



# Antimicóticos

Od. Viviana Karaben  
Cátedra de Farmacología. FOUNNE 2008



# MICOSIS

El término micosis designa a las infecciones causadas por hongos microscópicos.

Algunas micosis de hongos saprófitos que se vuelven patógenas cuando ↓ la resistencia del huésped o cuando existen condiciones locales o generales para su desarrollo.

Se puede clasificar a las micosis en:

Superficiales, cutáneas y subcutáneas

Profundas o sistémicas (viscerales y diseminadas).

(la cándida puede desarrollarse a todo nivel )

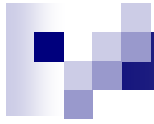


# MICOSIS

Las micosis superficiales se encuentran en piel y faneras con escasa o nula vascularización.

Las micosis profundas producen respuestas granulomatosas que impiden una buena penetración del fármaco.

Los antimicóticos son poco solubles y los hongos son de crecimiento lento.



Candidiasis:

Dermatofitosis o tiña.

Aspergilosis.

Blastomycosis.

Histoplasmosis.



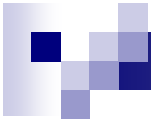
## Muguet oral





# Dermatofitosis







# Pitiriasis versicolor:





# MICOSIS PROFUNDAS:

Las micosis generalizadas producen un cuadro clínico poco característico, haciendo muy difícil el diagnóstico.

Estos cuadros se deben tratar en general en el hospital



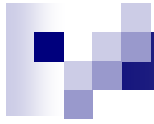
# ANTIMICOTICOS

Los fármacos son clasificados como:

Antimicóticos locales o tópicos.

Antimicóticos sistémicos.

Algunas micosis superficiales pueden tratarse por vía sistémica, con griseofulvina o ketoconazol (concentran en capa córnea o en los lípidos cutáneos)



Los fármacos más efectivos son los que afectan la membrana celular del hongo como los polienos y los azoles.

Otro antifúngicos importantes son los que afectan al ARN (5-fluorocitosina) o los que interactúan con los microtúbulos e impiden la división celular ( griseofulvina)



# CLASIFICACION:

## ANTIBIOTICOS

Polienos

Sistémicos: Anfotericina B

Tópicos: Nistatina

No poliénicos: Griseofulvina

## AZOLES:

Ketoconazol, miconazol

Itraconazol, fluconazol, voriconazol.

\* Tópicos: ketoconazol, clotrimazol, econazol, flutrimazol, sulconazol, tioconazol.

PIRIMIDINA FLUORADAS: flucitosina.

ALILAMINAS: terbinafina

OTROS: yoduro potásico, tolnaftato



# Anfotericina B

Después de más de 40 años de uso aún sigue siendo el medicamento de elección para la mayoría de las infecciones fúngicas. Se obtiene de *Streptomyces nodosus*. Es fungicida selectivo.



# Mecanismo de acción:

## ATB polienos

Se une a la membrana del hongo, (**ergosterol**), produciendo poros o canales, ↑ la permeabilidad celular.

**Mecanismo adicional:** daño oxidativo.

Las bacterias **no** son sensibles porque carecen de **ergosterol**, (esencial p/unión a la membrana)  
La anfotericina puede unirse en grado variable al **colesterol** de las células de mamíferos, siendo ésta una de las causas de toxicidad de este agente.



# FARMACOCINÉTICA

Poco soluble en agua por eso se presenta en forma de suspensión coloidal, y desoxicolato de sodio para inyección intravenosa.

Vía de elección goteo i.v. lento.

Se absorbe mal por vía G.I y la v.i.m. es irritante.

Vía oral: p/↓ colonización intestinal por Cándida.





# FARMACOCINETICA:

90-95% ligada a lipoproteínas.

Se excreta por riñón. Se elimina sin cambios en pacientes anéfricos o con hemodiálisis.

Atraviesa la placenta. Escasa cantidad en humor vítreo, LCR o líquido amniótico normal.

Por su extensa unión a los tejidos la anfotericina B tiene una fase terminal de eliminación de 15 días.



# Anfotericina B: indicaciones

1º elección para infecciones graves.

Esofagitis por cándida

Mucormicosis, aspergilosis invasoras.

Meningitis por Coccidioides (intratecal)

Criptococosis

Blastomicosis, histoplasmosis, coccidiodo y paracoccidiodomicosis. (de evolución rápida, inmunocomprometidos o si afectan SNC)



# Anfotericina B: efectos adversos

Irritación del endotelio venoso, dolor y tromboflebitis en el sitio de la inyección.

fiebre y escalofríos por liberación de interleucina 1(pirógeno endógeno) y factor de necrosis tumoral de monocitos humanos.

Con frecuencia la reacción comienza 1-2 hs. después de la infusión y se prolonga por 3-4 hs, puede ser precedida por disnea y taquicardia

Puede producir nefrotoxicidad, que es dosis dependiente y se potencia con otros nefrotóxicos como aminoglucósidos o ciclosporina.



# Nistatina

Macrólido producido por *Streptomyces noursei*


No se absorbe en vías GI, piel o mucosas.

Útil solo en candidiasis. En especial la OROFARINGEA.

No mejoran las lesiones de uñas o cutáneas hiperqueratinizadas o con costras.

**Efectos adversos:** Nauseas, vómitos, diarrea, sabor amargo.

Irritación de piel, dermatitis de contacto.



Es de segunda elección después del clotrimazol para la candidiasis oral, las estomatitis por dentaduras postizas o asociado al uso de ATB.

Se coloca un comprimido en la boca hasta que se disuelva 4 veces al día.



# Griseofulvina

Tiene gran afinidad por las células productoras de queratina, se fija a estas ejerciendo así su acción protectora.

Inhibe la mitosis actuando sobre los microtúbulos del huso mitótico.

Es activo contra dermatofitos pero carece de acción sobre otros hongos



# AZOLES:

Grupo de fármacos fungistáticos.

Imidazoles

Triazoles

(Ketoconazol, miconazol, Itraconazol, fluconazol, voriconazol)

\* Tópicos: ketoconazol, clotrimazol, econazol, flutrimazol, sulconazol, tioconazol.



# MECANISMO DE ACCION:

inhibición de las enzimas del sistema citocromo P 450 (esterol 14-alfa desmetilasa), dificultando la biosíntesis de ergosterol, ocasionando membranas inestables osmóticamente y acumulación de peróxidos que la dañan.(14 a metilesteroles)





# ESPECTRO DE ACCION:

Amplio espectro

Infecciones superficiales: formas mucocutáneas de candidiasis.

Infecciones sistémicas blastomycosis, histoplasmosis y paracoccidioidomycosis.

Los triazoles (Itraconazol, Fluconazol) son clínica y microbiológicamente más activos que ketoconazol contra *Aspergillus*, *Cándida albicans*, *Blastomyces*, *Histoplasma capsulatum*.

No tienen actividad antibacteriana o antiparasitaria.



# Indicaciones

Fluconazol y ketoconazol son equiparables (aunque el primero presentaría menos efectos adversos). Ketoconazol por vía oral amplio espectro. Es menos selectivo al inhibir al citocromo P 450.

El itraconazol lo ha sustituido en todas las indicaciones (es más caro)



# KETOCONAZOL:

Se distribuye en todo el organismo.(-SNC)

84-90% unido a albúmina.

Se metaboliza en hígado y se excreta por heces, bilis y orina.

Por vía tópica prácticamente no se absorbe (shampoo)

Necesita pH ácido p/absorberse por vía oral.



# ITRACONAZOL:

Se absorbe por vía oral, menos efectos adversos que ketoconazol. Espectro más amplio.

Efectos adversos: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal e hipocalcemia, en inmunocomprometidos: rash , prurito y urticaria.

Menos frecuentes: Anafilaxia, fatiga, hipertensión.



# INDICACIONES:

Por v.oral o viv para micosis sistémicas  
Alternativa a la anfotericina B.

Blastomicosis.

Histoplasmosis

Onicomycosis por dermatofitos y en  
profilaxis de micosis en pacientes con  
SIDA.



# FLUCONAZOL:

v.oral o v.i.v.

espectro más amplio que Ketoconazol,  
Miconazol o Clotrimazol.

La absorción no se afecta por la ausencia de  
ácido gástrico en estómago.

Absorción GI casi completa con una  
biodisponibilidad del 90%.

Se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos  
corporales. (+ hidrosoluble)



# INDICACIONES:

Candidiasis orofaríngea, esofágica.  
Candidiasis sistémicas.

En el tratamiento de meningitis. Profilaxis  
SIDA.

De elección en candidiasis diseminada y  
mucocutánea.

Reservando la anfotericina B para  
candidiasis graves en pacientes  
inestables o con rápida progresión de la  
enfermedad.



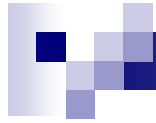
# **Efectos adversos:**

Diarrea, náuseas y vómito.  
Hepatotoxicidad (raro).

Puede producir hipocalcemia,  
trombocitopenia y eosinofilia.

Al parecer es teratógeno





## **Azoles de aplicación tópica:**

Los derivados imidazólicos de aplicación tópica son: clotrimazol, ketoconazol, bifonazol, miconazol, tioconazol,.

El bifonazol es efectivo contra especies de dermatofitos.

El clotrimazol se emplea en infecciones dermatofíticas. (tiñas)



# AZOLES:

El clotrimazol ↑ directamente la permeabilidad de la membrana (solo uso local).

Activo frente a Cándidas (albicans , tropicalis, glabrata), Histoplasma, Blastomyces y dermatofitos.




Para candidiasis orofaríngea.

Se disuelve en boca un pastilla de 10 mg de clotrimazol 3-4 veces al día.

O gargarismos.

Tópicos: para queilitis angular. En forma de gel.



El econazol es para dermatofitosis, tiña versicolor. Candidiasis cutáneas superficiales. No es útil para la tiña del cuero cabelludo.

El tioconazol contra trichophyton, epidermophyton, candidiasis, clamidias, tricomonas y bacterias Gram +.

Miconazol es alternativo al clotrimazol.



# PIRIMIDINA FLUORADA: flucitosina.

Inhibe la síntesis de ergosterol, al impedir la síntesis de ADN del hongo, esta transformación se produce en el interior del hongo.

El hecho de que la flucitosina se convierta en 5- fluorouracilo (inhibidor de la síntesis de ADN) explica la toxicidad sobre la medula ósea y gastrointestinal.



# FLUCITOSINA:

Es un antifúngico de espectro reducido, con actividad frente a *Candida* y *Criptococcus*.

No es el fármaco de elección para estas infecciones



# TERBINAFINA

Es fungicida, queratinófilo y muy lipófilo.

Inhibe la síntesis de ergosterol.

Se absorbe por v. oral y tópica.

Se fija a piel, pelo, uñas y tejido graso.



# TOLNAFTATO:

SE USA PARA EL TRATAMIENTO  
TOPICO DE LAS DERMATOFITOSIS Y  
LA PITIRIASIS VERSICOLOR.





# CANDIDIASIS

El hongo se encuentra en mucosas (vaginal, tracto intestinal, piel)

Factores generales: uso ATB, citostáticos. Embarazo, alcoholismo, alteración de la inmunidad, obesidad, carencias nutricionales, etc

Factores locales: prótesis, chupetes, xerostomía, maceraciones, disminución de la DV.



# FORMAS:

AGUDA: -pseudomembranosa o muguet  
-atrófica o eritematosa

CRÓNICA

Puede darse en mucosa yugal, comisuras,  
paladar.