

Nuevos antimicóticos y su uso en dermatología

New Antifungals and their use in Dermatology

Clara María Escobar, Ángela Zuluaga

Servicio de Dermatología. Universidad CES. Medellín. Colombia.

Correspondencia:

Clara María Escobar
Carrera 16A, nº 82-46
Unidad médica Nueva Clínica del Country
Bogotá. Colombia
Tel./Fax: (+57) 1 296 05 01/02
e-mail: claraescobar@yahoo.es

Resumen

Después del descubrimiento de los primeros antimicóticos hace aproximadamente 5 décadas, se ha dado un constante desarrollo de estos agentes terapéuticos.

Debido al aumento de resistencia a los antimicóticos, toxicidad, interacciones medicamentosas así como espectro subóptimo, se han desarrollado nuevos agentes: triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol, ravuconazol, albaconazol), equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina) entre otros.

El voriconazol aprobado por la FDA para el tratamiento de la aspergillosis invasiva resistente a otras terapias. Las equinocandinas con alta selectividad contra la *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y *Pneumocistis carinii*.

En dermatología se ha usado con éxito el voriconazol para el tratamiento de dermatofitos, micosis profundas causadas por *Fonseca pedrosoi*, *Paecilomyces lilacinus* y *Scedosporium apiospemum*. El ravuconazol también ha sido usado con buen resultado para onicomycosis causada por dermatofitos y la caspofungina para el tratamiento de *Aspergillus* resistente a la anfotericina B.

(Escobar CM, Zuluaga A. Nuevos antimicóticos y su uso en dermatología. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(6): 231-242)

Palabras claves: antimicóticos, micosis emergentes.

Summary

After the discovery of the first antifungal therapy five decades ago, these therapeutic agents have gone through a constant development. Since these agents are associated with increase in resistance, toxicity, adverse drug interactions as well as limited spectrum of activity, it is that new antifungal agents have been created: second generation triazoles (voriconazole, posaconazole, ravuconazole, albaconazole), echinocandin (caspofungin, anidulafungin, micafungin) among others.

Voriconazole is an FDA approved medication for the treatment for invasive and resistant aspergillus infection. The echinocandins have a high selectivity against *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, and *Pneumocistis carinii*.

In dermatology, voriconazole has been used successfully for treatment of dermatophytes, deep mycoses caused by *Fonseca pedrosoi*, *Paecilomyces lilacinus* and *Scedosporium apiospemum*. Ravuconazole has been used as well with good results for onychomycoses by dermatophytes and caspofungin for treatment of *Aspergillus* resistant to Anfotericin B.

Key words: antifungals, new mycoses.

Los primeros antimicóticos fueron descubiertos hace aproximadamente 50 años y desde entonces, ha habido grandes avances en la terapia antifúngica. Sin embargo, las patologías han variado durante este período, haciendo necesaria la permanente investigación de nuevos agentes. La mayoría de las micosis superficiales responden bien a los tratamientos actuales, pero el creciente espectro de micosis sistémicas diseminadas ha forzado el desarrollo de estas nuevas moléculas.

En las últimas dos décadas la frecuencia de las infecciones fúngicas han aumentado de manera preocupante, representando actualmente del 6-10% de las infecciones

nosocomiales. De este porcentaje el 80% es debido a infección por *Candida spp.*, seguida por la aspergillosis invasiva causada principalmente por el *Aspergillus fumigatus*, considerada por algunos el mayor problema fúngico actual[1]. Hasta hace muy poco, la *C. albicans* era la especie más frecuentemente implicada en las candidiasis. Sin embargo, las especies de *Candida no-albicans* han aumentado como causa de tal infección, incluso por especies que previamente no habían sido asociadas con infección masiva[2].

Entre los posibles factores implicados en los cambios epidemiológicos de las micosis están: el aumento en el número de órganos transplantados, el uso de antibióticos de

amplio espectro, la quimioterapia agresiva, los tratamientos inmunosupresores para enfermedades auto inmunes, procedimientos invasivos como el uso de catéteres intravenosos o en las vías urinarias, la intubación trans-traqueal y en la década de los 80, la aparición del SIDA.

Hasta 1940 se disponía de muy pocos agentes para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. El desarrollo de los Polienos fue el mayor avance en la micología clínica. El uso de la Anfotericina B mostró efectividad y durante mucho tiempo fue la única droga disponible para la terapia de las micosis sistémicas, pero sus efectos secundarios principalmente la nefrotoxicidad limitó su uso. Varias décadas después comienza el desarrollo de los Azoles. De este grupo, el ketoconazol descubierto en 1980, fue el primer antimicótico oral para infecciones sistémicas. Posteriormente vendrían los Triazoles de primera generación: Fluconazol e Itraconazol, que representaron el segundo gran avance en el tratamiento de las infecciones micóticas, con un mejor perfil de seguridad que la Anfotericina B y el Ketoconazol. Sin embargo, el desarrollo de resistencia, la toxicidad, las interacciones medicamentosas y su espectro sub-óptimo para las micosis emergentes, hicieron necesarias nuevas investigaciones. Esto llevó al desarrollo de los Triazoles de segunda generación: Voriconazol, Posaconazol, Ravuconazol y Albaconazol[3].

Paralelo a la evolución de los Azoles, en 1970 fueron descubiertas las Equinocandinas al hacer estudios de los productos de fermentación de los hongos, pero los estudios de fase II mostraron problemas de toxicidad en los pacientes por lo que fueron abandonadas. Posteriormente se estudiaron los nuevos Derivados semi-sintéticos: Caspofungina, Anidulafungina y Micafungina, los cuales presentan un novedoso mecanismo de acción[4].

Nuevos azoles

Estructura química

Son también conocidos como Triazoles de segunda generación, químicamente están compuestos por un anillo central azol que contiene 3 átomos de nitrógeno, similar a los Triazoles de primera generación de los cuales se diferencian por cambios en la estructura química así: el voriconazol es muy similar al fluconazol, se diferencia de éste por la presencia de una pirimidina fluorada heterocíclica que reemplaza un grupo triazolil y la adición de un grupo metil, que aumentan su afinidad por la enzima 14 alfa demetilasa y su potencia (Figura 1). El ravuconazol es muy similar al fluconazol y voriconazol, pero contiene 4 thiazolil benzonitrilo que reemplazan la pirimidina fluorada. El posaconazol es muy similar en su estructura al itraconazol pero tiene un anillo furan que

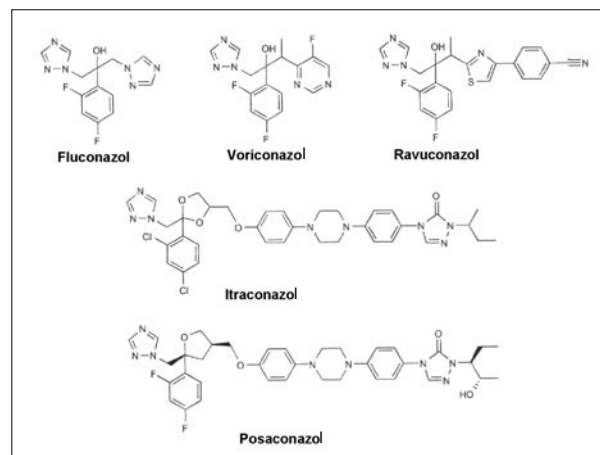


Figura 1. Estructura química de los triazoles de segunda generación.

reemplaza el anillo cetónico, lo que le da la potencia y mas amplio espectro que los azoles previos[4].

Se caracterizan por su poca solubilidad en agua, lo que dificulta tanto una buena biodisponibilidad en sus presentaciones orales como el desarrollo de presentaciones parenterales, por eso del posaconazol y ravuconazol se están desarrollando prodrugs solubles en agua que favorezcan una adecuada biodisponibilidad[5].

Mecanismo de acción

Los nuevos azoles actúan al igual que los otros miembros del grupo azol, inhibiendo la enzima citocromo P-450 que interviene en la síntesis del ergosterol, que es el mayor esterol de la membrana celular del hongo.

Se ligan a un nitrógeno libre del anillo azol inhibiendo la 14 α demetilación del lanosterol, llevando a la depleción del ergosterol, lo que finalmente afecta la permeabilidad de la membrana del hongo y los sistemas enzimáticos unidos a la membrana, involucrados en la síntesis de la pared celular[6]. La selectividad de los azoles por la enzima P-450 del hongo está dada por la unión del N1 del grupo aromático de los azoles a aminoácidos específicos de la membrana celular del hongo que no están presentes en las proteínas de los mamíferos[4].

Farmacocinética

Voriconazol: Al igual que los otros azoles, su absorción después de la administración oral es adecuada para permitir su uso en la mayoría de los pacientes, alcanzando un 90% de biodisponibilidad luego de 1-2 horas de ser administrado (Tabla 1). Su administración con alimentos disminuye la biodisponibilidad en un 24%[7]. La concentración pico en

plasma se alcanza luego de 2-3 horas de su administración. Aunque la experiencia es limitada, los estudios sugieren que se distribuye extensamente al tejido extravascular. Luego de metabolismo hepático vía citocromo P-450 es eliminado en orina o bilis. Estudios recientes indican que su aclaramiento puede estar disminuido en pacientes con alteración de la función hepática, por lo que se recomienda reducir de la dosis en ellos.

Tabla 1. Farmacocinética de los Triazoles de segunda generación. Modificado de WE Dismukes et al.[5].

Parámetro	Voriconazol	Posaconazol	Ravuconazol
Biodisponibilidad(%)	≥ 90	8-47**	48-74**
Efecto de alimento en biodisponibilidad	Disminuye	Incrementa	NA
Tiempo para pico de concentración (horas)	1-3	3	NA
Volumen de distribución (L/Kg.)	4.6	7-15	NA
Unión a proteínas (%)	58	NA	NA
Vida media de eliminación (horas)	6*	24	103-115

*: El valor puede ser más alto o más bajo, dependiendo de la dosis.

** : Los valores representan datos de estudios en animales.

NA: No disponible.

Posaconazol: Su ingestión concomitantemente con alimentos incrementa su absorción[8]. El pico de concentración en plasma se alcanza a las 2-3 horas de su administración, pero estos picos son proporcionales a la dosis administrada (dosis mayor de 800 mg/día). Estudios realizados en ratones indican que el posaconazol sufre una significativa circulación enterohepática y es eliminado extensamente por bilis y heces.

Ravuconazol: Los pocos parámetros disponibles de farmacocinética de este nuevo azol aun en investigación son presentados en la Tabla 1. En los estudios preliminares se ha caracterizado por una vida media larga en plasma.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones de los azoles son clasificadas en dos grandes grupos: aquellas que dan como resultado la disminución de las concentraciones en suero de los azoles y aquellas que producen incremento de las concentraciones en plasma de otro agente suministrado concomitantemente.

La disminución de los azoles en plasma ocurre básicamente por dos mecanismos. El primero es por disminución del Ph gástrico que altera su absorción por ser altamente lipofílicos. Estudios preliminares muestran que el posaconazol en tabletas sufre una reducción del 40% en su absorción cuando es administrado simultáneamente con la cimetidina, no así cuando se usa en suspensión. El segundo mecanismo de disminución de los azoles en suero es vía inducción de su metabolismo por agentes que incrementan el metabo-

lismo hepático de la citocromo P-450. La intensidad de esta interacción depende de la afinidad relativa del azol y el medicamento coadministrado por una isoenzima específica, la concentración del medicamento en las células hepáticas y la susceptibilidad individual, lo que hace difícil predecir el efecto en un paciente dado[5].

Debido a la similitud química del voriconazol con el fluconazol, similar espectro de interacciones medicamentosas se dan con estos dos compuestos, así que su uso concomitante con warfarina, fenitoina e hipoglicemiantes orales produce significativas interacciones (Tabla 2).

Tabla 2. Interacciones medicamentosas de los Triazoles de segunda generación. Modificado de WE Dismukes et al.[5].

Efecto de interacción	Voriconazol	Posaconazol
Disminuyen la absorción de los azoles		Antagonistas H2 Inhibidores de la bomba de protones
Disminuyen la concentración en plasma de los azoles, induciendo su metabolismo	Rifampicina Fenitoina Rifabutina Carbamazepina Fenobarbital	Rifampicina- Fenitoina Rifabutina
Incremento de concentración en plasma de droga coadministrada	Warfarina Ciclosporina Tacrolimus Fenitoina Midazolam Triazolam Alprazolam Rifabutina Antagonistas de canales del calcio Quinidina Omeprazol Sirolimus Pimozide Ergotamina Dihidroergotamina Statinas	Sulfonilureas Ciclosporina Fenitoina Rifabutina Ritonavir

Otro de los mecanismos por los cuales la coadministración de azoles y otros medicamentos lleva al aumento de estos últimos en plasma es la inhibición de la P-glicoproteína, un transportador a través de la membrana plasmática dependiente de ATP, envuelto en la absorción intestinal, penetración al cerebro y secreción renal de diversos agentes químicos, cuya inhibición por algunos azoles (itraconazol) lleva a neurotoxicidad por vincristina, y disminuye el aclaramiento renal de la digoxina[9]. Aun se requieren más investigaciones para determinar si algunos de los triazoles de nueva generación interactúan con la P-glicoproteína.

La ingestión concomitante de todos los triazoles incluidos los nuevos triazoles y cisaprida está contraindicada por potencial efecto cardiotoxicidad.

Espectro de actividad

Los azoles han sido reconocidos como agentes fungistáticos, pero estudios recientes *in vitro* con los nuevos triazoles e itraconazol han demostrado actividad fungicida de estos compuestos contra el *Aspergillus fumigatus* y otros *Apergillus spp.*[5]. La acción fungicida ha sido demostrada ya sea por estudios *in vitro* que demuestran que ellos no permiten el recrecimiento del hongo al suspender el medicamento o *in vivo* al esterilizar tejidos, basados en resultados de cultivos.

Los nuevos azoles son más activos que el itraconazol y fluconazol contra una amplia variedad de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. albicans* aislada resistente a los azoles. Su espectro también cubre hongos filamentosos y dimórficos[10] (Tabla 3). Ninguno de los Triazoles es activo contra *Zygomycetos*.

En modelos animales de candidiasis y aspergillosis diseminada los tres nuevos medicamentos, mostraron ser efectivos tanto en animales normales como en inmunosuprimidos ya fuera de manera igual o superior a los azoles ya aprobados[11].

Tabla 3. Espectro de actividad de Triazoles de segunda generación. Modificado de WE Dismukes et al.[5].

Organismo	Voriconazol	Posaconazol	Ravuconazol
Levaduras			
<i>C. albicans</i>	xx	xx	xx
<i>Flu/itra resistente</i>	x	x	x
<i>C. glabrata</i>	x	x	x
<i>C. krusei</i>	xx	xx	xx
<i>C. tropicalis</i>	xx	xx	xx
<i>C. parapsilosis</i>	xx	xx	xx
<i>C. lusitanae</i>	xx	xx	x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	xx	xx	xx
<i>Trichosporon ashaii</i>	xx	xx	xx
Hongos dimórficos			
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	x/xx	xx	xx
<i>Histoplasma capsulatum</i>	xx	xx	xx
<i>Coccidioides immitis</i>	x	x	x
<i>Sporothrix schenckii</i>	x	xx	x
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	NA	xx	NA
Mohos			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	xx	xx	xx
<i>Aspergillus flavus</i>	xx	xx	xx
<i>Aspergillus terreus</i>	x	xx	xx
<i>Fusarium solani</i>	neg/x	neg/x	neg/x
<i>Rhizopus sp.</i>	neg	x	x
<i>Mucor sp.</i>	neg	neg	neg
<i>Scedosporium apiospermum</i>	x/xx	x/xx	neg/x
<i>Scedosporium prolificans</i>	neg/x	neg	neg
Hongos dematiaceos	x/xx	x/xx	X

NA: no disponible

Otros estudios realizados *in vitro* con *Candida* aislada de hemocultivos demuestran que la actividad de los nuevos triazoles supera al fluconazol e itraconazol[12].

Voriconazol: Fue aprobado por la FDA en el 2002 para aspergillosis invasiva, *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium spp.* en pacientes intolerantes o refractarios a otros tratamientos. Es el más estudiado y caracterizado de estos nuevos triazoles[13, 14].

Estudios *in vitro*, demuestran su espectro de actividad contra *Candida spp.*, *Cryptococcus*, *Trichosporum spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. También ha demostrado tener buena actividad contra dermatofitos: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium spp.* y *Trichophyton spp.*[14]. Los estudios realizados *in vitro* con *Zygomycetos* han mostrado que no es activo comparado con el posaconazol y ravuconazol que si son promisorios contra éstos, principalmente las especies de *Rhizopus*[5].

Estudios *in vivo* en modelos animales han demostrado su actividad en candidiasis sistémica y criptococosis pulmonar y del SNC.

Posaconazol: Se encuentran en estudios fase III, con una experiencia clínica positiva. Muy promisorio contra el *Coccidioides immitis*[5].

In vitro muestra un amplio espectro contra *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Criptococo neoformans*, *Trichosporum spp.*, *zygomycetos* y dermatofitos, incluso contra *Aspergillus fumigatus* resistentes al voriconazol[5].

Estudios de posaconazol en modelos animales ha mostrado ser efectivo en aspergillosis invasiva, histoplasmosis, blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, fusariosis y phaeohyphomycosis[15, 16, 17].

En un estudio multicéntrico se compararon el posaconazol y el fluconazol en candidiasis oro faríngea administrado a dosis similares de 200 mg/día seguidos de 100 mg/día obteniéndose buena respuesta y perfil de seguridad similar[14]

Los estudios contra *Aspergillus* muestran que éste organismo es mas susceptible al posaconazol que al ravuconazol y voriconazol pues con éstos últimos agentes se necesitan concentraciones inhibitorias mínimas mas altas.

Ravuconazol: Actualmente se encuentra en estudios fase II.

Los estudios *in vitro* muestra un amplio espectro para *Aspergillus spp.*, *Criptococo neoformans*, *Candida spp.*, *Trichosporum spp.*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium gypseum*, *Microsporium canis* y *Epidermaphyton floccosum*[14].

En modelos animales, ha mostrado que su seguridad y eficacia son dosis dependientes para aspergillosis pulmonar, candidiasis, criptococosis e histoplasmosis. En ratas con candidiasis orofaríngea demostró ser tan efectivo o más que el itraconazol y fluconazol.

En humanos se realizó un estudio aleatorio, doble ciego placebo controlado donde se comparó el ravuconazol 400 mg/día y fluconazol 200 mg/día para el tratamiento de esofagitis por *Candida albicans* en pacientes inmunocomprometidos encontrándose que el 86% de los pacientes tratados con ravuconazol tuvo curación total vs. el 78% de los pacientes bajo tratamiento con fluconazol[14].

Albaconazol: Hace parte de este nuevo grupo de triazoles en desarrollo. Estudios realizados in vitro para comprobar su actividad en el tratamiento de la *Malassezia spp.* comparado con fluocitosina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y voriconazol han mostrado que tiene un perfil de actividad antifúngica similar[18].

Toxicidad

En general los azoles son medicamentos bien tolerados cuando se usan adecuadamente, teniendo en cuenta sus interacciones medicamentosas.

Todos pueden potencialmente elevar las enzimas hepáticas cuando son administrados por periodos prolongados, así que está indicado un monitoreo periódico de estas; se han reportado raros casos de falla hepática severa e incluso fulminante con el uso de ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol.

El desarrollo de un brote eritematoso generalizado con o sin prurito también puede presentarse. Reacciones cutáneas más severas como síndrome Steven-Johnson se han reportado con el uso de voriconazol y fluconazol[5], principalmente en pacientes con enfermedades de base que están recibiendo otros medicamentos; por lo cual la aparición de cualquier rash eritematoso en pacientes que han recibido estos medicamentos debe hacer reevaluar la terapia.

Otros efectos tóxicos reportados con el voriconazol incluyen inducción de fotosensibilidad y toxicidad ocular transitoria con visión borrosa, fotofobia, alteración en la visión de los colores. Esto se ha observado en el 30% de los pacientes en tratamiento inicial, comienza aproximadamente a los 15-30 minutos de la administración del medicamento y se prolonga por 30 minutos. No es conocido el mecanismo por el cual se produce esta alteración visual. Estudios histopatológicos de la retina no ha demostrado cambios ni secuelas permanentes[5, 19].

Resistencia

El alto porcentaje de resistencia de los microorganismos al uso prolongado del fluconazol fue lo que motivó el desarrollo de estos nuevos agentes antifúngicos.

Los mecanismos de resistencia de los hongos a los azoles son:

- Sobre regulación de bombas de contra flujo, que llevan el agente antimicótico fuera del hongo.
- Alteración de la secuencia de aminoácidos que son el blanco enzimático, reduciendo así la afinidad del agente o inhibiéndolo.
- Mutaciones "bypass" que le dan al hongo la capacidad de copiar la estructura química de la membrana con alteraciones, lo que le da resistencia a los agentes.

Aun se debe determinar si la resistencia ya sea adquirida o cruzada comprometerá esta segunda generación de azoles. Se han reportado cepas aisladas de *C. albicans* resistentes al fluconazol e itraconazol en niños infectados con VIH que muestran resistencia cruzada al voriconazol[5].

Equinocandinas y nikomicinas

Debido al papel esencial de la pared celular para la viabilidad de los hongos y a su ausencia en las células de los mamíferos, ésta constituye en un sitio blanco de ataque ideal de los antifúngicos, lo que ha motivado el desarrollo de esta nueva clase de medicamentos.

Hay una gran variación en los componentes de la pared celular en las diferentes especies de hongos pero la mayoría tienen quitina, alfa o beta glucan y una variedad de manoproteínas. Su función es fundamental en el mantenimiento de la presión dentro de la célula fúngica y cualquier daño en su estructura produce inestabilidad osmótica y la lisis de la célula.

Equinocandinas

Son lipopéptidos anfófilos semisintéticos. Inicialmente fueron también llamadas pneumocandinas por su espectro de actividad contra el *Pneumocystis carinii* y *Candida spp.*[1]. Su actividad antifúngica fue descubierta por azar en sus dos prototipos: echinocandina B y aculeacina A en la década de 1970. Posteriormente una modificación de la echinocandina B, la cilafungina llegó hasta estudios fase II pero fue abandonada por la toxicidad observada en los pacientes[13]. Una nueva generación de equinocandinas con un amplio espectro de acción y un buen perfil de seguridad ha comenzado a desarrollarse desde 1990: caspofungina, micafungina y anidulafungina[1, 5, 21, 22].

Estructura química

Las tres moléculas tienen una configuración tridimensional, cuyo centro está compuesto por un hexapéptido cíclico y una cadena lateral que es la que le confiere la actividad antifúngica (Figura 2).

Mecanismo de acción

Las equinocandinas son sustancias semisintéticas que actúan en la pared de la célula fúngica inhibiendo de manera específica y no competitiva el complejo enzimático B[1, 3]-D- glucan sintetasa, lo que impide la formación de polímeros de glucan que es el mayor componente de la pared celular en la mayoría de hongos patógenos[20].

Elas se unen directamente a una proteína FKS1P, pero aun no se sabe si el sitio de unión a esta proteína es interno o externo a la membrana celular[13].

Este novedoso mecanismo de acción les da un gran valor dentro del grupo de los antimicóticos.

Farmacocinética

Actualmente son solo disponibles para uso intravenoso, muestran concentraciones en plasma proporcionales a la dosis suministrada. Su vida media es de aproximadamente 10-15 horas. El 95% se unen a las proteínas plasmáticas y se distribuyen en la mayoría de los tejidos, incluyendo el cerebro; sin embargo, la concentración en LCR es baja[23].

Se metabolizan en el hígado y son lentamente excretadas en la orina y en las heces. Solo el 2% es excretada sin cambio en la orina.

Caspofungina: No es necesario ajustar su dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero si se requiere hacerlo en pacientes con una insuficiencia hepática moderada, no existe experiencia con insuficiencia hepática severa. Atraviesa la placenta y es embriotóxico en ratas y conejos.

Anidulafungina: Estudios preclínicos de su farmacocinética en conejos, ratas y perros muestran una vida media de 30 horas, con concentraciones más altas en los pulmones y el hígado seguida por el bazo y los riñones.

Micafungina: En los estudios preclínicos en animales se ha usado intravenoso a dosis 0,5, 1 y 2 mg/kg, con una vida media de 3-6 horas, logrando altas concentraciones en pulmón, hígado, bazo y riñón y aunque no alcanza niveles detectables en LCR, las concentraciones de la droga en el cerebro exceden el MIC para la mayoría de los hongos susceptibles. Se excreta en heces y orina, en esta última menos de 1% sin cambio. No es metabolizado a través del sistema enzimático del citocromo p450[5].

Interacciones medicamentosas

El tacrolimus disminuye los niveles de caspofungina en sangre en aproximadamente un 20%, la ciclosporina la incrementa en un 35% y como puede aumentar las enzimas hepáticas, no se recomienda asociar su administración. La

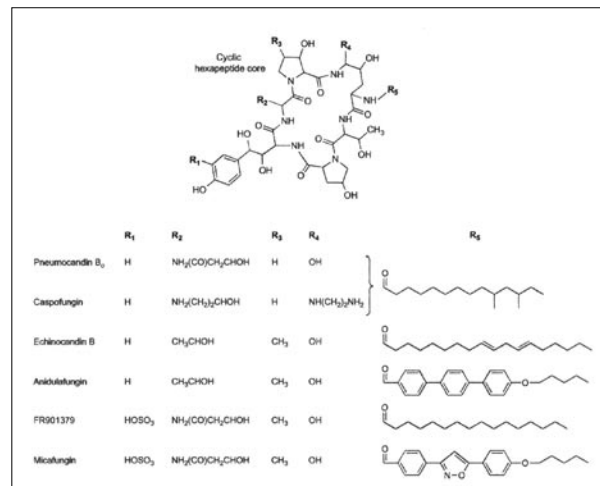


Figura 2. Estructura química de las echinocandinas.

coadministración con sustancias que estimulan el aclaramiento de las drogas como efaviran, nelfinavir, nevirapine, fenitoina, rifampicina, dexametasona y carbamazepina, puede disminuir la concentración de caspofungina en plasma. Los fabricantes recomiendan aumentar la dosis de caspofungina a 70 mg/día en pacientes que estén recibiendo alguno de estos medicamentos[5].

Con el uso de micafungina, no se han reportado interacciones medicamentosas.

Espectro de actividad

Son altamente selectivas contra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y *Pneumocystis carinii*. Pero con poca actividad contra *C. neoformans* y mohos endémicos debido a su poco contenido o ausencia de Beta 1-3 glucan sintetasa. Tienen variable actividad contra hongos dematiáceos pero son inactivas contra hialohifomicetos, zigomicetos y *Trichosporum*[5].

Estas drogas no muestran resistencia cruzada en cepas de *Candida* resistentes a la anfotericina B y el fluconazol y es muy rara la resistencia heredada en especies de levaduras susceptibles.

Caspofungina: Es la primera echinocandina aprobada por la FDA en 1991 para el tratamiento de aspergilosis invasiva que no responde a las terapias convencionales o para pacientes que no toleran otros tratamientos antifúngicos, con el nombre de Cancidas® (Merk)[14].

Estudios *in vitro* indican su actividad fungisida contra *Candida spp.*, *C. albicans*, *C. tropicales*, *C. glabrata* y *Aspergillus spp.* Incluso especies resistentes a los triazoles y polienos[1, 24, 25].

Tabla 4. Espectro de actividad de las equinocandinas.

Organismo	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Levaduras			
<i>C. albicans</i>	xx	xx	xx
Triazol/polieno resistente	x	x	x
<i>C. glabrata</i>	xx	xx	xx
<i>C. tropicalis</i>	xx	xx	xx
<i>C. parapsilosis</i>	neg	neg	xx
<i>C. guilliermondii</i>	neg	neg	xx
<i>Cryptococcus neoformans</i>		neg	neg
<i>Trichosporum ashaii</i>		neg	neg
Hongos dimórficos			
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	x	x	*x
<i>Histoplasma capsulatum</i>	x	x	*x
<i>Coccidioides immitis</i>	x	x	*x
<i>Sporothrix schenckii</i>	x		
Mohos			
<i>Aspergillus</i>	xx	xx	xx
<i>Fusarium sp</i>	neg	neg	neg
Zygomycetos	neg	neg	neg
Hialohifomicetos	xx		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	xx		
<i>Scedosporium apiospermum</i>		neg	neg
Dermatofitos	neg		
Hongos dematiaceos			
	Neg/x	x	x
<i>Pneumocistis carinii</i>	Xx	xx	xx

*Sólo activo contra formas miceliales.

Además es efectiva *in vitro* contra hongos dimórficos como *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii*, aunque en concentraciones mayores que para *Candida* y *Aspergillus*[5].

Es activa contra *Saccharomyces cerevisiae* pero es inactivo contra *C. neoformans* y *Trichosporum asahii*. No tiene acción contra *Fusarium*, zygomycetos y dermatofitos y es variable la respuesta *in vitro* de los hongos dematiaceos.

Estudios en humanos ha mostrado efectividad para el tratamiento de candidiasis esofágica y orofaríngea. Villanueva et al., es estudio aleatorio, doble ciego, multicentrico fase II compararon la caspofungina con la anfotericina B y el fluconazol con una respuesta semejante (74-91% vs. 63% y 82% vs. 85%)[26].

Se han completado los estudios fase III para el uso en forma empírica en pacientes neutropénicos con fiebre persistente y se llevan a cabo estudios preclínicos fase I/II en pacientes pediátricos[5].

Anidulafungina: Tiene un potente espectro de acción *in vitro* contra la mayoría de las especies de *Candida*, excepto la *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, incluso contra cepas resistentes al fluconazol, *Aspergillus* y *P. carinii*. Aunque en menor extensión, es activo contra phaeohifomicetos, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *S. schenckii*. Es inactivo contra *C. neoformans*, *Trichosporum asahii*, *Fusarium spp.* y zygomycetos.

Ejerce una acción sinérgica con la nikomicina contra el *Aspergillus fumigatus*.

Su eficacia ha sido probada en modelos animales con candidiasis superficial y diseminada, con aspergilosis diseminada y en neumonía por *P. carinii* tanto en animales normales como en inmunosuprimidos.

En voluntarios humanos sanos se han probado dosis de 35, 50, 70 y 100 mg. Estudios fase II muestran buenos resultados esofagitis candidiasica en pacientes con SIDA y más recientemente en candidemia. Los estudios están en fase III y aún no ha sido aprobada para uso humano[14].

Micafungina: Tiene un potente espectro de acción *in vitro* contra la mayoría de las especies de *Candida*, con valores más altos de la concentración inhibitoria mínima para la *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, sin reacción cruzada contra cepas resistentes al fluconazol y con bajo potencial de inducción de resistencia. Similar a anidulofungina y caspofungina no es activa contra el *C. neoformans* ni *Trichosporum*. Tiene potente actividad *in vitro* contra *Aspergillus* y *P. carinii* pero es inactiva contra *Fusarium*, *Scedosporum apiospermum* y zygomycetos. Se ha encontrado moderada actividad contra hongos dematiaceos como *Cladosporium trichoides*, *Exophiala spp.*, y *Fonseca pedrosi*. Sólo es efectivo contra las formas miceliales del *C. immitis*, *B. dermatitidis* e *H. capsulatum*.

Su eficacia ha sido probada en modelos animales con candidiasis diseminada, aspergilosis diseminada y pulmonar y en neumonía por *P. carinii* en inmunosuprimidos.

Ha sido efectiva en humanos HIV positivos con esofagitis candidiasica, en pacientes con cáncer o neutropénicos[5].

En un estudio comparando la micafungina con el fluconazol en personas con trasplante de células madre, se obtuvo respuesta en el 80% vs. el 73,5%[5].

Aun no ha sido aprobado para uso humano pero se espera que una vez se concluyan los estudios fase III pueda ser usado como profilaxis en pacientes transplantados con células hematopoyéticas, en candidiasis y aspergilosis invasivas

Toxicidad

Los efectos adversos han sido estudiados principalmente con la caspofungina. Tiene poca interferencia con otros medicamentos que son metabolizados por la citocromo CYP450. Sólo el 5% de los pacientes presentan efectos adversos relacionados con la infusión del medicamento como fiebre, flebitis, cefalea y rash[1, 5, 14]. También se han informado casos de edema facial, prurito y sensación de humedad, solo existe un reporte de anafilaxia reversible.

Las anomalías de laboratorio reportadas son: alteración de las enzimas hepáticas, disminución de la albúmina

sérica, del potasio, de la hemoglobina y del recuento de glóbulos blancos e incremento de células blancas en la orina.

Debido a que la caspofungina atraviesa la placenta ha mostrado ser embriotóxico en ratas y conejos[5].

Los efectos secundarios reportados de la anidulafingina incluyen dolor epigástrico, náuseas, cefalea y alteración de las enzimas hepáticas. No interfiere con drogas como la ciclosporina pues no actúa a través de la enzima citocromo P-450.

En un estudio de 74 pacientes HIV positivos, con diagnóstico de candidiasis esofágica, tratados con micafungina, 3 discontinuaron la terapia por efectos adversos posiblemente debidos al medicamento. No hubo toxicidad relacionada con la infusión, atribuible a la liberación de histamina, ni se ha reportado hepato ni nefrotoxicidad. En otros estudios se han reportado efectos adversos en el 3,2% de los casos con vomito, diarrea, celulitis, fiebre, somnolencia, edema generalizado, albuminuria e hipokalemia, flebitis y dispepsia[5].

Resistencia

Actualmente solo se ha detectado resistencia a la caspofungina por algunas cepas de *Candida albicans* debido a mutación de la FKS1P. No se conocen bombas que lleven el medicamento al exterior de la célula del hongo[13].

Inhibidores de la síntesis de quitina

Las nikomicinas son antibióticos antifúngicos producidos por el *streptomyces tenderi*, descubierto en la década de los 70s, para uso en agricultura.

Estos compuestos son nucleósidos pirimidinas estructuralmente semejantes al UDP-N-acetilglucosamina, sustrato precursor de la quitina.

Las nikomicinas son inhibidores competitivos de la síntesis de la quitina, que dañan la formación de septos, cadenas y producen edema osmótico de la célula fúngica. Deben ser transportadas al interior de la células por permeasas, las cuales pueden ser antagonizadas por péptidos extracelulares y algunas proteasas pueden inactivarlas[5].

Nikomicina Z

Es la única nikomicina que ha sido investigada.

Tiene buena actividad *in vitro* e *in vivo* contra la quitina de hongos dimorfos como *C. immitis*, y *B. dermatitidis*. Su actividad *in vitro* contra *C. neoformans*, *H. capsulatum* y *C. albicans* es moderada.

La *Candida no-albicans* y los hongos filamentosos son resistentes. Sin embargo, la nikomicina Z tiene actividad inhibitoria en modelos murinos de candidiasis e histoplasmosis sistémica.

Tiene sinergismo *in vitro* con los triazoles contra *C. albicans*, *C. neoformans*, *A. fumigatus* y con el fluconazol se ha probado con éxito en modelos animales de candidiasis sistémica. Hay sinergismo y efectos aditivos con las equinocandinas contra la *C. albicans* y *A. fumigatus* y en forma variable con hongos filamentosos[27].

En estudios farmacocinéticos fase I en voluntarios humanos se ha usado a dosis de 0,25-2,0 mg/kg y en fase II en pacientes con coccidioidomicosis no meníngea.

Debido a los resultados en los estudios realizados, principalmente usada en combinación con triazoles y equinocandinas, es considerada un medicamento muy alentador para nuevos desarrollos en uso clínico.

Sordarinas

Son un nuevo grupo de antifúngicos, aun no desarrollados para uso clínico.

Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas al bloquear la función de translocación del hongo por medio del Factor 2 de elongación-translocación[13].

Uso específico en dermatología de los nuevos antifúngicos

Las micosis cutáneas afectan las capas más superficiales de la piel, las mucosas y los anexos causando infecciones superficiales las cuales generalmente son tratadas exitosamente con antifúngicos locales. En las últimas décadas se ha observado un incremento de formas más graves y con sintomatología atípica en pacientes inmunosuprimidos, siendo necesario el uso de antimicóticos sistémicos como la terbinafina, el itraconazol y el fluconazol. Desafortunadamente no siempre se obtiene una buena respuesta con estos agentes. En la medida en que ellos son efectivos para ciertos microorganismos como los dermatofitos y la *Candida albicans*, emergen nuevos patógenos como los mohos y otras especies de Cándidas, resistentes a ellos[28, 29]. Debido a estos factores, se ha comenzado a explorar la efectividad de estos nuevos medicamentos para el tratamiento de las infecciones de la piel.

En un estudio realizado *in vitro* por Serrano-Martino et al.[30] en el que se compara la actividad del voriconazol, itraconazol, terbinafina y fluconazol frente a 120 dermatofitos pertenecientes a cuatro especies: *Trichophyton mentagrophytes*, *Micosporum canis*, *M. gypseum* y *T. rubrum*, se observó como la terbinafina fue el antifúngico más efectivo seguido en su orden por el voriconazol, el itraconazol, siendo el fluconazol el menos activo. Se requiere estudios clínicos que confirmen si esta buena actividad *in vitro* del voriconazol es predictivo de una buena respuesta clínica.

Hamaza et al.[31] publican el caso de un hombre de 43 años con antecedente personal de diabetes mellitus y enfermedad reactiva de las vías aéreas, por lo que estaba recibiendo tratamiento con esteroides, quien en la región del carpo mano izquierda comenzó a presentar placa color gris con costra descamativa en el sitio de la colocación de catéter endovenoso. Se le practico una biopsia que informó la presencia de reacción granulomatosa en la dermis y el tejido celular subcutáneo con células epiteloides, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y células gigantes multinucleadas. Luego se realizó cultivo en medio de Sabouraud, identificándose la presencia de *Fonseca pedrosoi*. Se inició tratamiento con debridación quirúrgica e itraconazol, que por efectos secundarios debió ser suspendido y reemplazado por voriconazol, del cual fue administrado durante 7 semanas con resolución completa del cuadro.

También se publicó el caso de un hombre de 59 años transplantado renal en tratamiento inmunosupresor, quien presentó pequeña úlcera en cuarto espacio interdigital del pié derecho. Luego de realizar cultivo se identifica *Paecilomyces lilacinus*. Recibió tratamiento con voriconazol 200 mg dos veces/día y por falta de respuesta se aumentó la dosis a 300 mg dos veces/día; luego de tres semanas con completa mejoría[32].

Existen dos casos de infección por *Scedosporium apiospermum* tratados de manera exitosa con voriconazol. Uno el de un hombre de 59 años transplantado renal quien luego de cuadro de celulitis en sitio de colocación de catéter presentó la aparición de nódulos color púrpura con leve descamación, se realizó cultivo que informó la presencia de *Scedosporium apiospermum*. El otro el de un hombre de 84 años con insuficiencia cardiaca congestiva quien luego de trauma y herida en codo presentó zona de inflamación asociada a la presencia de ampollas. Ambos pacientes recibieron tratamiento con voriconazol vía endovenosa a dosis de 6 mg/Kg. cada 12 horas el primer día y luego 4 mg /Kg. cada 12 horas durante 10 días. El primer paciente suspendió el tratamiento a las 6 semanas con mejoría total del cuadro, el segundo paciente al décimo día murió de infarto agudo del miocardio y en sus estudios post mortem no se evidenció la presencia de infección diseminada por el hongo[33].

En investigaciones *in vitro* con ravuconazol también ha mostrado buena actividad contra dermatofitos incluyendo *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. gypseum*, *M. canis* y *Epidermaphyton floccussum*[14]. En otro estudio realizado por Fung-Tomc JC et al.[34] en el que se prueba su efectividad contra 25 cepas de dermatofitos, se encontró que todas las cadenas fueron sensibles al ravuconazol. Cuando se comparó su actividad *in vitro* con el itraconazol y fluconazol, contra estos mismos hongos, se encontró que era

entre 2 a 8 veces más activo que el itraconazol y 32 veces más que el fluconazol[35].

En un estudio doble ciego placebo controlado para onicomicosis de pies en el que se usaron diferentes dosis: 200 mg/día, 100 mg/semana, 400 mg/semana, o placebo por 12 semanas. Luego se seguimiento durante 48 semanas se encontró que el 56% de los pacientes que recibieron ravuconazol a dosis de 200 mg/día presentó cura tanto micológica como clínica, los que recibieron 100 mg/semana el 10% mejoró, de los que recibieron 400 mg/semana el 8%, y los que recibieron placebo el 15%[14].

El posaconazol *in vitro* ha tenido actividad contra dermatofitos comparable con itraconazol y terbinafina y mayor contra levaduras y hongos no dermatofitos. En modelos murinos para candidiasis vaginal una dosis única vía oral de 2.5-10 mg fue más efectiva que el fluconazol. En cobayos su uso tópico para infección por *T. mentagrophytes* ha demostrado ser mas efectivo que el itraconazol y fluconazol vía oral y que miconazol tópico[14].

El albaconazol *in vitro* ha mostrado tener buena actividad antifúngica contra levaduras, dermatofitos y algunos hongos filamentosos como el *Scedosporium prolificans*. En un estudio realizado por Garau et al.[36] en el que se compara su actividad *in vitro* con la fluocitosina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y voriconazol contra 70 especies de *Malassezia* (*furfur*, *pachydermatis*, *sympodialis* y *slooffiae*) se encontró que todas las cepas fueron resistentes a la fluocitosina. El itraconazol, fluconazol, ketoconazol y voriconazol fueron activos contra la levadura con concentraciones inhibitorias mínimas, MIC similares a las encontradas en la literatura. El albaconazol mostró ser activo contra esta levadura lipofílica *in vitro*, siendo necesarios estudios posteriores en el manejo clínico de entidades asociadas a estas levaduras.

Existe la publicación de un caso de una mujer con leucemia mieloide aguda en tratamiento con quimioterapia. Debido a la presencia de fiebre persistente en paciente neutropénico además estaba recibiendo tratamiento antibiótico y complejo lipídico de anfotericina B intravenosos. La paciente presentó una placa ulcerada eritematosa de 3 cm. de diámetro cubierta por costra necrótica central en el brazo derecho, por encima del sitio de colocación del catéter central, la cual fue biopsiada evidenciándose las características hifas dicótomas septadas de *Aspergillus*[37]. El cultivo no solo permitió su identificación como *A favus*, sino que evidenció su resistencia a la anfotericina B. La paciente fue tratada con caspofungina 70 mg intravenosos el primer día y luego 50 mg/día. Luego de una semana de tratamiento se observó excelente respuesta y luego de 3 semanas fue dada de alta, en buenas condiciones.

En estudio realizado *in vitro* para comparar la sensibilidad del *Sporotrix schenckii* al voriconazol, e itraconazol, se encon-

tró que se requiere de concentración inhibitoria mínima CIM mas alta de voriconazol que de itraconazol para el control de éste agente[38].

Isabelle Durand-Joly, et al. en 2003 publican el caso de una mujer de 32 años en tratamiento con quimioterapia para una leucemia aguda linfoblástica, que comienza a presentar síndrome febril, asociado a lesiones neuróticas

vesiculares en miembros inferiores. Luego de realizar biopsia y hemocultivos se realizó el diagnóstico de una infección por *Fusarium oxy-sporum*. Se inició tratamiento con anfotericina B parenteral sin obtener respuesta por lo que se adicionó tratamiento con voriconazol a dosis de 6 mg/Kg. día, luego 4 mg/Kg. día parenteral obteniéndose así adecuada respuesta y negativización de los hemocultivos[39].

Bibliografía

- Arathoon EG. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. *Current opinion in infectious diseases* 2001; 14: 685-91.
- Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 1-7.
- Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; Suppl. 1: 1-10.
- Tkacz JS, DiDomenico B. Antifungals: what is in the pipeline? *Current opinion in Microbiology* 2001; 4: 540-5.
- WE Dismukes, PG Pappa, JD Sobel. *Clinical Mycology*, Oxford University Press, New York, NY 2003.
- Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazol (UK-109,496) blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida Krusei*. *Antimicrob Agents chemother* 41: 2467-92, 1997.
- Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, et al. Food interaction and steady state pharmacokinetics of itraconazol capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents chemother* 1993; 37: 778-84.
- Debeule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazol. *Drugs* 2001; 61: 26-37.
- Ito S, Koren G. Comment: possible mechanism of digoxina-itraconazole interaction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1091-2.
- Pfaller MA, Zhang J, Messer SA, Brandt ME, et al. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, and itraconazole against 544 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from United States and Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 169-71.
- Sheehan DJ, Hitchcock Ca, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 40-79.
- Pfaller MA, Messer S, Hollis RJ, Jones RN, et al. In vitro susceptibilities of *Candida* blood stream isolates to the new triazole antifungal agents BMS-207147, SCH 56592, and voriconazol. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3242-4.
- Frank CO, Alistair JP, Brown, Neil AR. Antifungal agents: mechanism of action. *TRENDS in microbiology* 2003; 11: 272-9.
- Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. *Dermatol Clin* 2003; 21: 565-76.
- Sugar AM, Liu XP. In vitro and in vivo activities of SCH 56592 against *Blastomyces dermatitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1910-3.
- Lutz JE, Clemons KV, Aristizabal BH, Stevens DA. Activity of the triazole SCH 56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 41: 1558-61.
- Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E, Menzel F, et al. In vivo and in vitro activities of SCH 56592 (posaconazol), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2017-22.
- Garau M, Pereiro M, del Palacio A. In vitro susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazol (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2342-4.
- David S. McKinsey. Making best use of the newer antifungal drugs. *Infect Med* 2003; 20: 392-9.
- Hector FR. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 1-21.
- Onishi J, Mainz M, Thompson J, et al. Discovery of novel antifungal (1, 3) Beta-D glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 368-77.
- Nilius AM, Raney PM, Hensley-Rudloff DM, et al. In vitro activity of A-192411.29, a novel antifungal lipopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1224-46.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-9.
- Bachmann SP, Patterson TF, Lopéz-Ribot JL. In vitro activity of caspofungina (MK0991) against *Candida albicans* clinical isolates displaying different mechanism of azole resistance. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2228-30.
- Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, Flattery AM, et al. In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK 0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2326-32.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gottuzzo E, Berman RS, et al. A randomized double blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1529-35.
- Stevens DA. Drug interaction studies of a glucan synthetase inhibitor (LY 303366) and a chitin synthetase inhibitor (Nikkomicin Z) for inhibition and killing of fungal pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2547-8.
- Zuluaga A, Tabares AM, Arango M, Robledo MA, et al. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Sytralidium* como agentes de onicomiosis. *Rev Asoc Col Dermatol* 2001; 9: 593-9.
- De Bedout C, Tabares AM, Restrepo A, Arango M, et al. Especies de *Cándida* aisladas de lesiones ungueales y su sensibilidad in vitro al fluconazol (1999-2001). *Rev Asoc Col Dermatol* 2003; 11: 325-31.
- Serrano-Martino MdelC, Pemán J, Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A, Claro RM. Actividad in vitro de voriconazol y otros tres antifúngicos frente a dermatofitos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 484-7.
- Hamaza SH, Mercado PJ, Skelton HG, Smith KJ. An unusual dematiaceous fungal infection of the skin caused by *Fonseca pedrosoi*: a case report and review of the literature. *J Cutan Path* 2003; 30: 340.
- Hilmarsdottir I, Thrstinsson SB, Asmundsson P, Bodvarsson M, et al. Cutaneous infection caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient: Treatment with Voriconazol. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 331-2.
- Bosma F, Voss A, van Hamersvelt HW, de Sévaux RGL, et al. Two cases of subcutaneous *Scedosporium apiospermum* infection treated with voriconazol. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 750-3.

34. Fung-Tomc JC, Huczko E, Minassian B, Bonner DP. In vitro activity of a new oral triazole. BMS-207147 (ER-30346). Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 313-8.
35. Hata K, Kimura J, Miki H, Toyosawa T, et al. In vitro and in vivo antifungal activities of ER-30346, a novel oral triazole with a broad antifungal spectrum. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2237-42.
36. Garau M, Pereiro M, Del Palacio A. In vitro susceptibilities of Malassezia Species to a New Triazole, Albacozazole (UR-9825), and Other Antifungal Compounds. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2342-4.
37. Koss T, Bagheri B, Zeana C, Romagnoli MF et al. Amphotericin B-resistant Aspergillus flavus infection successfully treated with caspofungina novel antifungal agent. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 945-7.
38. Mccinnis MR, Nordoff N, Li RK, Pasarell L. Sporothrix schenckii sensitivity to voriconazole, itraconazole and amphotericin B. Medical Mycology 2001; 39: 369-71.
39. Durand-Joly I, Alfandari S, Benchikh Z, Rodrigue M, et al. Successful Outcome of Disseminated Fusarium Infection with Skin localization Treated with Voriconazole and Amphotericin B-Lipid Complex in a Patient with Acute Leukemia. J of Clin Microb 2003; 41: 4898-900.

Cuestionario de autoevaluación

- Los nuevos triazoles de segunda generación son los siguientes excepto:
 - voriconazol.
 - Posaconazol.
 - Itraconazol.
 - Ravuconazol.
- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los triazoles de segunda generación es falsa?
 - Inhiben selectivamente la enzima citocromo p-450 del hongo depleutando la síntesis del ergosterol.
 - Su administración concomitantemente con cisaprida está contraindicada por el potencial efecto cardiotoxicó.
 - Son activos contra Aspergillus spp., Candidas y zygomycetos.
 - El voriconazol puede producir toxicidad ocular transitoria consistente en visión borrosa, fotofobia y alteración de la visión.
- Respecto a las equinocandinas, señale la afirmación correcta:
 - Pertencen a este grupo los siguientes compuestos excepto: caspofungina, micafungina, nikomicina y anidulafungina.
 - Su mecanismo de acción se ejerce al inhibir específicamente el complejo enzimático B (1,3)-D-glucan sintetasa, lo que lleva a la inhibición de la síntesis de polímeros de glucan.
 - Son altamente selectivos contra Candida spp., Aspergillus spp., Pneumocistis carinii y Criptococo neoformans.
 - Unas de las ventajas de la caspofungina es que no atraviesa la barrera placentaria y tampoco afecta las enzimas hepáticas.
- Señale el enunciado falso:
 - Desde 2002 el voriconazol fue aprobado para su uso en infecciones por aspergillosis invasiva, Scedosporium apiospermum, y fusarium spp.
 - Las equinocandinas no han mostrado tener resistencia cruzada con cepas de candida resistente a la anfotericina B.
 - La caspofungina fue aprobada desde 1991 por la FDA para el tratamiento de la aspergillosis invasiva.
 - Las sordarinas han mostrado ser efectivas para el tratamiento de infecciones causadas por zygomycetos.
- Señale el enunciado verdadero
 - En la actualidad no se han detectado cepas de candida resistentes a la caspofungina.
 - Los triazoles de segunda generación han demostrado ser más activos en pacientes inmunosuprimidos que en pacientes sanos.
 - El ph gástrico no afecta la absorción de los triazoles de segunda generación.
 - la coadministración de voriconazol con warfarina, ciclosporina, fenitoína y antagonistas de los canales del calcio lleva al aumento de la concentración en sangre de éstos últimos.
- Las infecciones fúngicas representan en lo que se refiere a las infecciones nosocomiales:
 - Del 6-10% de las infecciones nosocomiales.
 - Del 20-30% de las infecciones nosocomiales.
 - No son importantes dentro del grupo de infecciones nosocomiales.
 - Representan mas del 50% de las infecciones nosocomiales.
- Los principales agentes fúngicos implicados en las infecciones nosocomiales son:
 - Cándida spp.
 - Aspergillus fumigatus.
 - Cándida albicans.
 - Ninguno de los anteriores.
- Respecto a los triazoles de segunda generación señale el enunciado correcto:
 - Son altamente solubles en agua.
 - El posaconazol y ravuconazol se están desarrollando como prodrogas para favorecer su biodisponibilidad.
 - Son poco solubles en agua.
 - b y c son correctas.
- Respecto a las equinocandinas señale el enunciado falso:
 - Tiene un mecanismo de acción novedoso que les da un gran valor dentro del grupo de antimicóticos.
 - Se unen a la proteína FKS1P del hongo.
 - Se dispone de ellas tanto en presentación oral como parenteral.
 - Alcanzan baja concentración en el LCR.

10. Respecto a la caspofungina señale el enunciado correcto:
- Se debe ajustar su dosis en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal.
 - La coadministración con tacrolimus lleva a un aumento del 25% de los niveles de caspofungina en sangre.
 - La coadministración con ciclosporina lleva a un aumento del 25% de los niveles de caspofungina en sangre.
 - Su uso concomitante con efaviran y nevirapine aumentan su concentración en sangre.
11. Respecto a las equinocandinas señale el enunciado correcto:
- Su falta de actividad contra mohos endémicos está dada por la ausencia en éstos de la B 1-3 glucan sintetasa.
 - Son muy activas contra trichosporum.
 - Presentan resistencia cruzada con cepas de candida resistente a la anfotericina B.
 - Son activas contra fusarium spp.
12. Respecto a las equinocandinas señale el enunciado correcto:
- La caspofungina fue aprobada por la FDA den 1991 para el tratamiento de aspergillosis invasiva que no responde a los tratamientos convencionales.
 - La anidulafungina es activa contra todas las especies de candida
 - La micafungina no es activa contra C. parapsilosis ni C. guilliermii.
 - Con el uso parenteral de la caspofungina no se ha encontrado ningún efecto adverso.
13. Respecto a las nikomicinas señale el enunciado falso:
- Se caracterizan por inhibir la síntesis de quitina.
 - Son producidas por el streptomyces tender.
 - Producen un edema osmótico de las células de la pared del hongo.
 - Se transportan por sí solas al interior de la célula del hongo.
14. Respecto a la nikomicina Z señale el enunciado falso:
- Actúa principalmente contra hongos dimórficos.
 - Estudios in vitro muestran sinergismo de ésta con los triazoles para actuar contra la candida albicans.
 - Actualmente es la única nikomicina investigada.
 - Se caracteriza por su actividad contra candida no albicans y hongos filamentosos.
15. Respecto al voriconazol señale el enunciado correcto: En estudios en los que se compara su actividad in vitro contra diferentes dermatofitos se ha observado que:
- Es mas activo que la terbinafina.
 - Tiene actividad similar a la terbinafina.
 - Es menos activo que la terbinafina.
 - No tiene actividad contra los dermatofitos.
16. Estudios in vitro con ravuconazol han mostrado que:
- Es menos activo que le itraconazol contra dermatofitos.
 - Es mas activo que el itraconazol y fluconazol contra dermatofitos
 - Es igual de activo al fluconazol y menos que el itraconazol.
 - No tiene actividad contra dermatofitos.
17. Señale el enunciado falso:
- El aumento de formas graves y atípicas de infecciones fúngicas ha llevado al uso cada vez mas frecuente de antifúngicos sistémicos.
 - En los pacientes inmunosuprimidos la sintomatología de las infecciones fúngicas es aun más compleja y variada.
 - La aparición de mohos y diferentes especies de candidas resistentes a los tratamientos disponibles han precipitado el uso de nuevos medicamentos en el área dermatológica.
 - Los antifúngicos sistémicos actualmente disponibles controlan de manera adecuada los cuadros atípicos y los pacientes inmunosuprimidos con este tipo de infecciones.
18. Señale el enunciado verdadero:
- Los triazoles de segunda generación se caracterizan por tener un mecanismo de acción diferente a los de primera generación.
 - La diferencia entre los triazoles de primera y de segunda generación se basa en cambios en la estructura química, que les confieren un mecanismo de acción diferente.
 - La diferencia entre los triazoles de primera y de segunda generación se basa en cambios en la estructura química, que les confieren mayor potencia y amplio espectro.
 - Ninguna de las anteriores es correcta.
19. Señale el enunciado falso respecto a las equinocandinas
- Su desarrollo comenzó desde los años 70 con la equinocandina B y aculeucin A.
 - El desarrollo de la cilafungina en 1990 marca el inicio de desarrollo de este grupo de antifúngicos.
 - Los estudios con cilafungina llegaron hasta la fase II, debiendo ser abandonada por efectos tóxicos.
 - Todas son verdaderas.
20. Respecto a la sensibilidad del Sporotrix schenckii frente al voriconazol se ha encontrado que:
- La CIM requerida de los dos medicamentos in vitro para su control es igual.
 - La CIM requerida del voriconazol es menor que del itraconazol.
 - La CIM requerida de itraconazol es menor que la del voriconazol.
 - Ninguna de las anteriores es correcta.

Respuestas del cuestionario

1c 2c 3b 4d 5d 6a 7a 8d 9c 10c 11a 12a 13d 14d 15c 16b 17d 18c 19b 20c