

En los últimos años las infecciones humanas se han incrementado drásticamente en incidencia y severidad, debido principalmente a los avances en la cirugía, el tratamiento del cáncer, el tratamiento de pacientes con trasplante de órganos sólidos y médula ósea, la epidemia de VIH y el uso creciente de terapias antimicrobianas de amplio espectro en pacientes con enfermedades críticas.

La anfotericina B fue el único fármaco fungicida eficaz disponible para su uso sistémico, pero la farmacoterapia de la enfermedad fúngica se ha evolucionado con la introducción de medicamentos azoles, relativamente no tóxicos (formulaciones orales y parenterales) y las equinocandinas (solo disponibles para administración parenteral). Los nuevos agentes en estas clases ofrecen una terapia más dirigida, y menos tóxica, que los agentes más antiguos como la anfotericina que es un antibiótico antifúngico producido por el *Streptomyces nodosus*. La anfotericina A no está en uso clínico.

Anfotericina B

Tiene un mecanismo de acción en el cual se une a ergosterol (se encuentra principalmente en membranas celulares de los hongos y es componente esencial para la estructura y función de estas membranas), ocasionando la fuga de iones y posterior a eso la muerte celular. Este antifúngico tiene una amplia variedad de especies que son susceptibles como *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomycosis dermatidis*, *Coccidioides* spp, *Aspergillus* spp. Otras de las cosas que hay que tener en cuenta es que es por vía intravenosa, no se absorbe por

La vía oral, de una amplicamente a tejidos y tiene una semivida larga, se administra a dosis de $0.5-1 \text{ mg/kg/día}$ IV lenta. Este fármaco se usa normalmente en enfermedades como micosis sistémicas graves, y en agentes como los antes mencionados. Además de ser un fármaco controlado tiene reacciones adversas tales como fiebre, escalofríos, nefrotoxicidad, anemia, toxicidad electrolítica (hipokalemia, hipomagnesemia).

Otro fármaco antibiótico antifúngico es las análogos de la pirimidina.

Flucitosina (5-FU)

Se descubrió en 1957 durante la búsqueda de nuevos agentes antineoplásicos. Aunque carente de propiedades antitumorales, se hizo evidente que es un potente agente antifúngico.

En norte america la Flucitosina está actualmente disponible solo en formulación oral. La dosis es de 100 mg/kg/d , en dosis divididas en pacientes con función renal normal.

El fármaco actúa cuando es absorbido por las células fúngicas a través de la enzima citosina permeasa, primero convirtiéndose intracelularmente en $\delta\text{-FU}$, y luego en fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP) y fluorocitidina trifosfato (FUTP), que inhiben la síntesis de DNA y RNA.

Tiene una amplia acción contra *C. neoformans*, *Candida* spp.

Su presentación es oral, y tiene buena penetración a LCR, y su eliminación es de forma renal, por lo cual se ajusta la dosificación en base a su función renal. Siempre se usa en combinación con Anfotericina B para meningitis criptocócica.

Algunas reacciones adversas de la *Fluconazina* son mielodisplasia (por conversión intestinal a Fluorovincilo), náuseas, vómitos, diarrea.

AZOLIZ

Son compuestos sintéticos que se pueden clasificar como imidazoles o triazoles, de acuerdo con el número de átomos de nitrógeno en el anillo azole de cinco miembros.

Clotrimazol - 2 nitrógenos

Miconazol - 2 nitrógenos (

Ketoconazol - 2 nitrógenos (oral o tópico)

Son pertenecientes a los imidazoles ya que en cada núcleo azólico contiene 2 nitrógenos, y el clotrimazol y miconazol ahora solo se usa en terapia tópica.

Itraconazol - 3 nitrógenos (200 mg/día con alimentos)

Fluconazol - 3 nitrógenos (100 mg/día)

Voriconazol - 3 nitrógenos (1-5 mg/mL)

Son pertenecientes a los triazoles ya que en cada núcleo azólico contiene 3 nitrógenos.

Estos azoles actúan bloqueando la 14-alfa-desm-etilasa, que es la enzima clave para la síntesis de ergosterol.

Tiene acción sobre especies de *Candida*, *C. neoformans*, los *dermatofitos*, las micosis endémicas (*blastomycosis*, *coccidioidomycosis*, *histoplasmosis*).

Los azoles pueden ocasionar hepatotoxicidad, insuficiencia cardíaca, alteraciones visuales

Otro fármaco antifúngico oral para infecciones micocutáneas.

Equinocandinas

Son la clase más nueva de agentes antifúngicos en ser desarrollado. Son grandes péptidos cíclicos unidos a un ácido graso de cadena larga. La **caspofungina**, la **micafungina** y la **anidulafungina** son algunos agentes únicos autorizados en esta categoría de antifúngicos, aunque los fármacos están bajo investigación activa.

Estos fármacos inhiben la síntesis de β -glucano en la pared fúngica.

La **caspo fungina** se da en dosis de 70 mg carga, luego 500mg/día IV, **micafungina** se da en dosis de 100-150mg/día IV, **Anidulafungina** se da en dosis de 100mg día 1, luego 50 mg/día IV.

Tiene alta acción contra **candida spp.**, **Aspergillus** (no **Neoformans**). Las reacciones adversas que suele tener efectos gastrointestinales y enrojecimiento de la piel reportados con poca frecuencia.

Terbinafina

Es una alanina sintética que está disponible en una formulación oral y se utiliza en una dosis de 250mg/d. Inhibe escualeno epoxidasas. Usado en **dermatofitosis**, **oncomicosis**.

Nistatina

Es un polieno macrolido muy parecido a la anfotericina B es **demarcado tóxico** para la administración parenteral, solo se usa por vía tópica, su acción es contra **candidiasis orofaríngea**, **vaginal** o **intertriginosa**. algunos efectos adversos son el **sabor desagradable**.