los diferentes tejidos es semejante excepto en el hígado que es más elevada. En este último órgano se produce la demetilación de la griseofulvina y la formación de compuestos inactivos, tales como la 6-desmetilgriseofulvina.

La griseofulvina microcristalina dispersada en propilenglicol 6000 es absorbida totalmente, en forma más rápida y regular que la droga aislada. Su administración emulsionada con lípidos aumenta 2 a 4 veces los niveles sanguíneos.

Los pics de mayor concentración plasmática son del orden de 1 a 2,4 $\mu\text{g/ml}$ y su vida media es de 22 horas aproximadamente. Alrededor del 50 o/o de la griseofulvina es excretada por la orina (84 o/o de la misma en forma de 6-desmetilgriseofulvina) y 36 o/o se elimina por las heces.

Cuando se indica este antibiótico en una sola dosis, su horario de administración debe calcularse para 2 a 3 horas antes de la máxima temperatura del día, con el objeto de alcanzar una mayor concentración de la misma merced a una secreción sudoral más intensa.

Indicaciones:

La griseofulvina está indicada en el tratamiento de las onixis tricofíticas, de las tiñas del cuero cabelludo y en aquellas dermatofitias cutáneas resistentes a los antifúngicos locales.

Las dermatofitias cutáneas requieren en general alrededor de 30 a 60 días de tratamiento, las tiñas de cuero cabelludo de 3 a 4 meses, las onixis tricofíticas de las manos de 6 a 8 meses y de los pies de 12 a 18 meses. (16) (17)

Esta droga fue empleada además en la esporotricosis y los micetomas por *Nocardia*, pero su acción terapéutica en estas afecciones es incierta.

Presentación y posología:

Grisovin F.P. en comprimidos de 125 y 500 mg. Es la forma microcristalina dispersa en propilenglicol 6.000.

La dosis media es de 10 mg/kg/día. Pueden utilizarse dosis de 12 a 15 mg/kg/día en las onixis tricofíticas.

Debe administrarse con alimentos grasos 2 a 3 horas antes de la máxima temperatura del día.

Efectos colaterales:

Con cierta frecuencia produce epigastralgia, dolores abdominales y cefaleas. Su presentación es más frecuente en adultos que en los niños y son por lo habitual transitorios.

En forma inusual se han comprobado fenómenos más severos como dermatitis exfoliativa, alteraciones cutáneas por fotosensibilización, edema transitorio de la mácula, disturbios de la sensación gustativa, porfiria aguda y un síndrome semejante

al lupus eritematoso.

Está contraindicada durante el embarazo. En el 75 o/o de los pacientes con diversas hepatopatías no aumentó su daño hepático.

La administración de griseofulvina a razón de 2 g por día durante más de 6 meses, no produjo alteración de la espermatogénesis ni de la histología del testículo.

Los niveles de coproporfirinas mostraron incrementos en 17/50 pacientes tratados con este antibiótico. No hubo correlación entre el tiempo de tratamiento y estos niveles y no se comprobó ningún signo de daño hepático. Se considera que está contraindicado su empleo en pacientes con porfirias.

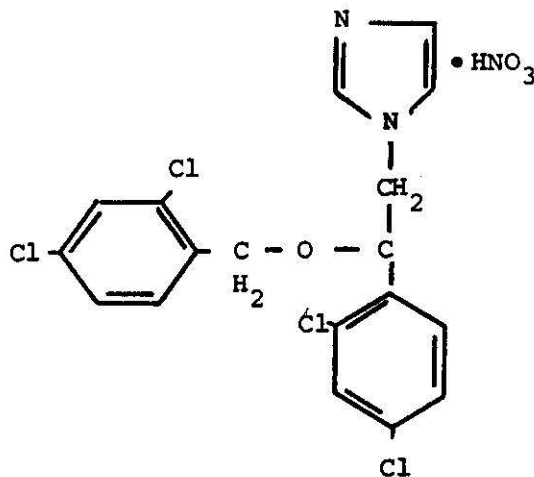
La griseofulvina provoca una discreta reducción de la respuesta inmunocelular y de la quimiotaxis de los leucocitos.

Interacción con otras drogas:

El fenobarbital reduce los niveles sanguíneos de la griseofulvina. Los sedantes y antihistamínicos disminuyen su eficacia terapéutica. La griseofulvina potencia los efectos del alcohol y reduce la acción anticoagulante de la warfarina sódica.

Ketoconazol: (Orifungal N.R. y Ketozol N.R. En Chile Fungarest N.R. Fungium N.R.)

Es un nuevo compuesto imidazólico de acción antifúngica. Se presenta como un polvo inodoro, insípido, blanco o ligeramente pardusco. Su punto de fusión varía de 147° a 151° C. La fórmula molecular es $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4$ y la estructural se expresa como:



Como puede apreciarse posee tres núcleos, uno imidazólico, otro dioxalan y el último piperazínico.

El peso molecular de este compuesto es de 531,44. Es soluble en cloroformo y metanol y en menor proporción en propanol, acetona y ácido clorhídrico diluido en agua. Su parcial solubilidad acuosa lo diferencia de los restantes integrantes del grupo.

Espectro de acción:

Los estudios realizados "in vitro" demostraron que el ketoconazol es un antifúngico de amplio espectro y actúa como antibacteriano frente a gérmenes gram-positivos, en especial el *Estafilococo*. Su acción antifúngica es muy semejante a la que presentan otros derivados imidazólicos como el miconazol y el econazol. (18) (19).

Los resultados obtenidos en diversos estudios permiten agrupar a los hongos patógenos de acuerdo a su sensibilidad, en: 1) Extremadamente sensibles (con niveles fungistáticos y fungicidas de 0,01 a 0,1 $\mu\text{g/ml}$) *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium carrionii*, *Madurella mycetomatis*, *Epidermophyton floccosum* y *Trichosporon cutaneum*. 2) Muy sensibles (con niveles fungistáticos de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ y fungicidas de 1 a 10 $\mu\text{g/ml}$) *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Exophiala jeanselmei*, *Pseudallescheria boydii*, *Candida albicans*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum* y *Piedraia hortai*. 3) Medianamente sensibles (con niveles fungistáticos de 1 $\mu\text{g/ml}$ y fungicidas de 1 a 10 $\mu\text{g/ml}$) *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Keratinomyces ajelloi*, *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. caviae*. 4) Poco sensibles (niveles fungistático de 1 a 10 $\mu\text{g/ml}$ y fungicidas de hasta 100 $\mu\text{g/ml}$): *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus* y otras especies del género *Aspergillus* y los Mucorales.

De Brabander y col. (20) comprobaron que la adición de 0,01 $\mu\text{g/ml}$ de ketoconazol a un cultivo mixto de leucocitos y *Candida albicans* produjo la eliminación completa de esta levadura, en tanto que el antifúngico en forma aislada sólo se comportaba como fungistático aún en concentraciones mayores. Este efecto aditivo entre el ketoconazol y los leucocitos se debe a que el primero impide la formación de pseudomicelios y los elementos levaduriformes son fácilmente fagocitados por los leucocitos.

Berman y col. (21) demostraron que el ketoconazol, a razón de 5 $\mu\text{g/ml}$ produce la muerte del 95 o/o de las *Leishmanias* cultivadas "in vitro" en macrófagos humanos.

Phaller y Krogstad (22) comprobaron que esta droga es activa "in vitro" frente al *Plasmodium falciparum* cuando es agregada al medio de cultivo a razón de 8 $\mu\text{g/ml}$.

Mecanismo de acción:

Van den Bossche y col. (23) demostraron que tanto el ketoconazol como el miconazol impiden la incorporación del acetato en la molécula del ergosterol y favorecen la síntesis de esteroides metilados en C_{14} como el lanosterol.

El ergosterol es el principal esteroide de la membrana citoplasmática y de los organelos membranosos de los hongos, la acumulación de lanosterol en su reemplazo produce una alteración en la permeabilidad

de las membranas de la célula fúngica. Los estudios realizados con microscopía electrónica de transmisión y de barrido (19) (23) han demostrado que todos los antifúngicos imidazólicos actúan de manera semejante. En bajas concentraciones, 0,05 $\mu\text{g/ml}$, se produce el depósito anormal de elementos membranosos cerca de la pared celular. En dosis fungistáticas más elevadas hay aumento de la vacuola citoplasmática, se acumulan lípidos y aumenta el número de peroxisomas. En concentraciones fungicidas, de 5 a 50 $\mu\text{g/ml}$, se comprueba destrucción de los organelos citoplasmáticos y del núcleo.

En microscopía electrónica de barrido se observa, con dosis pequeñas, un aumento de tamaño de las células levaduríferas, disminución de la formación de brotes; con mayores concentraciones la superficie se torna irregular hasta que se hace imposible reconocer la morfología inicial de las células fúngicas.

Se supone que los compuestos imidazólicos producen un aumento de permeabilidad en las membranas celulares, luego penetran en el interior de las células donde interfieren la síntesis del A.R.N. y de las proteínas, altera el metabolismo de los lípidos y provoca la necrosis de las células fúngicas. Se han comprobado también alteraciones enzimáticas en las oxidasas y peroxidasas. En dosis fungicidas estos compuestos producen la anulación de ambas enzimas con acumulación de peróxido de hidrógeno que es tóxico para las células de los hongos.

No se ha comprobado hasta ahora la aparición de resistencia en los hongos sensibles.

La eficacia del ketoconazol "in vivo" ha sido estudiada en numerosos modelos animales de micosis experimentales, tales como candidosis diseminadas en gallináceas y cobayos, tiñas en cobayos, coccidioidomicosis, histoplasmosis, criptococcosis y blastomicosis murinas. (23)

Metabolismo y excreción:

En el hombre el ketoconazol se absorbe por vía digestiva en forma rápida. Los niveles sanguíneos máximos, del orden de los 3,1 a 6,2 $\mu\text{g/ml}$, se producen 1 ó 2 horas después de la administración de 200 mg de la droga, de preferencia junto con el desayuno. Estos niveles caen lentamente y a las 8 horas aún pueden detectarse 0,7 $\mu\text{g/ml}$ en el plasma. Las concentraciones sanguíneas de ketoconazol son más elevadas y más duraderas que las obtenidas con la aplicación intravenosa del miconazol. La actividad antifúngica del plasma no decae aún después de varios meses de tratamiento.

Aproximadamente el 99 o/o de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Se ha demostrado ketoconazol en la saliva, sebo cutáneo y cerumen. (19)

A los 4 días de administrada la droga se elimina por la orina el 13 o/o, del cual la mayor parte lo hace como metabolitos inactivos y sólo 1 o/o en forma intacta. En el mismo lapso se excreta alrededor del 62 o/o por las heces, en su mayor parte sin haber sufrido modificaciones.

Se ha comprobado que el ketoconazol se distribuye uniformemente por los diversos tejidos, atraviesa la placenta, pero su concentración en el feto es

menor que en el organismo materno; debido a su molécula relativamente grande pasa mal al plexo coroideo y su concentración en el líquido cefalorraquídeo es veinte veces inferior a la concentración plasmática. Los gastrectomizados o aquellos que toman antiácidos o cimetidina no absorben bien la droga.

Presentación y posología:

Ketoconazol en comprimidos de 200 mg (Orinfungal N.R. y Ketozol N.R.) Dosis media 3 a 5 mg/kg/día. En forma práctica 200 a 400 mg por día para el adulto.

Indicaciones:

En micosis superficiales el ketoconazol produce la curación del 90 o/o de los casos de pitiriasis versicolor, aún de formas extensas y resistentes a los tratamientos locales. En esta micosis se emplean dosis de 200 mg diarios durante 4 semanas. (19) (24)

Las dermatofitias de piel y uñas resistentes a los tratamientos locales y aún aquellas en las que ha fracasado la griseofulvina. En las onixis tricofíticas son necesarios 8 a 10 meses de tratamiento continuado a razón de 200 mg diarios, si aún así no fuese eficaz puede duplicarse la dosis. (19)

En las tiñas de cuero cabelludo la evolución es favorable en la mayor parte de los casos, pero, en especial en las producidas por *M. canis*, su acción terapéutica no es superior a la obtenida con la griseofulvina. En esta localización su administración debe extenderse por un lapso de 2 a 3 meses. El ketoconazol produce la curación clínica y micológica del 92 o/o de los casos de candidosis vaginal. El esquema terapéutico recomendado es de 400 mg por día durante 5 días.

Igualmente es eficaz en el control de las onicomicosis por *Candida* y en las candidosis mucocutáneas crónicas. En las primeras debe administrarse durante 5 a 7 meses; en tanto que en las candidosis mucocutáneas crónicas hace desaparecer los síntomas de la afección y evita el peligro de las localizaciones graves, pero, como es lógico, no corrige el defecto inmunitario básico que condujo a la aparición de la enfermedad. Por esta razón debe darse en forma muy prolongada y reimplantarse el tratamiento al aparecer cada recidiva. Se obtienen remisiones importantes en más del 85 o/o de los casos. (23)

Dentro de las micosis profundas, la paracoccidiodomicosis y la histoplasmosis son dos indicaciones precisas de este nuevo antifúngico. En paracoccidiodomicosis se han comprobado curaciones clínicas en el 95 o/o de los pacientes tratados. Las dosis variaron de 200 a 600 mg por día y el tiempo necesario para la desaparición de los síntomas osciló entre 15 días y 6 meses, de acuerdo a las localizaciones. (19) (23) (25)

La supresión del tratamiento antes de cumplir un año de aplicación continua ha generado recidivas, pero en todos los casos retratados la respuesta ha sido favorable.

El ketoconazol puede ser suspendido después de 1 año de tratamiento en aquellos pacientes que estén clínicamente curados, con pruebas serológicas

negativas o con títulos muy bajos e intradermoreacciones positivas.

En la histoplasmosis los resultados comprobados con la administración de 200 a 400 mg diarios de ketoconazol son similares a los observados con la anfotericina B y superiores a los obtenidos con las sulfamidas. (19) (23) (25)

En coccidioidomicosis los resultados terapéuticos son inferiores a los comprobados en las dos micosis anteriores. Se obtienen remisiones importantes o curaciones clínicas en más del 60 o/o de los casos, lo que pone al ketoconazol a la par, por su eficacia, con la anfotericina B. Tiene sobre esta última la ventaja de su menor toxicidad y la posibilidad de poder ser aplicado en pacientes resistentes a este antibiótico poliénico.

Otra indicación posible sería el tratamiento de las formas no meníngeas de criptococcosis, donde ha demostrado una alta eficacia.

En todas estas micosis profundas el suministro de ketoconazol debe extenderse varios meses más allá de la curación clínica y su interrupción debe estar relacionada al resultado de las pruebas inmunológicas y del estudio clínico minucioso.

Esta droga ha sido experimentada en cromoblastomicosis, micetomas, esporotricosis y blastomicosis con resultados que pueden considerarse por ahora inciertos.

El ketoconazol, ha comprobado su eficacia en el tratamiento de las condidosis sistémicas (sepsis, endocarditis y localizaciones broncopulmonares). Otra importante indicación es su empleo profiláctico en pacientes portadores de enfermedades malignas, inmunosuprimidos y con leucopenia.

No es aconsejable el uso de ketoconazol para el tratamiento de las candidosis urinarias.

Efectos colaterales:

El ketoconazol es muy bien tolerado y la mayor parte de las personas sometidas a tratamientos prolongados no experimenta síntomas subjetivos ni evidencia alteraciones en los controles de laboratorio.

Aproximadamente el 11 o/o de los enfermos tratados presentan síntomas subjetivos tales como náuseas, cefaleas, mareos, constipación, diarrea, somnolencia, nerviosismo y prurito, todos ellos, salvo los digestivos fueron de aparición muy esporádica.

Recientemente se han comprobado casos de hepatotoxicidad, en la mayor parte de ellos hay una elevación muy leve de las transaminasas y otras enzimas hepáticas, ésta alteración es asintomática y por lo habitual transitoria. Se calcula que en 1 cada 10.000 casos tratados puede haber necrosis hepática de cierta gravedad.

Los demás controles clínicos y de laboratorio no han demostrado modificaciones.

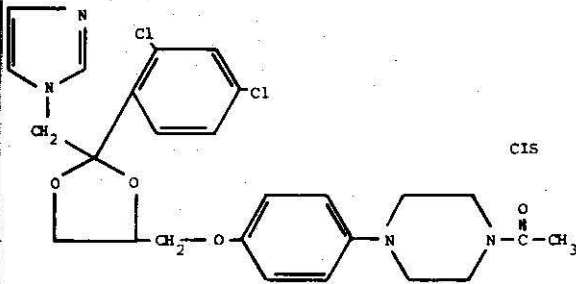
Antifúngicos de uso local con posible empleo para la acción sistémica.

Clotrimazol (Empecid N.R. En Chile Canes-

ten N.R.)

Es un derivado imidazólico con una estructura tritil. Químicamente es el bis-fenil-(2-cloro-fenil)-1-imidazolil metano.

Su fórmula estructural es:



Es soluble en propilenglicol, cloroformo, alcohol y dimetilformamida. Debe guardarse en la oscuridad y en desecador.

Espectro de acción:

Es un antifúngico de amplio espectro, prácticamente todos los hongos de interés en medicina, tanto levaduriformes como filamentosos son inhibidos con una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ de medio de cultivo. La presencia de suero en el medio eleva la dosis fungistática 3 a 4 veces, según los hongos. Es además bacteriostático sobre cocos y bacilos grampositivos.

Mecanismo de acción:

Altera los fosfolípidos de las membranas de la célula fúngica y afecta su permeabilidad. Produce además inhibición de la síntesis de proteínas, A.R.N. y A.D.N., así como de los polisacáridos de la pared celular. (26)

Los estudios de microscopía electrónica han demostrado que el clotrimazol en concentraciones fungicidas produce, en forma inmediata la formación de numerosas membranas, 1 hora después aparecen agujeros en la membrana nuclear, a las 4 horas la membrana nuclear se torna distorsionada y poco definida y las mitocondrias pierden su estructura interna.

El clotrimazol en concentraciones fungistáticas daña principalmente a las mitocondrias.

Por otra parte, estimula la mieloperoxidasa de los leucocitos.

La resistencia microbiana al clotrimazol es poco frecuente y su interacción con otras drogas antifúngicas ha sido escasamente estudiada.

Metabolismo y excreción:

Su aplicación sobre piel y mucosas, tanto sanas como escarificadas, no producen niveles sanguíneos detectables.

Administrado por vía oral, se absorbe en el

aparato digestivo. Por autografía, pudo demostrarse que en las ratas la distribución de esta droga es uniforme en todos los tejidos, con una ligera concentración mayor en hígado, tejido adiposo y piel.

En el hombre la aplicación oral produce niveles sanguíneos que comienzan a detectarse a los 20 minutos y alcanzan el máximo a las 3 horas. La administración de 1,5 g de clotrimazol permite demostrar que esta droga se elimina principalmente por las heces, donde puede alcanzar una concentración de hasta 100 $\mu\text{g/g}$, se excreta en menor proporción por el esputo y muy poco por la orina.

Cuando el tratamiento se prolonga por más de dos semanas, los niveles sanguíneos caen, posiblemente debido a la inducción de enzimas hepáticas que inactivan esta droga.

El empleo de clotrimazol en curas cutáneas oclusivas permite alcanzar una elevada concentración de droga en la piel, pero los niveles son muy bajos en celular subcutáneo y nulos en la sangre.

Indicaciones:

Su empleo local en forma de crema, solución, aerosol o tabletas vaginales está indicada en todas las formas de candidosis cutánea y vaginal, en las dermatofitias de la piel lampiña y en la pitiriasis versicolor. El grado de efectividad oscila en el 80 o/o y es semejante al de los restantes compuestos imidazólicos.

Ha sido empleado también en forma de colirio, en solvente lipídico, para el tratamiento de queratomycosis.

En Inglaterra se efectuaron estudios sobre la eficacia de su empleo por vía oral, en dosis de 50 a 100 mg/kg/día, durante 1 mes, en el tratamiento de candidosis mucocutáneas crónicas y formas sistémicas. Los resultados han sido buenos, pese a la inducción de enzimas hepáticas y caída de los niveles sanguíneos de la droga.

Las tricomoniasis vaginales responden relativamente bien a esta droga.

Formas farmacéuticas y posología:

Crema al 1 o/o y aerosol al 1 o/o, aplicar 2 a 3 veces por día durante 3 a 4 semanas.

Ovulos de 100 mg por urinidad, colocar 1 vez a la noche durante 15 días.

Comprimidos de 500 mg, (no existen en la Argentina), dosis 50 mg/kg/día, fraccionada cada 6 horas a 8 horas, se aumenta semanalmente la dosis diaria a 80 y luego a 100 mg/kg. Deben controlarse periódicamente las enzimas hepáticas.

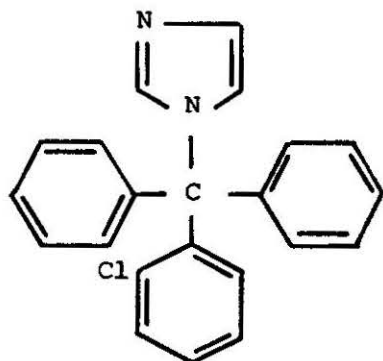
Tolerancia:

Su aplicación local es muy bien tolerada, sólo raras veces produce irritación, en particular en los casos de candidosis. Su administración por vía oral puede producir trastornos digestivos, alucinaciones transitorias y elevación de las enzimas hepáticas. En general la aparición de efectos colaterales es poco común.

Miconazol (Daktarin N.R., Deralbine N.R., Aflorix N.R. En Chile Daktarin N.R. Monistat N.R., Diamifan N.R.)

Es un polvo blanquecino, soluble en dimetilformamida, cremafor, polietilenglicol y sólo muy escasamente en agua (0,03 o/o).

Químicamente es el (1-2-4 diclorofenil) 2- (2,4-diclorofenil metoxi-etil) - 1H- imidazol) nitrato. Su fórmula estructural es:



Espectro de acción:

Como el clotrimazol es un antifúngico de amplio espectro. En concentraciones de 2 ug/ml es fungistático y a la de 10 ug/ml es fungicida. El agregado de suero al 10 o/o al medio de cultivo eleva los niveles inhibitorios 4 veces. La sensibilidad de los diferentes hongos productores de micosis es muy semejante a la del ketoconazol. (27) Los cocos grampositivos son sensibles al miconazol, en tanto que los bacilos gram negativos son resistentes.

Mecanismo de acción:

Es semejante al del ketoconazol, determina inhibición de la síntesis del ergosterol y depósito de esteroides con grupos metilo en C₁₄. La muerte de la célula fúngica se produce por acumulación de peróxido de hidrógeno, debido a la inactivación de las oxidasa y peroxidasa.

La microscopía electrónica ha demostrado, en dosis fungistáticas, la proliferación de los peroxisomas y de los organelos membranosos así como acumulación de lípidos. En dosis fungidas hay una necrosis celular total. El microscopio electrónico de barrido demuestra alteraciones de la superficie de la célula fúngica proporcionales, a la dosis utilizada, pero cuando se llega a concentraciones fungicidas la célula muere sin alteraciones de su superficie.

La aparición de resistencia microbiana es extremadamente rara y sólo puede producirse artificialmente mediante el pasaje en medios de cultivo con dosis crecientes de miconazol.

Metabolismo y excreción:

Cuando se administra el miconazol por vía oral, en dosis de 0,5 a 1 g, se produce el nivel sanguíneo máximo a las 4 horas y éste oscila entre 0,37 y 1,16 ug/ml, estos descienden rápidamente ya que la vida media de esta droga es de aproximadamente 6 horas. La mayor parte del miconazol se excreta por las heces en forma intacta y sólo 10 o/o se elimina por la orina, pero solamente 1 o/o como droga activa. (28)

La aplicación intravenosa de 200 a 400 mg de miconazol va seguida de un peak plasmático inicial a los pocos minutos que alcanza los 12 ug/ml, desciende luego rápidamente y a las 12 horas no puede detectarse esta droga en el plasma. (28)

Los niveles sanguíneos no son modificados por la insuficiencia renal ni por la diálisis. (27)

El miconazol difunde bien a todos los tejidos, pero su concentración en el líquido cefalorraquídeo es 20 veces inferior a la plasmática.

La aplicación local de esta droga no produce niveles plasmáticos detectables o estos son muy bajos.

Indicaciones:

Su empleo está indicado en todas las formas de candidosis cutáneas e infecciones producidas por dermatofitos, en las cuales puede aplicarse la pomada o la solución al 2 o/o. En estos casos la duración del tratamiento debe ser de por lo menos 4 semanas con dos aplicaciones diarias.

Su eficacia es también muy elevada en la candidosis vaginal donde deben aplicarse diariamente 5 g de crema al 2 o/o durante 21 días. Se producen alrededor de 90 o/o de curas clínicas y micológicas aún en mujeres diabéticas o que ingerían anticonceptivos orales.

Es altamente eficaz en la pitiriasis versicolor donde debe emplearse 2 veces por día durante 1 mes.

Para las oculomycosis puede emplearse el colirio en aceite de arachis.

Su administración por vía oral a razón de 75 mg/kg/día, alrededor de 3 a 6 g por día para un adulto, es muy eficaz en el control de las candidosis digestivas, tanto esofágicas como gastrointestinales. (27)

Puede emplearse igualmente, con criterio profiláctico en enfermos inmunosuprimidos o con alto riesgo de infecciones por *Candida*. (27)

Es también eficaz en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis, aunque en esta indicación se ha visto desplazado por el ketoconazol. Se han obtenido algunos resultados favorables en histoplasmosis y blastomicosis, pero el porcentaje de curaciones clínicas obtenidas en estas afecciones es inferior al que se consiguen con la anfotericina B o el ketoconazol.

La aplicación de miconazol por vía intravenosa a razón de 10 a 20 mg/kg/día, aproximadamente 600 mg diarios para un adulto, está indicada en el tratamiento de formas graves de candidosis sistémicas, paracoccidiodomicosis, criptococcosis, histoplas-

mosis y coccidioidomicosis. Por esta vía es muy eficaz y puede ser útil en casos que no responden a la anfotericina B. (27) (29)

Estudios recientes demostraron la curación clínica de 17/19 casos de candidosis sistémicas que recibieron 600 mg diarios de miconazol por vía intravenosa y 50 mg/kg/día de 5-fluorocitosina por vía oral.

Las ampollas de miconazol pueden ser utilizadas para su aplicación intra-raquídea, en dosis de 1 a 20 mg, en las meningitis por *Cryptococcus neoformans* o *Coccidioides immitis*. También pueden emplearse para su instilación intrabronquial, incavitaria o intrapleural en las aspergilosis o candidosis respiratorias o en aplicaciones intravesicales en las micosis del tracto urinario bajo.

Presentación y posología:

Uso local en forma de polvo, solución, aerosol, pomada y pomada vaginal, todos al 2 o/o. (Daktarin, Deralbine y Aflorix N.R.). Aplicar 2 veces por día,

excepto en las vaginitis en las que se aplicarán 5 g. de pomada vaginal sólo por las noches. Comprímodos de 250 mg cada uno (Aflorix N.R.), dosis media 3 a 6 g por día (50 a 75 mg/kg/día), repartida cada 6 a 8 horas. Ampollas de 200 mg (Monistat N.R.), no existe comercialmente en la Argentina. Dosis media 600 a 1.200 mg por día (10 a 20 mg/kg/día).

Efectos colaterales:

Su aplicación local, inclusive la intratecal, es muy bien tolerada. La administración oral puede producir náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, prurito o erupciones cutáneas y las perfusiones venosas ocasionan trombosis venosa, hiponatremia e hiperlipemia transitoria asociada al empleo de cremafor como solvente.

En perros el empleo de dosis elevadas de miconazol provoca hepatomegalia y elevación de las transaminasas.

No se ha comprobado que esta droga sea teratogénica.

BIBLIOGRAFIA

- Shadomy, S., Kirchoff, C.B., Ingroff, A.E. (1973) "In vitro" activity of 5-fluorocytosine against *Candida* and *Torulopsis* species. Antimicrob. agents chemoth. 3: 9-14.
- Negróni, R.: (1978) Tratamiento de las micosis oportunistas. Rev. Arg. de Micología. 1 (3): 22-26.
- Geige, R., Weil, J.H.: (1970) Etude de R.N.A. de levure agant incorporé du 5-fluorocytocile provenant de la desamination "in vivo" de la 5-fluorocytosine. Bull. Soc. Chim. Biol. 52: 135-144.
- Schonebeck, J., Anselm, S.: ((1973) 5-fluorocytosine resistance in *Candida* sp. and *Torulopsis glabrata*. Sabouraudia 11: 10-20.
- Speller, D.C.E.: (1980) Antifungal chemotherapy. John Wiley & Sons Ltd. Chichester, New York, Brisbane, Toronto.
- Atkinson, G.W., Israel, H.L.: (1973) 5-fluorocytosine treatment of meningeal and pulmonary aspergilosis. Amer. J. Med. 55: 496-504.
- Bennett, J.: (1974) Chemotherapy of systemic mycoses. New England. J. Med. 290: 320-323.
- Bennett, J.: (1977) Flucytosine. Ann. Intern. Med. 86: 319-322.
- Dugresne, J.J.: (1962) Le traitement de la méningo-encephalite cryptococcique. Intéret de la 5-fluorocytosine. Revue Med. Suisse romande 92: 408-414.
- Grumberg, E.: (1974) World experience with fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. Third International Conference on the Mycoses. Pan Amer. Health Org. pp. 247-255, Sao Paulo, Brasil.
- Tassel, D., Medoff, M.A.: (1968) Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus* meningitis with 5-fluorocytosine. J. Am. Med. Assoc. 206: 830-832.
- Utz, J.P.: (1972) Flucytosine. New Engl. J. Med. 268: 777-778.
- Vandervelde, A.G., Maceri, A.A., Johnson, J.E.: (1972) 5-fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. Ann. Intern. Med. 77: 43-51.
- Bopp, C.: (1976) Cura de cromoblastomicoses por novo método de tratamento. Med. Cut. I.L.A. 4: 285-290.
- Drouhet, E., Babinet, P., Chapusot, J.P., Kleinknecht, D.: (1973) 5-fluorocytosine in the treatment of candidosis with acute renal insufficiency. Its kinetics during haemodialysis and peritoneal dialysis. Biomedicine 19: 408-414.
- Hildick-Smith, G., Blank, H., Sarkany, I.: (1964) Fungus Diseases and their treatment. Little, Brown Company. Boston.

17. Zaias, N.: (1970) The treatment of superficial mycosis. In: Proceedings International Symposium on Mycoses. Pan Amer. Health Org. pp. 119-122. Washington.
18. Negroni, R.: (1977) Acción antifúngica de nuevos compuestos imidazólicos. Actas de VIII Jornadas y 1º Congreso Argentino de Micología. pp. 166-1974, Córdoba.
19. Levine, H.B.: (1980) Ketoconazole in the management of fungal diseases. Adis. Press. Balgowlah, Australia.
20. De Brabander, M., Aerts, F., Van Cutsem, J., Van den Bossche, H., Borgers, M.: (1980) The activity of ketoconazole in mixed cultures of leukocytes and *Candida albicans*. Sabouraudia 18: 197-210.
21. Berman, J.D.: (1981) Activity of imidazoles against *Leishmania trópica* in human macrophages cultures. National Institut Health. Bethesda. Servicio bibliográfico Johnson & Johnson.
22. Phaller, M.A., Krogstad, D.J.: (1980) Activity of ketoconazole against chloroquine-resistant. *Plasmodium falciparum*. Abstrat reproduction Amer. Soc. Clin. Invest.
23. First International Symposium on ketoconazole. Review of Infectious Diseases 2 (4): 520-699, 1980.
24. Borelli, D., Fuentes, J., Leiderman, E., Restrepo, M.A., Bran, J.L., Legendre, R., Levine, H.B., Stevens, D.A.: (1979) Ketoconazole, and antifungal: laboratory and clinical assesment of imidazole drugs. Post-graduate Med. Journal 55: 657-661.
25. Negroni, R. González Montaner, L.J., Palma Beltrán, O., Rey, D.: (1979) Resultados del ketoconazol (R 41.400) en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis y la histoplasmosis. Rev. Arg. Micología 2 (1): 12-19.
26. Raak, W.P.E.: (1980) The tratment of mycosis with imidazole derivatives. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.
27. New Possibilities in the Treatment of Systemic Mycosis. Reports on the experimental and clinical evaluation of Miconazole. Proceedings Royal Society of Medicine. 70 (suppl. N° 1): 1-56.
28. Stevens, D.A., Levine, H.B., Dresinsky, S.C.: (1976) Miconazole in coccidioidomycosis. II therapeutic and pharmacology studies in man. Amer J. Med. 60: 191-202.
29. Negroni, R., Tuculet, M.A.: (1979) Action of miconazole in histoplasmosis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 21 (5): 260-265.