

CARACTERES FARMACOLOGICOS DE LAS DROGAS ANTIFUNGICAS EMPLEADAS EN MEDICINA

Primera Parte

RICARDO NEGRONI

Sección Micología del Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Uspallata 2272 C. 1282
Capital - Argentina.

Centro de Micología de la Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología de la
Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires - Paraguay 2155 Piso 11 C. 1121
Capital - Argentina

RESUMEN

En la primera parte de este trabajo se comentan las características farmacológicas y los mecanismos de acción de drogas antifúngicas tales como Yoduros, Sulfamidas y Polienos del tipo de la Anfotericina B y Nistatina. Con la finalidad que el micólogo clínico o el médico no especializado conozca el manejo de estas drogas y pueda obtener una útil, simple y completa información.

SUMMARY

In the first part of this work pharmacological characteristics and mechanisms of action of anti-fungal drugs such as iodide, sulfamides and polyenes of the type of amphotericin B and Nystatin, with the idea that the clinical mycologist or the unspecialized physician can get acquainted with the use of these drugs and obtain a simple, useful and complete information.

INTRODUCCION:

Hasta hace 40 años las únicas drogas antifúngicas conocidas eran los yoduros. El vertiginoso desarrollo de estos fármacos fue paralelo al incremento de los conocimientos del médico general sobre temas de micología y al aumento de la frecuencia de ciertas micosis, en particular, las oportunistas.

La necesidad de conocer el manejo de los antifúngicos es cada vez más importante y es a mi juicio necesario que el médico no especializado cuente con una fuente de información sencilla y lo más completa posible.

Por este motivo, y por haber dedicado más de 20 años de mi vida al tratamiento de pacientes con micosis profundas, es que escogí este tema para desarrollar en el Boletín Micológico.

Debido a lo extenso de su desarrollo, será presentado en tres oportunidades, cada vez con la bibliografía utilizada en la composición del tema tratado. Igualmente deseo hacer la salvedad, que este trabajo ha sido realizado pensando en el médico en general, por este motivo cada fármaco figura con los nombres comerciales registrados en la República Argentina. El comité de redacción tiene la facultad de reemplazarlos por aquellos que correspondan a Chile.

Es mi mayor deseo que esta contribución resulte útil para los médicos y micólogos chilenos, algunos de los cuales fueron mis alumnos durante mi actividad docente y con los cuales mantengo una fluida comunicación.

ANTIFUNGICOS DE USO GENERAL

YODUROS

Son los antifúngicos más antiguos; su acción curativa sobre la esporotricosis fue comprobada por de Buerman y Raymond en 1903. Debido a su escasa toxicidad y bajo precio, así como por su fácil administración, continúa siendo el tratamiento de elección en la esporotricosis.

Los yoduros fueron también empleados en otras micosis profundas sin resultados beneficiosos. Se considera que están contraindicados en la paracoccidioidomicosis, en la lepra, y en la tuberculosis, donde su empleo puede ocasionar un brusco empeoramiento de las lesiones.

Su mecanismo de acción en la esporotricosis es desconocido, ya que "in vitro" no inhibe, el desarrollo del *Sporothrix schenckii*, sólo se sabe que actúan como sustancias que reabsorben los granulomas inflamatorios. (1)

Su administración puede hacerse en forma de yoduros de potasio por vía oral o yoduro de sodio por vía intravenosa. En el primer caso, pueden emplearse gotas o jarabes; para las gotas se prepara una solución saturada en agua destilada (yoduro de potasio químicamente puro 20 gr., agua destilada 20 ml); cada 20 gotas de un gotero calibrado equivale a 1 gr. de droga. El jarabe se elabora de la siguiente forma:

Rp/:

Yoduro de potasio químicamente puro 15 gr.

Jarabe dulce 30 ml
 Agua destilada 120 ml
 Cada cucharada sopera equivale a 1 gramo de yoduro.

La dosificación diaria de yoduro de potasio es, inicialmente 0,5 a 1 gr., luego se incrementa en forma paulatina hasta alcanzar término medio, 3 a 5 gramos (2).

Los principales efectos colaterales producidos son la gastritis y el iodismo, caracterizado por erupción cutánea papulosa, sialorrea, lagrimeo y acidez gástrico. Ambos problemas se evitan con el aumento lento de la dosis y mediante la administración de estas sales con las comidas.

La aplicación de yoduro de sodio al 10% por vía venosa está indicada sólo en aquellas circunstancias en que el empleo de la vía oral resulta imposible. La dosis diaria es de 1 gr. y sólo por excepción pueden darse 2 gr. por día. No tiene ninguna ventaja terapéutica sobre el yoduro de potasio por vía oral y suele producir trombosis venosas.

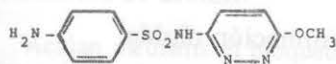
La absorción digestiva del yoduro de potasio es rápida, aparece en la orina y la saliva a los pocos minutos de su ingestión. Se excreta principalmente por el riñón, donde se elimina el 80% de la droga en 24 horas y pasa además a todos los fluidos orgánicos.

Consideramos que su única indicación formal es el tratamiento de las formas fijas y cutáneo-linfáticas de la esporotricosis. Los resultados terapéuticos en las formas articulares, óseas y viscerales de esta afección son inferiores a los obtenidos con la anfotericina B. La respuesta terapéutica es lenta ya que, en general, debe prolongarse el tratamiento por 2 a 3 meses para alcanzar la curación clínica. (3)

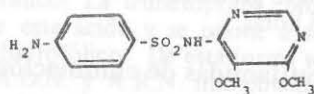
SULFAMIDAS O SULFONAMIDAS

Las sulfamidas han sido utilizadas en micología desde que Domingos Oliveira Ribeiro en 1940 descubrió su acción favorable en el tratamiento de la paracoccidioidomycosis.

Se trata de compuestos aromáticos, con anillos bencénicos; se presentan en forma de polvos, poco solubles en agua y solventes orgánicos, pero muy solubles en soluciones alcalinas con carbonatos y en ácidos minerales diluidos.



Sulfametoxipiridazine



Sulfadoxina

Actúan por competición con el ácido paraaminobenzoico por la enzima tetrahidropterina sintetasa que interviene en la elaboración del ácido fólico. Su acción puede ser antagonizada por el ácido paraaminobenzoico y potenciada por las 2,4-diaminopirimidinas.

Como antifúngicos se comportan como drogas fungostáticas que no poseen efecto fungicida. "In vitro" inhiben el desarrollo del *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis* y, en más altas concentraciones, interfieren en el desarrollo del *Sporothrix schenckii* y el *Cryptococcus neoformans*. Actúan también como drogas bacteriostáticas frente a *Actinomycetales* de los géneros *Nocardia*, *Actinomyces* y *Actinomyadura*. (4) (5)

Administrados por vía oral se absorben en el intestino y producen la concentración sanguínea más elevada después de 2 a 4 horas. La sulfadiazina y sulfisoxazol se unen a las proteínas plasmáticas solo en un 45%. Por esta razón y por su bajo peso molecular poseen un gran poder de penetración en todos los tejidos y atraviesan el plexo coroideo. Las sulfamidas llamadas de eliminación lenta, como la sulfadimetoxina, sulfametoxidiazina y sulfametoxipiridazina, se unen a las proteínas del plasma en una proporción más elevada y esto motiva su excreción más lenta. La eliminación de estos compuestos se realiza por vía renal, cuando se emplean dosis elevadas debe aconsejarse al paciente la ingestión de abundantes bebidas alcalinizadas para evitar la precipitación de cristales. (4)

Más recientemente se han obtenido compuestos sulfamídicos de eliminación ultralenta como la N1(5,6 dimetoxi-4 piridonil sulfanilamida), conocida como Fanasil. (6)(7)(8)(9) (En Chile no existe).

La experimentación en ratones ha demostrado que una dosis 100 veces superior a la empleada en el humano, no produce efectos tóxicos sobre el riñón, hígado y médula ósea.

Administrada por vía oral alcanza su concentración máxima a las 4 horas y su período de semieliminación es de 200 hs. Los niveles sanguíneos pueden alcanzar a 12 mg%. Su grado de acetilación es del 5% y su conjugación glucurónica del 2%, es decir, la mitad de la sulfadimetoxina. La eliminación urinaria es muy lenta, el 57% se hace bajo la forma acetilada, el 19% conjugada con ácido glucurónico y el 24% sin sufrir modificaciones. Estas características permiten su utilización en dosis semanales.

Los estudios en las micosis experimentales, han demostrado la eficacia de las sulfamidas en la histoplasmosis, nocardiosis y paracoccidioidomycosis del ratón.

Indicaciones en la terapéutica clínica:

Las sulfamidas son utilizadas en la paracoccidioidomycosis, en la histoplasmosis, la nocardiosis, los micetomas por *Actinomycetales* aerobios y como coadyuvante en la actinomycosis.

En la paracoccidioidomycosis su efecto puede resumirse según Peryassú en los siguientes puntos:

1) las sulfamidas son drogas fungostáticas y no fungicidas; 2) su potencia terapéutica está en función de las dosis empleadas; 3) las pausas en el tratamiento son perjudiciales y 4) los pacientes que sufren esta micosis toleran grandes dosis de sulfamidas tanto en función de tiempo como de cantidad de droga.

Padilha Gonçalves (10) demostró que la concentración sanguínea efectiva era de 5 mg% , la que se alcanza con una dosis diaria de 4 a 6 g de sulfadiazina o similares para un adulto de peso medio.

Luego de 20 años con terapéutica sulfamídica, Sampaio y Palacio (11) demostraron que el 71% de los pacientes de paracoccidiodomicosis presentaban signos de enfermedad o habían muerto por su causa.

Si se efectúa un balance de efectividad y toxicidad, pueden seleccionarse los siguientes compuestos: sulfadiazina y sulfisoxazol sódico entre las sulfamidas de eliminación rápida; sulfametoxipiridazina, sulfametoxidiazina y sulfadimetoxina entre las de eliminación lenta.

Las dosis diarias recomendadas son del orden de los 4 a 6 gr. para la sulfadiazina y el sulfisoxazol y de 1 gr. por día para las sulfas lentas. Se aconseja administrar abundante líquido y agua bicarbonatada por boca.

Estas drogas suelen fracasar cuando la paracoccidiodomicosis es muy avanzada y ha ocasionado una severa alteración en la inmunidad del paciente o cuando el *N. brasiliensis* se ha tornado sulfamido-resistente. Esto último sucede en mayor proporción en aquellos enfermos sometidos a tratamientos irregulares, insuficientes o con dosis bajas. En estos casos, no se obtienen mejores resultados sustituyendo una sulfa por otra, debe recurrirse a otros antifúngicos o en algunos pacientes puede vencerse la sulfamidoresistencia mediante el empleo del cotrimoxazol.

Ferreira López y col. (6), Hutzler y col. (9), Barbosa y Daher (8) y Rubinstein, P., y Negroni, R. (12), publicaron los resultados obtenidos en la paracoccidiodomicosis con la sulfadoxina (Fanasil) en dosis semanales de 1 a 2 gr. Este compuesto puede ser administrado por vía oral, intramuscular o intravenoso. Su tolerancia fue excelente y su eficacia terapéutica fue muy elevada. Debido a su amplio margen terapéutico, la aplicación de 4 a 6 gr. de esta droga por vía venosa, una vez por semana, permitió la obtención de importantes mejorías clínicas en pacientes sulfamido-resistentes, sin la aparición de efectos colaterales importantes.

El tratamiento con sulfamidas debe mantenerse por períodos muy largos, no está aún bien establecido cuando puede suspenderse la medicación con un margen de seguridad, pues se carece de criterios para determinar la cura definitiva de este proceso. Tentativamente podemos decir que no debe durar menos de 3 años.

En la histoplasmosis los compuestos sulfamídicos han sido particularmente útiles en el tratamiento de las formas diseminadas con lesiones cutáneo-mucosas. Fueron empleados por primera vez por Negroni, P. (13) (14) y continúan siendo muy utilizados en la Argentina y en el Uruguay. Negroni, R. (15) (16) menciona que 35 de 60 pacientes sólo nece-

sitaron sulfamidoterapia para curarse. Las dosis y formas de administración son semejantes a las señaladas para la paracoccidiodomicosis. También, en esta afección han sido utilizada con buenos resultados la sulfadoxina (Fanasil) en dosis semanales.

El tratamiento con sulfamidas debe prolongarse por 1 ó 2 años para evitar recidivas.

Las sulfamidas constituyen el tratamiento de elección en las nocardiosis pulmonares y diseminadas. Se aconseja el empleo de dosis elevadas de sulfamidas de eliminación rápida, 6 a 12 gr./día de sulfadiazina o sulfisoxazol sódico, para sostener niveles sanguíneos de 16 a 20 mg% . La medicación debe continuar varios meses después de alcanzada la curación clínica para evitar recidivas.

Lacaz (1) demostró que la sulfadiazina y la sulfamerazina inhibían "in vitro" el desarrollo de la *Nocardia asteroides* y la *N. brasiliensis*. Sampaio y Lacaz (1) aconsejaron el empleo de sulfisoxazol sódico en dosis de 10 g por día para obtener la curación de los micetomas por *Nocardia*.

Lavalle y col. (17) introdujeron las sulfamidas de eliminación lenta en la terapéutica de los micetomas. Aconsejan el empleo de sulfametoxipiridazina o sulfadimetoxina en dosis diarias de 0,5 a 1 gr. El tratamiento debe prolongarse por varios años y puede alternarse con series de diaminodifenil-sulfona en dosis de 100 a 200 mg por día.

Mariat y Satre (18) comprobaron que la sulfametoxipiridazina produce la inhibición del desarrollo de la *N. brasiliensis* en la concentración de 4 a 16 μ g/ml, del *Actinomyces madurae* a razón de 4 a 6 μ g/ml, del *A. pelletieri* con 8 a 16 μ g/ml y del *Streptomyces somaliensis* con 64 a 256 μ g/ml

Sobre 15 casos de micetomas (13 debidos a *N. brasiliensis* y 2 a *A. madurae*) tratados con sulfadimetoxina, Lavalle y col. (19), obtuvieron 50% de curaciones clínicas, 25% de mejorías acentuadas y el tratamiento fracasó en 3 enfermos, 2 de ellos con micetomas por *A. madurae*.

Lapatí (20) ensayó con buenos resultados la sulfadoxina (Fanasil) en dosis semanales de 1 a 2 gr.

González Ochoa (3) señala que los resultados obtenidos por las sulfamidas en el tratamiento de los micetomas por *N. brasiliensis* son los siguientes: 30% de curaciones definitivas al cabo de 2 años, 60% de mejorías acentuadas y 10% de fracasos.

Posología y presentación:

Sulfamidas de eliminación rápida:

Sulfadiazina, en comprimidos de 0,5 gr. Dosis media: 1 gr. cada 6 horas.

Sulfisoxazol sódico (Gantrisin N.R.) ampollas de 2 gr. Dosis media: 1 ampolla por vía venosa cada 8 horas.

Sulfamidas de eliminación lenta:

Sulfadimetoxina (Madribon N.R.), Sulfametoxidiazina (Bayren N.R.), Sulfametoxipiridazina (Lederkyn N.R.) todos en comprimidos de 0,5 gr. Dosis media: 1 gr. por día durante la primera semana y luego

0,5 gr. por día.

Sulfadoxina (Fanasil o Fanasulf N.R.) La sulfadoxina no está comercializada en la República Argentina; ampollas de 1 gr. para aplicación intramuscular o intravenosa y comprimidos de 0,5 gr. Dosis media: 1 gr. 3 veces por semana la primera semana y luego 1 gr. por semana.

Debe tenerse en cuenta que, debido a la excreción renal de todos estos compuestos, la insuficiencia de este órgano eleva las concentraciones sanguíneas.

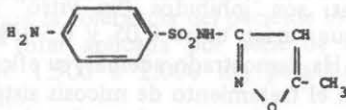
Efectos colaterales:

Estos compuestos son, en general, muy bien tolerados, sólo por excepción se han comprobado los siguientes efectos colaterales: erupciones alérgicas en general del tipo de exantema polimorfo, leucopenia, anemia hemolítica, ictericia y cristaluria. Sólo la primera aparece con más frecuencia cuando se emplean sulfamidas de eliminación lenta en pediatría.

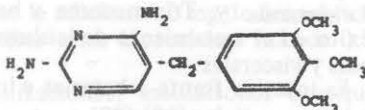
Cotrimoxazol: (asociación de sulfametoxazol con trimetoprima)

Este fármaco potencia la acción antimicrobiana de las sulfamidas, amplía su espectro de acción y, en oportunidades, permite vencer la sulfamido-resistencia de algunos gérmenes (21).

Esta asociación se integra por 5 partes de 5-metil-3 sulfanilamido-isoxazol (sulfametoxazol) con 1 parte de la 2,4 - diamino - 5 (3,4,5-trimetoxibencil) pirimidina (trimetoprima). La fórmula estructural de ambas sustancias es:



Sulfametoxazol



Trimetoprima

Mecanismos de acción:

Actúan mediante el bloqueo simultáneo de dos enzimas de la misma cadena metabólica de los gérmenes sensibles, que conduce a la síntesis de las purinas y pirimidinas que componen los ácidos nucleicos de los microorganismos. La sulfamida inhibe la formación del ácido dihidrofólico. La trimetoprima, bloquea a la reductasa de este ácido y se opone a su transformación en tetrahidrofólico. De esta forma se impide la síntesis del A.D.N. y A.R.N. microbiano.

Este mecanismo de acción asegura al cotrimoxazol un amplio espectro de acción sobre bacterias, algunos hongos y protozoarios, con un elevado poder antiinfeccioso y con un reducido riesgo de resistencia microbiana secundaria.

Indicaciones:

Las indicaciones en micología son las mismas que hemos señalado para las sulfamidas en general, pero su acción terapéutica es más rápida y eficaz.

Ferreira López y Armond (6) (21) comprobaron la eficacia de la asociación entre la sulfadoxina (Fanasil) y la trimetoprima en la paracoccidioidomycosis y demostraron que esta última droga carece por sí sola de acción antifúngica.

Negroni, R. (15) (22) y Barbosa, W. (23) comunicaron éxitos terapéuticos con cotrimoxazol en esta grave micosis sistémica. A juicio de estos autores la asociación debe reservarse para casos de sulfamido-resistencia dado el mayor costo del tratamiento.

Negroni, R. y col. (24) y Negroni, R. (16) emplearon el cotrimoxazol en 31 pacientes de histoplasmosis evolutiva, 27 completaron el tratamiento, pudieron comprobarse 25 curas clínicas y sólo 2 fracasos, uno de ellos en una mujer de 79 años que padecía además, una leucemia linfática crónica.

González Ochoa (3) señaló que los micetomas por *N. brasiliensis* responden al cotrimoxazol; aconsejó el empleo de 2 comprimidos diarios hasta la cura clínica y luego 1 comprimido por día durante 12 meses. En un lapso relativamente corto (2 a 16 meses) pudo comprobarse el 50% de curas clínicas y 45% de mejorías acentuadas.

Mahgoub y Murray (25) comprobaron que el mejor tratamiento médico para los micetomas por *Actinomyces* y *Streptomyces* es el cotrimoxazol en dosis de 2 comprimidos cada 12 horas y 1 gr. de estreptomycinina día por medio por vía intramuscular.

Guerra y col. (26) demostraron la eficacia del cotrimoxazol en el tratamiento de las nocardiosis pulmonares por *N. asteroides*.

Igualmente, en nuestra experiencia personal es posible curar casos de actinomycosis en los que la aplicación de antibióticos sea imposible debido a reacciones de hipersensibilidad. Aconsejamos también su empleo durante 6 meses después de obtenida la curación clínica de la actinomycosis con el objeto de evitar recidivas.

Posología y presentación:

Comprimidos para adultos con 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol (Bactrimel, Septrim, Lescot, Dosulfín, Plurisul Micinovo N.R.) ó 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol (Bacticel N.R.).

Comprimidos pediátricos con 20 mg de trimetoprima y 100 mg de sulfametoxazol.

Jarabe con 40 y 200 mg respectivamente cada 5 ml. Ampollas para aplicación parenteral (Bactrimel N.R.) con 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol.

La posología media es para los adultos de 2 comprimidos cada 12 horas como tratamiento de ataque y 1 comprimido cada 12 horas como terapéutica de sostén. En los niños de 2 a 5 años, 2 comprimidos pediátricos 2 veces por día y de 5 a 10 años, 4 comprimidos pediátricos dos veces por día.

En los lactantes de 2 a 5 meses, 1/2 cucharadita

2 veces por día y de 5 meses a 2 años, 1 cucharadita cada 12 horas.

Efectos colaterales:

Son semejantes a los señalados para las sulfamidas en general, debemos agregar que las leucopenias son ligeramente más frecuentes y pueden provocar hiperpigmentación cutánea debido a su efecto fotosensibilizante.

ANTIBIOTICOS POLIENICOS

Es un grupo de antibióticos integrado por más de 60 miembros producidos por *Streptomyces* aislados de la tierra y que poseen varias características comunes: 1) sus partes activas son grupos cromatóforos con un anillo macrolactónico y varias doble ligaduras (de allí el nombre polienos). Poseen también un grupo hidrocarbonado llamado "micosamina"; 2) presentan varios picos de absorción del espectro ultravioleta; 3) son insolubles en solventes orgánicos comunes y en agua, solubles en dimetilsulfóxido, dimetilformamida y piridina; 4) poseen una acción antifúngica de amplio espectro, inhiben además el desarrollo de algas y de protozoarios de los géneros *Leishmania*, *Tripanosoma*, *Trichomonas* y *Entamoeba*. Las bacterias y los Actinomycetales son insensibles a estas drogas. El efecto fungostático se cumple en concentraciones de 1 a 12 μ g/ml de medio cultivo para los antibióticos tetraénicos y de 0,03 a 1 μ g/ml para los heptaénicos; 5) no hay, en condiciones naturales, cepas de hongos resistentes a estos antibióticos y esta condición es difícil de obtener experimentalmente; 6) administrados por vía oral, no se absorben y no son tóxicos; aplicados por vía intravenosa son todos tóxicos; 7) son fungostáticos y fungicidas. Su unión a los esteroides de la membrana celular de los hongos, altera la permeabilidad de las mismas, es especial para los iones K^+ y Na^+ . Estos electrolitos migran por la formación de poros acuosos en la membrana citoplasmática y por las alteraciones que se producen en las cargas eléctricas de las mismas. Los estudios de microscopía electrónica han demostrado la formación de cráteres en la cara interna de la membrana citoplasmática de los hongos tratados con antibióticos poliénicos. Interfieren además, en numerosos procesos metabólicos de los microorganismos sensibles, como la fosforilación oxidativa, la utilización endógena de los hidratos de carbono y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos (27).

Los antibióticos poliénicos se clasifican, de acuerdo al número de dobles ligaduras de su anillo macrolactónico, en tetraenos, pentaenos, hexaenos y heptaenos; los dos grupos extremos son los de mayor aplicación en la medicina. Entre los tetraenos figuran la nistatina y la pimaricina (no existe en Chile) y dentro de los heptaenos la anfotericina B, la tricomicina y la hamicina (no existe en Chile).

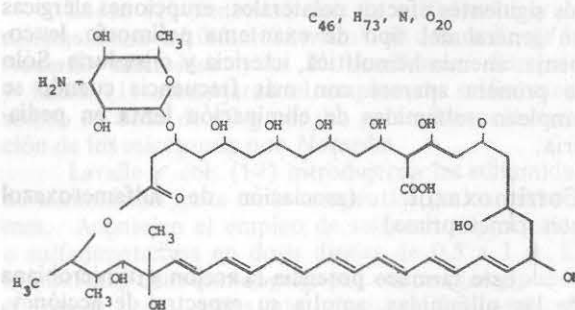
Anfotericina B

Es un antibiótico heptaeno obtenido del

Streptomyces nodosus. El principio activo es extraído por isopropanol, butanol o propanol de los mostos de cultivo del germen productor. En general se separan los antibióticos anfotericinas A y B, de la cual se ha elegido el segundo por su mayor espectro de acción y menor toxicidad.

La anfotericina B se comporta como una base anfótera, soluble en agua a pH ácido 2 o básico 11, es además soluble en: dimetilsulfóxido, dimetilformamida, ácido acético glacial, metanol anhidro y propilenglicol.

Su fórmula química estructural es:



Espectro de acción:

Posee un amplio espectro de acción antifúngico, tanto sobre hongos filamentosos como levaduriformes. La mayoría de los hongos productores de micosis sistémicas, son inhibidos "in vitro" con concentraciones que varían entre 0,05 y 0,5 μ g/ml de medio cultivo. Ha demostrado además, su eficacia "in vivo" tanto en el tratamiento de micosis sistémicas experimentales como humanas. La anfotericina B es activa "in vitro" frente a protozoarios de los géneros *Leishmania* y *Tripanosoma* y ha sido empleada con éxito en el tratamiento de leishmaniasis cutáneo-mucosas y viscerales.

Es inactivo frente a bacterias e inclusive frente a los Actinomycetales (28) (29).

Indicaciones:

Su empleo por vía venosa está indicado en la paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, coccidiodomicosis, criptococosis, candidosis, aspergilosis diseminada, mucormicosis y entomofptomomicosis.

La anfotericina B puede ser utilizada en instilaciones locales para el tratamiento de la aspergilosis intracavitaria, en nebulizaciones para las micosis bronquiales (candidosis, y aspergilosis) y su uso por vía intratecal está indicado en las meningitis coccidiodomicósica y criptococósica (29) (30) (31) (32) (33).

Como ya fue señalado, su aplicación intravenosa es útil en las leishmaniasis (34) (35).

Metabolismo y excreción:

La administración oral de la anfotericina B va seguida de una absorción irregular y escasa a nivel del tracto gastrointestinal. Su empleo por esta vía no es útil cuando se persiguen fines de acción antifúngica sistémica; sin embargo actúa localmente e inhibe el desarrollo de los hongos del contenido intestinal.

Con la dosis media de anfotericina B por vía venosa, de 1 mg/kg/día, se obtienen niveles sanguíneos de 0,3 a 3,5 μ g/ml de suero, los que se mantienen por 24 a 48 horas. Aproximadamente el 5% de la droga inoculada por vena se elimina intacta por la orina en el curso de las primeras 24 horas y el 40% en los 7 días siguientes. Pasa con dificultad la barrera meníngea y sólo pueden alcanzarse niveles satisfactorios en casos de meningitis severa, debido a la alteración de la permeabilidad del plexo coroideo. Atraviesa bien la membrana de los leucocitos, macrófagos e histiocitos de los tejidos y ejerce su acción antifúngica y antiparasitaria sobre microorganismos intracelulares.

Presentación y posología:

Se expende en frasco-ampollas con 50 mg de droga cada uno (Amfostat N.R. en Argentina). El frasco-ampolla contiene además desoxicolato de sodio y una mezcla estabilizadora de fosfatos. Cada uno de estos recipientes es adicionado de 10 ml de solución glucosada al 5% y luego se transfieren la cantidad de mililitros necesarios a un frasco de venoclisis de 500 ml con la misma solución.

La dosis media diaria varía de 0,25 a 1 mg/kg, las dosis iniciales son bajas y se las incrementa a medida que la tolerancia del paciente lo permite. La cantidad total aplicada por serie de tratamiento oscila entre 1.500 a 2.000 mg para un adulto de peso medio.

Para su aplicación intratecal se disuelven 0,1 a 1 mg de anfotericina B en 5 ml de solución glucosada isotónica y se le adicionan 2 mg de dexametasona, no deben repetirse estas inyecciones más de 2 veces por semana.

Las nebulizaciones, instilaciones bronquiales, pleurales, intracavitarias o intraarticulares se efectúan con 5 a 10 mg de este antibiótico disuelto en 1 a 2 ml de solución glucosada al 5%.

Efectos colaterales

La anfotericina B por vía venosa produce efectos tóxicos aún en dosis terapéuticas. Algunos se manifiestan en las primeras aplicaciones como hipertermia, escalofríos, taquicardia, náuseas, cefaleas, dolores corporales y trombosis venosas. Pueden ser reducidos con el empleo de dosis pequeñas de 0,2 mg/kg/día, con la utilización de una venoclisis lenta de 6 horas aproximadamente, administrada en forma conjunta con 1 ampolla de metilmelubrina y el empleo de agujas adecuadas para la venopuntura. La heparina ha sido usada para evitar las trombosis venosas, pero obliga a aumentar el número de controles, de por sí elevados, que exige el manejo de este antibiótico, en su reemplazo puede utilizarse una

perfusión rápida de solución salina isotónica con el fin de lavar el lecho venoso al finalizar la venoclisis.

Algunos autores aconsejan el empleo de 10 mg de prednisona o equivalentes a fin de aumentar la tolerancia a la anfotericina B (31), en nuestra experiencia esta medida no es indispensable en la mayor parte de los casos y puede complicar la evaluación de la evolución inmunitaria de los enfermos.

Al aumentar la dosis diaria de este fármaco se producen fenómenos tóxicos de mayor importancia como lesiones renales, anemia e hipokalemia.

La nefrotoxicidad se traduce por la elevación de la uremia por encima 60 mg% (método de ureasa), de la creatinemia y aparición de cilindros granulosos y leucocitos en el sedimento urinario. Los estudios histopatológicos han demostrado que se producen alteraciones semejantes a las observadas en las glomerulonefritis subagudas; tumefacción de los túbulos contorneados, fibrosis intersticial y, en los casos más severos, nefrocalcinosis. (36)

El grado de lesión está habitualmente vinculado a la dosis utilizada, tanto en forma diaria como total. Por este motivo aconsejamos no sobrepasar la dosis de 0,7 a 0,8 mg/kg/día y no continuar su aplicación más allá de 5.000 mg como cantidad total administrada, ya que la mayor parte de las nefrocalcinosis irreversibles se observan en pacientes que han recibido más de esta dosis.

La anemia es normocítica, normocromica y sin reticulocitosis, se presenta tardíamente y es bien tolerada por el paciente. Cuando la concentración de hemoglobina desciende a niveles inferiores a 10 gr.% debe suspenderse el tratamiento.

La hipokalemia, produce astenia, pérdida de fuerza muscular y trastornos electrocardiográficos en la repolarización ventricular (descenso de voltaje de la onda T y del segmento S-T).

En algunos enfermos se ha comprobado agrandamiento del área cardíaca y reducción del contenido sérico en magnesio. En un principio todos estos efectos indeseables son controlables; debe suspenderse la medicación durante 5 a 7 días y reiniciarla con una dosis inferior a la que se había alcanzado en el momento de aparecer la acción tóxica. Una práctica igualmente muy aconsejable es la administración de anfotericina B día por medio, en dosis de 0,8 mg/kg/por vez (aproximadamente 1 frasco de 50 mg). Esta aplicación en días alternados se inicia después de haber alcanzado la dosis total de 500 mg y reduce considerablemente los efectos colaterales.

Dos precauciones adicionales deben tenerse en cuenta con este fármaco, es muy lábil a las temperaturas elevadas por lo cual debe permanecer en la heladera una vez solubilizado y es fotosensible de forma tal, que hay que envolver el frasco de venoclisis en un papel negro.

La aplicación intratecal de la anfotericina B ocasiona cefaleas intensas, dolores en las extremidades, náuseas, vómitos, un cuadro de aracnoiditis subaguda y pérdida del control de los esfínteres. La vía cisternal determina aún con mayor frecuencia estos fenómenos indeseables. En USA. se utiliza muy frecuentemente la inyección de este antibiótico dentro de un receptáculo unido a uno de los ventrículos cerebrales. Este sistema tiene la ventaja de respetar

el sentido de circulación del líquido cefalorraquídeo, con lo que se obtiene una mejor distribución de la droga y se reduce la frecuencia de su administración.

Las nebulizaciones así como las aplicaciones intrabronquiales, intracavitarias, intrapleurales e intraarticulares son muy bien toleradas.

Finalmente, recordaremos que la anfotericina B actúa en forma sinérgica con otras sustancias como la 5-fluorocitosina, rifampicina y tetraciclinas. Actualmente sólo la administración conjunta con la 5-fluorocitosina tiene aplicación terapéutica en el tratamiento de las candidosis, aspergilosis invasiva, criptococosis y cromomocosis.

La anfotericina B aumenta la permeabilidad de la membrana citoplasmática de la célula fúngica y permite de esta forma una penetración más eficaz de la 5-fluorocitosina. Reduce la frecuencia de aparición de la resistencia secundaria de los hongos frente a este último antifúngico y para cumplir esta acción sinérgica se necesitan dosis reducidas de anfotericina B con lo cual las alteraciones tóxicas son escasas. (37) (38) (39).

Nistatina (Micostatin N.R.)

Es un antibiótico poliélico, del grupo tetraeno, obtenido de los cultivos del *Streptomyces griseus*. Es activo frente a una gran variedad de hongos levaduriformes de los géneros *Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*, *Geotrichum* y *Trichosporon*, así como hongos filamentosos del género *Aspergillus*.

Posee los caracteres generales de este grupo de antibióticos. Como su aplicación parenteral resulta muy tóxica, sus indicaciones terapéuticas son sobre todo locales.

Presentación y posología

Tabletas vaginales con 100.000 U. por unidad, pomada con 100.000 U/gramos, suspensión oral con 100.000 U/ml para el tratamiento de las candidosis cutáneo-mucosas. Comprimidos con 500.000 U cada uno, se indican a razón de 4 a 6 por día para el control de las infecciones del aparato digestivo. Fuera de las formas comerciales, la Nistatina puede aplicarse también bajo la forma de aerosol o instilar una solución de este antibiótico por vía endoscópica, en la pleura o en el interior de cavidades por vía transtorácica. En estos casos se hace una solución que contenga 30.000 ó 40.000 U (10-12 mg del polvo) en 1,5 ml de propilenglicol al 70% y se completa el volumen a 2 ml con agua destilada. Las nebulizaciones pueden ser repetidas 2 a 3 veces por día. La administración local de la nistatina es muy bien tolerada. La ausencia de niveles sanguíneos adecuados, cuando se la indica por vía digestiva, hace que su empleo con fines sistémicos no sea recomendado.

Indicaciones

La nistatina puede utilizarse en todas sus formas farmacéuticas para el tratamiento de las candidosis cutáneo-mucosas y digestivas. En aerosol para el control de las candidosis y aspergilosis bronquiales y en instilaciones traqueobronquiales, intracavitarias e intrapleurales para el tratamiento de infecciones por especies de los géneros *Candida* y *Aspergillus* (37) (40) (41).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lacaz, C. da Silva. (1962) Terapêutica das micoses. Ed. Prociencx. São Paulo, Brasil.
- 2.- Utz, J.P. (1968) Clinical application and side effects of antifungal agents A Ciba Foundation Symposium: Systemic Mycosis, pp. 242-252, J. & A. Churchill Ltd., London.
- 3.- Gonzalez Ochoa, A. (1970) The prevention and treatment of subcutaneous mycoses. Proceedings International Symposium on Mycoses, pp. 123-127. Pan Am. Health Org. Washington.
- 4.- Speller, D.C.E. (1980) Antifungal chemotherapy. John Wiley & Sons Ltd. Chichester, New York, Brisbane, Toronto.
- 5.- Rubinstein, P., Negroni, R. (1981) Micosis broncopulmonares del adulto y del niño. Ed. Beta. Buenos Aires.
- 6.- Lopes, C.F., Armond, S. (1968) Ensaio terapêutico em casos sulfa-resistentes de blastomicose sul-americana. Hospital (Río de J.) 73: 1245-1255.
- 7.- Negroni, R. (1964) Tratamiento de la histoplasmosis con Ro 4-4393. Rev. Argent. Dermatol. 48 (3): 81-84.
- 8.- Barbosa, W., Daher, R.R. (1966) Tratamento da blastomicose sul-americana com o Ro -4-4393. Rev. Goiania. Med. 12: 49-59.
- 9.- Hutzler, R.U., Amato, Neto, V., Fava Netto, C., Leao, V.S.C. (1964) Tratamento da blastomicose sul-americana com novo sulfamídico de eliminação urinaria lenta e administração semanal. Hospital (Río de J.) 66: 91-97.
- 10.- Padilha Gonçalves, A. (1946) Estudo das concentrações sanguíneas das sulfamidas no decurso do tratamento da blastomicose brasileira. Hospital (Río de J.) 29: 875-881.
- 11.- Sampaio, S. de., A.P. (1962) Tratamento da blastomicose sul-americana. J. bras. Med. 6: 516-521.
- 12.- Rubinstein, P., Negroni, R. (1967) Tratamiento de 21 casos de micosis profundas por Ro 4-4393. Rev. Asoc. Méd. Argent. 81: 589-592.
- 13.- Negroni, P., Negri, T. (1946) Un nuevo caso de histoplasmosis. Rev. Argent. Dermatol. 30: 212-219.
- 14.- Negroni, P. (1947) Histoplasmosis. Rev. Asoc. Méd. Argent. 61: 337-339.

- 15.- Negroni, R. (1970) Las micosis broncopulmonares en la República Argentina. *Tórax* (Montevideo) 19: 67-75.
- 16.- Negroni, R. (1978) Manifestaciones cutáneomucosas de la histoplasmosis en la Argentina, *Reg. Arg. Micología*, 1 (1): 5-16.
- 17.- Lavalle, P., Saul, A., Peniche, J. (1963) La sulfadimetoxina en el tratamiento de los micetomas. *Memorias 1er. Congreso Mexicano de Dermatología*, pp. 525-528
- 18.- Mariat, F., Satre, J. (1961) Action de la sulphamethoxypridazine sur quelques actinomycetes aerobies pathogens. *Bull. Sol. Path. Exot.* 54: 63-70.
- 19.- Lavalle, P. (1966) Clínica y terapéutica de los micetomas. *Derm. Internat.* 5: 117-120.
- 20.- Letapí, F. (1963) Actinomycosis y otros micetomas. V Congreso Iberoamericano de Dermatología. pp. 525-528, Buenos Aires.
- 21.- López, C.F. (1976) Tratamiento da blastomicose sul-americana com associação sulfametoxazol-trimetoprim. *An Bras. Dermatol.* 51:207-213.
- 22.- Rubinstein, P., Leston, J.M., González Montaner, L.J., Negroni, R. y Rey, D. (1970) Resultados del tratamiento actual de la blastomicosis sudamericana. *An. Cáto. Patol. Clín. Tuberc.* 29: 150-153.
- 23.- Barbosa, W., Vasconcelos, W.M. de P.V. (1973) Ação da sulfametoxazol asociada a trimetoprim na terapéutica da blastomicose sul-americana. *Rev. Pat. Trop. (Goiânia)* 2: 329-339.
- 24.- Negroni, R., Rubinstein, P., Gonzalez, Montaner, L.J. (1977) Tratamiento de la histoplasmosis con sulfametoxazol-trimetoprima. *Med. Cut. I.L.A.* 1: 71-76.
- 25.- Mahgoub, E.S., Murray, I.G. (1973) Mycetoma. pp. 88-97, Ed. W. Heinemann. Medical Books Ltd. London.
- 26.- Irusta de Guerra, C., Negroni, R., Rodríguez, Z.J., Robles, A.M. (1975) Estudios sobre *Nocardias* aisladas del aparato respiratorio. *Rev. Argentina de Microbiol.* 7: 1-7.
- 27.- Drouhet, E. (1968) Some biological activities of antifungal antibiotics and their mode of action. A Ciba Foundation Symposium: Systemic Mycosis. pp. 207-241, J. & A Churchill Ltd. London.
- 28.- Hildick-Smith, G., Blank, H., Sarkany, I. (1964) Fungus Diseases and their treatment. Little, Brown Company. Boston.
- 29.- Negroni, R. (1963) Anfotericina B. *Farmacología, terapéutica y su aplicación en la blastomicosis sudamericana*. *Rev. Asoc. Méd. Argent.* 77: 505-511.
- 30.- Saebury, J.H. (1970) The treatment of coccidioidomycosis, cryptococcosis and histoplasmosis. In: *Proceedings Internat. Symp. on Mycoses*. Pan Amer. Health Org. pp. 128-134. Washington.
- 31.- Sampaio, S.A.P. (1962) Tratamento da blastomicose sul-americana com anfotericina B. *Rev. Brasil. Med.* 6: 516-521.
- 32.- Stevens, D.A. (1980) Chemotherapy of Coccidioidomycosis. In: Stevens D.A. *Coccidioidomycosis. Current Topic in infectious diseases*, Ed. W.B. Greenough III. and Th C. Merigan, Plemun Medical Book Co. New York London. pp. 253-268
- 33.- Negroni, P. (1971) Prolonged therapy for paracoccidioidomycosis; approaches complications and risks. In: *Paracoccidioidomycosis. Proceedings 1º Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis*. Pan Amer. Health Org. pp. 147-155. Medellín (Colombia).
- 34.- Sampaio, S.A.P., Godoy, J.T., Paiva, L., Dillon, N.L., Lacaz, C. de S. (1960) The treatment of american (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. *Arch. Dermatology* 82: 627-635.
- 35.- Ruggiero, H.H., Libonatti, E.J., Guinzburg, H., Negroni, R. (1964) Anfotericina B. en las leishmaniasis cutáneomucosas. *Rev. Asoc. Méd. Arg.* 78: 27-30.
- 36.- Maglio, F., Fernandez, D. (1970) Valoración comparativa entre creatinemia y la uremia en la nefrotoxicidad anfotericinica. *Rev. Asoc. Méd. Arg.* 84: 196-197.
- 37.- Negroni, R. (1978) Tratamiento de las micosis oportunistas. *Rev. Asoc. Méd. Arg.* 1 (3): 22-26.
- 38.- Madoff, G., Comfort, M., Kobayashi, G.S. (1971) Synergistic of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeast-like organisms. *Proc. Exp. Biol. Med.* 138: 571-574.
- 39.- Medoff, G., Kabayashi, G.S., Kwan, C.N., Schlessinger, D., Venkow, P. (1972) Potenciación of rifampicin and 5-fluorocytosine as antifungal antibiotic by amphotericin B. *Proc. N.Y. Acad. Sci.* 69: 196-199.
- 40.- Rubinstein, P. (1975) Tratamiento de las micosis oportunistas y evaluación de sus resultados. VIIº *Jornadas Argentinas de Micología*. pp. 24-28.
- 41.- Rubinstein, P., Rubinstein, C., Rubinstein, H. (1975) Tratamiento de las micosis oportunistas broncopulmonares con nistatina. VIIº *Jornadas Argentinas de Micología*. pp. 175-176.