

## Farmacología de los antifúngicos

Algunos hongos son capaces de invadir tejidos ocasionando lo que denominamos *micosis*.

Debido al aumento de los pacientes inmunodeprimidos, con procesos cancerosos o sometidos a trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos, la epidemia de sida y la utilización de antimicrobianos de amplio espectro y de fármacos que alteran los mecanismos naturales de defensa, se ha producido un cambio en el perfil de la patología producida por los hongos. Esta circunstancia ha encontrado respuesta en el desarrollo de los modernos antifúngicos, con espectros más amplios y una mayor selectividad y margen de seguridad, amén de la disponibilidad de nuevas formulaciones galénicas que reducen los efectos secundarios de los antifúngicos utilizados desde hace décadas, como es el caso de la anfotericina.

Los antifúngicos pueden ejercer su acción actuando a diferentes niveles sobre la célula fúngica:

- **Sobre la pared celular**, impidiendo su síntesis.
- **Sobre la membrana**, alterando su permeabilidad o impidiendo su síntesis, o la de componentes esenciales como el ergosterol.
- **Sobre los mecanismos implicados en la división celular**.

La mayoría de los antifúngicos actúan **sobre la síntesis de la membrana celular**, puesto que en ella estriban gran parte de las diferencias que existen entre las células fúngicas y las de los mamíferos. Quizá la más relevante sea la presencia en la membrana del hongo de ergosterol en vez de colesterol. Los **antifúngicos que actúan sobre la membrana celular** son los compuestos azólicos, los polienos, las alilaminas y las morfolinas (amorolfina).

Otro elemento diferencial de los hongos es la disposición sobre la membrana citoplasmática de la **pared celular**, ausente en las células de los mamíferos. Está constituida por proteínas y polisacáridos, fundamentalmente quitina, glucanos y mananos. Además, la membrana citoplasmática puede tener residuos de cisteína, lípidos fosforilados y nitrogenados. Cada uno de estos componentes es una diana potencial para la actuación de los agentes antifúngicos. Un ejemplo de antifúngicos que interfieren la síntesis de la pared fúngica son las equinocandinas que inhiben la  $\beta$ -1,3-glucano sintasa, situada en la membrana plasmática.

Entre los **antifúngicos que actúan alterando la división celular** encontramos, por ejemplo, el ciclopirox, que da lugar a una depleción de electrolitos celulares que conduce a una reducción de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.

- **Antifúngicos azólicos:** Se dividen en dos grupos, imidazólicos y triazólicos. Los **derivados imidazólicos** se emplean exclusivamente de forma tópica en dermatomycosis y/o candidiasis vulvovaginal. Están indicados en casos de *tinea corporis*, *tinea pedis*, *tinea cruris* y otras dermatofitosis. Cuando la infección afecta al pelo suele ser necesario recurrir al tratamiento sistémico. También están indicados en candidiasis cutáneas y mucosas (excepto en pacientes inmunodeprimidos), pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica. La mayoría son también activos frente a *Trichomonas*. Los **derivados triazólicos** se emplean en el tratamiento de micosis sistémicas.
  - El **mecanismo de acción** de los derivados azólicos consiste en la inhibición de la síntesis de ergosterol por bloqueo de la enzima lanosterol desmetilasa mediante la unión del fármaco con el grupo hemo del citocromo P450. La formación de un complejo entre el derivado azólico y el citocromo, impide el proceso oxidativo inicial del lanosterol. Con ello se inhibe la síntesis del ergosterol y se acumula lanosterol, que facilita la construcción defectuosa de la membrana fúngica. Algunos derivados azólicos parece que son capaces de bloquear a otras enzimas de la cadena biosintética del ergosterol, provocando la acumulación de metabolitos intermediarios que pueden colaborar en la desestabilización de la membrana citoplasmática.

- Los **mecanismos de resistencia** adquirida no afectan por igual a todos los derivados azólicos, y en algunos casos es posible encontrar más de un mecanismo de resistencia en la misma cepa. Los principales son:
  - Menor acumulación del compuesto azólico por alteración de la entrada en la célula o por mecanismos de expulsión.
  - Mutaciones del gen *ER11*, que codifica la enzima 14- $\alpha$ -desmetilasa
  - Hiperproducción de la diana enzimática (14- $\alpha$ -desmetilasa).
  - Incremento en la actividad del citocromo P450.
- La mayoría de las **interacciones** relevantes de los antifúngicos azólicos están relacionadas con su capacidad de inhibir el citocromo P450. Todos inhiben la isoenzima CYP3A4. Fluconazol y voriconazol inhiben, además, la isoenzima CYP2C9, mientras que el isavuconazol inhibe la CYP3A4 y la CYP3A5, lo que va a condicionar la interacción o no con otros medicamentos dependiendo de si son sustratos de una u otra isoenzima.
- Las **reacciones adversas** más comunes de **fluconazol** e **itraconazol** son fundamentalmente de tipo gastrointestinal. También son frecuentes las dermatológicas y hepáticas. El daño hepático es mayor con **ketoconazol**, por lo que la EMA consideró, en 2013, suspender su administración sistémica.
  - El tratamiento con **itraconazol** debe ser suspendido en el caso de aparición de algún episodio de cefalea intenso o signos de insuficiencia cardiaca.
  - Si aparece toxicidad hematológica intensa, exantema o elevaciones marcadas en las pruebas analíticas funcionales hepáticas, deberá suspenderse el tratamiento con **fluconazol**.
  - Las reacciones adversas más frecuentes con **voriconazol** son alteraciones de la visión, fiebre, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal.
  - Para **posaconazol** se describen náuseas y cefalea como acontecimientos adversos más frecuentes.
  - La incidencia de efectos adversos de los **antifúngicos imidazólicos** es escasa, y no suelen presentar problemas en el caso de la administración tópica.
- **Alilaminas:** Actualmente la **terbinafina** es el único compuesto de este grupo comercializado en España, estando disponible tanto para uso tópico como sistémico.
  - Tras su absorción **oral** se concentra en el estrato córneo lipofílico. También se excreta en la grasa, alcanzándose concentraciones elevadas en los folículos pilosos, pelo y pieles ricas en grasa. Se metaboliza rápida y extensamente por un mínimo de siete isoenzimas CYP y los metabolitos carecen de actividad antifúngica. Se excreta fundamentalmente con la orina.
  - Administrada de **forma tópica**, tiende a ligarse o a ser absorbida por los componentes lipídicos del estrato córneo, lo que puede influir en la larga semivida de eliminación del fármaco de dicho estrato.
  - En cuanto a su **farmacocinética**, tras su absorción oral, la terbinafina difunde rápidamente a través de la dermis y se concentra en el estrato córneo lipofílico. También se excreta en la grasa. Se metaboliza rápida y extensamente por un mínimo de siete isoenzimas CYP y los metabolitos carecen de actividad antifúngica. Se excreta fundamentalmente con la orina y la vida media de eliminación es de 17 horas. Administrada de forma tópica, tiende a ligarse o a ser absorbida por los componentes lipídicos del estrato córneo, lo que puede influir en la larga semivida de eliminación del fármaco de dicho estrato donde permanece hasta 13 días.
  - Las **reacciones adversas** más frecuentes (1-10%) con terbinafina sistémica son cefalea, distensión abdominal, dispepsia, náuseas y dolor osteomuscular. Su biodisponibilidad sistémica en la administración tópica es muy baja, por lo que sus efectos adversos son leves y transitorios, localizados en el lugar de aplicación, apareciendo raramente reacciones alérgicas.
- **Morfolinas:** La **amorolfina** es un antifúngico tópico con acción fungicida. Se emplea en crema o barniz de uñas para tratar la onicomycosis.

- **Antifúngicos poliénicos:** La **nistatina** y la **anfotericina** son los dos fármacos representantes de este grupo. La anfotericina se utiliza por vía sistémica (iv), mientras que la nistatina sólo se emplea en formulaciones tópicas y está cayendo en desuso clínico.
  - La **farmacocinética** de la formulación básica de anfotericina B (anfotericina desoxicolato) indica que el fármaco circulante en plasma se une en un 90% a las proteínas plasmáticas y se dializa escasamente. Se excreta muy lentamente por los riñones, eliminándose por esta vía un 2-5% de la dosis administrada en la forma biológicamente activa. La excreción biliar es una vía importante de eliminación. Su  $t_{1/2}$  es de 15 días. La introducción de nuevas formulaciones ha permitido reducir sus efectos nefrotóxicos e incrementar su actividad al mejorar el acceso a la pared del hongo.
    - Con la formulación en dispersión coloidal (Amphocil®) se consiguió una mejor distribución del fármaco en el organismo, así como menor toxicidad. La  $t_{1/2}$  es más larga debido a la acumulación de anfotericina B en el hígado y a su lenta liberación posterior.
    - Con la formulación liposomal (Ambisome®), las  $C_{máx}$  fueron entre seis y diez veces superiores a las obtenidas con anfotericina B convencional. El aclaramiento total orgánico es menor y su  $t_{1/2}$  es de 26 horas.
    - La formulación lipídica de anfotericina B (Abelcet®) se distribuye rápidamente por los tejidos tras su administración y alcanza concentraciones tisulares mayores que la anfotericina convencional, excepto en el riñón.
  - En cuanto a las **reacciones adversas** de anfotericina B las más comunes son la aparición de fiebre y escalofríos, anorexia, náuseas y los vómitos, que tienden a desaparecer con el tiempo. La infusión se asocia frecuentemente con flebitis/tromboflebitis, y la extravasación puede provocar necrosis tisular. El efecto adverso más relevante de la anfotericina es la nefrotoxicidad, que justifica la indicación de formulaciones lipídicas, menos tóxicas a este nivel. En general, los efectos de la anfotericina son frecuentes e importantes y algunos pueden evitarse con la administración de analgésicos, heparina, antihistamínicos y/o antieméticos, y su incidencia puede reducirse administrándolos cada 2 días.
- **Equinocandinas:** Este grupo, constituido por la **caspofungina** (Cancidas®), **anidulafungina** (Ecalta®) y **micafungina** (Mycamine®), es el de elección en la candidiasis invasora en el paciente crítico. El uso de anidulafungina está autorizado únicamente en adultos, mientras que caspofungina y micafungina están autorizadas también para uso pediátrico.
  - Actúan inhibiendo selectiva e irreversiblemente la enzima 1,3-β-D-glucano sintasa, indispensable para la síntesis del 1,3-β-D-glucano que provee de estabilidad osmótica a la pared celular, y su presencia es determinante para el crecimiento y la división celular.
  - Las equinocandinas ejercen un efecto fungicida que es activo sobre diversas especies de *Aspergillus* y *Candida*, incluyendo cepas resistentes a anfotericina y fluconazol. También han demostrado cierta actividad frente a *Pneumocystis jirovecii*. La aparición de cepas resistentes se relaciona con la mutación de genes codificadores de la 1,3-β-D-glucano sintasa. Actualmente, se considera que las equinocandinas son al menos tan eficaces como los antifúngicos triazólicos en la profilaxis y el tratamiento de las micosis sistémicas, pero con una incidencia notablemente inferior de efectos adversos.
  - Las **interacciones** de las equinocandinas se producen principalmente con fármacos administrados a pacientes inmunodeprimidos. Caspofungina puede inducir el metabolismo de la ciclosporina o del tacrolimús y ciclosporina puede dificultar la absorción de caspofungina por el hígado. La anidulafungina no es sustrato del citocromo P450, por lo que no parece probable que pudiera presentar interacciones a este nivel. Sin embargo, la administración conjunta con ciclosporina podría dar lugar a una disminución de los niveles del antifúngico. En estudios en voluntarios sanos, no se han detectado interacciones entre la micafungina y fármacos inmunomoduladores o con otros antifúngicos aunque debe vigilarse la toxicidad en la administración concomitante con itraconazol, sirolimús y nifedipino.
  - En general, las equinocandinas son fármacos bien tolerados. Las **reacciones adversas** más frecuentes son fiebre y escalofríos, cefalea, náuseas/vómitos, diarrea o erupción cutánea, y con menor frecuencia puede observarse hipotensión, taquicardia, flebitis/tromboflebitis y reacciones exantemáticas. También pueden observarse alteraciones en parámetros analíticos

(incremento en los valores de transaminasas, de fosfatasa alcalina y bilirrubina, hipopotasemia y leucopenia). Con caspofungina se ha observado además aumento de los niveles de creatinina, disminución del hematocrito y trombocitopenia. Estas reacciones rara vez son graves.

- **Ciclopirox:** El ciclopirox es un antifúngico de uso tópico y de acción fungistática. Actúa provocando una depleción de electrolitos celulares fúngicos, que conduce a la reducción de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.

Sus **efectos adversos** son, en general, leves y transitorios, siendo los más característicos la sensación de irritación local, sensación de quemazón y picor. Raramente pueden aparecer alteraciones alérgicas/dermatológicas o neurológicas. Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento en caso de cefalea intensa, irritación y/o hipersensibilidad.