



ANTIFÚNGICOS

- **Infecciones por hongos: ocupan lugar importante entre las enfermedades infecciosas.**
- **↑ frecuencia:**
 - **Utilización de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas.**
 - **Mayor incidencia de pacientes inmunodeprimidos.**

Tipo de infecciones micóticas

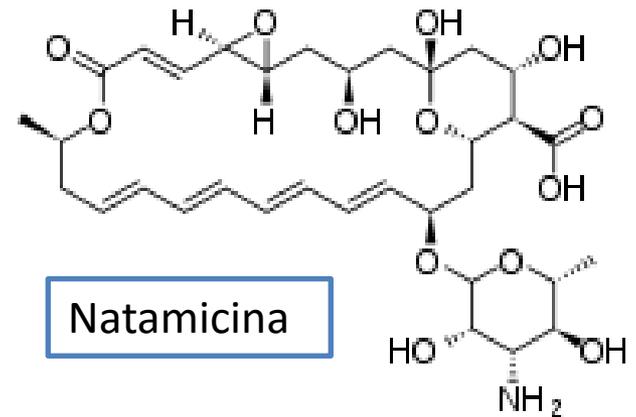
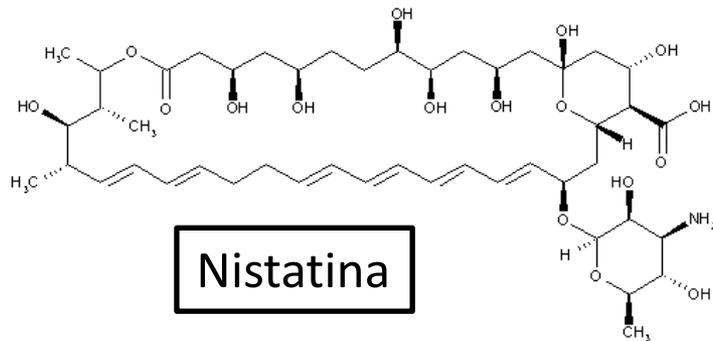
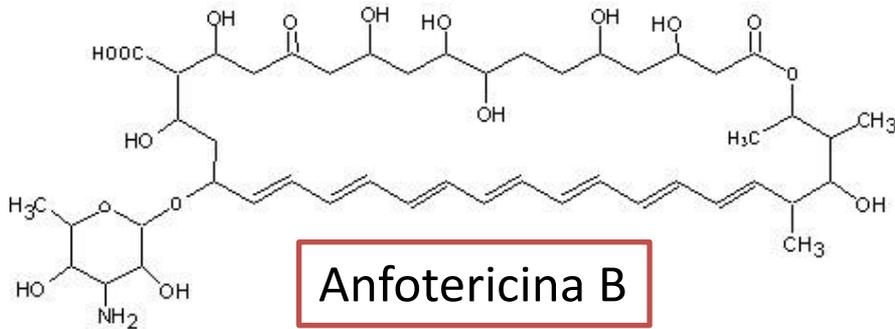
- **Sistémicas:** tejidos profundos y/o órganos
 - **Aspergilosis:** *Aspergillus* spp.
 - **Candidiasis:** *Candida* spp.
 - **Criptococosis:** *Cryptococcus neoformans*
 - **Ficomicosis:** *Rhizopus* spp., *Mucor*, spp., *Absidia* spp.
 - **Coccidioidomicosis:** *Coccidioides immitis*
 - **Blastomicosis:** norteamericana (*Blastomyces dermatidis*), y sudamericana (*B. brasiliensis*)
 - **Histoplasmosis:** *Histoplasma capsulatum*, *H. duboisii*, *Torulopsis glabrata*

- **Superficiales:** piel, uñas, pelo y membranas mucosas.
 - **Dermatofitosis:** piel, pelo y/o uñas por dermatofitos.
 - **Tinea:**
 - **Tinea capitis** (cuero cabelludo)
 - **Tinea cruris** (ingle)
 - **Tinea pedis** (pies: pie de atleta)
 - **Tinea corporis** (todo el organismo).
 - **Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton**
 - **Candidiasis:** membranas mucosas de boca (muguet), vagina o piel.
 - **Esporotricosis:** *Sporothrix schenckii*
 - **Cromomicosis:** *Phialophora verrucosa*, *Cladosporium carrionii*

Clasificación de los antifúngicos

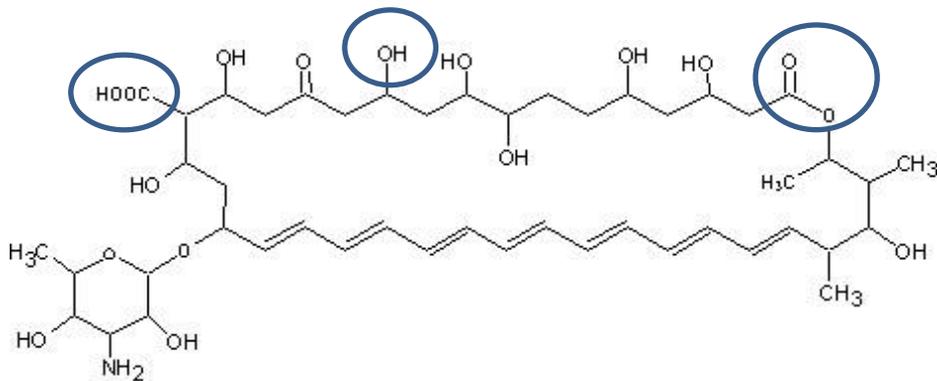
- **Poliénicos:** Anfotericina B (sistémica y tópica) y Nistatina (Mycostatin® tópica), Natamicina
- **No poliénicos:** Griseofulvina (oral: Fulcin®, Greosin®)
- **Azoles:**
 - **Imidazólicos:** Ketoconazol (Ketoisidin®, Fungarest®), Miconazol (Daktarin®, Fungisidin®)
 - **Triazoles:** Fluconazol, Itraconazol, Saperconazol, Voriconazol, Posaconazol
 - **De uso exclusivo tópico:** Clotrimazol (Canesten®), Econazol (Ecotan®), Tioconazol (Trosid®), Bifonazol (Mycospor®), Sertaconazol (Dermolix®), Butoconazol, Croimidazol, Eberconazol, Fenticonazol, Oxiconazol, Sulconazol, Terconazol.
- **Alilaminas:** Amorolfina, Butenafina, Terbinafina (Lamisil®), Naftifina.
- **Pirimidinas fluoradas:** Flucitosina.
- **Equinocandinas:** Caspofungina, Cilofungina, Micafungina, Anidulafungina.
- **Otros:**
 - De uso tópico: Ácido undecilénico, Ciclopirox (Fungowas®), Tolnaftato (Tinaderm®), Clioquinol, Haloproquina.
 - De uso sistémico: Yoduro potásico.

ANTIFÚNGICOS POLIÉNICOS



ANFOTERICINA B

- Antib. poliénico anfótero
 - hidrófila y hidrófoba
- *Streptomyces nodosus*
- Macrolactona



- Espectro antifúngico muy amplio
- Trat. de elección para micosis profundas
 - Aspergilosis
 - Candidiasis
 - Criptococosis
 - Histoplasmosis
 - Mucormicosis.

Mecanismo de acción

- **Se une al ergosterol** \Rightarrow altera permeab. de memb. hongo
 - \Rightarrow pequeño orificio o poro en la membrana
 - \Rightarrow canal iónico de transmembrana.
 - \Rightarrow Salida de a.á e iones (H^+ , Na^+ , K^+)
- **Acción letal sobre la célula fúngica.**

- **Acción selectiva sobre memb. de hongo y protozoos**
 - Gran avidez por ergosterol
- **Nunca sobre membranas bacterianas (Colesterol).**

ANFOTERICINA B: Farmacocinética

- **No absorción oral**
 - **Vía i.v. ⇒ infecciones sistémicas**
 - **Intratecal ⇒ meningitis fúngicas**
 - **Vía tópica.**
- **Se fija en gran proporción a las p.p.**
 - **Conc. altas en exudados inflamatorios.**
 - **Escasa difusión al LCR.**
- **Excreción renal lenta**
 - **Trazas en orina tras 2 meses o más de finalizado el tratamiento.**

Efectos secundarios

- **Vía i.v.** ⇒ Fiebre, escalofríos, temblor, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal e hipotensión arterial.

- Hidrocortisona o antihistamínicos y antitérmicos.

- Muy irritante para venas ⇒ **Tromboflebitis local** ⇒ Heparina

- **Nefrotoxicidad:**

- ⇒ ↓ filtrado glomerular.

- ⇒ **Hipopotasemia** ⇒ + CIK

- **Ojo con digitálicos, diuréticos, bloqueantes neuromusculares o corticoides.**

- Vía intratecal ⇒ **Neurotoxicidad**

- Vía tópica ⇒ **Erupciones cutáneas**

Formas de administración de la Anfotericina

Vía I.V: Suero glucosado (1mg en 20ml)

- + hidrocortisona + heparina + K⁺
- Adm. muy lenta.

Vía intratecal: En 5 ml LCR o dextrosa al 10%

- + hidrocortisona.
- ↑ dosis progresivamente

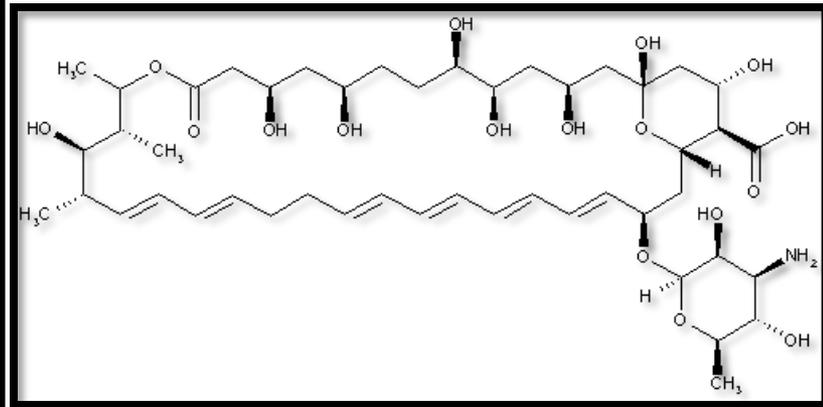
Formulaciones lipídicas de anfotericina

Anfotericina B liposómica ⇒ > difusión tisular ⇒ dosis más altas y trat. más prolongados ⇒ ↓ toxicidad

Complejo lipídico de anfotericina B: ~ conc. anfotericina B + lípido ⇒ Mayor distribución tisular.

NISTATINA

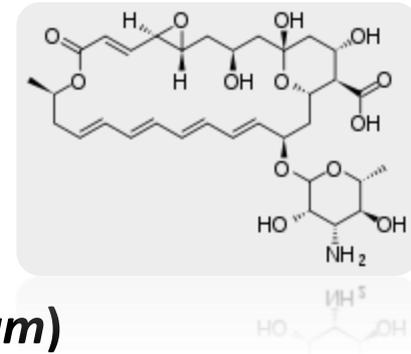
- Antibiótico poliénico
- *Streptomyces noursei*.
- Mec. acción = Anfotericina
- No absorción oral ni en piel
- No adm. vía sistémica (toxicidad)



- **Uso exclusivamente tópico**
 - Inf. micóticas de la **piel** o tracto G.I.
 - **Candidiasis bucofaríngea, esofágica, intestinal y vaginal.**
 - En estomatitis, retener el preparado en la boca.
 - Efectos adversos: **náuseas, vómitos, diarrea.**

NATAMICINA

- Antifúngico poliénico
 - *Streptomyces natalensis*
- Micosis oculares
 - Queratomicosis (*Fusarium, Cephalosporium*)
 - No queratomicosis profundas



Usos:

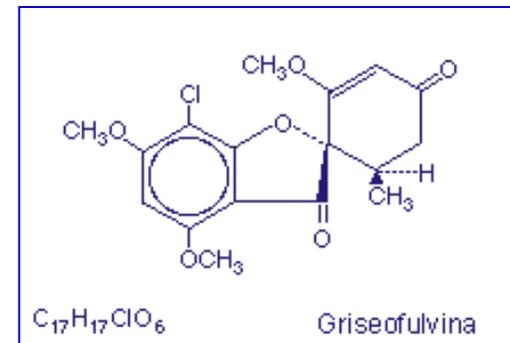
- Queratomicosis fúngica:
 - 1 gota/h en el día y 1 gota/2h en la noche → 3-4 días
 - ⇒ 1 gota 6-8 veces/ día → 2-3 semanas
- Blefaritis y conjuntivitis fúngica: 4-5 instilaciones/día.

NO POLIÉNICOS: GRISEOFULVINA

- *Penicillium griseofulvum* (1939)
- Espectro limitado
 - **Trat. de elección en dermatomicosis**
 - Trichophyton, Microsporum y Epidermophyton
 - Tinea.

Duración del tratamiento

- **1 mes** → T. barbae, T. capitis
- **2-3 meses** → palma de manos.
- **6-9 meses** → uñas de manos
- **> 15 meses** → uñas de pies.



GRISEOFULVINA

Mecanismo de acción

- Acción fungistática
- Se une a la **tubulina**
 - ⇒ impide polimerización de microtúbulos.
 - ⇒ interfiere en formación del huso mitótico
- **Se une al RNA** ⇒ inhibe síntesis de ácidos nucleicos.

- A nivel de queratinocitos de piel, pelo y uñas:
- Se fija a **queratina**
 - ⇒ complejo queratina -griseofulvina
 - ⇒ no división celular ⇒ regeneración total de tejido
 - ⇒ Curación lenta.

GRISEOFULVINA

Farmacocinética

- Administración **oral**.
 - Su biodisponibilidad \uparrow con alimentos ricos en grasa (**leche**).
- Distribución amplia (**queratina**).
 - $C_{m\acute{a}x}$ en 5 horas y $t_{1/2} \approx 24$ horas \Rightarrow **1 dosis/día**
 - Adm. **cada 6 horas** \Rightarrow \downarrow efectos secundarios
- Metabolización hepática
 - **Fuerte inductor** del cit. P450
 - \Rightarrow interacciones con **anticoagulantes, hipoglucemiantes, anticonceptivos y ciclosporina.**
 - **OJO EN PORFIRIA**

Porfiria

Porfiria: ↑ actividad de ALA-sintetasa

⇒ acumulación de porfirinas

Síntomas ⇒ trastornos neurológicos, dolor abdominal e hipertensión.

Inductores enzimáticos (barbitúricos)

⇒ ↑ síntesis de citocromos a partir de hemo

⇒ ↓ nivel del hemo ⇒ ↑ actividad ALA-sintetasa

⇒ ↑ producción de ALA

⇒ ↑ concentración de porfirina

⇒ **PORFIRIA.**

GRISEOFULVINA

Efectos secundarios

- A nivel **digestivo**
 - dependen de la dosis
 - ⇒ sequedad de boca, pérdida del sabor
- Alteraciones **neurológicas**
 - ⇒ neuritis, mareo, cefalea, insomnio.
- Reacciones alérgicas, fotosensibilización.
- Alteraciones hepáticas y hematológicas.

DERIVADOS IMIDAZOLICOS

- Anillo imidazólico (5 unidades) + anillos aromáticos con enlaces C-N \Rightarrow Imidazoles y triazoles
- Actividad variable vs dermatofitos
- Fungistático o fungicida: sensibilidad del hongo y conc.

Bloquean 14-desmetilación del lanosterol

Impiden detoxificación de peróxidos

DERIVADOS IMIDAZOLICOS

Interacciones

- **Inhibidores de CYP3A4**
 - **Evitar** asociaciones con: **terfenadina, astemizol, cisaprida, carbamacepina, fenobarbital, rifampicina**
 - **Reducir** dosis de: **tacrolimus, ciclosporina, omeprazol, estatinas, benzodiacepinas**
 - **Vigilar** posible toxicidad o modificación de la acción con: **warfarina, sulfonilureas, alcaloides de la vinca, antiretrovirales.**
- **Rifampicina:** induce metabolismo de azoles
- **Antiácidos:** ↓ biodisponibilidad de azoles

Usos

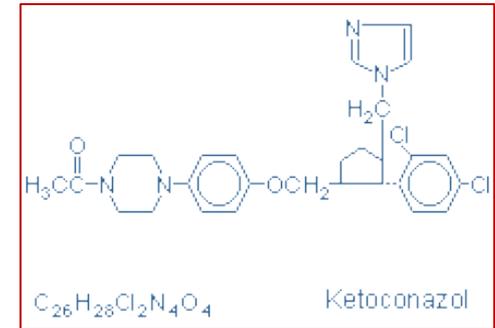
- **Fármacos de 2ª elección** para inf. sistémicas fúngicas.
- Metabolización microsomal.

KETOCONAZOL (Ketoisdin, Fungarest)

- Primer azol **oral** para infecciones fúngicas sistémicas.
 - Buena absorción G.I. y buena distribución
 - $t_{1/2} = 8$ horas.

Usos: Diferentes tipos de tiñas

- **Tinea versicolor.**



Efectos adversos:

- **Hepatotoxicidad:** Recaídas tras una aparente recuperación.
- Trastornos G.I. y prurito
- **Inhibe síntesis de testosterona** (ginecomastia, infertilidad, oligospermia, reducción de la libido)
- **Inhibe síntesis de glucocorticoides** y los desplaza de sus receptores en tejidos.

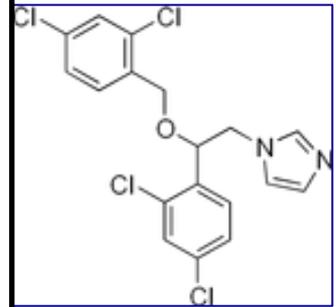
MICONAZOL

Vía **tópica** ⇒ inf. dermatofitos (tiñas y candidas)

Vía **oral** ⇒ micosis orofaríngeas e intestinales.

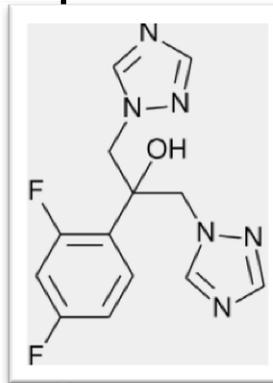
Vía **i.v.** o **intratecal** ⇒ inf. Sistémicas

- Alternativa a anfotericina B o ketoconazol



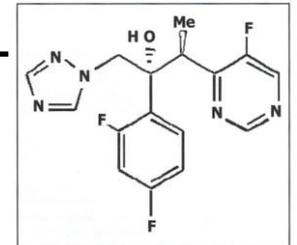
FLUCONAZOL

- Azol sistémico más utilizado
- Pacientes que **no toleran anfotericina B**
- Vía **oral** (candidiasis orofaríngea y esofágica)
- Vía **i.v.** (candidiasis sistémicas).



VORICONAZOL

Aspergillus, Fusarium, Candida resistentes



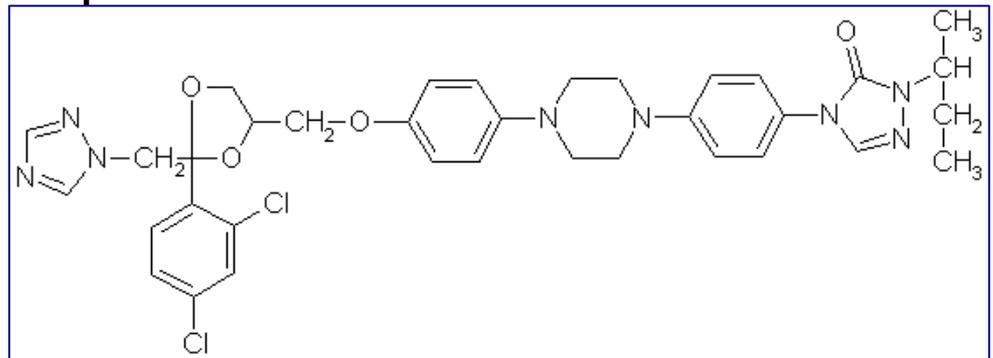
ITRACONAZOL

Administración: **oral o i.v.**

Candidiasis esofágica,

Aspergilosis broncopulmonar

Histoplasmosis y esporotricosis.



AZOLES TÓPICOS

Son medicamentos de elección para micosis superficiales

Bifonazol: Duración: 2-3 meses

- **Dermatofitosis** (tiña pie, mano, cuerpo y pliegues cutáneos)
- **Candidiasis.**

Clotrimazol:

- **Dermatofitosis e Infecciones vaginales** (tiñas y candidiasis).

Tioconazol:

- **Trichophyton, Epidermophyton y Candida.**
- **Clamidas, tricomonas y bacterias G(+).**
- **Onicomycosis (6-12 meses).**

Econazol: tiñas y candidiasis.

OTROS ANTIFUNGICOS

FLUCITOSINA

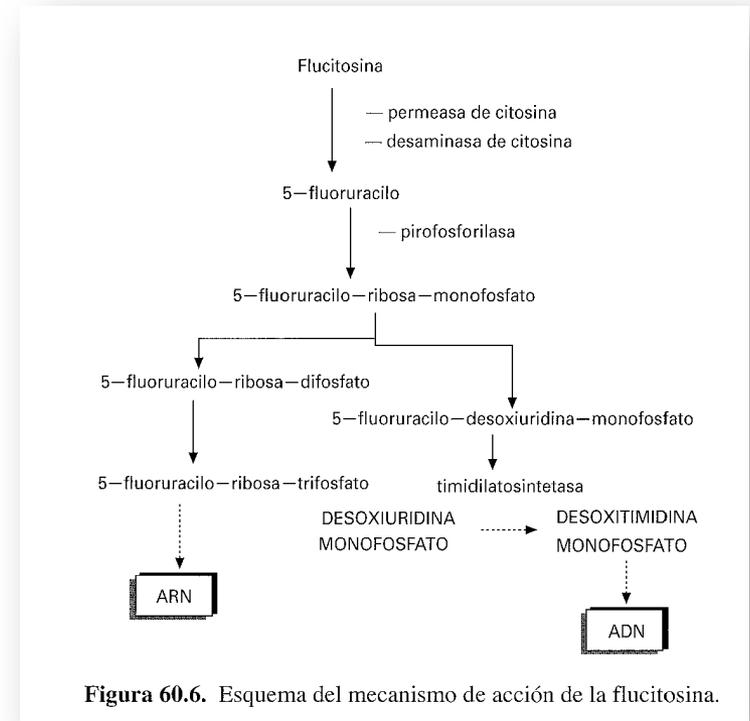
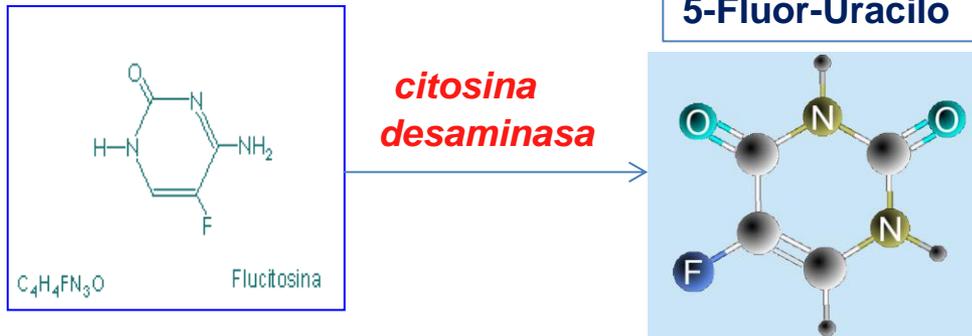
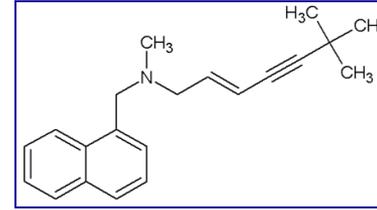


Figura 60.6. Esquema del mecanismo de acción de la flucitosina.

- **Muy buena absorción oral.**
- **Trast. Digestivos, Alteración médula ósea (trombocitopenia, leucopenia y alopecia), Alteraciones hepáticas.**
- Uso: infecciones fúngicas sistémicas (Candida)**
- **Asociada a Anfotericina B (sinergismos).**

ALILAMINAS



Inhiben escualeno epoxidasa

Terbinafina

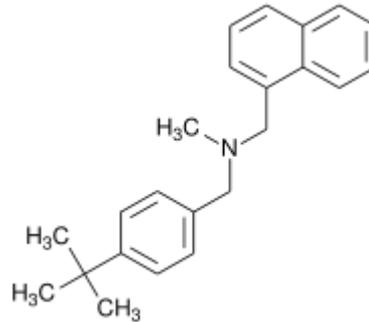
- Adm. **oral y tópica**: dermatofitos y candidiasis
 - Rifampicina: ↓ niveles plasmáticos de Terbinafina
 - Cimetidina: ↑ niveles plasmáticos

Naftifina

- Uso **tópico**
- Trat. dermatofitos (tiñas y onicomicosis)

MORFOLINAS

AMOROLFINA



Uso TÓPICO

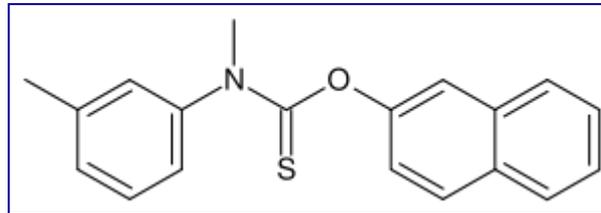
Dermatofitos: **onicomicosis**
de manos y pies

6 meses

9-12 meses

TIOCARBAMATOS

TOLNAFTATO



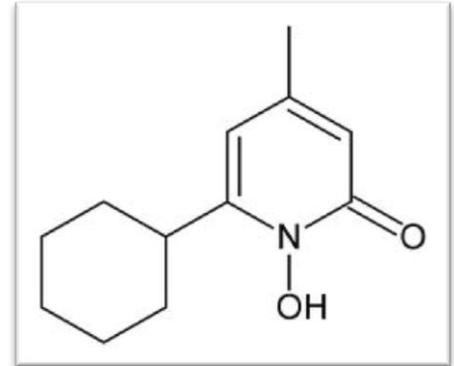
Uso **tópico**

Activo vs **tiñas**

Aplicación: **cada 12 horas /**
2 a 6 semanas

CICLOPIROX

Uso tópico ⇒ candidiasis cutánea y tiñas de cuerpo, ingle, pies y versicolor



YODURO POTÁSICO

- Trat. de elección para la **esporotricosis cutáneo-linfática**.
 - **Mec:** yodación de proteínas de la pared del hongo.
- Comenzar con **1 ml en agua** e ir aumentando hasta 12-15 ml.
- **Duración de tratamiento:** > 6 semanas y hasta curación total.
- **Intolerancia al yodo:** rinitis, hipersalivación, sensación de quemazón en la mucosa bucal y garganta, irritación ocular, lagrimeo, estornudos y erupciones cutáneas.

Sustituir por ITRACONAZOL en personas alérgicas.

EQUINOCANDINAS

- Péptidos cíclicos
- Inhibe síntesis pared
- Administración i.v.
- Aspergilosis y candidiasis sistémicas
- Resistencia o intolerancia a otros
- Inductores enzimáticos:
 - ↓ su conc. plasmática.

