FARMACOS ANTIFÚNGICOS

4º año Medicina

Martes 18 de Mayo de 2010

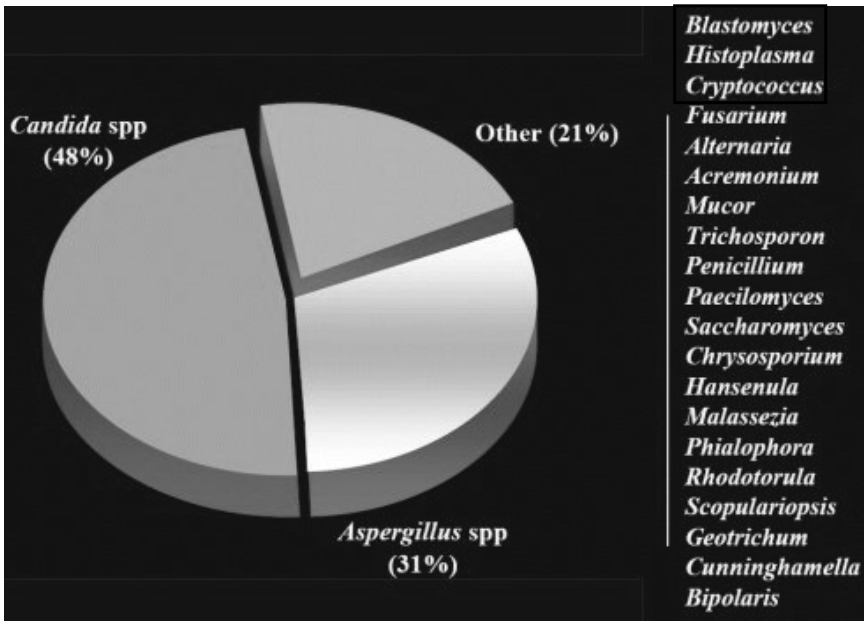
Prof. Gabriela Díaz Véliz, *M.Sci.*
Programa Farmacología Molecular y Clínica
ICBM - Facultad de Medicina

CONSIDERACIONES GENERALES

Se han descrito aprox. 100.000 especies de hongos

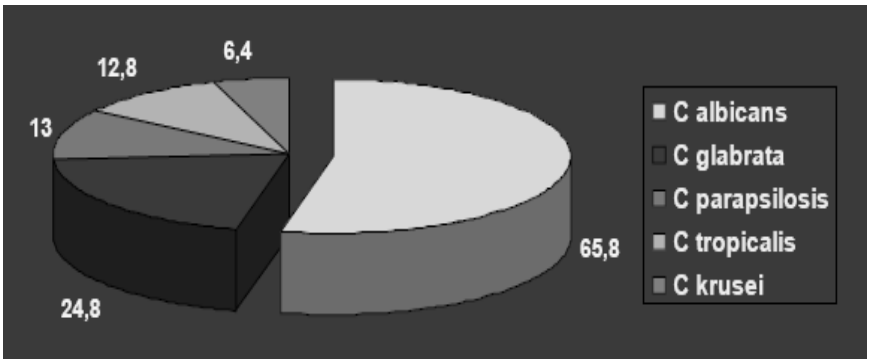
Este número representa sólo un 5-6 % de los hongos existentes

Sólo alrededor de 300 especies, están involucradas regularmente en micosis que afectan a animales y al hombre



Patógenos fúngicos que determinan la mayor incidencia de micosis en pacientes de riesgo.

Especies de *Candidas* frecuentemente aisladas



- **Incremento global de infecciones producidas por *Candida* spp.**
- ***Candida albicans* continua siendo la especie más frecuentemente aislada**
- ***C.parapsilosis* y *C.tropicalis* aumentan su incidencia en Europa y Sudamérica y *C.glabrata* en USA**

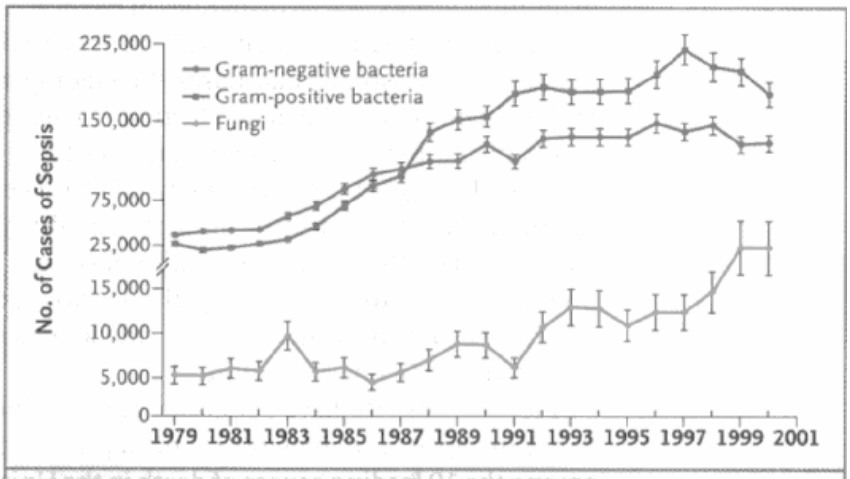


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

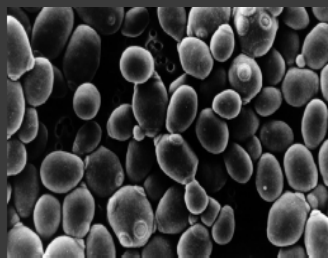
Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES FÚNGICAS GRAVES

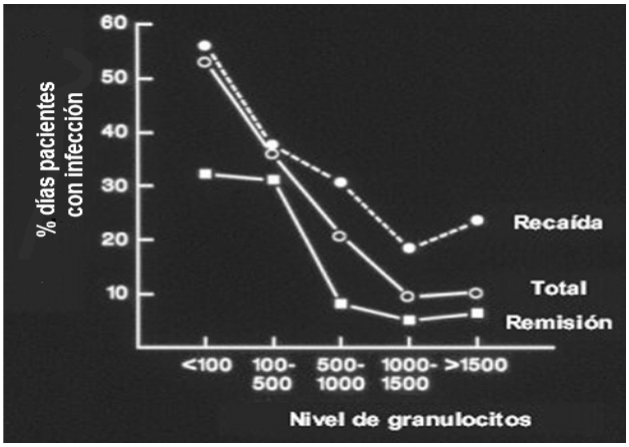
- Uso prolongado de ATB
- Colonización múltiple por cándida
- Cirugías, especialmente gastrointestinales
- Estancia prolongada en unidades de críticos
- Esteroides y otros inmunodepresores
- Presencia de catéteres centrales, catéteres de arteria
- Drenajes, SNG, sondas urinarias

COMORBILIDAD ASOCIADA

- VIH
- Trasplantes
- Cancer
- DM, EPOC, HTA
- Pancreatitis aguda grave



NUMERO DE GRANULOCITOS COMO FACTOR DE RIESGO



Bodey et al. demostraron por primera vez que el nivel de granulocitos es un importante determinante de riesgo de infección fúngica.
En proporción inversa: pacientes con más de 1.000 ó 1.500 granulocitos tienen poco riesgo; con recuentos bajo 1.000, el riesgo comienza a aumentar; y bajo 500, el aumento es notable

MICOSIS MÁS FRECUENTES EN EL HOMBRE

Superficiales:

1. **Dermatofitosis:**
   - **de piel** *(Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton)*
   - **de cuero cabelludo (***Microsporum, Trichophyton)*
   - **de uñas** *(Trichophyton, Epidermmophyton)*
2. **Candidiasis***(Candida albicans)***: Algorra, Intértrigo, Candidiasis del pañal, Vulvovaginitis, Oro-faríngea.**

MICOSIS MÁS FRECUENTES EN EL HOMBRE

Profundas (sistémicas):

1. **Candidiasis** *(Candida albicans y otras especies de candida)*
2. **Aspergilosis** *(Aspergillus fumigatus)*
3. **Histoplasmosis** *(Histoplasma capsulatum)*
4. **Blastomicosis** *(Blastomyces dermatitidis)*
5. **Criptococosis** *(Cryptococcus neoformans)*

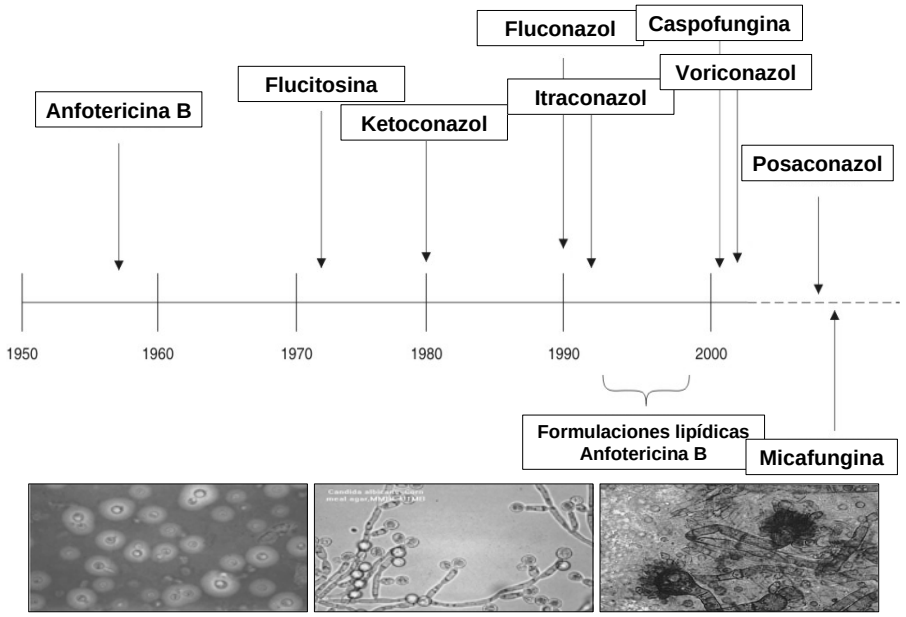
TRATAMIENTO "IDEAL"

PROFILAXIS ANTIFÚNGICA ATODOS LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO

PROBLEMAS

- **Aumentan cepas resistentes**
- **Aumentan cepas no *albicans***
- **Costo/Beneficio**
- **Riesgo/Beneficio**
- **Toxicidad/Interacción**

FARMACOS ANTIFUNGICOS

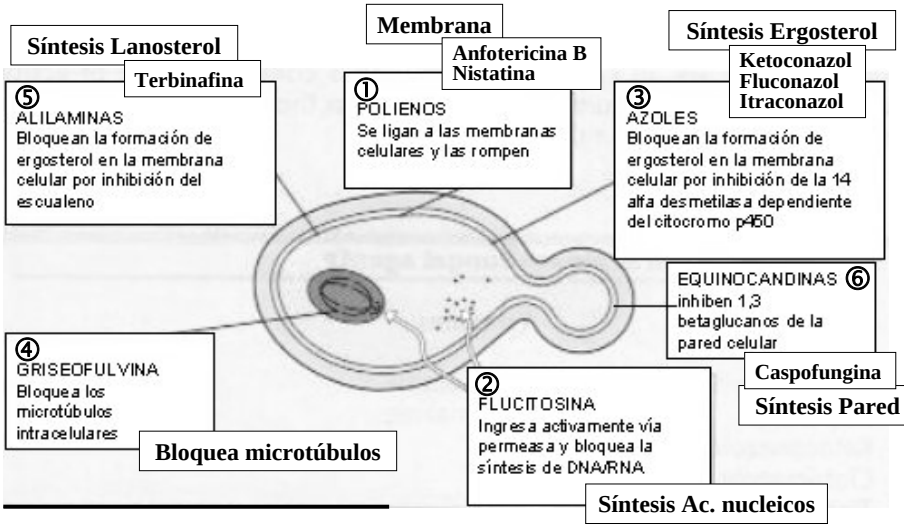


CRIPTOCOCO CANDIDA ASPERGILLUS

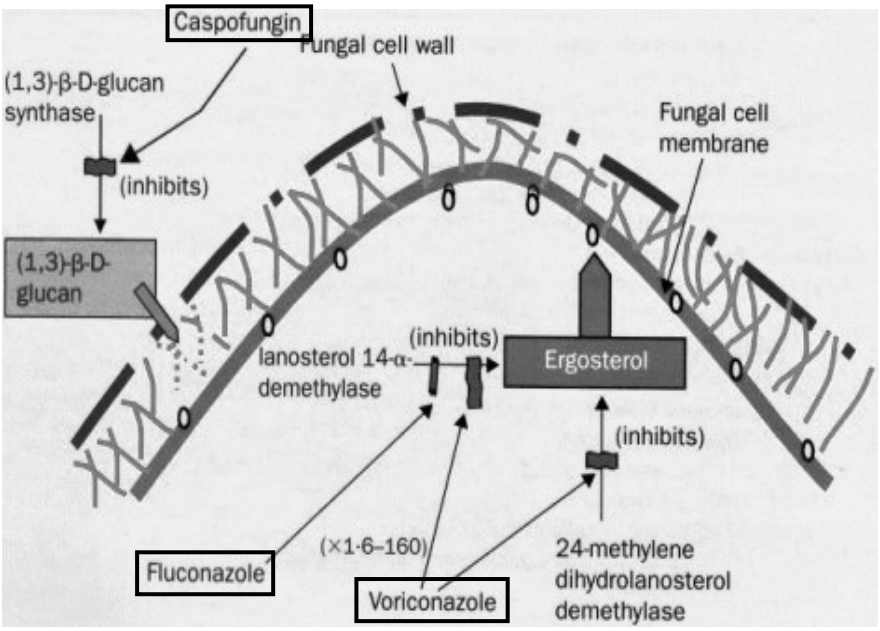
Clasificación de los antifungicos según el tipo de micosis

- ANTIFÚNGICOS PARA INFECCIONES SISTÉMICAS
- Anfotericina B
- Azoles: ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.
- Flucitosina
- Caspofungina
- ANTIFUNGICOS PARA INFECCIONES SUPERFICIALES
- Terbinafina
- Nistatina
- Griseofulvina
- Azoles: clotrimazol, miconazol, tioconazol

MECANISMO DE ACCION DE ANTIFUNGICOS

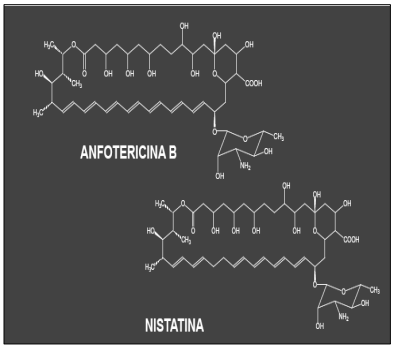


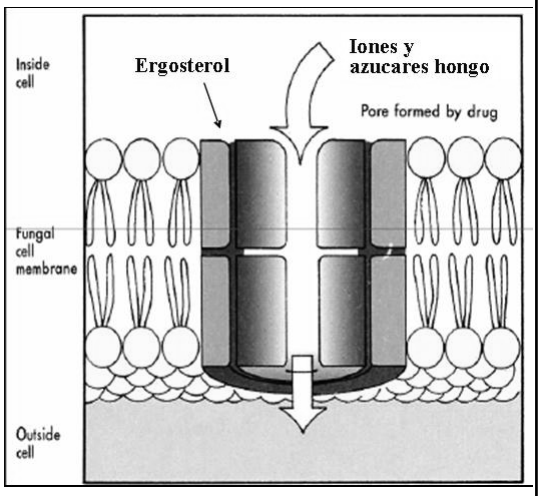
Escualeno – Lanosterol precursores del Ergosterol de la mb. celular del hongo



① POLIENOS

- **Nistatina: tópico**
- **Anfotericina B: IV**





Se unen al ergosterol de la membrana celular de hongos sensibles.
Se forma un canal transmembrana, aumenta la permeabilidad y salen diversas moléculas pequeñas: iones y azúcares, produciendose la muerte del hongo.

ANFOTERICINA B

Espectro: Amplio sobre hongos que producen infecciones sistémicas profundas. Mayor afinidad por esteroles que por colesterol.

Farmacocinética:

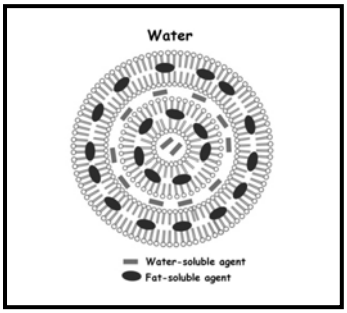
- No se absorbe por vía oral. Adm. endovenosa lenta (2-4 horas).
- La terapia se inicia con la infusión lenta de dosis bajas, controlando temperatura, pulso, presión arterial y respiración del paciente. Se continúa aumentando la dosis en forma gradual día a día.
- t½ = 24-48 hr al inicio y hasta 15 días por redistribución.
- Penetra poco las meninges y el humor vítreo.
- Buena concentración pleural, peritoneal y articular.

ANFOTERICINA B

- RAM pueden constituir la limitante a su uso.
- Reacciones adversas agudas (30-45 min tras infusión)
  - Escalofríos, fiebre y temblor. Cefalea y vómitos.
  - (¿Premedicación?: antitérmicos, antihistaminicos y/o antieméticos).
- Anemia, trombocitopenia, reacción anafiláctica.
- RAM más importante: Nefrotoxicidad: >80% de los pacientes.
  - Disminución dosis-dependiente de la filtración glomerular
  - Disminución del flujo sanguíneo renal.
  - Hipokalemia 25% de los pacientes (perdida renal de K+)
  - Efecto sobre la permeabilidad de la memebrana: Destrucción de las células tubulares renales.
  - En lo posible prehidratar al paciente.
  - Lesión renal reversible al suspender el tratamiento.

Para disminuir los efectos adversos renales se han creado formulaciones liposomales o emulsiones lipídicas en las cuales la anfotericina, va dentro de la emulsión.
Estos productos solamente mejoran la tolerancia, porque la eficacia es muy similar a la de Anfotericina B deoxicolato.

- Anfotericina B complejo lipídico.
- Anfotericina B liposómica. →
- Anfotericina B dispersión coloidal.



- Todas causan menos nefrotoxicidad.
- Menos reacciones febriles.

NISTATINA

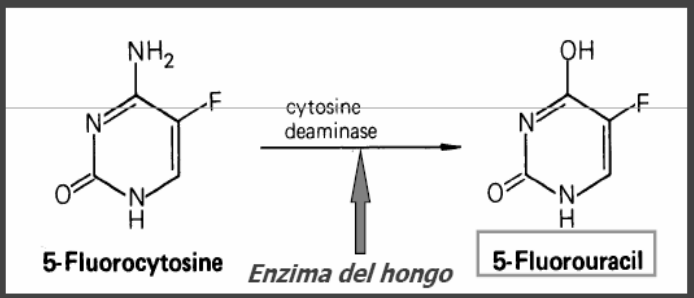
- **Mecanismo de acción:** Semejante a la Anfotericina B, pero al ser más nefrotóxica no se le utiliza por vía sistémica.
- **Farmacocinética:** No se absorbe a través de piel, mucosas, ni en el tracto GI. Se excreta casi totalmente en las deposiciones.
- **Uso clínico:**

  Por vía tópica para tratar las candidiasis mucocutánea y vulvovaginal.

  Por vía oral para tratar la candidiasis orofaríngea.
- **Presentación:** Suspensión oral, comprimidos, ungüentos y óvulos vaginales.
- **RAM:** Los efectos adversos son infrecuentes, salvo su sabor amargo y algunos problemas ocasionales como náuseas.

② Flucitosina

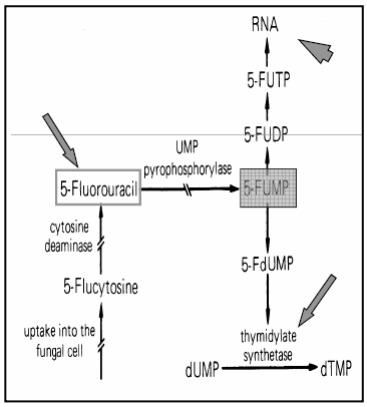
•**Es un agente sintético de administración oral, con actividad frente a las levaduras, candida y criptococos.**



Se asocia con Anfotericina B. Excreción renal = 60-80%

FLUCITOSINA

- **Especificidad:** Se activa en la célula fúngica gracias a la enzima citosina deaminasa, que no está presente en la célula de mamíferos.
- **Resistencia:** Rápida, mutando la enzima citosina deaminasa.



Mecanismo de acción:
Pirimidina cuya molécula tiene un átomo de flúor que actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN en la célula fúngica.

RAM: poco frecuentes GI. Leucopenia y trombocitopenia dosis dependiente, reversible.

③ Azoles

Agentes sintéticos caracterizados por la presencia en su estructura de un anillo azólico de 5 atómos, unido a otros anillos aromáticos por enlaces carbono-nitrógeno.

- **Imidazoles (2 N):**
  - Miconazol
  - Ketoconazol
- **Triazoles (3 N):**
  - Fluconazol
  - Itraconazol
  - Voriconazol
  - Posaconazol

Estos fármacos constituyeron un importante avance en tratamiento de micosis sistémicas oportunistas

La aparición del ketoconazol, después de la anfotericina, permitió disminuir la toxicidad de los tratamientos antimicóticos.

Los imidazoles son bastante tóxicos, pero los triazoles son utiles para tratar algunas micosis sistémicas que antes no tenían tratamiento, con muy buena tolerancia por parte de los pacientes.

Azoles. Mecanismo de acción

- Los azoles se unen a la enzima C14-alfa-demetilasa, e inhiben la transformación de lanosterol en ergosterol.
- La inhibición altera la fluidez de la membrana, aumentado la permeabilidad y produciendo una inhibición del crecimiento celular y de la replicación.
- La enzima C14-alfa-demetilasa, esta acoplada al citocromo P-450. La afinidad por el P-450 de los mamíferos es menor en el caso de los Triazoles.
- Esta inhibición del citocromo P-450 es responsable de los efectos adversos que los imidazoles pueden causar en humanos.

  Inhiben CYP3A4 y CYP2C9: Interacción con otros fármacos.

KETOCONAZOL (Imidazol)

- Fue el primer azol que se pudo administrar por vía oral para tratar infecciones sistémicas.
- **Espectro:** Amplio sobre hongos que producen infecciones profundas, candidiasis y hongos de la tiña (dermatofitos).
- **Farmacocinética:**
  - Se absorbe con facilidad por vía oral (ambiente ácido).
  - Puede administrarse con alimentos para disminuir las náuseas y vómitos.
  - Se metaboliza en el hígado (CYP-450) y se elimina principalmente por vía biliar.
  - También se excreta en la leche materna.
  - No alcanza al LCR.

KETOCONAZOL

- **Administración:** Comprimidos (oral), cremas, champús (tópico).
- **Usos clínicos:** Tiñas, candidiasis mucocutáneas crónica (vulvovaginitis, boca, esófago), micosis profundas.
- **RAM:** Alteraciones GI: náuseas, vómitos, diarreas, mareos, somnolencia. Inhibe esteroidogénesis (síntesis de testosterona).
- Hepatotoxicidad idiosincrática: aparición de orina oscura, heces pálidas, cansancio o debilidad no habituales o ictericia. Generalmente es reversible al suspender el tratamiento, aunque puede llegar a ser letal.
- Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio, analizando su beneficio potencial versus el riesgo de dañar el hígado.

FLUCONAZOL (Triazol)

- **Farmacocinética:**
  - Posee mejor solubilidad que ketoconazol.
  - Buena absorción por vía oral, F>90% (puede administrarse con alimentos para evitar problemas estomacales).
  - Permite su administración endovenosa.
  - $t_{½} \approx 30$ horas
  - Un 80% de la dosis se excreta inalterada por el riñon, por lo que puede requerir ajuste de dosis de acuerdo al clearance de creatinina.
  - Se distribuye con facilidad por todo el organismo.
  - Alcanza concentraciones elevadas en el LCR: puede utilizarse en el tratamiento de la mayor parte de las meningitis fúngicas.

FLUCONAZOL (Triazol)

- **USOS:** Antimicótico de amplio espectro.
  - Candidiasis de mucosas superficiales (orofaríngeas, esofágicas o vaginales). Infecciones urinarias por candidas. Candidiasis sistémicas.
  - Dermatomicosis.
  - Meningitis criptocócica.
  - Prevención de infecciones micóticas (ej. Histoplasmosis y Blastomicocis) en pacientes con cáncer que reciben tratamiento de quimioterapia o radioterapia y en pacientes inmunodeprimidos (pacientes VIH +).
- **RAM**: Náuseas, cefaleas, dolores abdominales.
- **Precaución:** Síntomas de desarrollo de enfermedad hepática, aumento de transaminasas (1,5%), suspender tratamiento..

VORICONAZOL (Triazol)

- **Voriconazol:** Antifúngico triazólico de amplio espectro.
- **Vía de administración** oral (F = 95%) y IV
- **USOS:** Principal indicación en el tratamiento de *Aspergilosis* invasiva, en pacientes en los que no puede utilizarse Anfotericina B.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por Candidas resistentes a Fluconazol.
- **Precaución:** Voriconazol se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones fúngicas progresivas y con posible amenaza para la vida.

RAM VORICONAZOL

- **Alteraciones visuales:** percepción alterada, visión borrosa.
- Fiebre, vómitos, náuseas, exantema cutáneo.
- **Nefrotoxicidad:** Insuficiencia renal
- **Alteraciones hematológicas:** Anemia, trombocitopenia, lecocitopenia.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con una edad inferior a 2 años.
- **Alteraciones hepáticas**: Ictericia y hepatitis, incluso fallo hepático fulminante. Deben vigilarse transaminasas y fosfatasa alcalina y bilirrubina durante todo el tratamiento.

ESPECTRO DE ACCION DE TRIAZOLES

	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
C. albicans	+++	++	+++	+++
C. glabrata	+	+	++	++
C. krusei	–	+	+++	++
C. tropicalis	+++	++	+++	+++
C. parapsilosis	+++	++	+++	+++
C. lusitanae	++	++	+++	+++
Aspergillus	–	++	+++	+++
Cryptococcus	+++	+++	+++	+++
Coccidioides	+++	+++	+++	+++
Blastomyces	++	+++	++	+++
Histoplasma	+	+++	++	+++
Fusarium	–	–	++	++
Scedosporium	–	+/-	+	+/-
Zygomycetes	-	-	-	++

CLOTRIMAZOL (Imidazol tópico)

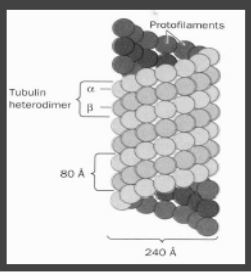
- **Espectro:** *Candidas y Dermatofitos*
- **Mecanismo de acción:** El de los azoles. Fungistático.
- **Farmacocinética:** Absorción oral casi nula. Se utiliza únicamente para aplicación local.
- **Usos clínicos:** Candidiasis cutánea, vulvovaginal, bucofaríngea. Dermatofitosis.
- **Presentación:** crema, solución, polvo, óvulos vaginales, crema vaginal, tabletas vaginales.
- **RAM:** Ardor leve, eritema, prurito, urticaria.
- **Alternativas:** Econazol,Tioconazol.

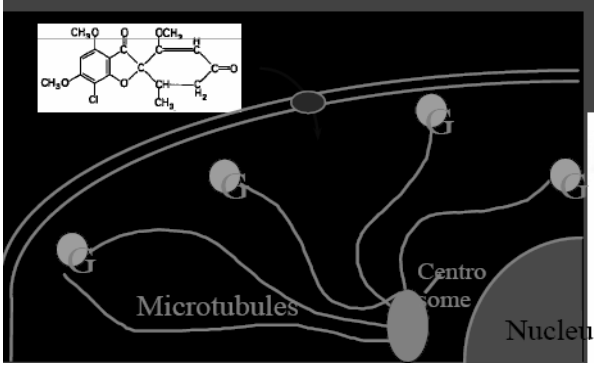
④

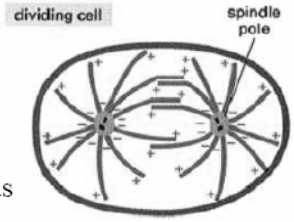
Griseofulvina: Mecanismo de acción

Griseofulvina paraliza la metafase de los hongos alterando la estabilidad de los microtubulos al unirse a la tubulina y así inhibir la formación del huso mitótico.

Podría inhibir la síntesis de Ac. nucléicos







GRISEOFULVINA

- **Espectro:** Limitado a infecciones por *Dermatofitos.*
- **Farmacocinética:** Absorción oral variable (aumenta en presencia de grasas). Se deposita en células precursoras de queratina (uñas, piel y pelo). Alta excreción renal.
- **Usos clínicos:** Dermatomicosis de piel (1 mes), cabello y uñas (4-6 meses), cuando han fracasado tratamientos tópicos con antimicóticos.
- **Presentación:** Cristales micronizados y ultramicronizados para mejorar la absorción..
- **RAM:** Bien tolerado.
- **Interacciones:** Induce las enzimas microsomales hepáticas que metabolizan los ACO por lo que disminuye su eficacia.

⑤ Terbinafina: Mecanismo de acción.

- **Interfiere con las primeras etapas de la síntesis del ergosterol, concretamente inhibiendo la enzima escualeno epoxidasa que realiza la epoxidación del escualeno.**
- **Tiene escasa afinidad por P-450.**
- **Amplio espectro. En la práctica es muy activo frente candida y epidermophytum**

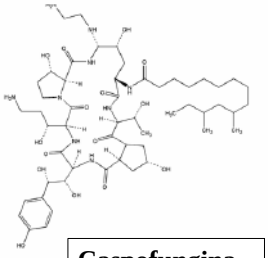
- **Farmacocinética**
  - Se puede administrar por vía oral o tópica. Buena absorción.
  - Muy lipofílica. Se distribuye muy bien.
  - Se metaboliza en hígado, y los metabolitos inactivos se eliminan por riñón.
- **Efectos secundarios e interacciones:**
  - Escasa toxicidad. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo digestivo.
  - Interacciones con 2D6 (Codeína, metoprolol, antidepresivos).
- **Usos clínicos:**
  - Es uno de los mayores avances en el tratamiento de las infecciones por dermatofitos (tiñas, principalmente la ungueal, pero también la corporal, pies)

Equinocandinas ⑥

Mecanismo de acción

Inhibe irreversiblemente la sintasa B-1,3 –D glucano, el complejo enzimático que forma los polímeros de glucano en la pared del hongo.

Los polímeros de glucano proporcionan la rigidez a la pared y su rotura reduce la integridad de la pared, la rotura y muerte celular.



Caspofungina

- ✓ 1ª Equinocandina introducida en el mercado.
- ✓ Se emplea por via iv
- ✓ Actividad fungicida de amplio espectro: Cándida spp y Aspergillus spp
- ✓ Se administra previamente una dosis de carga para obtener niveles en las 1as 24h
- ✓ Amplia distribución a tejidos, alcanza elevadas concentraciones
- ✓ Se elimina por vía renal sin metabolizarse

Espectro antifúngico

Hongo	Anfotericina B	Itraconazol	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina
Candida	+++	+++	+++	+++	+++
Candida glabrata	+++	+	0	++	+++
Candida krusei	+++	+	0	++	+++
Aspergillus	+++	+++	0	+++	+++
Mucor	+++	0	0	0	0
Criptococcus	+++	++	+++	+++	0
Hongos filamentosos emergentes	+/++	0/+	0	++	0

Hongos emergentes: hongos filamentosos distintos de *Aspergillus* (*Fusarium, Scedosporium, Penicillium*, etc.).
0: sin actividad; +: actividad frente a algunas cepas, ++: actividad frente a gran parte de las cepas; +++: actividad frente a todas las cepas.

Resistencia : un problema multifactorial

Huésped: son importantes la inmunidad; el sitio de la infección (una micosis restringida a la piel es distinta a una micosis pulmonar o del SNC); la gravedad de la infección; la presencia de cuerpos extraños (catéteres, válvulas cardíacas, prótesis); y la adhesión del paciente al tratamiento.
Hongo: la concentración inhibitoria mínima (CIM) inicial; el tipo celular (algunos tipos de levadura son más sensibles); la estabilidad genómica (la resistencia de un hongo puede ir cambiando con la exposición a distintos antifúngicos).
Fármaco: si es fungistático o fungicida; la dosis administrada; la farmacocinética; y la interacción con otros fármacos.

Factores que inciden en el éxito de la terapia antifúngica

Diagnóstico precoz
Inmunidad del huésped
Fármacos antifúngicos eficaces
Drenar focos de infección
Retirar cuerpos extraños

En la medida que existan fármacos más potentes, el resultado de una terapia antifúngica va a depender principalmente del fármaco; sin embargo, los fármacos antifúngicos disponibles en este momento no son tan eficaces ni tan seguros como los antibióticos contra las bacterias.