

Antifúngicos del futuro

En 1949 se introdujeron los Polienos en el tratamiento de las infecciones micóticas, la anfotericina B y la Nistatina, aun continúan siendo estandartes en el tratamiento de ciertas micosis. Su modo de acción es interfiriendo en la adhesión a la membrana celular por competición de la molécula de ergosterol. En 1958 se descubrió la griseofulvina, estudios determinaron que este agente afecta la síntesis de proteínas durante la división nuclear, este efecto está limitado únicamente al tratamiento en las micosis por dermatofitos. La 5-fluorocitosina tenía grandes expectativas, hoy en día se utiliza como complemento en terapia combinada.

En los años setenta una nueva clase de antimicóticos los azoles, se introdujeron en el tratamiento de las micosis, siendo el ketoconazol el primer imidazol administrado por vía oral. Desde entonces son numerosos los derivados azólicos para el tratamiento local o sistémico de las micosis. Los azoles han sido los antimicóticos más estudiados recientemente: los triazoles, el fluconazol y el itraconazol. Fluconazol circula libremente sin unirse a proteínas, permanece activo al ser metabolizado, su mecanismo de acción es específico contra la citocromo p450, en la síntesis del ergosterol, siendo efectivo frente a micosis cutáneas, y una variedad de micosis sistémicas. El itraconazol es lipofílico, permanece en piel y mucosas en altas concentraciones, manteniendo su efectividad antimicótica, por periodos prolongados. Tiene un amplio espectro de acción, siendo efectivo frente a varias micosis sistémicas y subcutáneas. El itraconazol tiene alta actividad antimicótica in vitro e in vivo frente a Aspergillus y Fusarium. Los triazoles del futuro que aun se encuentran en investigación son el Voriconazol, Ravuconazol y Posaconazol

Las Morfolinas han sido efectivas como fungicidas desde hace algunos años. Se ha demostrado su efectividad frente a mohos y ciertas plantas. En estudios clínicos la amorolfina se ha utilizado tópicamente, con buenos resultados frente a dermatofitos y cándida. A diferencia de los azoles, su mecanismo de acción es fungicida y fungistático en consecuencia da lugar a la acumulación de ergosterol, letal para la célula fúngica.

Otro grupo de antimicóticos son las Alilaminas, representados por naftifina y terbinafina. Su punto primario de acción es inhibiendo la síntesis de ergosterol. Interactúan con la esqualenoepoxidasa, acumulándose esqualeno y provocando la muerte celular. Estudios recientes han demostrado que estos fármacos son fungicidas. Naftifina, ha sido efectivo particularmente contra dermatofitos, es interesante que además de ser antifúngico, actúa como antiinflamatorio. La terbinafina altamente queratinofílica es útil en el tratamiento de onicomicosis.

El primer grupo de antifúngicos del futuro lo constituyen las Nikomicinas; estos agentes únicos en su género, son producidos por fermentación de estreptomices. Las Nikomicinas son familia de los péptidos nucleótidos, antibióticos usados ampliamente como agrofungicidas. Su punto de acción es frente a la síntesis de cithina de la pared celular. Las nikomicinas inhiben la última enzima, la cithinsintetasa, de la pared celular. El espectro antimicótico de las nikomicinas es dudoso, se necesitan mayores cantidades de compuesto para documentar su relevancia clínica. Las nikomicinas tienen gran actividad contra micelios de dermatofito y levaduras. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado sinergismo significativo con varios azoles. Este sinergismo quizás sea el hallazgo más importante. Como todos los compuestos en investigación, se necesitan muchos estudios para determinar su seguridad y utilidad clínica.

Las Pneumocandinas, son el siguiente grupo antimicótico del futuro, son lipopeptidos, incluidos en un grupo llamado equinocandinas. Su mecanismo de acción es contra la producción de β -D-1,3-glucan, componente de la pared celular, por lo tanto no son activos frente a bacterias. La fuente primaria de las pneumocandinas es el hidromiceto marino Zalerion arboricola y especies relacionadas. La Pneumocandina B es efectiva frente a varios hongos incluyendo el Pneumocystis

carinii. Las *Pneumocandinas* requieren de mas estudios, pero representan un nuevo grupo antimicótico, que probablemente tengan un amplio espectro de acción frente a micosis cutáneas y sistémicas, como el *Pneumocystis carinii*, causante de la neumonía, que afecta a gran porcentaje de pacientes con SIDA.

El futuro de la terapia antimicótica esta en relación al conocimiento de la célula fúngica, en contraste con otras formas de vida eucariótica. Enfatizar sobre bases fisiológicas las diferencias entre la célula fúngica y la humana y como podrían experimentarse estos agentes antifúngicos. Estas diferencias incluyen la incorporación de ergosterol en la membrana celular, la producción de quitina y α - y β -glucanes como parte de la estructura de la pared celular; el α -aminoácido adípico en la síntesis de lisina, las diferencias en la síntesis de ácido nucleico y los mecanismos de división nuclear, la lista no parece ser muy larga, y los primeros hallazgos tienen su mejor exponente en la exploración en la investigación de nuevos agentes antifúngicos.

El descubrimiento de caminos sintéticos específicos frente a los hongos susceptibles o de productos naturales, en los últimos años, ha sido particularmente motivador. Estudiar cuidadosamente la biología del hongo y tratar de entender y potencialmente interrumpir blancos específicos en las células fúngicas, que no se hallan en las células humanas, esta empezando a dar frutos.

El antimicótico ideal del futuro sería aquel que reuniera las siguientes características: especificidad frente a la célula fúngica, amplio espectro, ausencia de efectos secundarios, dosis mínimas efectivas y espaciadas, y económicamente accesible.

Dr. Eduardo Silva-Lizama