

INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas abarcan desde las infecciones superficiales de la piel, pelo y uñas, hasta infecciones invasivas que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Las infecciones superficiales son las más comunes. Las infecciones cutáneas afectan a capas profundas de la piel, folículos pilosos y uñas y se acompañan de inflamación, mientras que las subcutáneas afectan a dermis y tejido subcutáneo. En las infecciones sistémicas existe invasión de tejidos profundos de órganos internos. En pacientes inmunodeprimidos, las infecciones micóticas superficiales, cutáneas o subcutáneas pueden llegar a producir una enfermedad diseminada. Conviene destacar que la presencia de infecciones fúngicas recurrentes y/o fallos de tratamiento, pueden alertar sobre el estado inmunológico de los pacientes.

Infecciones de la piel, pelo y uñas

Dermatofitosis (tiñas)

Las dermatofitosis son infecciones superficiales de la piel y anejos producidas por un grupo de hongos filamentosos conocidos como dermatofitos. Se dividen clásicamente en antropofílicos, zoofílicos y geofílicos en función de su hábitat primario. Estos hongos presentan la capacidad de utilizar la queratina como fuente de nitrógeno, por ello, causan infecciones en tejidos ricos en esa proteína (piel, pelo y uñas). Existen tres géneros *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*.

La distribución de estos hongos es universal y pueden causar infección tanto en personas sanas como inmunodeprimidas.

Los factores de riesgo de infección por dermatofitos son:

- Ambientales: calor, ropa húmeda, falta de higiene.
- Sedentarismo.
- Genéticos.
- Características de la piel (pH, seborrea, presencia de pliegues cutáneos).
- Encamamiento prolongado.
- Edad avanzada.
- Otras enfermedades concomitantes: inmunológicas, atopia, enfermedades de la piel, etc.
- Tratamientos con corticoides y antibióticos.

La infección se puede adquirir por contacto con una persona infectada, por caminar descalzo en superficies húmedas (pisos de duchas, vestuarios) o por contacto con animales domésticos. El paciente se puede autoinfectar otras zonas de la piel mediante el rascado. Estas lesiones pueden ser concurrentes, intermitentes o separadas en el tiempo.

Clásicamente, la denominación de las infecciones causadas por dermatofitos ha estado relacionada con las localizaciones anatómicas involucradas:

- Tiña del cuero cabelludo (*Tinea capitis*): provoca áreas descamativas que pueden estar rojas o hinchadas, así como prurito en el cuero cabelludo. En las áreas afectadas puede aparecer alopecia y rotura del cabello en la base del pelo. Suele afectar a niños y raramente a adultos (excepto en casos de inmunodepresión). Puede aparecer febrícula.
- Tiña del cuerpo (*Tinea corporis*): lesión pruriginosa con forma anular y borde rojo alrededor de un área de piel normal.
- Tiña de pies (*Tinea pedis*): también llamada “pie de atleta”, es la forma clínica más frecuente. Aparecen zonas de descamación y fisuras en los pliegues interdigitales y en la planta de los pies. Es más común en jóvenes deportistas durante el verano por el uso de calzado oclusivo y por andar descalzo en vestuarios y piscinas. Es frecuente la aparición de la tiña en las manos por rascado de las lesiones en los pies. Es similar a la de los pies pero localizada en pliegues, palmas o dorso de las manos.

En general, el diagnóstico es clínico a partir del examen de las lesiones. Sin embargo, se aconseja la toma de muestras para confirmar este diagnóstico mediante examen microscópico y cultivo de las mismas (con solución de hidróxido potásico). Se recomienda realizar un diagnóstico definitivo previo a la administración sistémica de antifúngicos.

Las infecciones localizadas suelen responder bien al tratamiento tópico que puede ser administrado de manera concomitante con el tratamiento oral. Los antifúngicos tópicos retrasan el crecimiento de los dermatofitos que finalmente son eliminados por el recambio dérmico. En general son bien tolerados y eficaces. Entre los más utilizados encontramos

imidazoles (clotrimazol, miconazol, ketoconazol), alilaminas (terbinafina), tolnaftato y griseofulvina.

El tratamiento sistémico debe emplearse en caso de lesiones extensas, fallo del tratamiento tópico, pacientes inmunodeprimidos y en onicomicosis. Para el tratamiento por vía oral se dispone de azoles (itraconazol, fluconazol), griseofulvina, terbinafina y nistatina.

Se debe mantener el tratamiento hasta la resolución de las lesiones.

Onicomicosis (Tinea unguium):

Es la causa más frecuente de distrofia de las uñas, afecta al 8% de la población general y puede suponer hasta el 50% de la patología ungueal. Se caracteriza por el gran impacto que supone sobre la calidad de vida, tanto desde el punto de vista funcional como psicosocial. Está considerado un factor de riesgo de infección bacteriana.

Los patógenos más frecuentes son: hongos Dermatofitos, *Trichophyton rubrum* (71%), *Trichophyton mentagrophytes* (20%) y en menor medida especies del género *Candida*.

Algunos de los factores de riesgo más importantes son edad superior a 40 años, historia familiar, factores genéticos, estados de inmunodeficiencia (infección VIH, trasplantes...), fumar, prevalencia de Tinea pedis, traumatismos frecuentes en los dedos de manos o pies y actividades deportivas como la natación. Algunas patologías relacionadas son diabetes, psoriasis y enfermedad vascular periférica.

El tratamiento antimicótico oral se considera más eficaz que el tópico para tratar la onicomicosis. Los fármacos de primera línea son terbinafina e itraconazol, que presentan mayores tasas de eficacia en periodos cortos (generalmente 3 meses o menos) comparados con otros fármacos más utilizados anteriormente como griseofulvina, de escaso uso en la actualidad.

En general las onicomicosis de los pies son más difíciles de tratar, debido al menor crecimiento de la uña, requieren más tiempo de terapia y se asocian a mayores tasas de recurrencia.

Pitiriasis versicolor

La tiña o pitiriasis versicolor es una infección cutánea superficial causada por levaduras lipofílicas del género *Malassezia*. Estas levaduras forman parte de la flora saprófita de la piel. Al ser lipofílicas, las lesiones se localizan en zonas grasas de la piel (tórax, espalda, parte superior de los brazos). Existen

factores que favorecen la infección como son inmunosupresión, hiperhidrosis, climas tropicales, etc. Es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes.

Generalmente es una infección asintomática, aunque algunos pacientes reportan un prurito leve. La mayoría de visitas al médico suelen ser por razones estéticas debido a las lesiones maculares descamativas con híper o hipopigmentación. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se puede confirmar con la observación de escamas de piel recogidas de los bordes de la lesión al microscopio en una solución de hidróxido potásico.

El tratamiento puede ser tópico en casos iniciales o enfermedad limitada. Se utilizan como tratamiento azoles tópicos (ketoconazol, fluconazol) o terbinafina, durante al menos, dos semanas. El tratamiento sistémico se reserva para lesiones extensas o persistentes. Recomendaciones a los pacientes:

- Evitar tomar el sol, ya que la piel circundante a las lesiones se broncea de forma normal y resalta más la lesión.
- Evitar la aplicación de aceites sobre la piel.
- Secarse bien tras el baño o ducha.
- Alertar sobre la posibilidad de recurrencia.

Infecciones subcutáneas

Las infecciones micóticas que afectan principalmente a la dermis y al tejido subcutáneo ocasionan reimplantación del microorganismo en la piel a través de traumatismos. Las principales micosis subcutáneas son esporotricosis, micetoma, cromoblastomicosis y faeohifomicosis.

Candidiasis

El género *Candida* incluye más de 150 especies, de las cuales sólo algunas causan enfermedad en seres humanos (*C.albicans*, *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.kefyr*, *C.lusitaniae*, *C.dubliniensis* y *C.glabrata*). De naturaleza ubicua, estos microorganismos se encuentran en objetos inanimados, alimentos, animales y son comensales normales de los seres humanos. Habitan en el tubo digestivo, en el aparato reproductor femenino y en la piel. La utilización de antibióticos, que alteran la flora normal del ser humano, ha permitido que las especies no bacterianas se tornen más prevalentes en la flora normal. En los países desarrollados, *Candida* se encuentra entre los patógenos nosocomiales más frecuentes.

C.albicans es la especie que provoca más casos de candidemia y candidiasis de diseminación hematógena, pero está aumentando la incidencia de casos producidos por especies no *albicans* debido a los tratamientos antifúngicos. Existen una

serie de factores que predisponen a la diseminación hematológica como son la administración de antibióticos, ser portador de catéteres intravasculares o urinarios durante periodos prolongados, neutropenia, recibir tratamiento quimioterápico, inmunosupresor o nutrición parenteral, etc.

Entre las manifestaciones clínicas de las candidemias superficiales podemos encontrar candidiasis orofaríngea, esofágica y vulvovaginal:

- **Candidiasis orofaríngea:** es la más común de las infecciones oportunistas en pacientes VIH y puede ser la primera manifestación clínica en la mayoría de los pacientes no tratados. Su incidencia aumenta con el aumento de la inmunodepresión.

En los pacientes oncológicos la incidencia depende del tipo de cáncer, del nivel de inmunosupresión y del tipo y duración del tratamiento concomitante. Es menos común que en pacientes VIH. Actualmente las cifras de infección han descendido por el uso de profilaxis antifúngica.

El objetivo del tratamiento de la candidiasis orofaríngea es la curación clínica, es decir, la eliminación de los síntomas y signos clínicos de la infección. El tratamiento habitual se realiza con fluconazol oral durante 7-14 días o clotrimazol tópico 10 mg, 5 veces al día durante 7 días. La terapia tópica requiere más aplicaciones por el tiempo más reducido de contacto con la mucosa.

- **Candidiasis esofágica:** se ha incrementado principalmente por el aumento de pacientes VIH y otro tipo de pacientes inmunocomprometidos como aquellos con enfermedades hematológicas. El 80% de los casos están producidos por *C.albicans*.
- **Candidiasis vulvovaginal (CVV):** se define como la infección con o sin síntomas con cultivos positivos con resultado de *Candida* sp. Su clasificación es fundamental para entender tanto la fisiopatología como la farmacoterapia.

Se pueden clasificar en:

- En función del número de episodios: como esporádica o recurrente.
- En función de otros factores: complicada o no complicada. La infección complicada es aquella que depende de factores del huésped, del microorganismo y la farmacoterapia tiene un papel esencial en el éxito del tratamiento. Incluye la CVV recurrente y CVV severa, infección por *C. no albicans*, y algunos factores del huésped implicados son diabetes mellitus, inmunosupresión y embarazo. La infección no complicada responde bien a tratamiento con antifúngicos.

Se estima que hacia los 25 años de edad, el 50% de las mujeres habrán tenido al menos un episodio; entre el 40% y el 50% de las mujeres que experimentan un primer episodio tienen un segundo episodio.

El patógeno principal de la CVV es la *Candida albicans*, aunque está aumentando el número de casos de CVV que se producen por *C. no albicans* por diversas razones:

- Uso de antifúngicos sin prescripción médica
- Terapias demasiado cortas
- Tratamientos de larga duración en casos de CVV recurrente

Las especies de *Candida* pueden actuar como comensales habituales de la flora vaginal. Para colonizar la mucosa vaginal deben ser capaces de atacar la mucosa y para ello deben estar presentes determinados receptores en el epitelio vaginal. No todas las mujeres presentan los mismos receptores y de ello la variabilidad en la colonización. La colonización no precisa tratamiento. Además son necesarios cambios en el medio vaginal para que se produzca infección sintomática.

Los síntomas asociados a la infección son prurito vulvar intenso, dolor, irritación, quemazón al orinar, dispareunia. Los signos habituales son eritema de la zona vulvovaginal, fisuras, flujo vaginal espeso, edema.

El objetivo principal del tratamiento es la completa resolución de los síntomas en las pacientes sintomáticas. Se considera que el tratamiento ha tenido buenos resultados si los síntomas de la CVV quedan resueltos en 24-48 horas y no se ha presentado ninguna reacción adversa relacionada con la medicación.

Si los síntomas permanecen sin resolver, serán necesarias pruebas adicionales y nuevo tratamiento.

Las recomendaciones generales para las pacientes son:

- Evitar el uso de jabones agresivos y perfumes que puedan causar irritación.
- Mantener el área genital seca y limpia.
- Uso de ropa holgada.
 - Evitar baños de agua caliente. El agua fría contribuye a calmar los síntomas.

La tasa de curación de la CVV no complicada se encuentra entre el 80% y el 95%. Se considera que la terapia oral y la tópica presentan resultados equivalentes. Las terapias de corta duración que consisten en altas dosis de azoles mantienen el efecto local por encima de 72 horas permitiendo la resolución de síntomas y signos de la CVV.

Infecciones fúngicas invasivas

Los avances médicos como la realización de trasplantes tanto de órgano sólido como de médula ósea, el uso de catéteres intravasculares, así como el incremento del uso de antimicrobianos de amplio espectro han contribuido a un incremento de las infecciones fúngicas. Las micosis sistémicas están causadas por hongos patógenos que incluyen chistoplasmosis, coccidiomicosis, criptococosis, blastomicosis, paracoccidiomicosis y sporotricosis. Pueden causar infección con desenlace fatal, tanto en individuos sanos como en inmunocomprometidos, siendo en esta más grave. Las micosis causadas por hongos oportunistas se producen en huéspedes inmunocomprometidos. El diagnóstico de la infección fúngica invasiva va acompañado de una cuidadosa evaluación de los síntomas clínicos, resultados de pruebas serológicas, examen histopatológicos y cultivos.

Candidiasis invasiva

Tienen lugar por la diseminación hematógena del hongo a varios órganos internos como una complicación de la candidemia. La enfermedad diseminada por *C. albicans* puede afectar a uno o a múltiples órganos, especialmente al riñón, cerebro, miocardio, piel, ojos, huesos y articulaciones.

Los pacientes de alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas son inmunodeprimidos, con neoplasias hematológicas o linforreticulares, diabetes, y los tratados con inmunosupresores, dosis altas de corticosteroides, agentes antineoplásicos, o agentes antimicrobianos de amplio espectro.

Es importante administrar tratamiento antifúngico de inicio temprano a todos los pacientes con candidemia o candidiasis invasiva y la valoración de la retirada de los catéteres intravasculares. El retraso de inicio del tratamiento empírico se asocia con más mortalidad. La elección del antifúngico para el tratamiento empírico inicial de una candidemia depende de factores del paciente (edad, estado clínico, tratamiento previo con antifúngicos, neutropenia, etc.); del hongo (distribución de las especies de *Candida* en cada área geográfica) y de la prevalencia de la resistencia antifúngica. Para el tratamiento se han empleado azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol), equinocandinas (casposfungina, micafungina, anidulafungina) y anfotericina B.

Aspergilosis

Las aspergilosis son un grupo heterogéneo de enfermedades oportunistas causadas por hongos filamentosos del género *Aspergillus*. De las más de 500 especies que se incluyen en este género, sólo unas pocas son patógenas para el hombre, entre ellas encontramos *Aspergillus fumigatus* (el más co-

mún), *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*, etc. Su hábitat natural es el suelo y la vegetación, desde donde se pueden inhalar las esporas. Una vez en el tracto respiratorio y dependiendo del paciente y de diferentes factores de riesgo (neutropenia, VIH, etc.). *Aspergillus* puede producir desde una colonización sin trascendencia clínica hasta una forma de enfermedad invasora mortal. La aspergilosis incluye distintas entidades como el aspergiloma, y las formas clínicas basadas en reacciones inmunológicas (asma, alveolitis alérgica extrínseca, aspergilosis broncopulmonar alérgica). La aspergilosis invasiva se localiza principalmente en el pulmón es la localización más común de la enfermedad invasiva. En el huésped inmunocomprometido, la aspergilosis se caracteriza por la invasión vascular que conduce a la trombosis, infarto, necrosis de tejido, y la diseminación a otros tejidos y órganos del cuerpo. La supervivencia habitual es de 2-3 semanas.

Si la médula ósea recupera su funcionalidad, se puede producir la cavitación de la lesión pulmonar y detenerse la diseminación de la enfermedad.

El tratamiento de elección es voriconazol. La alternativa es anfotericina B.

Fármacos antifúngicos

Los fármacos antifúngicos suelen causar una elevada toxicidad y su margen terapéutico es estrecho. Existen cuatro familias de fármacos antifúngicos: polienos, azoles, equinocandinas, y alilaminas y una miscelánea que agrupa el resto de antifúngicos.

Polienos:

Los macrólidos poliénicos son los antifúngicos de mayor espectro de actividad. Entre sus características generales destaca su escasa biodisponibilidad oral (solo está disponible para administración endovenosa) y baja solubilidad en agua dificulta la obtención de formulaciones intravenosa.

- Anfotericina B

Son moléculas anfífilas con actividad fungicida. La Anfotericina B se une al ergosterol de la membrana celular del hongo formando poros que provocan la pérdida de estabilidad de la célula. La unión a las moléculas de colesterol (presentes en las membranas celulares de ciertos tejidos humanos) parece ser la responsable de alguno de los efectos adversos de esta molécula.

Ha sido el fármaco de elección en las candidiasis diseminadas puesto que tiene el espectro más amplio, pero su perfil de efectos adversos como la nefrotoxicidad es el factor limitante

de su utilización. Existen dos formulaciones, una en forma de complejo lipídico y otra liposomal que tienen menores tasas de nefrotoxicidad que la forma deoxicolato, actualmente ya no comercializada en España. Otras reacciones adversas a destacar son la hipopotasemia y la neurotoxicidad.

- Nistatina

Tiene un mecanismo de acción similar a la anfotericina B, pero al ser más tóxica, no se utiliza por vía parenteral. Es muy utilizada por vía tópica para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y vaginal.

Azoles:

Los azoles inhiben la síntesis del ergosterol en la membrana celular, inhibiendo así el crecimiento de la célula fúngica (fungistáticos). Se caracterizan por tener una buena absorción por vía oral. Su principal desventaja es la inhibición potente del citocromo P-450, que provoca interacciones que pueden ser clínicamente relevantes.

- Fluconazol

El fluconazol es uno de los antifúngicos más utilizados debido a su buena absorción oral, larga semivida, su capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica, y sus pocos efectos adversos. Entre estos efectos adversos encontramos frecuentemente hepatotoxicidad y trastornos gastrointestinales y también erupción cutánea, alopecia y debilidad muscular.

Se utiliza en el tratamiento de la meningitis coccidioides, meningitis criptocócica, candidemia y en la profilaxis antifúngica en pacientes con VIH y en receptores de trasplantes. Algunas levaduras como *C.krusei*, muestran resistencia intrínseca a fluconazol y es frecuente que aparezcan resistencias secundarias en tratamientos prolongados (frente a *C.glabrata* entre otras). Es inactivo frente a los hongos filamentosos.

- Itraconazol

Antifúngico de amplio espectro de actividad antifúngica, es de elección en histoplasmosis y blastomycosis leve-moderada. No se recomienda la administración en forma de cápsulas porque la absorción es escasa y muy irregular ya que depende del pH gástrico. Los medicamentos que reducen la acidez gástrica afectan la absorción de itraconazol. Itraconazol se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4, por lo que tiene un potencial clínicamente importante de interacciones con otros fármacos.

No se debe usar itraconazol hasta 2 semanas después de la suspensión del tratamiento con inductores del CYP3A4. El uso de itraconazol con dichos medicamentos puede conducir

a niveles plasmáticos subterapéuticos de itraconazol y al fracaso del tratamiento.

- Voriconazol

Este azol tiene un espectro parecido al itraconazol (incluye especies de *Candida* que son resistentes a fluconazol) y es activo frente a *Aspergillus*, *Scedosporium* y *Fusarium*. Es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la aspergilosis. Debe administrarse en ayunas.

Voriconazol es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y las inhibe (CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4). Los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden incrementar o reducir respectivamente, las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustancias que se metabolizan a través de estas isoenzimas CYP450.

No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal pero la presentación IV está formulada con ciclodextrina, por lo que no se debe administrar en caso de insuficiencia renal grave.

- Posaconazol

Es el de mayor espectro de actividad (incluyendo *Aspergillus*, *Candida* y *Zygomycetes*) y presentan menor perfil de interacciones medicamentosas. Sin embargo, aunque su absorción gástrica es variable, sólo existe comercializado para su administración oral. No requiere ajuste en insuficiencia renal o hepática. Los efectos secundarios más frecuentes son los trastornos gastrointestinales (vómitos, náuseas o diarrea). Su principal indicación es la profilaxis de infección fúngica invasiva en individuos de alto riesgo.

Equinocandinas

Son antifúngicos que inhiben la 1,3-beta-glucano sintetasa, indispensable para la síntesis de beta-glucano, uno de los componentes de la pared fúngica. Son inactivas frente a aquellas especies que tienen 1,6-beta-glucano en su pared (criptococos, basidiomycetos y mucorales). Su principal ventaja es que atacan una estructura que no existe en las células humanas por lo que sus efectos adversos son menores. Además, no existe resistencia cruzada con otros antifúngicos por su distinto mecanismo de acción. Se consideran fungicidas frente a *Candida* y fungistáticos frente a *Aspergillus*.

En la actualidad disponemos de tres equinocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina que se administran por vía intravenosa. No requieren ajuste de dosis por insuficiencia renal, pero caspofungina si se debe ajustar si hay insuficiencia hepática.

Bibliografía:

- SEMICYUC. Sociedad de medicina intensiva. Guías de práctica clínica infecciosas. www.semicyuc.org/ (guías de candidiasis invasiva y otras levaduras, guías de diagnóstico de infecciones fúngicas invasoras, guía de infecciones fúngicas)
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48:503-535.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (Eds.). (2014). Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach (Vol. 6). New York: McGraw-Hill Education.
- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
- Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. Ediciones Escofet Zamora. Molins del Rei, Barcelona, 2018.

TRATAMIENTOS ANTIMICÓTICOS ORALES PARA LA ONICOMICOSIS EN PIES.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; doi: 10.1002/14651858.CD010031.pub2

Una revisión de Cochrane concluye que la utilización terbinafina para el tratamiento de las infección fúngica de las uñas de los pies conduce a mejores tasas de curación que los medicamentos del grupo azol, con riesgo de eventos adversos similar. Los azoles y la griseofulvina presentan un efecto similar en términos de curación, pero con más eventos adversos en el caso de este último medicamento.

La infección fúngica de las uñas de los pies, también llamada onicomicosis, es un problema común (entre el 2 y el 4% de la población) que causa daño a la estructura y apariencia física de la uña. En la mayoría de casos se trata básicamente de una complicación estética, con bajo riesgo de complicaciones o resultados adversos, pero en algunos pacientes con afectación severa la condición puede llegar a interferir en las actividades diarias normales. En el caso de personas con enfermedad vascular periférica o los que presentan inmunosupresión, el riesgo de complicaciones sí puede ser relevante (infecciones secundarias bacterianas, celulitis,...). En los pacientes diabéticos, en los que la oncomitosis es frecuente (hasta un tercio) las complicaciones pueden llegar a suponer una amenaza para las extremidades.

Los tratamientos incluyen tratamientos de aplicación tópica, por lo general de larga duración y relacionadas con bajas tasas de éxito, y tratamientos orales, con tiempos más cortos y mejores tasas curación. Existen tres opciones de antimicóticos orales principales: griseofulvina, diferentes fármacos del grupo azol (itraconazol, fluconazol, albaconazol, posaconazol, ravuconazol) y terbinafina. El objetivo de una revisión de Cochrane fue averiguar, a partir de ensayos que compararon estos medicamentos entre sí o con placebo, cuáles de estos fármacos, tomados por vía oral durante, al menos, seis semanas eran los que presentaban mayor eficacia. Los autores localizaron y seleccionaron 48 estudios con un total de 10.200 participantes.

El análisis encontró evidencia de alta calidad de que, en comparación con el placebo, tanto la terbinafina como los azoles eran los más efectivos, ya fuera para lograr una uña de apariencia normal o la curación de la infección fúngica. La terbinafina o los azoles también se determinó que podían, aunque con evidencia de baja calidad, prevenir la recurrencia de la infección. No se detectaron diferencias significativas probables en el riesgo de eventos adversos en la comparación entre azoles o terbinafina frente placebo (evidencia de calidad moderada). Los eventos adversos más comunes en este caso incluyeron problemas estomacales y jaqueca. En la comparación directa con los azoles, la terbinafina fue probablemente más eficaz en los resultados de curación, apariencia e infección, con un perfil de riesgos similares. La naturaleza de los trabajos analizados no permitió determinar diferencias en las tasas de recurrencia.

El tercer tipo de tratamiento, griseofulvina, probablemente fue tan eficaz como los medicamentos de tipo azol en la curación de las uñas en términos de apariencia e infección (evidencia de calidad moderada), y menos efectivo que la terbinafina (baja calidad evidencia). La griseofulvina causó más efectos secundarios que los otros dos tratamientos, aunque la calidad de la evidencia fue entre moderada (en comparación con el azol) y baja (en comparación con la terbinafina). Los eventos adversos más comunes en ambos grupos incluyeron problemas estomacales y sensación de malestar. Los efectos de la griseofulvina en comparación con los azoles sobre la tasa de recidiva no fueron claros, y no pudieron ser evaluados en la comparación con terbinafina.



SELECCIONES

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MUCORMICOSIS.

Ann Pharmacother 2016; 50(9):747-757

Anfotericina B es el antifúngico que se considera más adecuado en la terapia inicial empírica.

En general las infecciones fúngicas invasivas son relativamente raras dada la alta eficacia del sistema inmunitario humano en la lucha contra este tipo de patógenos, pero un potencial éxito en la proliferación de la infección sí puede ser relevante en situaciones de inmunodepresión. Además, cuando ocurren, las infecciones fúngicas invasivas son complicadas de resolver debido a la naturaleza eucariota de los patógenos que dificulta poder disponer de dianas terapéuticas específicas.

La mucormicosis es una infección fúngica oportunista rara causada por hongos del filo *Zygomycota*, con una muy alta mortalidad asociada, y un número limitado de opciones terapéuticas. La infección se produce por inoculación de heridas o inhalación de las esporangiosporas de una gran variedad de posibles agentes causantes (principalmente de los géneros *Rhizopus* -70% de los casos-, *Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Conidiobolus* y *Basidiobolus*), comúnmente presentes en el medio ambiente y de distribución universal. La predilección por la invasión de las células endoteliales del sistema vascular que presenta el patógeno, es un factor clave en el éxito de la difusión de la enfermedad a partir de un foco primario de la infección a zonas distales. La persona infectada es susceptible de desarrollar diversos síndromes clínicos (infecciones, pulmonares, gastrointestinales, cutáneas o rino-orbital-cerebrales entre otras), todos ellos caracterizados por la presencia de tejido necrótico resultante de la angioinvasión y posterior trombosis. En muchos casos, la enfermedad progresa rápidamente y puede causar la muerte.

Los mucorales son inherentemente resistentes a los antifúngicos más utilizados y el tratamiento exitoso de la enfermedad depende en gran medida de un diagnóstico oportuno y de la capacidad de reversión de los factores predisponentes. El tratamiento antimicótico sistémico a dosis altas iniciado de forma temprana, ha demostrado un incremento de 1,5 veces en las tasas de supervivencia, y el desbridamiento quirúrgico antes de que se produzca la difusión de la infección a los órganos y tejidos distales también ha demostrado ser una opción ventajosa a nivel de pronóstico. La elección de la terapia antifúngica, sin embargo, es limitada. Los agentes utilizados como tratamiento empírico inicial deben poseer idealmente una adecuada actividad contra el patógeno causal más probable y presentar tasas bajas de resistencia, rutas flexibles de administración, pocos eventos adversos y baja capacidad de interacción con otros medicamentos.

Anfotericina B parece ser el antifúngico empírico más apropiado en la terapia inicial, preferiblemente en formulaciones liposomales u otras estrategias que permitan reducir su nefrotoxicidad. En los casos de fracaso o intolerancia al tratamiento, o como parte de la estrategia de desescalación la terapia inicial, el uso de triazoles como posaconazol (preferentemente) o isavuconazol pueden ser una opción válida, siempre que exista susceptibilidad a estos agentes por parte de los patógenos implicados. Su disponibilidad en formulaciones orales hace de ellos una elección deseable para los tratamientos a largo plazo que con frecuencia son necesarios, y que puede llegar a prolongarse por periodo 1-2 años, aunque esto exija un control estrecho de la tolerabilidad del paciente y de las posibles interacciones con otros fármacos, alimentos o presencia de otras enfermedades concomitantes.

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Conciliación y revisión de la medicación con SPD.

Acreditado con 4,2 créditos



Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales y cronicidad.

Acreditado con 6,6 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>