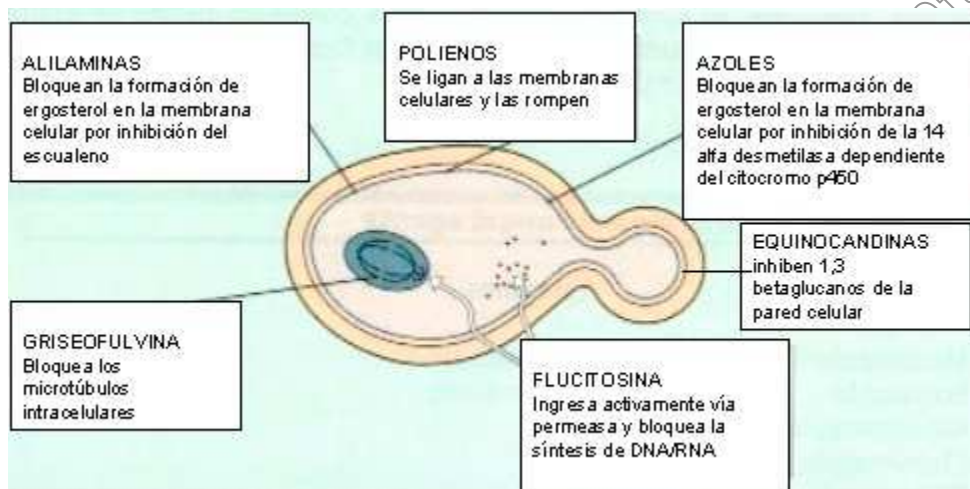


**Definición**

Las drogas antimicóticas o antifúngicas son aquellas que actúan tanto *in vivo* como *in vitro* sobre los agentes fúngicos. Los **mecanismos de acción** incluyen:



Clasificación	
Antimicóticos Tópicos	Antimicóticos Sistémicos
<p><b>Imidazoles tópicos</b></p> <p>Derivados de alilamina</p> <p>Polienos</p> <p>Ciclopiroxolamina</p> <p>Tolnaftato</p> <p>Ácido undecilénico</p> <p>Sulfuro de selenio</p>	<p>Terbinafina</p> <p>Itraconazol</p> <p>Fluconazol</p> <p>Ketoconazol</p> <p>Griseofulvina</p>

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<b><u>Revisó</u></b>	<b><u>Aprobó</u></b>
<b><u>Nombre</u></b>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<b><u>Firma</u></b>		
<b><u>Fecha</u></b>	13/05	27/05

### Antimicóticos Tópicos

#### IMIDAZOLES TÓPICOS

- **Agentes:** miconazol, clotrimazol, sulconazol, econazol, oxiconazol, ketoconazol, tioconazol, bifonazol, butoconazol, terconazol.
- **Mecanismo de acción:** fungistáticos (inhiben la 14-alfa-desmetilasa)
- **Indicaciones:**
  - Dermofitiasis de la piel lampiña
  - Candidiasis oral, vaginal, cutánea superficial
  - Micosis provocadas por *M. furfur*
- **Efectos colaterales:** prurito, eritema e irritación.
- **Administración** oral y/o intravenosa.
- Se logra mayor concentración en riñones, hígado, bazo, pulmones y piel.
- **Eliminación** por metabolización hepática; fluconazol 70% por riñón.
- La toxicidad es fundamentalmente hepática, si bien no es la única.
- **Formas de presentación:** crema, pasta, loción, polvo, spray, óvulos, champú.
- **Dosis:** 1 ó 2 aplicaciones diarias.

Espectro de Acción						
	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Mucor</i>	Hialo/Feo	MSE	Micosis superficial
<b>Miconazol</b>	++	-	-	+	+	+
<b>Ketoconazol</b>	++	-	-	-	+++	+++
<b>Itraconazol</b>	+++	++	-	+	+++	+++
<b>Fluconazol</b>	+++	-	-	+	+	++

Hialo/Feo: hialomicosis, feohifomicosis; MSE: micosis sistémica endémica

#### DERIVADOS DE ALILAMINA

- **Agentes:** naftifina, terbinafina, butenafina
- **Mecanismos de acción:**
  - Fungistáticos: inhibición de la enzima escualeno-epoxidasa.
  - Fungicidas: acumulación intracelular de escualeno.
- **Indicaciones:**
  - Dermofitiasis de la piel lampiña.
  - Moderada actividad contra *Candida* y otras levaduras.
- Tienen propiedades antiinflamatorias.
- Administración por vía oral; metabolización hepática.
- Toxicidad hepática, en médula ósea
- **Forma de presentación:** crema.
- **Dosis:** 1 ó 2 aplicaciones diarias.

### POLIENOS

- **Agentes:** nistatina, anfotericina B (no disponible para uso local)
- **Mecanismo de acción:**
  - Unión irreversible del ergosterol de la membrana celular.
  - Fungistáticos o fungicidas según la concentración.
- **Indicaciones:** candidiasis oral y cutánea.
- **Efectos colaterales:** generan resistencia.
- Se logra mayor concentración en riñones, hígado y pulmones.
- **Toxicidad:** fundamentalmente renal, no única.
- **Formas de presentación:** crema, suspensión, pastillas y polvo.
- **Dosis:**
  - Suspensión: 400.000 a 600.000 unidades, 4 veces al día.
  - Crema: 1 ó 2 aplicaciones diarias.

Espectro de Acción						
	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Mucor</i>	Hialo/Feo	MSE	Micosis superficial
<b>Nistatina</b>	+++	-	-	+	-	++
<b>Administración clásica</b>	+++	+++	+	++	+++	-----

### CICLOPIROXOLAMINA

- Grupo químico: hidroxipirona
- **Mecanismo de acción:** fungistático y fungicida (interfiere la captación de metabolitos esenciales, altera la permeabilidad celular e inhibe la actividad respiratoria).
- **Indicaciones:**
  - Dermatomycosis de piel lampiña
  - Candidiasis cutánea
  - Micosis provocadas por *M. furfur*.
- **Efectos colaterales:** acción antiinflamatoria.
- **Formas de presentación:** crema, solución, polvo y laca.
- **Dosis:** 1 o 2 aplicaciones diarias.

### TOLNAFTATO

- Grupo químico: derivado del tiocarbamato
- **Mecanismo de acción:** fungicida (inhibe la enzima escualeno-epoxidasa)
- **Indicaciones:** dermatomycosis de piel lampiña
- **Formas de presentación:** cremas y solución.

### ÁCIDO UNDECILÉNICO

- Mecanismo de acción: fungistático.
- Indicaciones: dermatoficias de piel lampiña.
- Efectos colaterales: olor desagradable. Poco eficaz.
- Formas de presentación: Crema, polvo, champú

### SULFURO DE SELENIO

- Indicaciones: útil contra *M. furfur*
- Efectos colaterales: irritante.
- Formas de presentación: loción o champú
- Dosis: 1 aplicación diaria.

### Antimicóticos Sistémicos

#### TERBINAFINA

- Grupo químico: alilamina
- Mecanismo de acción: Inhibición de la enzima escualeno–epoxidasa. Inhibición de la síntesis de ergosterol. Acción fungicida.
- Farmacocinética: Buena absorción por vía oral, no modificada por los alimentos. Se alcanzan niveles estables en plasma a los 10 a 14 días. Elevada unión a proteínas plasmáticas. Metabolismo hepático (citocromo P450) y excreción renal. Vida media: 22 horas
- Es lipofílica y queratofílica. Altas concentraciones en estrato córneo, sebo y pelo.
- Indicaciones: eficaz contra dermatofitos y esporotricosis cutánea. Menos efectiva contra *Candida*.
- Efectos colaterales:
  - Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, gastritis, disgeusia (leves y transitorios)
  - Otros: *rash*, eritema, urticaria, eccema, prurito, necrólisis epidérmica tóxica, cefalea, cansancio.
- Interacciones medicamentosas: rifampicina , cimetidina, warfarina

#### ITRACONAZOL

- Grupo químico: triazol.
- Mecanismo de acción: inhibe a la enzima lanosterol–14–desmetilasa.
- Farmacocinética: insoluble en agua, excepto bajo condiciones muy ácidas. La biodisponibilidad es óptima cuando se ingiere con las comidas o poco después de ellas. Metabolismo hepático. Excreción por heces y orina
- Las mayores concentraciones se producen en tejido adiposo, piel, uñas, epiplones y moco endometrio-cérvico-vaginal.

- Vida media: 21 h (aumenta en cirrosis hepática y en hipoclorhidria).
- Indicaciones: *C. neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus spp*, *Blastomyces dermatitides*, *Sporotrix schenckii*, dermatofitos, *Candida spp*, *Malassezia furfur*.
- Efectos colaterales:
  - Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.
  - Otros: aumento de las enzimas hepáticas, rush, prurito, cefaleas, vértigo, fiebre, fatiga, edemas, hipertensión arterial, síndrome nefrótico
- Interacciones medicamentosas principales: benzodiazepinas, cimetidina, rifampicina, isoniazida, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hipoglucemiantes orales, warfarina, digoxina, terfenadina, astemizol, ciclosporina

### FLUCONAZOL

- Grupo químico: triazol
- Mecanismo de acción: inhibe a la enzima lanosterol-14-desmetilasa
- Farmacocinética: buena absorción por vía oral, no alterada por los alimentos. Alcanza alta concentración en fluidos (orina, líquido cefalorraquídeo). Altos niveles de droga en piel y uñas. Metabolismo hepático leve. Excreción por orina y heces.
- Vida media: 25 a 30 h (aumenta en cirrosis hepática e insuficiencia renal).
- Indicaciones: candidiasis bucofaringea o sistémica; criptococosis; micosis cutáneas superficiales; onicomiosis.
- Efectos colaterales:
  - Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.
  - Otros: trombocitopenia, reacción fija por droga, aumento de las transaminasas, amenorrea, alopecia, anafilaxia, cefalea, *rush*, teratogénesis.
- Interacciones medicamentosas principales: rifampicina, warfarina, hipoglucemiantes orales, ciclosporina, terfenadina, astemizol.

### KETOCONAZOL

- Grupo químico: imidazol.
- Mecanismo de acción: inhibición de la enzima 14-alfa-desmetilasa
- Farmacocinética: absorción muy buena, no alterada por alimentos. Es muy lipofílico y queratinofílico. El metabolismo es hepático, con excreción fecal. Vida media: 25 a 30 h (aumentada en cirrosis hepática e insuficiencia renal).
- Indicaciones: candidiasis oral, esofágica y vaginal. Micosis profundas.
- Efectos colaterales:
  - Gastrointestinales
  - Otros: aumento de enzimas hepáticas, anorexia, dismenorrea, disminución de la libido y la potencia sexual.

### GRISEOFULVINA

- Grupo químico: derivada de la penicilina
- Mecanismo de acción: inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y mitosis celulares (detiene la división celular en metafase). Interfiere en la función de los microtúbulos.
- Farmacocinética: absorción pobre en el tracto gastrointestinal. La absorción mejora con la ingesta de grasas y la micronización de partículas.
- Biodisponibilidad: gran afinidad por la capa córnea. Se deposita en piel, cabello y uña. El metabolismo es hepático.
- Indicaciones: dermatofitosis (especialmente tinea capitis).
- Efectos colaterales:
  - Gastrointestinales
  - Otros: cefalea, efecto disulfirámico, neuritis periférica, disfunción hepática, prurito, urticaria.
  - Los pacientes con antiRo y antiLa son más susceptibles a lupus eritematoso, cutáneo subagudo y fotosensibilidad.
- Interacciones medicamentosas: anticoagulantes y anticonceptivos (disminución de su efecto), alcohol (efecto disulfirámico), medicación fotosensibilizante (aumenta efecto)

Principales Interacciones Medicamentosas de los Antifúngicos De Uso Frecuente			
Droga	Terbinafina	Itraconazol	Fluconazol
<i>Cimetidina</i>	↑↑ niveles de terbinafina	↑↑ niveles de itraconazol	↓↓ niveles de fluconazol
<i>Rifampicina</i>	↓↓ niveles plasmáticos de los 3 antimicóticos		
<i>Hipoglucemiantes</i>		↑↑ el efecto de los hipoglucemiantes orales	
<i>Warfarinicos</i>		↑↑ efecto anticoagulante	
<i>Ciclosporina</i>		↑↑ niveles plasmáticos de ciclosporina	
<i>Benzodiazepinas</i>		Se contraíndican midazolam y triazolam. Se desaconsejan otras	Mayor efecto sedativo
<i>Terfenadina y astemizol</i>		↑↑ niveles plasmáticos de ambos antihistamínicos	
<i>Estatinas</i>		↑ riesgo de miotoxicidad	

### Esquemas Terapéuticos

<p><b>DERMATOFITOS DE PIEL LAMPIÑA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tópico:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terbinafina, imidazólicos, ciclopiroxolamina: 1 ó 2 aplicaciones/día hasta cura micológica</li> </ul> </li> <li>• <u>Oral:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazol: 100 mg/día (2 a 4 semanas) ó 200 mg/día (1 a 2 semanas)</li> <li>▪ Fluconazol: 150 mg/semana (4 semanas)</li> <li>▪ Cetoconazol: 400 mg (dosis única) ó 200 mg/día por 10 días</li> <li>▪ Terbinafina: 250 mg/día (2 a 4 semanas)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CANDIDIASIS ORAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tópico:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nistatina (solución): 400 a 600 mil unidades (4 veces/día)</li> </ul> </li> <li>• <u>Oral:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazol: 100 mg/día (3 semanas)</li> <li>▪ Fluconazol: 50 a 100 mg/día (1 semana)</li> <li>▪ Ketoconazol: 200 mg/día (1 a 2 semanas)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CANDIDIASIS CUTÁNEA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tópico:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nistatina (crema) o imidazólicos: 1 a 2 aplicaciones/día</li> </ul> </li> <li>• <u>Oral:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazol: 200 mg/día (1 semana)</li> <li>▪ Fluconazol: 150 mg/semana (1 mes)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CANDIDIASIS VAGINAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tópico:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azoles: 1 óvulo/día (5 días)</li> </ul> </li> <li>• <u>Oral:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazol: 400 mg/día (2 días)</li> <li>▪ Fluconazol: 150 mg (dosis única)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>MICOSIS POR <i>M. FURFUR</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tópico:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sulfuro de selenio: champú al 2.5% (2 semanas)</li> <li>▪ Imidazólicos: 1 a 2 aplicaciones/día</li> </ul> </li> <li>• <u>Oral:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Itraconazol: 200 mg/día (1 semana)</li> <li>▪ Fluconazol: 150 mg/semana (1 mes)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>DERMATOFITOSIS DEL PELO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Oral:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Griseofulvina: 10–15 mg/kg/día (6 a 8 semanas) ó 500 mg/d (adultos)</li> <li>▪ Itraconazol: 3–5 mg/kg/día ó 100 mg/día (6 a 10 semanas)</li> <li>▪ Terbinafina: 125 mg/día (6 semanas)</li> </ul> </li> </ul>

La **onicomicosis** es un reto terapéutico complejo, determinado por las características anatómicas del sustrato ungueal. La elección y la respuesta a la terapia dependen de:

- el área o masa ungueal afectada.
- la zona de la uña comprometida: la matriz y/o áreas laterales.
- el grosor de la lámina ungueal.
- la presencia de lesiones periungueales.
- la curación micológica no va ligada a la curación clínica.

Los factores a considerar para la elección terapéutica incluyen:

- las diferentes formas de afectación de la lamina ungueal.
- las distintas modalidades de tratamiento.
- la valoración tanto clínica como micológica.
- el agente etiológico aislado.

La **terapia tópica** de esta afección es indicada cuando el compromiso es de tabla externa, o bien menor al 50%, ante compromiso de 1 a 3 uñas o en caso de contraindicación del tratamiento oral. Se señalan las lacas (ciclopirox al 8% o amorolfina al 5%) y la solución de tioconazol al 28%:

- los esquemas son variables, de acuerdo con la droga.
- requieren de la acción abrasiva local mecánica o química (urea /ácido salicílico).
- cremas en cura oclusiva: azoicos, alilamidas, amorolfina.
- baja eficacia y rentabilidad terapéutica.
- requiere del compromiso del paciente para la continuidad y el éxito terapéutico.

Las drogas de uso corriente para el **tratamiento sistémico** comprenden el itraconazol, el fluconazol y la terbinafina:

- indicado en todas las formas clínicas e independiente del número de uñas comprometidas
- **contraindicadas durante embarazo y lactancia**
- tener en cuenta interacciones medicamentosas.

Esquemas Terapéuticos		
Fármaco	Posologías	Duración
Itraconazol	Continuo: 200 mg/día	Manos: 6 a 12 meses
	En pulsos: 200 a 400 mg/día, 1 semana al mes	En pulsos: manos, 2 pulsos; pies: 3 pulsos
Fluconazol	150 a 300 mg cada 7 días	Hasta desaparición de lesiones
Terbinafina	Continuo: 250 mg/día	3 meses
	En pulsos: 500 mg/día, 1 semana al mes	Manos: 2 pulsos Pies: 4 pulsos





Otras estrategias de tratamiento incluyen:

- avulsión quirúrgica + tratamiento tópico u oral.
- destrucción química con urea al 40% + tratamiento tópico
- timol 4% en cloroformo o alcohol.
- láser

Estos recursos se indican en sujetos con distrofias totales con celulitis periungueal o en pacientes con dificultad en el tratamiento sistémico. La cura clínica sólo se obtiene con alta sospecha clínica y diagnóstico micológico.

Combinación de antifúngicos:

- Terbinafina + itraconazol en régimen de pulsos.
- Terbinafina continua (3 meses) + itraconazol en pulso.
- Terbinafina continua (3 meses)+ fluconazol semanal.

### **Bibliografía**

1. Gupta AK, Sauder E. Antifungal agents. J Am Acad Dermatol 1994;30:677–87.
2. Gupta AK, Sauder E. Antifungal agents. J Am Acad Dermatol 1994;30:911–24.
3. Katz HI, Gupta AK. Oral antifungal drug interactions. Dermatol Clin 1997;15:535–44.
4. Gupta AK, De Doncker P, Scher RK et al. Itraconazole for the treatment of onychomycosis. Int J Dermatol 1998;37:303–8.
5. De Doncker PD, Gupta AK, Marynissen G et al. Itraconazole pulse therapy for the onychomycosis and dermatomycosis: an overview. J Am Acad Dermatol 1997;37:969–74.
6. Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. J Am Acad Dermatol 1999;40:Supp 21–6.
7. Rodgers P, Bassler M. Treating onychomycosis. Am Fam Physician 2001;63:663–72, 677–8.
8. Gupta A: Onychomycosis Therapies: Strategies to Improve Efficacy. Dermatologic clinics 2006; 24: 381-386
9. Pereiro-Ferreiros M, García Martínez FJ, Alonso González J. Actualización en el tratamiento de las micosis cutáneas. Actas dermo-Sifiliog 2012; 103: 778-783
10. Reis Gavazzoni Dias F, Bernade-Filho F, Casz Schechtman R y col: Update on therapy for superficial mycoses: review article part I. An Bras Dermatol. 2013;88(5):764-74