

J02. ANTIMICOTICOS VIA GENERAL

(Ver también Tratamiento de infecciones vaginales en grupo G01 y Tratamiento farmacológico del SIDA en grupo J05).

E

El grupo de medicamentos utilizables en micosis profundas es bastante reducido. Figuran detallados en la tabla 1.

ANFOTERICINA

Pese a su notoria nefrotoxicidad, la **anfotericina** sigue siendo la base principal de la terapia antimicótica. Tanto es así que la selección de tratamientos parece girar alrededor de la pregunta, ¿se puede administrar algo tan eficaz como la anfotericina B pero con menos efectos secundarios? La respuesta, como puede verse en los tratamientos recomendados de la tabla 2, es que unas veces sí y otras no, dependiendo del agente patógeno y de la naturaleza de la infección.

Aunque el grupo de los **antimicóticos imidazólicos** está evolucionando notablemente, pero en el momento actual es conveniente familiarizarse con las peculiaridades de la anfotericina y las técnicas para minimizar sus efectos adversos. (Ver recuadro de ADVERTENCIAS).

Se han comercializado varias **formulaciones lipídicas** de anfotericina. Hay diversas tecnologías para ello: en unos preparados la anfotericina está ligada a liposomas, en otras forma complejos con lípidos, otras se presentan como emulsiones lipídicas.

La hipótesis subyacente es que la eficacia es semejante a la anfotericina convencional y los efectos adversos (especialmente la nefrotoxicidad) son menores.

La experiencia clínica sugiere que la hipótesis es cierta, pero existen pocos estudios controlados y ninguno que compare directamente los distintos preparados, que no deben considerarse intercambiables.

Son una alternativa que debe tenerse en cuenta en pacientes que no toleren la anfotericina convencional.

Los riesgos de la anfotericina parenteral exigen estar bien familiarizado con las propiedades del producto. El resumen de medidas preventivas que figura a continuación no eximen de un estudio cuidadoso de la literatura sobre el fármaco.

- **Prevención de anafilaxis:** Administrar una dosis de prueba de 1 mg en 250 ml de solución de glucosa al 5% durante 2–3 horas. Aumentar luego la dosis progresivamente, dependiendo de la gravedad de la infección.
- **Reacciones generales:** La premeditación con **ácido acetilsalicílico**, **ibuprofeno** o **paracetamol**, y/o **difenhidramina** disminuyen el dolor de cabeza, fiebre y náuseas consecutivas a la administración. Aumentar progresivamente la dosis también ayuda a reducir la intensidad de los efectos adversos.
- **Prevención de flebitis:** Añadir 25 mg de **hidrocortisona** al líquido de infusión. Algunos autores recomiendan añadir también 1.000 UI de **heparina sódica**. Si se prevee administración a largo plazo puede ser útil insertar un catéter Hickman. La cortisona puede minimizar también las reacciones adversas generales, pero ensayar suspenderla a las 1–2 semanas de tratamiento.

- **Nefrotoxicidad:** La mayoría de los pacientes desarrollan azotemia con dosis superiores a 0,6 mg/kg/día. Las lesiones renales suelen ser reversibles si no se excede la dosis total de 4 g. Vigilar la creatinina sérica. Si excede de 3 mg/dl reducir la dosis o espaciar la administración hasta que disminuya o normalice. Es útil llevar una tarjeta de control que incluya: dosis administrada cada día, dosis acumulada y valores de creatinina sérica. La sobrecarga de sodio mediante solución salina fisiológica IV parece reducir riesgo de nefrotoxicidad. Vigilar la kalemia. Usar aportes de potasio si es necesario.

Tabla 1. MEDICAMENTOS UTILIZABLES EN MICOSIS PROFUNDAS

MEDICAMENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Anfotericina B <i>Altera la membrana celular del hongo, por unión al ergosterol. La permeabilidad de la membrana aumenta.</i>	Espectro de acción amplio. Efectividad elevada.	Bastante tóxico: malestar general intenso, pirexia, hipotensión, y sobre todo afectación renal. Administración IV. Es un medicamento de difícil manejo.
IMIDAZOLES: Fluconazol Itraconazol Ketoconazol <i>Interfieren en la síntesis de lípidos de la membrana celular, especialmente del ergosterol.</i>	Administración oral. Espectro de acción amplio (no superponible al de la anfotericina B) y efectividad aceptable.	Menos eficaces que la anfotericina B en infecciones graves.
Flucitosina* <i>Actúa como un análogo de bases pirimidínicas, interfiriendo la síntesis de material genético.</i>	Era el único antifúngico que alcanzaba concentraciones significativas en líquido cefalorraquídeo y orina. La introducción del fluconazol ha supuesto la pérdida de esta exclusividad.	Espectro de acción más limitado que los anteriores. Desarrollo muy rápido de resistencias; casi nunca se emplea sola. Depresión de médula ósea dependiente de dosis. Rara en uso aislado, pero frecuente en la insuficiencia renal provocada por la administración concomitante de anfotericina B.

* **NOTA:** La **flucitosina** no está comercializada en España. Puede obtenerse a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo.

ANTIMICOTICOS IMIDAZOLICOS

Están disponibles en la actualidad: **Fluconazol**, **Ketoconazol** e **Itraconazol**. Existen ligeras diferencias entre ellos en el espectro de acción (ejemplo: el itraconazol es el único activo frente a *Aspergillus*), pero la distinción más importante es de tipo farmacocinético: el fluconazol es muy hidrosoluble mientras que el ketoconazol y el itraconazol son lipófilos. Ello implica las siguientes diferencias.

Fluconazol	Ketoconazol/Itraconazol
• Se administra por vía oral o parenteral.	• Sólo por vía oral

• La comida y pH gástrico no influyen en la absorción. • Eliminación fundamentalmente renal. • Baja unión a proteínas plasmáticas (11%). • Concentraciones altas en orina, líquido cefalorraquídeo y espacio intraocular	• La absorción aumenta si se administra con comida. Disminuye con los antiácidos y antagonistas H2. • Eliminación fundamentalmente hepática. • Unión alta a proteínas plasmáticas (99%). • Se concentran en tejidos grasos, piel y uñas, especialmente el itraconazol. No pasan líquido cefalorraquídeo.
--	--

OTROS ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

Además de los medicamentos de la tabla 1, existen alternativas que pueden tener utilidad en algún caso. Una tradicional es el **Iodo**, en forma de solución saturada del yoduro potásico que se administran en dosis diarias crecientes mezclada con leche o zumos. Otra son antibióticos como las **tetracilinas** o la **rifampicina**, que por sí solos son inactivos contra hongos pero que han mostrado in vitro sinergia con la anfotericina B. La razón es que la alteración de la membrana celular provocada por la anfotericina B permite a los antibióticos penetrar en la célula y ejercer su acción.

Algunos clínicos usan rifampicina para potenciar a la anfotericina B, pero no puede de momento hacerse una recomendación a este respecto. Está mucho mejor establecida la asociación **anfotericina B/flucitosina**, especialmente en cuadros con afectación meníngea. La flucitosina apenas se emplea si no es asociada a anfotericina B.

Existen razones teóricas y experimentales para pensar que la asociación de anfotericina B con antimicóticos imidazólicos puede ser antagonica. No deben usarse concurrentemente.

SELECCIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN MICOSIS PROFUNDAS

La selección de medicamento depende en parte del agente causal y en parte de la localización de la infección. La tabla 2 recoge la experiencia acumulada para cada tipo de micosis, pero hay que advertir que los ensayos de eficacia comparativa son bastante escasos.

El **ketoconazol** marcó en su día un hito en el tratamiento antifúngico por vía oral, pero ahora está quedando un poco descolgado por un perfil de efectos adversos menos favorable. Estos incluyen cuadros muy raros de hepatotoxicidad, y efectos derivados de la inhibición de síntesis de testosterona (reducción de libido y potencia sexual, ginecomastia en tratamientos largos). Hasta el momento no se han descrito este tipo de efectos secundarios con los otros medicamentos del grupo.

TABLA 2. SELECCIÓN DE ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

Micosis	Tratamiento recomendado
Candidiasis	Muchos casos pueden resolverse con tratamientos de 2-3 semanas con fluconazol (200 mg el primer día, 100 mg en días sucesivos), o con ketoconazol (100-200 mg oral, dos veces al día) o bien con dosis bajas de anfotericina (0,1-0,3 mg/kg/día) durante 7-10 días. En pacientes con granulocitopenia o inmunodepresión pueden ser necesarias dosis de anfotericina de 0,5-0,6 mg/kg/día IV, hasta un total de 2 g. En pacientes con sida el uso de fluconazol ha demostrado eficacia para prevenir las recaídas.
Esofágica	
Imidazoles	
Anfotericina	
Diseminada	El fluconazol (400 mg el primer día, 200 mg en días sucesivos) o el ketoconazol (400 mg/día) puede resolver casos de candidiasis diseminada. El fluconazol es probablemente preferible porque a dosis altas los efectos adversos del ketoconazol se hacen notar.
Imidazoles	

Anfotericina	En infecciones graves no debe confiarse excesivamente en los derivados imidazólicos. Usar anfotericina en dosis de 0,4–0,5 mg/kg/día hasta un total de 2–4 g. En casos muy graves o de evolución rápida usar hasta 1 mg/kg/día de anfotericina y/o asociarla flucitosina (100–150 mg/kg/día en 4 tomas).
Flucitosina	
Aspergilosis	El itraconazol (200 mg dos veces al día) es eficaz pero los resultados son variables. La base del tratamiento sigue siendo la anfotericina . usar 0,4–0,5 mg/kg/día hasta dosis total de 2–4 g. En casos muy graves (p.e. endocarditis) puede usarse hasta 1 mg/kg/día de anfotericina y/o añadir flucitosina o rifampicina.
Anfotericina	
Itraconazol	
Criptococosis	La combinación anfotericina/flucitosina es sinérgica frente a <i>Cryptococcus</i> y ha sido la base de la terapia. El fluconazol proporciona ahora una alternativa con alto grado de penetración en líquido cefalorraquídeo. El ketoconazol no es eficaz en el caso frecuente de infección meníngea porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. Tampoco el itraconazol pasa al LCR, pero hay estudios clínicos con resultados positivos a dosis de 200 mg dos veces al día. Posiblemente entrará en los protocolos de tratamiento. En meningitis por criptococos es corriente administrar 0,3 ó 0,4 mg/kg/día de anfotericina B y 150 mg/kg/día de flucitosina dividida en 4 dosis. Si no hay afectación meníngea puede prescindirse de la flucitosina pero aumentar la dosis de anfotericina a 0,6 mg/kg/día. Tratar durante 6 semanas. El fluconazol se usa por vía oral a dosis de 400 mg el primer día y 200 mg/día después hasta 10–12 semanas tras cultivo negativo de LCR. Hay ahora una tendencia a los tratamientos combinados; se usa la anfotericina + flucitosina hasta cultivo negativo del LCR y después fluconazol hasta completar 8–12 semanas de tratamiento. Los cuadros relacionados con SIDA responden bastante mal (ver tratamiento farmacológico del SIDA en grupo J05).
Anfotericina	
Flucitosina	
Fluconazol	
Itraconazol	
Blastomycosis*	El itraconazol (400 mg/día durante 6 meses) es posiblemente la mejor elección en cuadros agudos o crónicos sin afectación meníngea en pacientes inmunocompetentes. El ketoconazol (400–800 mg/día por 6 meses) es igual de eficaz pero con mayor incidencia de reacciones adversas. En cuadros pulmonares que progresen rápidamente usar anfotericina hasta una dosis total de 1000 mg, y luego el régimen de 6 meses de derivado imidazólico. En meningitis se usa anfotericina hasta una dosis acumulada de 2–3 g.
Ketaconazol	
Itraconazol	
Anfotericina	
Histoplasmosis*	Las mismas consideraciones que en caso anterior. Los cuadros agudos en pacientes inmunocompetentes responden a anfotericina hasta dosis total de 500–1000 mg. En los inmunodeprimidos seguir con régimen de 6 meses de derivado imidazólico . La histoplasmosis cavitaria en pacientes con enfisema puede responder a 6–12 meses de régimen imidazólico pero las recaídas son frecuentes.
Ketoconazol	
Itraconazol	
Anfotericina	
Coccidiomycosis*	Los antifúngicos imidazólicos (400 mg/día de ketoconazol, fluconazol o itraconazol) pueden ser útiles en casos leves, aunque las recaídas son un problema importante, sobre todo con el ketoconazol. La anfotericina se usa por vía IV a dosis de 0,5 mg/kg/día, y en casos muy graves a 1 mg/kg/día. En caso de infección meníngea el itraconazol y el fluconazol tienen bastante eficacia. Casi el 80% pueden controlarse en ocho meses, aunque hay que contar con la recaída al
Imidazoles	
Anfotericina	

	suspender el tratamiento. Los casos resistentes se tratan con anfotericina.
<i>Paracoccidiomycosis*</i>	
Ketoconazol	El ketoconazol (200–400 mg/día durante 6–12 meses) o el itraconazol (50–100 mg/día durante 6 meses) resuelven la mayoría de los casos. En situaciones graves usar anfotericina hasta un total de 1,5–3 g, seguido de sulfadiazina (4–6 g al día) durante 4–5 años.
Itraconazol	
Anfotericina	
<i>Mucormycosis</i>	
Anfotericina	Los imidazoles no son eficaces. Usar anfotericina : 1 mg/kg/día durante 2–3 meses o un total de 30–40 mg/kg.
<i>Esporotricosis*</i>	
Ioduro potásico	En cuadros de localización cutánea un remedio económico y muy efectivo es el ioduro potásico (1,5 ml tres veces al día). Una alternativa eficaz es el itraconazol (200–400 mg/día durante 6 meses).
Anfotericina	Para infecciones diseminadas se usa anfotericina (0,4–0,5 mg/kg/día durante 2–3 meses). El itraconazol (200 mg dos veces al día) puede ser efectivo también en estos cuadros y muchos clínicos lo consideran preferible.
Itraconazol	

* No se da en nuestro entorno geográfico. Puede verse algún caso en viajeros internacionales.