

## S2.5 Nuevas perspectivas en la terapia antifúngica

### S2.5 New perspectives in antifungal therapy

Prof. Quindós G

Universidad del País Vasco EHU. Leioa. España

El tratamiento de las candidosis y otras micosis orales está basado en la solución de sus factores predisponentes y en la eliminación de la infección mediante el empleo de fármacos antifúngicos apropiados. La corrección de los factores sistémicos (control de la diabetes, la ferropenia o de cualquier enfermedad o agente inmunosupresor) y locales (colocación de una prótesis correcta o disminución de la xerostomía) son fundamentales [1,2]. En el campo de la terapia antifúngica estamos viviendo un momento clave con el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos antifúngicos que además de ampliar el arsenal terapéutico disponible van a permitir afrontar con más eficacia el tratamiento de aquellas micosis más severas o que responden peor al tratamiento actual. En esta presentación vamos a realizar un breve repaso de los antifúngicos disponibles, de sus presentaciones farmacológicas más útiles para el tratamiento de las micosis orales y una pequeña reseña de los antifúngicos que se comercializarán en breve y de los que se estudian con grandes esperanzas [3,4].

De los antifúngicos clásicos, la nistatina y el miconazol son productos muy útiles en el tratamiento inicial de las candidosis orales [3]. Las formulaciones en suspensión oral y tableta vaginal de nistatina o de miconazol en gel oral son muy eficaces para la resolución de la mayoría de los episodios agudos de candidosis oral. La comodidad de la presentación en gel de miconazol y una ligera mayor eficacia de este antifúngico en el tratamiento de las micosis en lactantes pueden pesar a su favor a la hora de elegir el tratamiento [5].

El ketoconazol (oral) y los triazoles (fluconazol e itraconazol, por vía oral o intravenosa) son más eficaces en el tratamiento de las candidosis recidivantes o refractarias a otros tratamientos (como en pacientes infectados por el VIH) [6-9]. El fluconazol permite una mayor flexibilidad terapéutica (mejor posología y menor toxicidad) que ketoconazol e itraconazol, aunque la comercialización en breve de una suspensión oral de itraconazol en ciclodextrina va a suponer una alternativa muy interesante por su doble acción, tópica y sis-

témica y por una absorción más elevada y regular de este compuesto.

En caso de fracaso terapéutico con los fármacos anteriores o para el tratamiento de las micosis invasoras, el antifúngico de elección es la anfotericina B intravenosa (convencional o en diferentes formulaciones lipídicas-liposómicas) [3,4,10] que puede sustituirse después de la remisión de la fase aguda por un tratamiento oral (o intravenoso) con fluconazol o itraconazol. Una alternativa en fase de estudio clínico es la nistatina liposómica [10-12]. La elección de una u otra presentación de antifúngicos poliénicos debe ser sopesada intensamente, valorando la eficacia, toxicidad y coste de cada compuesto. Las esperanzas de alternativas menos tóxicas y tan eficaces o más sobre algunas especies fúngicas problemáticas (*Aspergillus* y otros hongos filamentosos) están depositadas en dos fármacos que se comercializan este año, voriconazol y caspofungina [10,13,14] y en otros en fase de estudio clínico, anidulafungina, posaconazol y ravuconazol [13,14].

Pueden consultarse diferentes artículos de revisión sobre las pautas más adecuadas en cada caso concreto [1-6]. La mayoría de los antifúngicos disponibles (Tabla) actúan sobre la membrana citoplásmica fúngica, pero existen otros (menos empleados) que actúan en el citoplasma, el núcleo o la pared celular. La anfotericina B y la nistatina actúan uniéndose al ergosterol presente en la membrana celular de los hongos produciendo una alteración de la permeabilidad. La anfotericina B es utilizado en el tratamiento de las micosis más severas y en las células humanas puede unirse al colesterol, produciendo una alta toxicidad en tratamientos prolongados. Esta toxicidad puede reducirse con las nuevas presentaciones de este antifúngico integrado en liposomas o asociado a lípidos [3,4].

Los azoles (imidazoles y triazoles) son una amplia familia de antifúngicos que impiden la síntesis del ergosterol inhibiendo la acción de las enzimas dependientes del citocromo P450 [3,4]. Existen azoles de uso tópico como miconazol, econazol, flutrimazol, bifonazol, clotrimazol, tioconazol y ser-

TABLA.

**Fármacos antifúngicos clásicos, nuevos y en desarrollo útiles en el tratamiento de las micosis orales e invasoras.**

ANTIFUNGICO	PRESENTACION (T, O, IV)	ACTIVIDAD
Poliénicos		
Anfotericina B	T (Fungianiline) e IV (Fungizone, Bristol-Myers Squibb) IV (Abelcet, Esteve; AmBisome, Gilead)	Amplio espectro (Fungicida)
Nistatina	T (Mycostatin, Bristol-Myers Squibb) O (Nyotran, Aronex)*	Amplio espectro (Fungicida)
Azoles		
Miconazol	T (Daktarin, Esteve; Fungisidin, Isdin) e IV	Amplio espectro (Fungistático)
Ketoconazol	T y O (Ketoisdin, Isdin; Fungarest, Janssen-Cilag)	Amplio espectro (Fungistático)
Fluconazol	O e IV (Diflucan, Pfizer)	Amplio espectro (Fungistático)
Itraconazol	O e IV (Canadiol, Esteve; Sporanox, Janssen-Cilag)	Amplio espectro (Fungistático)
Voriconazol	O e IV (Vfend, Pfizer)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Posaconazol*	IV (Posaconazol, Schering Plough)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Ravuconazol*	IV (Posaconazol, Bristol-Myers Squibb)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
UR9825*	IV (Sin nombre, Uriach-Biohorn)	Amplio espectro (Fungistático / Fungicida)
Análogos de nucleósidos		
5-Fluorocitosina	O e IV (Ancotil, ICN Pharma)	<i>Candida</i> y otras levaduras (Fungistático)
Candinas		
Caspofungina	IV (Caspofungina, Merck Sharp & Dohme)	Amplio espectro (Fungicida)
Anidulafungina*	IV (Anidulafungina, Versicor)	Amplio espectro (Fungicida)

\* En desarrollo, T = uso tópico (incluye presentaciones orales no absorbibles), O = uso oral, IV = uso intravenoso.

taconazol, y de uso sistémico, como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y ravuconazol. Los primeros son útiles en el tratamiento de las micosis superficiales cutáneas y mucosas, lamentablemente el único fármaco que puede emplearse para el tratamiento tópico oral (no absorbible o de forma escasa) es el miconazol, que está comercializado en forma de gel. El resto de las formulaciones tópicas de imidazoles está orientado al tratamiento de las micosis cutáneas o vaginales.

La 5-fluorocitosina interfiere con la síntesis de ácido nucleicos, ARN y ADN, y de proteínas. Suele utilizarse por vía oral o parenteral en combinación con la anfotericina B en el tratamiento de micosis invasoras graves. No está comercializada en España y su empleo en monoterapia induce rápidamente la aparición de resistencias, por lo que no es aconsejable su uso [4].

Los antifúngicos que actúan sobre la pared fúngica inhiben a diferentes enzimas que participan en la síntesis de macromoléculas de su estructura. Las candidinas (equinocandinas y neumocandinas: caspofungina y anidulafungina) son inhibidores de la síntesis de glucano, mientras que las nikomicinas inhiben la síntesis de quitina. La caspofungina es un promotor antifúngico de amplio espectro que puede emplearse por vía intravenosa para el tratamiento de micosis graves, exceptuando la criptococosis (es poco activa sobre *Cryptococcus neoformans*) [4,14].

Un problema que ha aparecido con el aumento de las micosis es el de los fracasos terapéuticos [4,8] que pueden ser debidos a múltiples causas: 1) desarrollo de resistencia al antifúngico (resistencia microbiológica adquirida), 2) selección de poblaciones fúngicas poco sensibles por el antifúngico empleado (resistencia microbiológica primaria o innata), 3) infección por un nuevo aislamiento de la misma o de distinta especie fúngica resistente al antifúngico empleado (reinfección), 4) incumplimiento del tratamiento por parte del paciente, 5) concentraciones inadecuadas del antifúngico por interacción con otros fármacos o malabsorción y 6) una combinación de varios de estos factores.

El aumento del uso de los antifúngicos ha propiciado la aparición de resistencias. Afortunadamente, este problema no ha alcanzado la magnitud observada con los antibióticos antibacterianos y se observa fundamentalmente con el uso de la 5-fluorocitosina y de algunos azoles, como el fluconazol. Sin embargo, existen hongos que son intrínsecamente resistentes a algunos antifúngicos, lo que hace muy difícil su tratamiento, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias. Los hongos con resistencia primaria (o intrínseca) a un antifúngico la presentan antes de ponerse en contacto con el antifúngico, es el caso de *Candida krusei* con el fluconazol. La resistencia secundaria (extrínseca o adquirida) se adquiere tras un contacto, generalmente prolongado, con el antifúngico. Estas resistencias se han observado en *Candida albicans* aislada de pacientes con sida y candidiasis orofaríngea tratados con imidazoles (sobre todo fluconazol) [7-9,15]. Además, algunos hongos pueden desarrollar resistencias con relativa facilidad, adaptándose a concentraciones crecientes de un antifúngico. Este es el caso de *Candida dubliniensis*, una especie que produce infecciones fundamentalmente en la cavidad oral de pacientes con infección por el VIH, y que presenta una capacidad mayor que la de *C. albicans* para adquirir resistencias a algunos antifúngicos [16].

En *C. albicans* la presencia de resistencias es más baja que en especies como *C. krusei* o *Candida glabrata* (intrínsecamente menos sensibles al fluconazol). Se han propuesto varios mecanismos de resistencia: 1) permeabilidad reducida de la membrana celular al antifúngico (más probable para el fluconazol que para un compuesto altamente lipófilo como el itraconazol), 2) desvíos posibles en la ruta de síntesis del ergosterol, 3) la producción excesiva de enzimas dependientes del citocromo P450, 4) la mutación de la

diana enzimática (14  $\alpha$ -demetilasa) con disminución de la afinidad de unión del antifúngico ó 5) la existencia de una bomba de flujo que elimina el antifúngico que entra en la célula fúngica.

Otro avance importante es la estandarización y comercialización de métodos para el estudio de la sensibilidad de los hongos a los antifúngicos en el laboratorio (in vitro) [7-9,11-16]. Esta información puede ser de gran utilidad en el caso de fracasos terapéuticos que puedan estar asociados a la aparición de resistencias o de infecciones causadas por hongos con reducida sensibilidad o resistencia a alguno o varios de los antifúngicos disponibles. Los métodos que actualmente existen para el estudio de la sensibilidad in vitro de los aislamientos fúngicos incluyen la difusión en agar y la microdilución. En el primer caso, el antifúngico difunde en un medio semisólido sobre el que crece el hongo, produciendo un halo de inhibición proporcional a la sensibilidad del hongo al antifúngico. En el segundo caso, se ensayan diluciones decrecientes del antifúngico para calcular la concentración mínima fungicida (CMF) o inhibitoria del crecimiento fúngico (CMI).

## Referencias bibliográficas

1. Quindós G, Ribacoba L, Contreras I, Aguirre JM. Tratamiento de las candidiasis orofaríngeas. Rev Iberoam Micol 1996; 13 (Supl 1): S11-S15.
2. Quindós G. Terapéutica anticandidiásica. Gac Med Bilbao 1992; 89: 186-8.
3. Mensa Pueyo J, Gatell Artigas JM, Jiménez de Anta Losada MT, et al. (Eds.) Guía de terapéutica antimicrobiana. 10ª Ed. Barcelona, Masson, 2000.
4. Polak A. Antifungal therapy: An everlasting battle. Eurocommunica, Barnham, UK, 1999.
5. Contreras I, San Millán R, Pontón J, Quindós G. Eficacia del tratamiento de la candidiasis oral del lactante con antifúngicos no absorbibles. XI Congreso de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P., San Sebastián, 1997.
6. Wray D, Bagg J. Candidiasis oral. Science Press, Londres, 1998.
7. Ceballos Salobreña A, Gaitán Cepeda LA, Orihuela Cañada F, Barrionuevo Olea D, Ceballos García L, Quindós G. Resistencia in vitro a los antifúngicos en *Candida albicans* de pacientes infectados por el VIH con y sin candidosis oral. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 194-7.
8. Ribacoba L, Aguirre JM, Quindós G, et al. Perfil de resistencias a antifúngicos en la candidiasis oral asociada a la infección por el VIH. Arch Odontostomatol 1999; 15: 454-64.
9. Bernal S, Gutiérrez MJ, Serrano MC, et al. Sensibilidad a fluconazol e itraconazol en aislamientos de *Candida* spp. procedentes de pacientes VIH positivos y VIH negativos. Rev Esp Quimioter 2000; 13: 60-3.
10. Carrillo-Muñoz AJ, Brió S, Quindós G. Una nueva generación de fármacos antifúngicos. Rev Iberoam Micol 2001; 18: 2-5.
11. Carrillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesterol sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 397-401.
12. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Ruesga MT, et al. In vitro activity of a new liposomal nystatin formulation against opportunistic fungal pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 645-8.
13. Chávez M, Bernal S, Valverde A, Gutiérrez MJ, Quindós G, Martín Mazuelos E. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY-303366 and other antifungal agents against oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 697-700.
14. Ruesga MT, Quindós G, López-Ribot JL. Azole and echinocandin antifungal agents against *Candida* species. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S160.
15. Quindós G, Abarca L, Carrillo-Muñoz AJ, et al. Multicenter survey of the in vitro antifungal resistance in yeasts of medical importance isolated from Spanish patients. Rev Iberoam Micol 1999; 16: 97-100.
16. Quindós G, Carrillo-Muñoz AJ, Arévalo MP, et al. In vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and new antifungal agents. Chemotherapy 2000; 46: 395-401.