

Antimicóticos dermatológicos

Revisión

■ S. MARTÍN-ARAGÓN • Doctora en Farmacia.

■ J. BENEDÍ • Profesora titular de Farmacología. Facultad Farmacia. UCM.

Las autoras efectúan una completa revisión del arsenal farmacológico vigente en la actualidad en materia de antimicóticos dermatológicos, un grupo de medicamentos que suscita, en el mostrador de la oficina de farmacia, un número de consultas cada vez más numeroso.

Las infecciones fúngicas, sobre todo las oportunistas originadas tanto por levaduras como por hongos filamentosos, han visto incrementada su incidencia de forma significativa en los últimos tiempos. El uso de antifúngicos ha experimentado un crecimiento en los últimos años y, consecuentemente, se ha producido un progresivo aumento de los niveles de resistencia tanto *in vivo* como *in vitro* a estos fármacos. Los modernos antifúngicos presentan una mayor selectividad de actuación y existen nuevas formulaciones galénicas que reducen los efectos secundarios de los utilizados clásicamente. A pesar de ello, el número de compuestos con actividad antifúngica es todavía muy reducido, por lo que existe un gran interés en la investigación de moléculas con nuevas dianas de actuación.

Las infecciones fúngicas pueden presentarse como superficiales, subcutáneas y sistémicas, y mayoritariamente están causadas por hongos filamentosos, hongos dermatofitos y levaduras pertenecientes entre otros a los géneros *Candida*, *Cryptococcus* y *Malassezia*. Algunos de ellos pertenecen a la flora normal del



organismo y en condiciones de inmunidad competente del huésped no producen infección alguna. En este artículo se analizarán exclusivamente las infecciones superficiales más frecuentes: dermatofitosis, pitiriasis versicolor y las candidiasis cutaneomucosas.

INFECCIONES FÚNGICAS SUPERFICIALES

Las micosis superficiales o externas afectan a las capas más superficiales de la piel, pelo, uñas y mucosas oral y genital o, en general, a cualquier superficie sometida a roza-

miento y maceración por una humedad elevada, entre otras condiciones predisponentes, que puedan ser susceptibles de ser infectadas por una amplia variedad de microorganismos. Las micosis superficiales son frecuentes y poco graves; y se transmiten casi siempre por contacto con una persona infectada. Suelen presentarse como epidemias en comunidades cerradas (colegios, residencias, etc.).

El espectro de agentes etiológicos involucrados en las infecciones superficiales es muy variado e incluye hongos filamentosos (dermatofitos) y hongos levaduriformes (candidiasis y pitiriasis versicolor).

Micosis por dermatofitos

Las micosis producidas por hongos dermatofitos han sido tradicionalmente conocidas como dermatofitosis o tiñas, y sus agentes etiológicos pertenecen a los géneros *Epidermophyllum*, *Microsporium* y *Trichophyllum*. Los primeros parasitan piel lampiña y en ocasiones uñas, pero jamás el cabello; los segundos parasitan piel sin pelo y los terceros afectan a piel, uñas y pelo.

Estas micosis se clasifican en:

Tinea capitis

Afecta al cuero cabelludo, las cejas o las pestañas. Se distinguen 2 variantes:

– *Tinea capitis* no infamatoria o tiña tonsurante. Afecta preferentemente a niños varones en la edad escolar, causando auténticas epidemias escolares. Puede manifestarse como una o escasas placas escamosas de pequeño tamaño donde todos los cabellos se rompen fácilmente y crecen poco. Estas placas tienen tendencia a confluir afectando a amplias zonas, o bien pueden aparecer pequeñas placas de alopecia donde es posible observar escamas y cabellos sanos. Curan espontáneamente al llegar la pubertad.

– *Tinea capitis* inflamatoria (Querion de Celso). Es la más frecuente en escolares y preescolares del medio rural. Se caracteriza por la formación de una o más placas redondeadas y elevadas de color rojo intenso. Sobre ellas se forman pústulas de las cuales exuda un pus amarillo-verdoso que se cubre de escamas y costras. El pelo cae fácilmente y las placas quedan alopecicas.

Tinea barbae

Afecta preferentemente a varones en áreas rurales y se localiza en la zona de la barba. Se puede manifestar como una placa de coloración rojiza con pequeñas escamas en su superficie o como una placa roja, edematosa con pústulas y cubierta por escamocostras.

Tinea corporis

Se localiza en el tronco y en miembros y zonas de la cara sin pelo terminal. Puede manifestarse como placas circulares u ovals de borde escamoso o vesiculoso y un centro eritematoescamoso.

Tinea cruris

Conocida también como tiña inguinal o eccema marginado de Hebra, se localiza en ingles, periné y región perianal y se puede extender a la zona proximal interna de los muslos. Clínicamente se presenta como placas bilaterales de coloración eritematomarroñaca, con finas escamas y un borde de progresión eritematovesiculoso. Es importante recordar que la infección se trasmite por toallas, prendas interio-

Fig. 1. Onicomicosis blanca superficial



Nota: la infección se desarrolla en la superficie de la placa de la uña. Las uñas infectadas contienen islas blancas opacas sobre la superficie de la placa de la uña. La infección puede progresar hasta abarcar la uña completamente.

res y ropas de cama. Puede estar asociada a *tinea pedis*, ya que la caída del hongo por el pantalón es bastante frecuente.

Tinea pedis

Es la tiña más frecuente ya que la han padecido o la padecen el 15% de las personas. Se conoce como “pie de atleta” y se localiza en espacios interdigitales y en la planta del pie. Muchas veces la adquieren aquellos que practican deporte con los pies descalzos o que después de jugar pasan a duchas de uso colectivo. Se manifiestan como descamación, maceración y fisuración en espacios interdigitales.

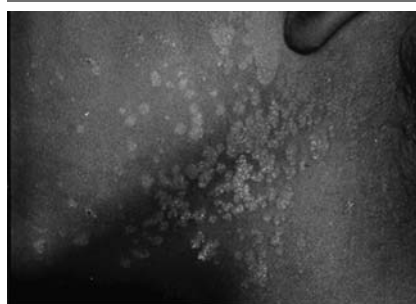
Tinea manuum

Se localiza en pliegues, palma y dorso de la mano, observándose un área descamativa en forma de media luna.

Tinea unguium

La parasitación de la uña por hongos (onicomicosis o *Tinea unguium*, fig. 1) puede manifestarse como un engrosa-

Fig. 2. Pitiriasis versicolor



Nota: el nombre hace referencia a la coloración variable de la lesión.

miento, despegamiento de la lámina ungueal o bien como un cambio en la coloración, que pasa a ser de una tonalidad blanquecina.

Candidiasis

Las candidiasis son infecciones cutáneas causadas por especies del género *Candida*, de una extraordinaria frecuencia, y que afectan casi al 100% de la población en alguna ocasión a lo largo de su vida. Afectan a las mucosas, produciendo un exudado blanquecino que es depositado sobre la pared de la cavidad afectada, formando el denominado *muguet* cuando se trata de la cavidad bucal. Una infección mucosa muy frecuente es la que afecta a la mucosa genital (candidiasis vulvogenital). También puede infectar los grandes pliegues, debajo de las mamas e ingles, causando el denominado intertrigo.

Diversos factores encuadrados en el estado fisiológico (infancia, vejez, embarazo), mecánicos (humedad y maceración, oclusión, prótesis, heridas, traumatismos, exposición ocupacional, hemostasia), nutricionales (aporte excesivo de glúcidos, hipovitaminosis), enfermedades metabólicas y endocrinológicas (diabetes, obesidad, hiperuricemia, síndrome de Cushing, acrodermatitis enteropática, déficit de hierro, etc.), enfermedades debilitantes (neoplasias, infecciones microbianas, inanición, quemaduras) y factores iatrogénicos (anticonceptivos orales, antibióticos, corticosteroides, inmunosupresores, agentes citotóxicos, radioterapia, prótesis, hemodiálisis, alimentación parenteral, cirugía, infusiones, cateterismo, traqueotomía) han provocado un incremento de las formas de candidiasis que, hoy por hoy, se caracterizan por una elevada morbilidad y mortalidad.

Pitiriasis versicolor

La pitiriasis versicolor (fig. 2) es una infección producida por *Malassezia furfur*. Se trata de una micosis oportunista, asintomática, recidivante y muy poco estética, que afecta al cuello, partes proximales de las extremidades y tronco. Aparecen numerosas y pequeñas máculas de colores pálidos que se hacen confluentes, formando placas grandes de tonos diversos, de ahí el nombre de versicolor. Sobre las placas se produce una descamación fina que se desprende fácilmente con la uña. Si no recibe tratamiento dura mucho tiempo, en el que oscilan períodos casi asintomáticos con períodos de manifestación muy evidente (sudoración, humedad, prendas muy ajustadas, etc.). Se transmite de persona a persona, tras contacto íntimo, o en enfermos inmunodeprimidos.

Fig. 3. Qué esperar de un tratamiento tópico antifúngico de las onicomiosis

Para que un tratamiento tópico de la onicomiosis sea efectivo, se necesita que una cantidad suficiente de fármaco atraviese la lamina ungueal de la uña y alcance concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria. Los tratamientos tópicos sólo están indicados cuando se trata de una infección leve-moderada (menos del 50% de la lamina), de una única uña y no involucra la matriz ungueal.

Este tipo de tratamiento se debe acompañar de la limpieza del material infectado antes de aplicar el producto. Para su correcta administración, se deben aplicar cubriendo el área lesionada y abarcando 1 o 2 cm de piel sana. Son tratamientos de larga duración, con aplicaciones diarias o semanales que requieren una gran motivación por parte del paciente. De hecho, la causa más frecuente del fracaso del tratamiento antifúngico tópico es la falta de cumplimiento terapéutico. Cuando hay más de una uña infectada, la superficie infectada es mayor del 50% o está involucrada la matriz ungueal, se debe recurrir a la administración de antifúngicos vía oral, pudiendo realizarse en pautas posológicas llamadas «en pulsos».

Es importante iniciar el tratamiento de las dermatomycosis lo antes posible, porque una infección leve puede agravarse rápidamente y extenderse a otros focos de infección. A menudo esto es lo que ocurre con el pie de atleta cuando se ignoran los síntomas al principio y se propagan los hongos, causando una onicomiosis que resulta mucho más difícil de tratar y curar.

ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS

La elección del antifúngico se sustenta en el conocimiento del lugar específico de la infección fúngica y del hongo implicado, del estado inmunitario del paciente y su patología de base, y del pronóstico asociado al tipo de infección. El tratamiento de las micosis ha evolucionado desde el empleo de metales pesados, metaloides, derivados azufrados y sulfonamidas, hasta los primeros antifúngicos como griseofulvina y nistatina, alilaminas y los derivados azólicos. Estos últimos han sido los más prolíficos. Sustancias como los derivados de la morfolina, nuevos derivados triazólicos o formulaciones más activas con mayor efectividad y menor toxicidad de la molécula sucederán a las ya comercializadas. La vía de administración y la formulación empleada suelen estar en relación con las características de la infección fúngica y del propio antifúngico elegido. Con independencia de estas consideraciones, gran parte del éxito del tratamiento depende del estado inmunológico del paciente.

Antimicóticos de uso tópico

Entre las ventajas del uso tópico destacan la facilidad en la administración,

la buena respuesta clínica y micológica en infecciones cutáneas y mucosas no extensas, la rareza con que se producen efectos secundarios tras la aplicación del medicamento y la ausencia de interferencias con otros medicamentos orales o parenterales, lo que evita los efectos adversos y las interacciones farmacológicas que pueden aparecer con los antifúngicos orales. Sin embargo, el tratamiento tópico con antifúngicos casi nunca brinda buenos resultados en las micosis de las uñas (onicomiosis) y del cabello (tiña capitis), y no genera utilidad alguna para combatir las micosis subcutáneas.

Antimicóticos por vía sistémica

Las principales aplicaciones de los antimicóticos dermatológicos por vía sistémica son la tiña del cuero cabelludo, las onicomiosis y los casos de *tinea pedis* de afectación plantar. La administración por vía oral permite llegar a zonas de la piel que no son fácilmente accesibles por la vía tópica. La griseofulvina ha sido durante muchos años el tratamiento clásico (y prácticamente el único) de las dermatofitosis que necesitan de la vía sistémica para su tratamiento.

Tratamiento combinado

La terapia que combina un antifúngico por vía oral con otro de administración tópica ha demostrado mejores resultados que el uso aislado de uno u otro. La asociación de 2 antifúngicos orales se ha considerado un riesgo por la posibilidad de que potencie la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad.

Hay varios estudios que muestran los resultados de terapias combinadas con antifúngicos por vía oral y vía tópica; entre ellos se mencionan la

combinación de crema de isoconazol al 1% con itraconazol o griseofulvina oral y la asociación de laca de amorolfina al 5% con terbinafina, itraconazol o griseofulvina.

Otros estudios comparan el tratamiento oral con la terapia combinada. Uno de ellos realizado en *tinea unguium* compara el uso de terbinafina oral frente a amorolfina en laca y terbinafina oral, y arroja mejores resultados con la terapia combinada, con una curación clínica y micológica del 72% a los 18 meses después de finalizado el tratamiento.

Otro estudio comparativo muestra la eficacia del tratamiento usando sólo itraconazol oral frente a la terapia combinada con terbinafina e itraconazol. Con la terapia oral se obtiene una curación clínica y micológica del 69%, frente al 94% con la terapia combinada.

En suma, hay numerosos estudios multicéntricos realizados en onicomiosis causadas por dermatofitos, levaduras y otros hongos filamentosos, que muestran mejores resultados con la asociación de terapia tópica y oral, constatando aumentos en los rangos de curación en relación con la monoterapia (fig. 3).

ANTIBIÓTICOS

En este apartado cabe citar la nistatina y la griseofulvina.

Nistatina

Es un antibiótico macrólido tetraénico producido por *Streptomyces noursei*. Hasta 1970 era el único compuesto antimicótico. Sólo es eficaz frente a determinadas infecciones micóticas superficiales no invasivas que afectan a la piel y a las mucosas, habitualmente producidas por *Candida albicans* y otras especies del género *Candida*. Tiene un espectro muy restringido. Su mecanismo de acción se basa en la unión con esteroides (principalmente ergosterol) de la membrana plasmática fúngica, aumentando así su permeabilidad (pérdida de la permeabilidad selectiva). A pesar de que es estructuralmente semejante a la anfotericina B y posee el mismo mecanismo de acción, es más tóxica y por ello no se utiliza por vía sistémica. Tampoco se absorbe por vía oral, por lo que se añade a ciertas formulaciones empleadas en la descontaminación intestinal. Las infecciones de las uñas y las lesiones cutáneas hiperqueratinizadas o con costras no mejoran.

Griseofulvina

Es un antimicrobiano producido por varias especies de mohos del género

Penicillium, cuyo espectro de acción está restringido a los dermatofitos. Por tanto, está indicado sólo en el tratamiento de la *tinea unguium*. No es activa sobre *Candida* o *Malassezia furfur*. Su acción es fungistática, inhibe selectivamente la mitosis al fijarse a la tubulina de los microtúbulos del huso mitótico. La griseofulvina se une fuertemente a las células precursoras de la queratina, de forma que cuando éstas se desarrollan, se mantiene unida a la queratina de la piel, haciéndola resistente a la acción queratinolítica del hongo. A medida que se desarrolla el tejido sano, éste va desplazando al infectado, siendo la causa por la cual la curación requiere semanas o meses, según la velocidad de recambio del tejido infectado, que para las uñas es de 6-12 meses.

Administrada tópicamente, tiene poco efecto terapéutico. Por el contrario, tras su administración oral se absorbe con lentitud y se fija en las células queratinizadas. Debe administrarse acompañada de alimentos ricos en sustancias grasas que faciliten su absorción en el duodeno. Se distribuye por el organismo con gran afinidad por piel y anexos. Se metaboliza en el hígado y se excreta en orina y heces.

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, urticaria, eritema y fotosensibilidad. Puede generar interacciones medicamentosas: es un inductor enzimático que acelera el metabolismo de otros fármacos, disminuyendo, por tanto, la biodisponibilidad de éstos, entre los que destacan anticoagulantes orales y fenobarbital. Está contraindicado en las insuficiencias hepáticas.

DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

Es el grupo de antifúngicos más numeroso y se caracteriza por su amplio espectro de actividad y potencia frente a los hongos patógenos. Actualmente suelen ser el tratamiento de elección para casi todas las micosis superficiales. Existen múltiples presentaciones (tópica, oral, parenteral). En este grupo se distinguen 2 subgrupos determinados por el número de nitrógenos en el anillo azólico de la molécula: los imidazoles con 2 nitrógenos (ketoconazol) y los triazoles con 3 nitrógenos (itraconazol y fluconazol). Son fármacos lipofílicos que actúan sobre la pared fúngica inhibiendo la síntesis del ergosterol (principal esteroide fúngico constituyente de la membrana celular), y por esta razón son menos tóxicos para las células del huésped cuyo principal esteroide es el colesterol. La diana de los azoles es la enzima C-14-alfa-desmetilasa, que depende del sistema citocromo P450.

Otra característica de interés de los derivados azólicos es que permiten a veces, por sus características farmacocinéticas, la administración discontinua. La existencia de efectos tóxicos de algunos de estos compuestos no presenta problemas en el caso de la administración tópica; se reducen a fenómenos bien tolerados y reversibles en general.

Algunos de ellos aportan novedades en cuanto al tratamiento y eficacia terapéutica y sólo pocos tienen criterios diferenciales decisivos en su elección por parte del clínico.

Ketoconazol

Es el primer azol usado con éxito por vía oral. Su biodisponibilidad depende de la acidez gástrica y su vida media es dependiente de la dosis, siendo de unos 90 min tras la administración de 200 mg y de 3-4 horas cuando se ingieren 400-800 mg. A concentraciones elevadas puede, además de actuar sobre la síntesis de ergosterol, interferir la síntesis de los triglicéridos y la de los ácidos grasos de la pared. Al igual que otros imidazoles, es activo frente a *C. albicans* y otras especies de

de duración significativamente mayor que la precisada por los triazoles. Por vía oral puede producir cierta intolerancia gástrica y su absorción depende del pH y la ingesta de alimentos. Como principales inconvenientes hay que mencionar la absorción errática, la toxicidad hepática y la alteración secundaria en la síntesis de las hormonas esteroideas.

Sertaconazol

Pertenece también a la generación de antifúngicos azólicos tópicos de uso clínico. Su mecanismo de acción se basa en una doble acción por medio de la existencia de 2 subunidades estructurales activas: además del mecanismo de acción típico de los antifúngicos azólicos por su estructura imidazólica, en el sertaconazol se añade la presencia de un grupo benzotiofeno. Esta característica asegura una acción tanto fungicida como fungistática, consecuencia de la similitud con el triptófano. El acceso de la molécula a las capas internas de la epidermis es rápido, por el carácter lipofílico del antifúngico. El espectro de acción *in vitro* del sertaconazol es muy amplio y se ha descrito frente a la mayoría de hongos causantes de micosis superficiales incluyendo levaduras (*Candida* spp., *Torulopsis* spp., *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Rhodotorula* spp. y *Cryptococcus* spp.), hongos dermatofitos (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp. y *Trichophyton* spp.) y algunos hongos filamentosos oportunistas como *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp. y *Scopulariopsis brevicaulis*, moho oportunista conocido por su importancia en las onicomiasis. A diferencia de otros antifúngicos, sertaconazol posee una acción adicional bactericida sobre bacterias grampositivas, que están frecuentemente asociadas a infecciones dermatológicas, lo que abre diversas posibilidades en el tratamiento de algunas infecciones mixtas. El porcentaje de cepas resistentes a sertaconazol es inferior al del resto de antifúngicos.

La actividad fungicida de sertaconazol permite reducir notablemente el índice de recidivas y obtiene índices de erradicación cercanos al 99% tras una hora de exposición. La rapidez de acción, penetración y el mantenimiento adecuado de sertaconazol, con valores superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias frente a los hongos patógenos, en tejidos, con una escasa absorción, permite que tras la administración de una dosis única (2%) y el posterior lavado de la zona, se detecten concentraciones del 72,1% en piel a las 24 h. Estas concentraciones son suficientes para desarrollar

Los derivados imidazólicos suelen ser el tratamiento de elección de casi todas las micosis superficiales

Candida. Es también activo contra *C. neoformans*, los agentes etiológicos de micosis endémicas (*H. capsulatum*, *B. dermatidifitis*, *C. immitis* y *P. brasiliensis*) y los dermatofitos (*Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*). Se ha empleado profusamente en candidiasis mucocutánea, esofagitis por *Candida*, candidiasis vaginal y dermatofitosis (infecciones de uñas, pelo y piel causadas por hongos dermatofitos). Actualmente, entre los antifúngicos azólicos, es uno de los menos utilizados en el tratamiento de las onicomiasis, porque requiere terapias

una acción terapéutica adecuada, sin que ninguna formulación de sertaconazol (crema, polvo, gel, solución o tabletas vaginales) provoque absorciones sistémicas superiores al 1,97% respecto de la administración intravenosa. El tiempo de permanencia en la piel se ha establecido en el 100% a las 48 h y del 69% a las 72 h, hecho que favorece la posología del fármaco.

La aplicación de sertaconazol abarca el tratamiento de todo tipo de infecciones micóticas superficiales como son las dermatofitosis o tiñas, candidiasis, pitiriasis versicolor y sobreinfecciones producidas por bacterias.

Itraconazol

Es un triazol de amplio espectro con acción frente a dermatofitos, levaduras y otros mohos. Su mecanismo de acción es similar al del resto de imidazoles, pero es más específico del citocromo P450 fúngico y apenas interacciona con el humano. Su administración sistémica es exclusivamente por vía oral; se absorbe en el tracto gastrointestinal y se metaboliza en el hígado. Es lipofílico y queratofílico, lo que le confiere gran afinidad por los tejidos superficiales como piel, mucosas y uñas, alcanzando en ellos valores superiores a los plasmáticos. Su principal vía de excreción es la cutánea (sudor y secreción sebácea). Los valores alcanzados en los tejidos cutáneos permanecen en concentraciones altas después de finalizada su administración: en piel y pelos durante 3-4 semanas, y hasta 4-6 meses en uñas. Esta farmacocinética permite el uso de pautas pulsátiles mensuales, manteniendo la eficacia del fármaco y disminuyendo los efectos secundarios, así como también los costos. Los efectos adversos son leves y se localizan en la piel, en el tracto gastrointestinal y en el hígado. Los más frecuentes son náuseas, dispepsia y dolor abdominal. Es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas del itraconazol con antihistamínicos, benzodiazepinas, fenitoína, anticoagulantes cumarínicos, hipoglucemiantes orales, digoxina, quinina y ciclosporina.

Actualmente se dispone de 2 pautas terapéuticas para el tratamiento de las onicomycosis con similar eficacia. La pauta clásica corresponde a la administración en forma continua de 200 mg/día de itraconazol durante un período de 6-12 semanas dependiendo de si la afectación es en uñas, manos, o pies, respectivamente. La pauta intermitente consiste en la administración de 200 mg cada 12 h durante una semana al mes, por un período de 2 meses para las onicomycosis de manos y 3 para las de pies. No existen dife-

rencias significativas entre las 2 pautas. Un estudio comparativo mostró una curación de 35% a los 9 meses de finalizado el tratamiento en pacientes tratados con itraconazol de forma continua y 35% en pacientes tratados con itraconazol de forma discontinua.

Fluconazol

Es un triazol más hidrófilo que los anteriores y se une en menor proporción a la queratina que el itraconazol. Se puede administrar tanto por vía oral como por vía parenteral. Se absorbe rápidamente por vía oral, independientemente del medio ácido o de la alimentación, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas

miento. Actúa como fungistático y es activo frente a dermatofitos, cándidas y hongos no dermatofitos. Aproximadamente el 16% de los enfermos sufre efectos secundarios. Produce interacciones medicamentosas: aumento de la vida media de las sulfonilureas (causa de hipoglucemias); aumento del tiempo de protrombina cuando se administra con warfarina, y aumento de los valores de fenitoína y benzodiazepinas. La rifampicina disminuye los valores plasmáticos de fluconazol.

Este triazol se administra en forma de pauta pulsátil, un pulso/semana a dosis de 150-300 mg/día, durante aproximadamente 3 meses en uñas de manos, y 6 en uñas de pies.

Derivados imidazólicos de aplicación tópica

Los derivados imidazólicos de aplicación tópica son numerosos. Actualmente son los medicamentos de elección para casi todas las micosis superficiales, junto con las alilaminas. Son eficaces y, generalmente, bien tolerados y activos frente a dermatofitos, *Candida* y *Malassezia furfur*. Todos los medicamentos del grupo tienen prácticamente la misma eficacia, y aunque existen diferencias en su eficacia relativa frente a un microorganismo determinado, resulta difícil realizar una evaluación clinicoterapéutica comparativa.

Bifonazol

Está indicado en dermatofitosis del pie, de la mano, del cuerpo y pliegues cutáneos, en la candidiasis y en la pitiriasis versicolor. Se alcanzan tasas de curación elevadas en la mayoría de las micosis superficiales con tratamientos de 2 a 3 semanas (bifonazol 1%). En onicomycosis el rendimiento observado es menor, excepto cuando se asocia con urea al 40%. Está disponible en forma de crema, gel, solución, polvo al 1%, así en una nueva formulación que incluye urea para el tratamiento de las onicomycosis. A veces produce reacciones locales irritativas, generalmente leves y transitorias. Su lipofilia y su reducida solubilidad en agua hacen que la eficacia esté relacionada con el elevado tiempo de retención cutánea y su biodisponibilidad tópica, unidos a la buena tolerancia que presenta. La absorción percutánea en humanos es inferior al 1% en piel intacta y del 4% en piel inflamada, y la vida media oscila entre 19 y 32 h. Este antifúngico se caracteriza por tener una baja absorción sistémica y una concentración máxima en plasma de entre 19 y 24 µg/ml a las 24 h de la administración intravaginal con una retención media

Numerosos estudios
multicéntricos sobre
onicomycosis causadas
por dermatofitos,
levaduras y otros hongos
filamentosos muestran
mejores resultados con
la asociación de terapia
tópica y oral

entre 1 y 2 h a partir de su administración. Se une escasamente a proteínas plasmáticas, por lo que existen concentraciones considerables de fármaco libre en circulación y, por consiguiente, una mayor biodisponibilidad para su distribución tisular mediante difusión pasiva. Alcanza buenos valores en piel y uñas; penetra rápidamente y es eliminado lentamente, lo que permite una administración menos frecuente con una dosis más alta. Su vida media en plasma es de unas 30 h, y en piel se detectan valores altos hasta 10 días postrata-

de 2,57 días. En forma de crema muestra resultados superiores a los proporcionados por miconazol en la candidiasis vaginal, con la ventaja adicional de requerir una menor dosificación.

Clotrimazol

Fue el primero de los imidazoles que se comercializó. Se emplea en dermatofitosis, infecciones mucocutáneas (área orocutánea, orofaríngea, perianal, vulvovaginal e intertriginosa) producidas por especies de *Candida*, y la pitiriasis versicolor. Su actividad es superior a la que muestran la griseofulvina y la nistatina frente a hongos filamentosos. Su biodisponibilidad oral es satisfactoria, pero produce molestias gástricas y síntomas neurológicos importantes, por lo que sólo se usa por vía tópica. Por vía tópica es seguro y efectivo en las candidosis vaginales y cutáneas, con efectos satisfactorios en terapias a corto plazo. Sus efectos secundarios son, en general, leves y transitorios y consisten en alteraciones alérgicas/dermatológicas.

La dosis recomendada es de un aplicación 2-3 veces al día mediante fricción. La curación clínica requiere 2-4 semanas de aplicación tópica, dependiendo del sitio y de la extensión de la infección. Se administra en solución y crema. En algunos países existen tabletas de aplicación intravaginal y formas especiales para su disolución lenta en la boca. Se emplea en forma de crema de nitrato de clotrimazol, solución o polvo al 1%, crema vaginal al 2% y comprimidos vaginales de 100 y 500 mg.

Econazol

El econazol posee una estructura química y un espectro de acción *in vitro* similares a los del miconazol. Es aplicable en el tratamiento de la dermatofitosis: tiña de los pies, inguinal, tiña del cuerpo, pitiriasis versicolor y candidosis cutáneas superficiales. No es útil en la tiña del cuero cabelludo. Se requiere un tratamiento de 2-4 semanas. Puede producir reacciones locales, en general, leves y transitorias. Se aplica en forma de crema. Los datos existentes sobre la actividad *in vivo* del econazol apuntan a un excelente comportamiento en modelos animales de candidosis cutáneas, vaginales, micosis oculares y dermatofitosis. Algunos estudios comparativos citan una actividad superior del econazol sobre el clotrimazol en candidiasis vaginales, y una amplia variedad de infecciones dermatofíticas. En este último caso con unos rangos de eficacia similares a los de tioconazol, oxiconazol y sulconazol. Sin embargo, su

efectividad no es comparable a la de otras sustancias frente a las infecciones como aspergilosis y coccidioidomicosis.

Flutrimazol

El mecanismo de acción del flutrimazol es común al de otros derivados imidazólicos y su espectro de acción y actividad es comparable al del clotrimazol y superior al del bifonazol. La interferencia sobre la síntesis de leucotrienos hace que posea propiedades antiinflamatorias. Los estudios clínicos realizados con esta sustancia confirmaron la ausencia de efectos tóxicos, mutagénicos o teratogénicos, así como su buena tolerancia sistémica y

**Las infecciones fúngicas,
sobre todo las
oportunistas originadas
tanto por levaduras como
por hongos filamentosos,
son cada vez más
frecuentes**

tópica al ser administrado (crema 1%). La eficacia clínica y micológica en candidosis, dermatofitosis y pitiriasis versicolor se situó en torno al 79% con efectos adversos inferiores al 9%.

Miconazol

La actividad *in vitro* del miconazol abarca hongos dermatofitos, dimórficos, filamentosos (*Aspergillus*), levaduras, hongos causantes de micetoma y bacterias grampositivas. Resulta útil en el tratamiento de la pitiriasis versicolor, dermatofitosis y candidosis cutánea y vaginal. Los niveles de toxicidad provocados por el miconazol permiten sólo de forma ocasional la administración intravenosa para el tratamiento de ciertas coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis, uso que quedó descartado con la aparición de

los derivados triazólicos. La absorción oral es reducida (inferior al 20-30% sobre la dosis administrada) y el valor máximo en suero se detecta a las 4 h, con una vida media de 24 horas. La aplicación tópica de miconazol se caracteriza por una buena penetración en el estrato córneo, sobre el que permanece 4 h, produciéndose una absorción mínima en la piel y la eliminación del 1% por orina. Se han descrito porcentajes del 4% de pacientes que presentaban irritación local y efectos adversos poco relevantes en comparación con la administración intravenosa. Las tasas de curación referidas en la bibliografía oscilan entre el 75 y 100% a las 4 semanas de tratamiento con nitrato de miconazol al 2%, 2 veces al día. En la onicomicosis son inferiores.

Omoconazol

La actividad *in vitro* del omoconazol es comparable a las de clotrimazol, econazol, ketoconazol, tioconazol, miconazol e isoconazol. Se utiliza en dermatofitosis, tiñas del pie, de las manos, del cuerpo, del cuero cabelludo, de la barba, de la ingle, del área perianal y de las uñas; en infecciones de la piel y mucosas producidas por el hongo *Candida albicans*, en la pitiriasis versicolor y en infecciones localizadas en la vulva y en la vagina causadas por hongos, especialmente por *Candida*. Se aplica 1 vez al día durante 2-6 semanas como crema al 1%. Las reacciones adversas son locales.

Oxiconazol

Se utiliza en las dermatofitosis y las candidosis debido al amplio espectro *in vitro* de hongos patógenos que abarca, sobre los que ejerce un efecto fungistático y fungicida. Resulta muy activo frente a hongos como *Mucor* y *Rhizopus*, y tiene valores de sensibilidad frente a *M. furfur* inferiores a los del miconazol. Es remarcable su actividad sobre bacterias causantes de sobreinfecciones como *Corynebacterium minutissimum*. Entre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo diferencian del resto de los azólicos resalta su elevado tiempo de retención cutánea y en el estrato córneo, y las altas concentraciones que allí alcanza, lo que permite dosis únicas de administración, ventaja que no poseen otras sustancias de la familia. Todo ello hace que oxiconazol se encuentre en concentraciones fungicidas a las 96 h después de su aplicación. Las tasas de curación llegan al 80% en la *tinea pedis*, en tratamientos de una aplicación diaria durante 4 semanas; al 83% en la pitiriasis versicolor y al 88,7% en dermatomicosis diversas.

Tioconazol

Presenta una buena actividad frente a *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *M. furfur*, y *C. Albicans*, y es también eficaz contra algunas clamidias, tricomonas y bacterias grampositivas. Clínicamente ha mostrado mayor eficacia que otros imidazoles en las dermatofitosis superficiales y candidiasis de la piel y la vagina. Puede ser particularmente útil en algunas onicomicosis, en las que el tratamiento puede prolongarse hasta 6-12 meses con reducidos efectos adversos. Para infecciones de las uñas existe un preparado al 28%, mientras que normalmente por vía cutánea se aplican preparados al 1%. Su absorción es despreciable por vía cutánea o vaginal, incluso si se emplea al 28%, y la concentración máxima en plasma tras la administración vaginal se alcanza a las 8 h. A las 24 h, la concentración plasmática es inexistente, mientras que la vaginal es de 21,4 mg/L. Las tasas de curación descritas son del 73% (tioconazol 2%), y van acompañadas de la reducción de los síntomas en el eritema del pañal. El tioconazol se revela especialmente eficaz para el tratamiento de esta infección, en la que existen sobreinfecciones por bacterias sensibles a este antifúngico.

ALILAMINAS

En este grupo figuran la terbinafina y la naftifina.

Terbinafina

Es uno de los antimicóticos de más reciente introducción en el mercado, y su uso es tanto tópico como sistémico. Resulta útil fundamentalmente en el tratamiento de las dermatofitosis y, por tanto, en las tiñas corporal, crural y de los pies. La actividad frente a levaduras es considerada marginal por algunos autores e inferior a la de otros antifúngicos. Las alilaminas actúan inhibiendo la síntesis del ergosterol, pero lo hacen en la enzima escualeno-peroxidasa y no sobre la C-14-alfa-demetilasa (azoles); como consecuencia, se produce, además de la reducción de la síntesis del ergosterol, la acumulación de escualeno, de lo que resulta su acción fungicida. Su absorción es independiente de la acidez del medio y de la alimentación, alcanzando valores máximos en plasma a las 2 h después de su administración. Es una molécula muy lipófila y se concentra en tejido adiposo y piel, alcanzando concentraciones 10-50 veces mayores que las concentraciones en plasma. En las uñas, las concentraciones son similares a las del plasma; llegan por difusión a tra-

Tabla I. Recomendaciones para el tratamiento de las micosis dérmicas

Onicomicosis

Distal y localizada: aplicación tópica de tioconazol al 28% dos veces al día, o de amolorfina una vez a la semana. Durante 6 meses o más

Proximal o extensa:

- Por dermatofitos: tres meses de tratamiento oral con terbinafina 250 mg/día continuo, o 400 mg/día una semana cada mes; puede combinarse con el régimen tópico descrito anteriormente, sobre todo para las uñas de los pies

- Por cándida y otros hongos no dermatofitos: Usar itraconazol para el régimen oral

Micosis de los pies

Interdigital: un imidazol tópico o terbinafina tópica, una o dos aplicaciones diarias hasta curación clínica y microscópica (2-3 semanas)

Plantar: griseofulvina 500 mg/día durante 4-6 semanas, o tratamientos orales de 4 semanas con terbinafina (250 mg/día), itraconazol (100 mg/día) o fluconazol (150 mg a la semana)

Tiñas corporal y crural

No papular: un imidazol tópico durante 3-4 semanas o terbinafina tópica durante 1-2 semanas

Papular o folicular: tratamientos orales de 2 semanas con itraconazol (100 mg/día), de 4 semanas con terbinafina (250 mg/día) o fluconazol (150 mg a la semana), o bien de 6 semanas con griseofulvina 500 mg/día. Pueden combinarse con los tratamientos tópicos descritos antes

Tiña de la cabeza

4-6 semanas de tratamiento oral con griseofulvina (500 mg/día), terbinafina (250 mg/día) o itraconazol (100 mg/día)

Pitiriasis versicolor

Tratamiento oral sólo en los casos que no responden al tópico. Usar itraconazol (200 mg al día durante 5-7 días) o fluconazol (dosis única de 400 mg, o 150 mg/semana durante 4 semanas). La terbinafina no es eficaz por vía oral, pero sí por vía tópica

vés de la dermis y permanecen durante meses postratamiento. Algunos autores sugieren que estos depósitos en las uñas protegen contra las recaídas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. Sus efectos secundarios son generalmente gastrointestinales y excepcionalmente cutáneos. A diferencia de los azoles, presenta escasas interacciones medicamentosas. Ha mostrado ser eficaz en las onicomicosis causadas por dermatofitos a dosis de 250 mg/día vía oral, administrada durante 6-12 semanas en onixis de manos y pies, respectivamente. Las pautas intermitentes con este fármaco aún no están completamente probadas; algunos autores recomiendan dosis de 250 mg/12 h durante una semana al mes, durante un período de 2 meses para uñas de manos, y de 4 meses para pies. Otros autores han comparado el tratamiento continuo con terbinafina y la terapia intermitente con itraconazol en onicomicosis de uñas del primer dedo del pie, concluyendo que el tratamiento continuo con terbinafina es significativamente más eficaz que el tratamiento intermitente con itraconazol.

Respecto a la administración tópica, la absorción sistémica es inferior

al 5% de la dosis. Los efectos adversos que presenta son cuantitativamente inferiores por vía tópica (2%) que por vía oral (10,4% y 11,5% en dosis de 250 y 500 mg/día respectivamente). Las reacciones observadas por aplicación tópica son irritación local, eritema, quemazón y sequedad, mientras que por vía oral pueden aparecer síntomas gastrointestinales y cutáneos o efectos no específicos. La duración recomendada del tratamiento oral para adultos oscila desde 250 mg/día en dosis únicas o divididas, durante 2-4 semanas para la tiña corporal, la tiña crural y las candidosis cutáneas, 2-6 semanas para la tiña de los pies, y 6-12 semanas para las onicomicosis, prolongables hasta alcanzar la curación micológica. El tratamiento tópico con terbinafina crema al 1% se aplica una vez al día durante 1-2 semanas para la tiña corporal, la tiña crural y la candidosis cutánea, 2 veces al día para la pitiriasis versicolor, y de 2 a 4 para la *tinea pedis*. Los estudios clínicos efectuados con terbinafina muestran tasas de curación entre el 80 y el 90% en los casos de tiña corporal, tiña crural y *tinea pedis*, tras la administración oral (250 ó 500 mg/día) o tópica con crema al 1%, y próximas al 80% en

pacientes con candidosis cutáneas y pitiriasis versicolor. El tratamiento de las onicomycosis ha aportado tasas similares en períodos de 3 a 12 meses de duración. Por vía oral es tan efectiva como la griseofulvina o el ketoconazol en el tratamiento de la tiña corporal, la tiña crural o la tiña de los pies, con efectos adversos más reducidos. En comparación con el itraconazol, el tratamiento de las onicomycosis con terbinafina es más efectivo y menos costoso, a juicio de algunos autores.

Naftifina

Posee una significativa actividad *in vitro* frente a levaduras del género *Candida*, pero su acción es moderada. El uso de este antifúngico está restringido a la vía tópica en infecciones causadas por hongos dermatofitos y levaduras, careciendo además de actividad frente a bacterias. Se acumula rápidamente en el estrato córneo y es transportado a la dermis y epidermis, alcanzando altas concentraciones en los folículos pilosos. Las tasas de curación del 86-100% son comparables a las de otros azoles en las infecciones dermatofíticas.

OTROS COMPUESTOS

Ciclopiroxolamina, amorolfina y tolnaftato pertenecen a este grupo.

Ciclopiroxolamina

Es un derivado de la piridona. Provoca depleción de los electrólitos celulares fúngicos, que conlleva una disminución de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos del hongo. Es activo frente dermatofitos, candidas cutáneas y *Malassezia furfur*. Se administra por vía tópica con una aplicación cada 12 h durante 2-4 semanas. Ocasionalmente puede producir prurito y sensación de quemazón. Es útil en pacientes con hipersensibilidad a imidazoles, ya que tiene el mismo espectro de acción y posee como ventaja una mayor capacidad de penetración en el estrato córneo, ya que está formulado en solución al 8% en una base de laca.

Amorolfina

Es un antifúngico tópico con acción fungicida del grupo de la morfolina. Actúa sobre la permeabilidad de la membrana fúngica, inhibiendo la síntesis de ergosterol. Presenta un amplio espectro antifúngico, incluyendo dermatofitos, levaduras y mohos. Se presenta como una laca para aplicar sobre las uñas. Una vez seca, forma una capa oclusiva y un depósito del medicamento, que va impregnando la capa córnea. Esto permite una administra-

ción muy cómoda una vez por semana, pero el preparado sólo está indicado en la onicomycosis.

Tolnaftato

Es un antifúngico tópico no relacionado químicamente con los azoles, que presenta un espectro antifúngico limitado a mohos dermatofíticos y no dermatofíticos; no incluye levaduras. Tradicionalmente se ha utilizado en polvo para prevenir recidivas en los espacios interdigitales en el pie de atleta. Su efecto es fungistático y su mecanismo de acción consiste también en la inhibición de la síntesis de ergosterol, pero en un paso de la ruta sintética anterior a aquél en el que actúan los azoles. Los estudios clínicos comparativos indican que los azoles pueden ser más eficaces que el tolnaftato y la duración del tratamiento 2 semanas más corta, lo que favorece el cumplimiento terapéutico.

La tabla I recoge las recomendaciones básicas para el tratamiento de las micosis dérmicas. □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abuhammour W, Habte-Gaber E. Newer antifungal agents. *Indian J Pediatr* 2004; 71(3):253-9.

CGCOF. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2003.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4.ª ed. Barcelona: Masson, 2003.

Lass-Florl C, Speth C, Mayr A, Wurzner R, Dierich MP, Ulmer H, Dietrich H. Diagnosing and monitoring of invasive aspergillosis during antifungal therapy by polymerase chain reaction: an experimental study in mice. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;47:569-72.

Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Systemic antifungal agents. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:366-79.

Nyirjesy P, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:671-84.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al (Infectious Diseases Society of America). Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.

Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33:1692-6.

Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999;74:78-100.