

Tratamiento de las micosis sistémicas

Alejandro Haag Lederer¹

Resumen

En el presente artículo se revisan los medicamentos disponibles actualmente en Colombia para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas.

La Anfotericina B continua siendo el antimicótico prototipo, más eficiente en la actualidad, gracias a su amplio espectro y eficacia en el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Sin embargo, su mayor desventaja es la toxicidad, particularmente sobre la función renal. Utilizando apropiadamente este medicamento, puede reducirse de manera considerable esta posibilidad.

Los derivados azólicos constituyen hoy una excelente opción en la terapéutica antimicótica. Sus pocos efectos colaterales, así como la posibilidad de ser suministrados por vía oral, han reducido notoriamente los costos de estos tratamientos.

La búsqueda del "antimicótico ideal" y su pronta disponibilidad en nuestro medio es un sueño que muy probablemente será realidad en la próxima década.

Abstract

This article reviews the antifungal agents currently available in Colombia for the treatment of systemic fungal infections. Amphotericin B continues to be the "prototype" of all antifungal agents currently available, due to its efficacy and spectrum profile for the treatment of systemic fungal infections. Its major negative aspect is the associated renal toxicity that develops during its current use. Properly used, this important collateral effect can be reduced to its minimum.

The azolic compounds are one of the most important alternatives currently available for the treatment of fungal infections. Its low toxicity and the possibility to administer them orally, importantly reduce the cost of this type of treatments. The search for the "ideal antifungal agent" is still on its way, and might be real in the next decade.

Palabras claves: Micosis sistémica-tratamiento, Anfotericina B, antibióticos.

Introducción

La incidencia de las infecciones micóticas ha aumentado dramáticamente en los últimos años, como consecuencia de la terapia inmunosupresora y citostática del cáncer, y también por el incremento del número de casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Son pocos los agentes terapéuticos efectivos contra las infecciones micóticas, por lo cual las alterna-

tivas de tratamiento son muy limitadas. Los ensayos de sensibilidad *in vitro* no están disponibles de rutina como para las infecciones bacterianas; por lo tanto, la eficacia de las drogas antimicóticas se mide principalmente a través de la respuesta terapéutica en el paciente. La correlación de las pruebas de sensibilidad *in vitro* con la respuesta clínica no es muy satisfactoria.

La relación huésped-parásito-droga en las infec-

¹ Médico infectólogo. Profesor de la Universidad del Norte.

¹ La eficacia de otros antimicóticos se compara siempre con la Anfotericina B; éste es el antimicótico patrón.

ciones micóticas es compleja. Existen diversas variedades de presentación clínica de las infecciones micóticas en individuos con o sin compromiso inmunológico. La respuesta inmune del huésped determina en gran parte la magnitud del daño tisular y, por ende, el grado de compromiso clínico (ver respuesta inmune ante la invasión micótica).

Siendo los hongos organismos eucarióticos, la acción de los agentes antimicóticos sobre las estructuras de los mismos, y no sobre las del huésped, depende de una mayor especificidad en los mecanismos de acción que en el caso de las drogas antibacterianas (las bacterias son procariotes).

Para el tratamiento de las infecciones micóticas no hay reglas estrictas. La localización de la infección, el estado inmune del paciente, la presencia de factores que puedan alterar la farmacodinamia de la droga y el agente etiológico son, entre otros, los determinantes del régimen terapéutico indicado.

Las drogas más utilizadas para las micosis sistémicas son la Anfotericina B, la 5-Flucitocina y los derivados azólicos. Las más efectivas son aquellas que actúan a nivel de membrana celular (polienos y derivados imidazólicos).

Antibióticos polienos

Sólo dos tienen aplicación clínica en la actualidad: Anfotericina B y Nistatina. Esta última se utiliza en dermatomicosis y en candidiasis de tracto digestivo y vaginal (tópico).

Anfotericina B

Es producido por el *Streptomyces nodosus*. Es el agente antimicótico más importante¹ en el tratamiento de las micosis sistémicas gracias a su amplio espectro.

Su mayor inconveniente radica en la nefrotoxicidad. Se administra por vía endovenosa, intratecal o intraarticular.

Mecanismo de acción

Actúa a nivel de membrana celular, uniéndose a los

esteroles (ergosterol), alterando su permeabilidad.

Por el contenido del colesterol de las membranas celulares humanas se presentan complicaciones tóxicas en el huésped.

Farmacología

Cuando la droga se administra a dosis terapéuticas alcanza concentraciones séricas de 0.5 a 3.5 microgramos/ml.

La vida media de la droga es de 24 horas. Penetra pobremente al LCR y a nivel intraocular. Se combina en un 95% con las proteínas plasmáticas. Tan sólo una pequeña cantidad de la droga se elimina en la orina, y alcanza concentraciones aproximadas a las séricas. Una fracción considerable de la droga se fija a las membranas celulares y a los lípidos tisulares del huésped.

Una vez suspendido el tratamiento, la droga continúa eliminándose en la orina durante algunas semanas.

Indicaciones

La Anfotericina B es útil en el tratamiento de casi todas las micosis sistémicas. Las principales indicaciones son:

1. Criptococosis meníngea² o diseminadas.
2. Criptococosis pulmonar en pacientes inmunocomprometidos (linfomas, leucemia, SIDA).
3. Histoplasmosis meníngea.
4. Aspergilosis pulmonar invasiva y diseminada.
5. Aspergiloma con hemoptisis³.
6. Endocarditis por *Aspergillus sp.*³
7. Candidiasis diseminada invasiva²

² Combinar con 5-Flucitocina (5-FC). En SIDA aumenta la toxicidad de la 5-FC. No existe acuerdo sobre el tratamiento primario de la criptococosis en pacientes con SIDA.

³ Mas cirugía.

8. Candidemia en paciente inmunocomprometido.
9. Candidiasis urinaria invasiva²⁻⁴.
10. Endocarditis por *Candida sp.*³
11. Coccidioidomicosis (pulmonar primaria severa, pulmonar progresiva, diseminada, meníngea).
12. Esporotricosis diseminada.
13. Mucormicosis.

Administración y dosis

La Anfotericina B viene en presentación comercial de polvo liofilizado en frascos de 50 mgs para disolver en 10 cc de agua destilada. Se debe aplicar intrahospitalariamente y **requiere** protección de la luz.

Se recomienda aplicar dosis de prueba de 1 mg diluido en 10-20 cc de DAD al 5% para pasar por infusión en 20 minutos. Debe anotarse temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Si no se observa ningún tipo de reacción (en 30 minutos), se procede a aplicar la primera dosis.

La dosis diaria recomendada es de 0.5 a 1 mg/kg de Anfotericina B diluidos en 500 cc de DAD al 5% (o a concentración no mayor de 0.1 mg/cc) para pasar en 4-6 hrs (diario).

Resulta práctico diluir el total del frasco (50 mgs) en 500 cc de DAD 5%, pasar la dosis de prueba (10 cc) y luego, si fue bien tolerada, se pasa el resto (40 mgs) en 4 horas (esto es lo indicado para un paciente adulto, con función renal apropiada y un peso aproximado de 60 a 70 kgs). Este esquema resulta fácil de memorizar y económico. Además se adquieren rápidamente niveles séricos apropiados.

⁴ *C. albicans* es comúnmente aislada en urocultivo de pacientes con sonda vesical y pocas veces requiere tratamiento. Este se indica en caso de:

- a. Elevación progresiva de nitrogenados, sin explicación diferente, en cuyo caso se observa mejoría paradójica al iniciar el tratamiento.
- b. Paciente inmunocomprometido (leucemia, linfoma, drogas, etc.).

Se prefiere aplicar la droga por vía central, con el fin de evitar flebitis. En caso de no contar con ese recurso, algunos autores recomiendan adicionar 1.000 uds de heparina a cada 500 cc de infusión.

El uso de antipiréticos, antihistamínicos y corticoides se ha recomendado para controlar los síntomas de toxicidad tales como fiebre, escalofríos, cefalea y vómito.

Usualmente, se requiere de 6 a 8 semanas para alcanzar la dosis total promedio de dos (2) gramos. La dosis total puede variar según la respuesta terapéutica y las características particulares del caso (agente etiológico, localización de la infección, etc.).

Efectos adversos

La nefrotoxicidad se desarrolla en todos los pacientes tratados con Anfotericina B. Esta se manifiesta mediante acidosis tubular renal distal, hipokalemia y disminución de la rata de filtración glomerular (RFG).

Se recomienda reducir la dosis para mantener los niveles de creatinina por debajo de 3.5 mg%. Usualmente la creatinina se elevará de 2 a 3 mg%, aparecerá cilindruria y el hematocrito bajará en un 20 a 30%. Un cuarto de los pacientes desarrollarán hipokalemia que requerirá suplencia. En ocasiones se presenta trombocitopenia, leucopenia leve, anafilaxis y parestesias en pies (plantas).

Se debe monitorear dos veces por semana la creatinina, el potasio, el bicarbonato y el hematocrito.

5-Flucitocina

La 5-Flucitocina es una pirimidina fluorinada sintética. Se administra por vía oral. Su mayor desventaja es su reducido espectro: *C. neoformans*, varias especies de *Candida* y algunas cepas de *Aspergillus sp*; también ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la cromoblastomicosis.

Su reducido espectro de acción está dado por la resistencia natural de algunos hongos (50% de las especies de *Candida*) y por el desarrollo de resistencia adquirida en aproximadamente 30% de los ca-

sos de criptococosis durante la terapia. Su mayor uso se da en el tratamiento de la criptococosis meníngea, en combinación con la Anfotericina B.

Mecanismo de acción

Actúa en forma competitiva, convirtiéndose en fluoracilo en la célula micótica, que luego es metabolizado a ácido 5 flurodeoxiuridílico del ARN, inhibiendo la timidina síntesis y afectando así la síntesis de ADN. En las células humanas la formación de fluoracilo no es tan eficiente, lo cual explica la acción relativamente selectiva del compuesto.

Farmacología

Es casi totalmente absorbido en el tracto digestivo. A una dosis de 25 mgs/kg 4 veces al día se adquieren niveles de 20 a 40 microgramos/ml. Penetra bien el LCR, adquiriendo niveles del 75% de los séricos. El 90% de la droga se elimina sin cambios en orina en 48 horas aproximadamente. La vida media es de 4 a 6 horas.

Indicaciones

En la práctica, la 5-Flucitocina no se utiliza sola. Se recomienda en el tratamiento de la criptococosis meníngea en combinación con la Anfotericina B, lo cual permite reducir la dosis de ésta, disminuyendo así su toxicidad⁵.

También se recomienda en el tratamiento combinado con Anfotericina B de la candidosis diseminada invasiva y urinaria persistente. Su mayor limitante está dada por la presencia de resistencia natural y en el fácil desarrollo de resistencia durante el tratamiento. Esto último exige la utilización combinada de este medicamento.

Administración y dosis

Su presentación comercial es en tabletas de 250 y 500 mgs. Se administra por vía oral a dosis de 100-

150 mgs/día dividido en 4 dosis (c/6 hrs)⁶.

Al combinarse con Anfotericina B, esta última puede administrarse a una dosis diaria de 0.3 mg/kg, lo cual reduce la nefrotoxicidad. La duración del tratamiento combinado es de 6 semanas en promedio.

Efectos adversos

Náuseas (25%), diarrea ocasionalmente severa (25%), perforación intestinal (raro), anemia, leucopenia o trombocitopenia (8 a 13%), aumento de transaminasas (25%).

Derivados azólicos

El desarrollo de los derivados azólicos sintetizados químicamente desde 1968 ha constituido un paso importante en la terapia antimicótica. Algunos son utilizados tópicamente en el tratamiento de las dermatomicosis.

A continuación mencionaremos los más importantes para el tratamiento sistémico. La tabla 1 muestra los diversos derivados azólicos utilizados en el tratamiento sistémico de las micosis.

Tabla 1
Compuestos azólicos de uso sistémico

1. Disponibles en la práctica clínica
- Miconazol* - Ketoconazol - Fluconazol - Itraconazol
2. En investigación
- Saperconazol - BAY R 3783 - SDZ 89-485 - NND-318 - Du P 860 - Otros

* No disponible en Colombia.

⁵ Recientemente se han publicado estudios que parecen encontrar resultados similares entre la Anfotericina B sola y combinada con 5-FC en el tratamiento de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA, sumado a la menor toxicidad del tratamiento sin 5-FC.

⁶ Algunos autores recomiendan no administrar más de 100 mgs/kg/día cuando se usa en combinación con Anfotericina B.

Ketoconazol

Es un derivado dioxosán-piperazínico del Imidazol. Por su alta solubilidad en agua y su estabilidad en ácido, se administra por vía oral. Es una droga muy poco tóxica, aun si se administra por períodos largos.

Mecanismo de acción

Inhíbe el proceso de demetilación, impidiendo el paso de lanosterol a ergosterol, importante componente de la membrana de los hongos, alterándose así la permeabilidad de la membrana.

Su efecto sobre los sistemas oxidativos y peroxidativos produce acumulación intracelular de peróxidos tóxicos.

Farmacología

Dos a cuatro horas luego de administrar una dosis oral de 200 mgs de Ketoconazol, se encuentran niveles de 2 a 4 microgramos/ml. La vida media es de aproximadamente 8 hrs. Difunde bien a todo el organismo, exceptuando la orina y el LCR. Se excreta como compuesto inactivo por la bilis, y aproximadamente el 20% se elimina en heces en su forma original. Se combina en un 84% con las proteínas plasmáticas.

Indicaciones, administración y dosis

Su espectro antimicótico es similar al de los otros derivados azólicos. Es activo contra dermatofitos, levaduras y hongos dimórficos como el *B. dermatitidis*, *H. capsulatum* y *P. braziliensis*, siendo este último el más sensible.

Las indicaciones más importantes son:

1. Histoplasmosis en pacientes inmunocompetentes, exceptuando la forma meníngea.
 - A. Infección localizada (ósea, articular, cutánea o de tejidos).
 - B. Infección diseminada.
Dosis: 400 mgs/día V.O. por 6 a 12 meses.

2. Blastomicosis en pacientes inmunocompetentes con forma no grave y no meníngea.
3. Candidiasis mucocutánea crónica
Dosis: 400 mgs/día V.O. por 6 meses.
4. Paracoccidioidomicosis (droga de elección)
Dosis: igual.
5. Entomoftromicosis e infecciones por *Pseudoallescheria boydii*, resistentes a Anfotericina B.
Dosis: igual.
6. Profilaxis de candidiasis en pacientes inmunocomprometidos (p.e. SIDA, leucemias, etc.).
Dosis: 200 a 400 mgs/día V.O. (durante el tiempo de riesgo).

Efectos adversos

Los dos problemas mayores son la hepatotoxicidad y las interferencias hormonales.

En 2 a 5% de los pacientes se producen elevaciones moderadas, asintomáticas y reversibles de las aminotransferasas. Se ha descrito algunos casos de hepatitis.

Se recomienda monitorear la función hepática durante el tratamiento.

En algunos pacientes se produce una baja transitoria de los niveles de testosterona, lo cual se ha asociado a disminución de la libido, oligospermia, caída de cabello y ginecomastia. Los pacientes pueden quejarse de náuseas, vómito, dolor abdominal, reacciones dérmicas, prurito, diarrea y trastornos menstruales.

Itraconazol y Fluconazol

Entre las ventajas del Itraconazol sobre el Ketoconazol están su mayor actividad contra *Aspergillus sp.* y *S. schenckii* y su menor toxicidad. Por su parte, el Fluconazol tiene ventajas farmacológicas como su penetración al sistema nervioso central (SNC) y eliminación por orina.

La tabla 2 compara algunos aspectos sobresa-

Tabla 2
Propiedades farmacocinéticas de los derivados azólicos

Propiedades	Ketoconazol	Fluconazol	Itraconazol
Vía administración	v o	iv. vo	v o
Dosis usual	200-400 mgs	100-400 mgs	200 mg
Concentración pico (ug/ml)	1.7-3.6	2.5-6.7	0.1
Vida media (horas)	8	20-30	15-40
Fijación a proteínas (%)	99	11	99.8
Concentración LCR/suero	<10	>60	<10
Excreción	hepática	renal	hepática
Absorción (%)	75	85	99
Droga activa en orina (%)	2	65	<1

Modificado de ref. N° 12

lientes de los tres azoles más importantes.

Mecanismo de acción

Todos los azoles tienen igual mecanismo de acción. Sólo se diferencian entre sí mediante el espectro de inhibición de las enzimas citocrómicas (ver mecanismo de acción Ketoconazol).

Farmacología

La absorción de ambos es relativamente buena por vía oral. El pH gástrico no afecta la absorción del Fluconazol, pero sí la del Itraconazol. La absorción de éste es reducida por los antiácidos, pero no por los bloqueadores H₂. La comida aumenta la absorción del Itraconazol, pero no afecta la del Fluconazol.

El **Fluconazol** penetra bien al LCR (relación LCR/suero>60), se fija a poco a las proteínas plasmáticas (11%) y se elimina en orina sin cambios (droga activa en orina: 65%). Se puede administrar por vía oral o intravenosa y su vida media es larga (20-30 hrs).

El **Itraconazol** es un compuesto altamente lipofílico, sólo ionizado a bajo pH (absorción dependiente de pH gástrico ácido). Penetra poco al LCR, pero ha mostrado ser eficaz en algunas infecciones micóticas del SNC. Se fija ávidamente a las proteínas séricas (99.8%) y su concentración en la orina es muy pobre.

Indicaciones

El Fluconazol ha brindado un alternativa adicional, fácil y eficaz al tratamiento de las infecciones micóticas. Si bien su espectro es relativamente amplio, su eficacia en la aspergilosis y en la blastomycosis no ha sido determinada.

El Fluconazol ha mostrado ser útil en el tratamiento de las candidosis, en todas sus formas (orofaríngea, vaginal, esofágica, urinaria, diseminada). Ha sido ampliamente estudiado en la criptococosis meníngea, especialmente en paciente con SIDA, si bien existen algunas dudas sobre su indicación (o primera elección) en el tratamiento primario (tratamiento inicial), en la terapia de mantenimiento se ha convertido en la droga de elección.

También ha sido utilizado exitosamente en el tratamiento de la paracoccidiodomicosis, esporotricosis e histoplasmosis. Se ha propuesto como agente profiláctico de candidiasis en pacientes inmunosuprimidos (neutropénicos).

El **Itraconazol** ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la candidiasis vaginal y sistémica, coccidiodomicosis, paracoccidiodomicosis e histoplasmosis; también ha mostrado ser útil en el tratamiento de la aspergilosis (en un estudio de 26 pacientes se encontró una respuesta favorable en el 73% de éstos).

Si bien existen muchos estudios que demuestran la eficacia de estos dos triazoles, todavía falta mucho por aclararse y confirmarse.

Referencias

1. *Drogas utilizadas en el tratamiento de las micosis sistémicas. Serie de notas e informes técnicos No. 3.* 3 ed. Bogotá, INS. 1987.
2. Terrel C.L. et al. «Symposium on Antimicrobial Agents». Part. IV. *Antifungal Agents used deep-seated Mycotic Infections.* Mayo Clin. Proc. 1987; 62: 1.116-1.128.
3. Dupont B. «Current treatment of Mycotic diseases». Quaderni di cooperazione sanitaria No. 8. *Human Mycoses in Tropical Countries.* Bologna-Italia, 1988.
4. Restrepo A. *Terapia de las Enfermedades Micóticas. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas.* 3 ed. Medellín, CIB, 1985.
5. Restrepo A. y cols. «Itraconazole therapy in Lymphangitic and cutaneous Sporotrichosis». Arch. Dermatol. Vol. 122, April, 1986.
6. Bennett J.E. *Antifungal Agents. Principles and Practice of Infectious Diseases.* Third Ed. USA, Wiley Medical; 1991, pp. 361-370.
7. *Manual of Medical Therapeutics:* 25th ed. «Systemic Antifungal Therapy». USA, Washington Univ. 1986, pp. 211-212.
8. «First International Symposium on Itraconazole»; Rev. of Inf. Diseases, 1987; 9 (Suppl. 1).
9. Sugar A.M. Saunders C. «Fluconazole Treatment of Cryptococcosis». Am. J. of Med., 1988; 85.
10. Dupont B. et al. «Fungal Infections in AIDS Patients». J. Med. Vet. Myc. 1992; 30 (Suppl. 1) : S19-28.
11. Meyer R.D. «Current Role of Therapy with Amphotericin B». Clin. Inf. Dis. 1992; 14 (Suppl. 1): S154-160.
12. Bodey GP. «Azole Antifungal Agents». Clin. Inf. Dis. 1992; 14 (Suppl. 1): S161-169.
13. Graybill JR. «Future Directions of Antifungal Chemotherapy». Clin. Inf. Dis. 1992; 14 (Suppl. 1): S170-181.
14. Kwon-Chung KJ. Bennet JE. *Antifungal Agents; Medical Mycolog.* USA, Lea & Febiger, 1992, pp. 81-102.