



Alumna: Dulce Sinai Goicochea Avendaño.

Nombre del tema: Resumen Antimicóticos.

Parcial: cuarto.

Nombre de la materia: Terapia farmacológica.

Nombre del docente: Dr. Adolfo Bryan Medellín Guillen.

Nombre de la licenciatura: Medicina Humana

Semestre: Cuarto semestre.

Comitán de Domínguez, Chiapas a 30 de julio del 2025.

"AGENTES ANTIFÚNGICOS"

30/06/25
T. Farmacología.

Generalidades a saber:

- Anfotericina B, único fármaco fungicida eficaz disponible para uso sistémico, eficaz en infecciones graves, sin embargo es muy tóxico.
- Nuevos agentes actualmente: Azoles, relativamente no tóxico (Formulación vía oral y vía parenterales); y Equinocandinas (sólo vía parenteral).
- Estos nuevos agentes brindan una terapia más dirigida y menos tóxica a comparación del anfotericina B, para los px con infecciones fúngicas sistémicas graves.

"Drogas Antifúngicas sistémicas para infecciones sistémicas."

- Fármaco: Anfotericina B.
- Subclase: Polieno Macrólido. (Antifúngicos de primera generación).
- Definición: Antifúngico poliénico de origen natural (Streptomyces nodosus) que se une al ergosterol en la membrana fúngica, generando poros y pérdida de iones y macromoléculas esenciales para el hongo.
- Mecanismo de acción: Forma poros en membranas de hongos (que contienen ergosterol), pero no en membranas de mamíferos (que contienen colesterol). Se incorpora en la membrana celular fúngica al unirse con alta afinidad al ergosterol, formando canales iónicos que desorganizan la membrana provocando lisis celular.

- Farmacocinética:

- Biodisponibilidad: IV al 100%.
- Distribución: gran vol. de distribución; se fija en tejidos y órganos, pero muy baja concentración urinaria.
- Metabolismo y excreción: metabolismo hepático lento; excreción biliar y renal (<5% como fármaco inalterado).
- Vida media: 11-15 días con formulación convencional; en liposomal, volumen de distribución reducido y vida media más prolongada, con menor liberación plasmática libre y mayor concentración en focos de infección fúngica.

• Forma oral no se absorbe

- Intratecal para meningitis fúngica.
- Tópica para infecciones oculares y de la vejiga.
- Toxicidad: reacciones a la infusión
- deterioro renal

• Interacciones: aditivo con otros fármacos renales tóxicos.

- Uso Clínico: Candidiasis, sistémica y localizada, Cryptococcus, histoplasma, blastomycosis, coccidioides, Aspergillus, micosis sistémica graves: criptococosis, h, mucormicosis.

- Efecto adverso: Nefrotoxicidad dosis-dependiente (hasta 40-60% de elevaciones de creatinina; 15% con disfunción renal grave). Fiebre, escalofríos e hipotensión durante la infusión, anemia hemolítica, trombocitopenia, hipokalemia e hipomagnesemia frecuentes, tónico-clónicas reacciones en formulación convencional.

- Dosis: Convencional (desoxicolato): 0.2-1.5 mg/kg/día IV.

Lipídica (liposomal): 3-5 mg/kg/día IV, en infecciones graves hasta 10 mg/kg/día.

- **Ventaja:** Amplísimo espectro fungicida in vitro, rara aparición de resistencia, efecto fungicida constante en la mayoría de especies patógenas.
- **Desventajas:** Toxicidad renal y sistémica elevadas, reacciones de infusión intensa, monitoreo estrecho de electrolitos y función renal.
- **Fármaco:** Flucitosina
- **Subclase:** Análogos de bases/pirimidinas.
- **Definición:** Análogo fluorinado de la citosina (5-Fluorocitosina) que actúa como antimetabolito pirimidico en hongos, con actividad principalmente en combinación con otros antifúngicos.
- **Mecanismo de acción:** Interfiere selectivamente con la síntesis del ADN y el RNA en hongos. Penetra por un transportador de citosina fúngico y es convertida por citosina desaminasa en 5-Fluorouracilo (5-FU), este metabolito inhibe las síntesis de ARN (mediante 5-Fluorouridina trifosfato) y de ADN (bloqueo de timidilato sintasa), deteniendo la replicación y crecimiento fúngico.
- **Farmacocinética:**
 - Biodisponibilidad oral: $>90\%$
 - Distribución: gran penetración tisular, invade barrera hematoencefálica (útil en meningitis criptocócica).
 - Excreción: renal casi completa ($>90\%$ inalterado).
 - Vida media: 3-6 hrs (alargada en insuficiencia renal, requiere ajuste de dosis y monitoreo sérico).
- **Uso Clínico:** Criptocosis meníngea (siempre en combinación con anfotericina B), candidiasis sistémica severa (en ancianos o con falla a otros esquemas), Cromoblastomycosis y algunas micosis subcutáneas (monoterapia en formas leves).
- **Efecto adversos:** Supresión de médula ósea: neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica (puede ser irreversible, gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad leve a moderada, psicosis y alucinaciones en dosis altas).
- **Dosis:** Adultos: 100 mg/kg/día por vía oral, dividida en 4 dosis (25 mg/kg cada 6 hrs). Ajuste en insuficiencia renal (Clearance de creatinina $<40 \text{ ml/min}$): ampliar intervalos o reducir dosis según función renal.
- **Ventajas:** Excelente penetración cerebroespinal, sinergia con anfotericina B; reduce dosis de esté y su toxicidad.
- **Desventajas:** Monoterapia favorece rápida resistencia (mutaciones en citosina desaminasa), ventana terapéutica estrecha; requiere monitoreo sérico frecuente. Toxicidad hematológica severa.
- **Fármaco:** Azoles.
- **Subclase:** Imidazoles: ketoconazol, miconazol, clotrimazol (uso tópico). triazoles: Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol (uso sistémico).
- **Definición:** familia de antifúngicos que inhiben la biosíntesis de ergosterol al bloquear la enzima lanosterol 14 α -demetilasa (Cyp51) en hongos, alterando la integridad de la membrana celular fúngica.

- **Mecanismo de acción:** Inhiben competitivamente la CYP51 fungica, impidiendo la conversión de lanosterol a ergosterol. Como resultado, la membrana fúngica se vuelve permeable y se acumulan esteroides tóxicos, deteniendo el crecimiento (fungistático) o provocando muerte celular (fungicida según concentración y especie).

• **Farmacocinética:**

- **Absorción:** Oral variable (Fluconazol y Voriiconazol; buena; itraconazol, dependiente de pH; posaconazol, mejor con comida grasosa).
- **Distribución:** amplio volumen de distribución; Fluconazol penetra bien en LCR y orina.
- **Metabolismo:** hepático (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19); riesgo alto de interacciones.
- **Eliminación:** Fluconazol renal (>80% inalterado), otros triazoles más hepática.
- **Vida media:** 20-50 hrs según su compuesto.

- **Uso Clínico:**

- **Fluconazol:** candidiasis mucocutánea, criptococosis (profilaxis y tx).
- **Itraconazol:** aspergilosis leve, onicomicosis, histoplasmosis.
- **Voriiconazol:** aspergilosis invasiva, candidiasis refractaria.
- **Posaconazol / isavuconazol:** profilaxis en neutropénicos, micetomicosis, patógenos resistentes.

- **Efectos adversos:** hepatotoxicidad (elevación de transaminasas), gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal), prolongación del QT; riesgo de torsades de pointes; fotosensibilidad (voriiconazol); interacciones farmacológicas múltiples por inhibición de CYP450 (tuberculostáticos, inmunosupresores, antirretrovirales).

- **Dosis:** Fluconazol 200-800 mg/día IV u Oral; itraconazol 200 mg/día oral; voriiconazol 6 mg/kg q12hrs IV (carga); 4 mg/kg q12hrs, posaconazol 300 mg BID día 1; luego 300 mg/día; isavuconazol 372 mg c18hrs x 3 dosis; luego 372 mg/día.

- **Ventajas:** Buena tolerabilidad sistémica, alta biodisponibilidad oral, amplio espectro (especialmente los triazoles).

- **Desventajas:** Fungistáticos (posible recaída), resistencia emergente (mutaciones en CYP51), interacciones y toxicidad hepática potencial.

- **Farmaco:** Echinocandinas.

- **Subclase:** Echinocandinas.

- **Definición:** Antifúngicos lipopeptídicos semisintéticos (caspafungina, micafungina, anidulafungina) que inhiben la síntesis de β -1,3-D-glucano en la pared celular fúngica, provocando lisis por estrés osmótico células de Candida (fungicidas) y Aspergillus (fungistáticos).

- **Mecanismo de acción:** inhibición no competitiva de la glucano sintasa (complejo Fks1-Fks2), bloqueando la formación de β -glucano y debilitando la pared; la célula fúngica se liza bajo presión osmótica.

- **Farmacocinética:**

- **Vía IV:** biodisponibilidad oral nula.
- **Distribución:** elevado vol. de distribución, fijación proteica >95%.

- Metabolismo: no microsomal (peptidasas, sulfotransferasas, desaminación); eliminación biliar.
- Excreción: renal mínima (<2%).
- Vida media: Caspofungina 9-11 hrs; micafungina 11-17 hrs; anidulafungina 24-26 hrs con dosis de carga recomendada para caspofungina y anidulafungina.
- Ajustes: No requiere en insuficiencia renal; preocupación en hepatopatía grave.
- Uso Clínico: Candidemia e infecciones invasivas por candida (primera línea), candidiasis esofágica y peritoneal, salvage therapy en aspergilosis refractaria, neutropenia febril sin foco bacteriano claro.
- Dosis: habitual Caspofungina 70 mg IV (carga); 50 mg/día IV (mantenimiento), Micafungina 100 mg/día IV, anidulafungina 200 mg IV (carga), 100 mg/día IV (mantenimiento).
- Ventajas: Fungicidas contra candida; buena tolerancia; bajo potencial de interacciones (No CYP450), no son nefrotóxicas ni requieren monitoreos de niveles.
- Desventajas: Solo IV, Espectro limitado (sin capacidad significativa vs Cryptococcus, Fusarium).

Medicamentos Sistemáticos Orales antifúngicos para Infecciones mucocutáneas

- Farmaco: Griseofulvina
- Subclase: antibiótico antifúngico (Fungistático).
- Mecanismo: Inhibe la mitosis fúngica al interferir con el uso mitótico.
- Definición: Antifúngico oral derivado de penicillium.
- Farmacocinética:
 - Absorción: oral, mejor con alimentos grasos.
 - Distribución: se acumula en queratina de la piel, cabello y uñas.
 - Metabolismo: hepático (inducción enzimática).
 - Eliminación: Renal y fecal.
- Usos Clínicos: Típicos como: Capitis, corporis, pedis, unguium, (especialmente en niños).
- Duración: 4-12 semanas (hasta 12 meses en onicomicosis).
- Efecto adverso: náuseas, cefalea, fotosensibilidad, erupciones, hepatotoxicidad, reacciones cutáneas severas, lupus-like.
- Dosis: Adulto 500-1000 mg/día con alimento / niños 10-20 mg/kg/día.
- Ventajas: Económica, útil en niños, buena para tinea capitis.
- Desventajas: tx prolongado, fungistático, fotosensibilizante.
- Farmaco: Terbinafina
- Subclase: Alilamina (Fungicida).
- Definición: Antifúngico sintético de clase alilaminas.
- Mecanismo: Inhibe la escualeno epóxido, bloqueando la síntesis de ergosterol.
- Farmacocinética:

- Absorción: oral, buena absorción pero biodisponibilidad ~40% por metabolismo o hepático.
- Distribución: Alta afinidad por piel, uñas y tejido adiposo.
- Metabolismo: hepático (CYP450, especialmente CYP2D6).
- Eliminación: Urinaria.
- Vida media: 2-12 Semanas según localización.
- Uso Clínico: Corpóris, Cruris, pedis, capitis, onicomicosis.
- Efecto adverso: náuseas, dispepsia, cefalea, alteración del gusto, hepatotoxicidad, Sx de Stevens-Johnson, neutropenia.
- Dosis: Adulto 250 mg/día y niño uso limitado en niños <12 años.
- Ventajas: Económica, Fungicida, tx corto, eficaz en onicomicosis.
- Desventajas: Riesgo hepático, interacciones con CYP2D6, no recomendada en hepatopatas.

Terapia Antifúngica Tópica.

- Farmaco: Nistatina.
- Subclase: Poliénico (macrólido).
- Definición: Antifúngico poliénico natural.
- Mecanismo: Se une al ergosterol → Altera la membrana fúngica → fuga de contenido celular.
- Farmacocinética:
 - Absorción: Mínima absorción sistémica.
 - Distribución: Local (piel, mucosas).
 - Metabolismo: No significativa.
 - Eliminación: fecal (oral), local (tópico).
- Usos Clínicos: Candidiasis oral, intestinal, cutánea y mucocutánea.
- Efectos adversos: irritación, prurito, náuseas (oral), reacciones alérgicas raras.
- Dosis: 2-4 aplicaciones/día (tópico); 100,000 - 500,000 UI (oral).
- Ventajas: Segura y ideal para candidiasis mucosa.
- Desventajas: No útil contra dermatofitos.

- Farmaco: Azoles tópicos.
- Subclase: Imidazoles (Clotrimazol, miconazol).
- Definición: Antifúngicos sintéticos de amplio uso.
- Mecanismo: Inhiben la 14α-desmetilasa → bloquean la síntesis de ergosterol.
- Farmacocinética:
 - Absorción: absorción cutánea limitada.
 - Distribución: Local.
 - Metabolismo: No significativo.
 - Eliminación: No sistémica.
- Uso Clínico: Tiña Corpóris, pedis, cruris, Candidiasis Cutánea, pitiriasis versicolor.
- Efecto adverso: Ardor, eritema, prurito, Dermatitis alérgica de contacto.
- Dosis: 1-2 veces/día por 2-4 Semanas.
- Ventaja: Amplio espectro, económicos.
- Desventaja: Requieren uso prolongado posible resistencia.

Farmaco: Alilaminas tópicas

Subclase: Alilaminas (terbinafina, naftifina).

Definición: Antifúngicos lipofílicos.

Farmacocinética:

- Absorción: Dérmica moderada.
- Distribución: Acumulación en estrato córneo.
- Metabolismo: mínimo
- Eliminación: local.

Uso Clínico: Tinea pedis, corporis, cruris, versicolor; menos efectiva en candidiasis.

Efectos adversos: Ardor, sequedad, descamación.

Dosis: 1 vez / día por 1-2 semanas.

Ventajas: Fungicidas tratamiento corto.

Desventaja: Menor eficacia contra candida, más costoso.