

## AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS PROFUNDAS

A: RESTREPO

Hasta hace poco tiempo (1960), parecía innecesario disponer de varias drogas antimicóticas puesto que las micosis, severas eran relativamente pocas y las más frecuentes, como las dermatomicosis, solían ser controladas con las medicaciones disponibles al momento. Sin embargo, esta situación ha cambiado diametralmente en la última década y si bien las afecciones dérmicas son ahora tan frecuentes como antes, la población de pacientes susceptibles de contraer una micosis sistémica, de tipo oportunista, ha aumentado en forma notoria. En efecto, los modernos tratamientos inmunosupresores, las cirugías de reemplazo y la presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hacen que los respectivos pacientes ofrezcan un terreno propicio a la invasión micótica (1-5). Por otra parte, las mejoras en los métodos diagnósticos y el mayor conocimiento de las micosis por parte de los médicos, están permitiendo un reconocimiento más frecuente de las micosis profundas endémicas (paracoccidioidomicosis, histoplasmosis), cuyo tratamiento requiere especial atención (6).

Uno de los grandes avances médicos del presente siglo lo constituye el descubrimiento de agentes quimioterapéuticos de acción selectiva que permiten combatir efectivamente el microorganismo sin perjuicio del paciente. Al comienzo, en la década de 1950, esta selectividad fue lograda no porque se tuviesen conocimientos sobre los aspectos bioquímicos o fisiológicos del microorganismo, sino por intervención del azar. En efecto, al determinar la capacidad antimicrobiana de cientos de actinomicetos aislados del suelo, se encontraron agentes con capacidad anti-

fúngica cuyo posterior estudio permitió aislar la nistatina y la anfotericina. En forma diferente, pero también casual, fue hallada la griseofulvina; es decir, que las tres drogas que comandaron la terapia antimicótica por muchos años fueron, en cierta forma, hallazgos fortuitos (7, 8).

Puesto que los hongos patógenos para el hombre son organismos eucarióticos que colonizan un huésped igualmente eucariótico (7), existen pocas diferencias fisiológicas que puedan explotarse en búsqueda de agentes quimioterapéuticos selectivos. Entre tales diferencias se anotan las siguientes: 1) la presencia en los hongos de una pared celular no existente en los mamíferos; 2) existencia en la membrana citoplásmica de un esteroide diferente al colesterol, a saber, el ergosterol; 3) ciertas diferencias metabólicas y 4) una división celular más rápida (7, 8).

En vista de estas pocas distinciones, el hallar productos con inhibición selectiva ha requerido una investigación intensa, prolongada y cuidadosa; sin embargo, a medida que se avanza en los estudios básicos, se hace factible modificar aquellos compuestos ya provistos de acción antimicótica para mejorar sus propiedades y hacerlos más efectivos (7, 8). Al presente, puede afirmarse que los descubrimientos modernos vienen revolucionando el tratamiento de las micosis.

Todo lo anterior indica la necesidad de actualizar los datos presentados en esta misma revista en 1980 (9). Se revisarán las nuevas modificaciones de la terapia con anfotericina B, la posición ocupada actualmente por el ketoconazol, las promesas aportadas por los nuevos triazoles y finalmente la posibilidad de ofrecer un tratamiento profiláctico a los pacientes en riesgo de contraer una micosis oportunista. No se mencionarán otras drogas usadas para las micosis sistémicas, tales como la 5-fluorocitosina, el miconazol y las sulfonamidas, puesto que en los últimos años no han

---

Dra. Angela Restrepo M., Ph. D.: Laboratorio de Micología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Solicitud de separatas a la Dra. Restrepo.

ocurrido cambios substanciales en su aplicación.

#### **Anfotericina B**

Se han producido ciertos avances en el conocimiento y utilización de este fármaco. En cuanto al mecanismo de acción, es sabido que la adición de este polieno a los cultivos frena rápidamente el crecimiento de los hongos, debido a su interacción con el ergosterol de la membrana plasmática; ello resulta en disminución de la función de la membrana como barrera, con pérdida de constituyentes celulares, incluyendo potasio; se acidifica entonces el contenido citoplásmico, lo que termina con la muerte del hongo. Al presente se piensa que la pérdida de potasio es en realidad un efecto secundario resultante del aumento en la permeabilidad de la membrana a los protones (10).

La anfotericina B fue puesta en uso en 1956 y desde entonces se ha mantenido en primera línea en lo que a tratamiento de las micosis sistémicas se refiere. En efecto, es activa contra la mayoría de los hongos aislados de pacientes con micosis de este tipo, en los cuales alcanza los órganos más comúnmente afectados; además, las dosis convencionales producen niveles sanguíneos y tisulares que exceden las concentraciones inhibitoria y fungicida mínimas requeridas para afectar los hongos patógenos. Sin embargo, su efectividad es menor de la esperada, lo que hace pensar que su disponibilidad *in vitro* está limitada. Estudios recientes revelan que ciertos tejidos la ligan ávidamente, retirándola de la circulación y haciéndola inaccesible a determinados órganos (11).

La anfotericina B es, al presente, el único medicamento efectivo para el tratamiento de la zigomicosis (mucormicosis); igualmente se la prefiere en las endocarditis por *candida* y *Aspergillus*, en las formas meníngeas causadas por los mismos microorganismos y por criptococo y también en las formas diseminadas de candidiasis, aspergillosis, histoplasmosis y criptococosis, especialmente cuando existe inmunosupresión o diabetes concomitantes.

A pesar de lo anterior, este polieno no es totalmente efectivo y muchos pacientes no se

benefician de su aplicación. Además, su alta toxicidad y la necesidad de usar la ruta intravenosa, son desventajas importantes. Por consiguiente, se ha intentado modificarla y para ello se la ha incluido dentro de liposomas, que son pequeñas vesículas compuestas de membranas fosfolipídicas dobles y que poseen un comportamiento acuoso en el centro y otro lipídico externo (12). La administración de drogas atrapadas dentro de tales liposomas es una forma efectiva de ponerlas en contacto íntimo con los hongos alojados en las células del sistema fagocitario mononuclear (antes sistema retículo-endotelial). Los liposomas son engolfados ávidamente por los macrófagos, especialmente por los del bazo, hígado y médula ósea, siendo digeridos en los lisosomas secundarios, donde dan salida a su contenido. Puesto que los liposomas son rápidamente descartados de la circulación, es posible disminuir la toxicidad de la droga. Una ventaja adicional es que el poder antimicótico no sufre ninguna alteración (12). Es posible, entonces, administrar mayores dosis (0.8-1.0 mg/kg) sin aumento de la toxicidad (12, 13). Esta nueva forma de administración de la anfotericina es promisoriosa y de conseguirse una preparación comercial, podría constituirse en un procedimiento terapéutico de valor.

#### **Los derivados azólicos**

**Ketoconazol.** La introducción en 1976 del primer medicamento de espectro amplio y de uso oral, el ketoconazol, abrió nuevos caminos a la terapia antifúngica. Diez años después, el ketoconazol continúa empleándose con éxito en las formas no meníngeas de la paracoccidiodomicosis, la histoplasmosis y la blastomicosis, constituyendo la droga de elección para la candidiasis mucocutánea crónica en la cual no solo mejora al paciente sino que su uso prolongado lo mantiene en remisión; también se le emplea con éxito en la esofagitis candidiásica y en otras de las manifestaciones mucosas de la candidiasis. Los tratamientos suelen ser exitosos (80-85%) en pacientes inmunocompetentes y no diabéticos (6, 14).

Con algunas restricciones y tal vez con dosis mayores a las usuales (600 y más miligramos), la droga puede emplearse en el trata-

miento de la criptococosis y de la coccidiodomycosis no meníngea. Además, en pacientes con daño renal el ketoconazol ofrece mayores ventajas que la anfotericina B ya que no hay nefrotoxicidad. En resumen, la terapia con ketoconazol es recomendable para los pacientes con enfermedad micótica crónica o aguda de severidad moderada, pero no en la enfermedad fulminante (6, 14). Como anotación colateral, hoy se utiliza el ketoconazol a altas dosis para tratamientos endocrinológicos, especialmente en el cáncer de próstata (15).

En cuanto al modo de acción, todos los azoles ejercen una acción inhibitoria sobre la síntesis del ergosterol de la membrana plasmática, lo que lleva a la acumulación de compuestos intermediarios del tipo 14-alfa-metil-lanosterol. Estos nuevos esteróles hacen que la membrana plasmática sea menos selectiva y eficiente en el transporte de metabolitos lo que, a su vez, resulta en una estructura micótica más frágil (16, 17). A pesar de que la 14-alfa-demetilación de los esteroides es un paso común en la síntesis del ergosterol y del colesterol (Figura 1), la diferencia en afinidad por el primero es mucho mayor, lo que explica la toxicidad selectiva por la célula micótica.

Ahora bien, la demetilación requiere del citocromo P-450, una hemoproteína con actividad catalítica para lípidos, esteróles y esteroides. La inhibición de esta enzima es lo que realmente ocasiona la disminución del ergosterol y la acumulación de 14-alfa-metil-esteróles. Fuera de este tipo de inhibición, la alteración de la membrana ocasiona la activación del zimógeno de la quitina-sintetasa. La quitina es el componente mayor del septo y juega papel importante en la formación de las hifas; por ello la activación desorganizada de la quitina sintetasa resulta en deposición irregular de quitina, incluyendo lugares donde normalmente ésta no existe (citoplasma) (16, 17).

Nuevos derivados azólicos. En búsqueda de agentes quimioterapéuticos más potentes, con mayor espectro de actividad y con mejor perfil farmacocinético, se han modificado los derivados azólicos y se ha llegado a los triazoles. Entre éstos se destacan el itraconazol y el fluconazol, el primero de los cuales está ya en la etapa de ensayo clínico.

El itraconazol (Figura 2) es una molécula lipofílica provista de marcada actividad antimicótica, tanto *in vitro* como *in vivo*. Se administra oralmente y alcanza niveles plasmáticos más altos que su predecesor, el ketoconazol (18). Sin embargo, comparte con éste el mecanismo de acción. El rango de actividad del itraconazol es más amplio y abarca hongos tales como *Aspergillus*, *Sporothrix*, *Fonsecaea*, *candida*, histoplasma, *Cryptococcus* y otros. Adicionalmente, está libre de efectos endocrinos y hasta el momento parece estar desprovisto de la hepatotoxicidad reportada para el ketoconazol (19).

Como ejemplo de la acción *in vitro*, el itraconazol a concentraciones iguales a las plasmáticas (160 ng/ml) es 100 veces más activo que el ketoconazol, produciendo fallas en la continuidad de la membrana, acumulación de vacuolas lipídicas y finalmente plasmólisis de la célula micótica (20).

*In vivo* y tomando la paracoccidiodomycosis como ejemplo, el itraconazol induce una pronta mejoría del paciente siendo posible disminuir la duración de la terapia a 3 ó 4

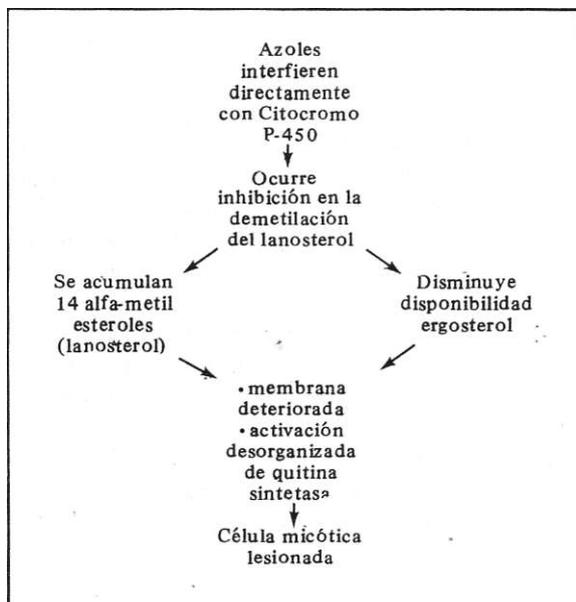


Figura 1. Mecanismos que explican las propiedades antifúngicas de los derivados azólicos.

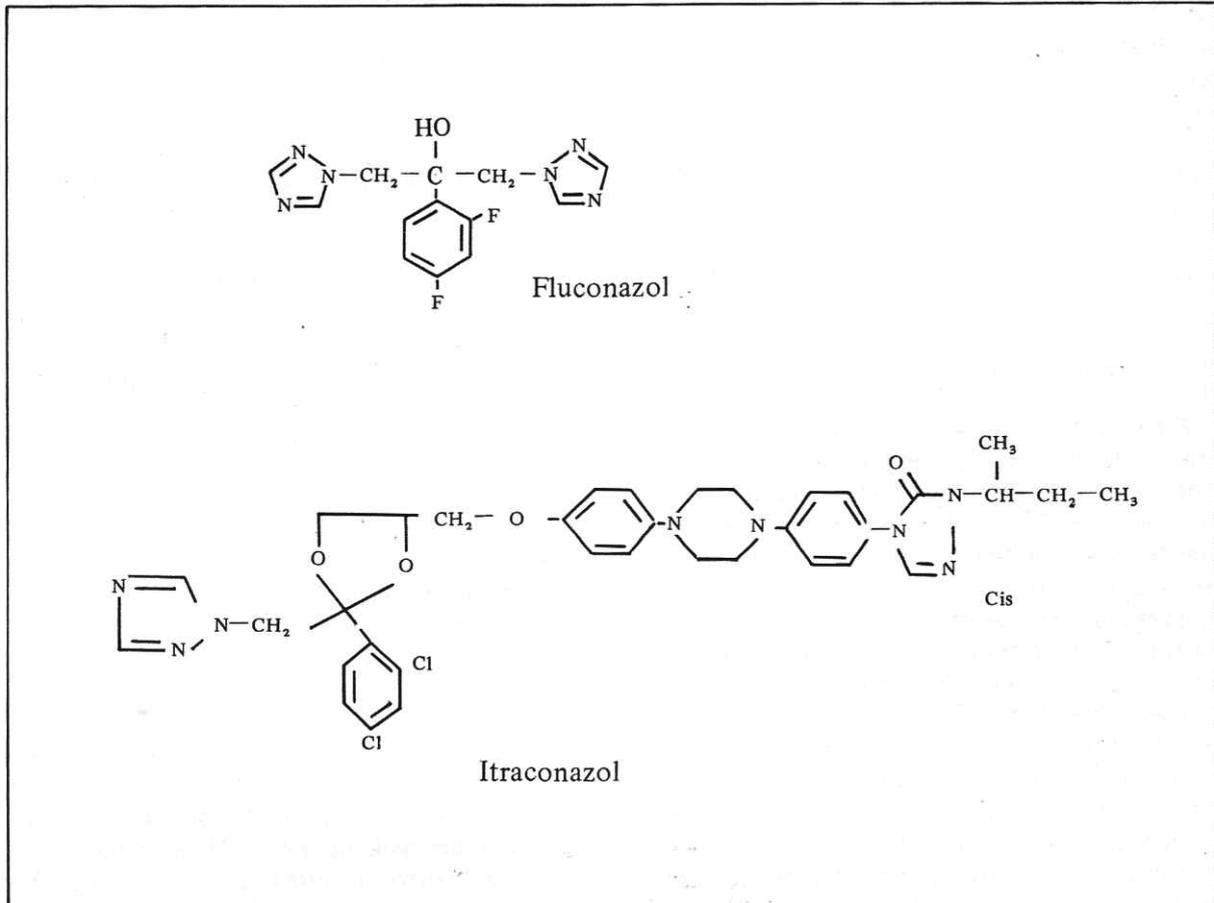


Figura 2. Estructura química de dos nuevos azoles usados en el tratamiento de las micosis sistémicas.

meses, en contraste con el período más prolongado (6 a 12 meses) requerido por el ketoconazol (21). La histoplasmosis también responde en forma muy satisfactoria (22). En cuanto a la aspergilosis, los datos actuales muestran que, en la forma diseminada, la mitad de los pacientes responden favorablemente mientras que en el aspergiloma pulmonar solo la tercera parte se beneficia de tal terapia (18).

Resultados preliminares señalan que a pesar de su poca penetración al sistema nervioso central, el itraconazol resulta efectivo en criptococosis meníngea, siempre que el tratamiento se inicie en etapas no muy tardías y se mantenga por meses (23).

En cuanto al fluconazol (Figura 2), éste se encuentra aún en la etapa preclínica. Estudios

*in vitro* y en animales de experimentación señalan algunas ventajas sobre el itraconazol, tales como niveles sanguíneos más altos con una sola dosis oral diaria, una vida promedio más larga en el suero, excelente penetración al sistema nervioso central y excreción renal útil para aquellos pacientes con lesiones del tracto urinario. A pesar de las diferencias, ambos agentes son efectivos en el tratamiento de conejos con meningitis criptocócica y candidiasis sistémica (24, 25).

#### Profilaxia en pacientes de alto riesgo

La *Candida albicans* hace parte de la flora normal de las mucosas y por consiguiente, constituye un peligro en los pacientes comprometidos, en los cuales este microorganismo puede producir enfermedad sistémica

(26). Por ello sería deseable tomar medidas profilácticas en tales pacientes. Anteriormente, en la época de los polienos, no era fácil controlar los reservorios naturales dada la poca absorción por vía oral de la nistatina y de la anfotericina B (26, 27). Aún se las usa pero con resultados que dejan mucho que desear. La introducción de los azoles ha permitido una mejor profilaxia dada su fácil administración (vía oral) y el efectivo control que ejerce sobre la colonización candidiásica (26). Un estudio comparativo entre nistatina y ketoconazol en pacientes con trasplante de médula ósea (26), reveló que la supervivencia de la población de *candida* era menor en los tratados con el azol (26%) que en los tratados con el polieno (47%). Igualmente, las formas sistémicas ocurrieron sólo en los pacientes que recibieron nistatina. Además, los pacientes se adherieron mejor al protocolo del ketoconazol.

Más recientemente y con la introducción del itraconazol, el control de la candidiasis oportunista en pacientes inmunocomprometidos parece más factible y efectiva, aún con dosis bajas de la droga (50 mg) lo que permite tratamientos prolongados (27). Lo más sorprendente es que también parece factible reducir el número de casos de aspergilosis diseminada, micosis oportunista que causa frecuentemente la muerte de pacientes inmunocomprometidos. Estudios realizados en una clínica especializada en la cual la aspergilosis se presentaba con frecuencia, demostraron una reducción del 35% en el número de casos en el año durante el cual se utilizó itraconazol profiláctico en todos los pacientes (28). El futuro de la profilaxia es, por consiguiente, promisorio.

Para concluir, en la evaluación final de la eficacia de un agente antifúngico es necesario definir lo que realmente significa "curar una micosis". En muchos pacientes con una afección micótica severa (si no en todos), la relación con el hongo es de vieja data y suele afectar la capacidad defensora del huésped. En tales casos, el uso de cualquier medicamento antimicótico se traducirá (en el mejor de los casos) en la eliminación o supresión del parásito. Ciertamente no se espera que el anti-

micótico corrija las alteraciones inmunes de base. Un agente antimicótico será valioso aun si solamente logra mantener dominado el parásito (29). Igualmente, aún en la era del itraconazol y del fluconazol, los médicos deberán seguir el axioma de utilizar el medicamento más inocuo, la ruta más sencilla y la menor dosis que sea necesaria para conseguir la remisión de la micosis. Lógicamente, la elección del antimicótico deberá hacerse con base en el conocimiento que se tenga sobre los nuevos y los viejos medicamentos.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- HOLMBERG K, MEYER RD. Fungal infections in patients with AIDS and AIDS related complex. Scand J Inf Dis 1986; 18: 179-194.
- 2.- BODEY GP. Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. Am J Med 1986; 80: 112-119.
- 3.- EISENBERG EE, LEVINGTON I, SOCIRO R. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis. Inf Dis 1986; 8: 309-321.
- 4.- PIRSCH JD, MAKI DG. Infectious complications in adults with bone marrow transplantation and T-cell depletion of donor marrow: increased susceptibility to fungal infections. Ann Int Med 1986; 104: 619-630.
- 5.- HELTON WS, CARICO CJ, ZAVERUHA PA, SCHALLER R. Diagnosis and treatment of splenic fungal abscesses in the immunosuppressed patient. Arch Surg 1986; 121: 580-590.
- 6.- GRAYBILL JR, GALGIANI J, STEVENS DA, et al. Progress in the treatment of systemic mycoses. Recent trials of the mycoses study group. En: IWATA K, VANDEN BOSSCHE H, eds. *In vitro* and *in vivo* evaluation of antifungal agents. New York: Elsevier Science Publishers; 1986: 147-258.
- 7.- RIPPON JW. A new era in antimycotic agents. Arch Dermatol 1986; 122: 399-402.
- 8.- BALDWIN BC. Potential targets for the selective inhibition of fungal growth. En: TRINCI APJ, RYLEY JF, eds. Mode of action of antifungal agents. Cambridge: Cambridge University Press; 1984: 43-61.
- 9.- RESTREPO A. Quimioterapia para las micosis sistémicas. Acta Med Col 1980; 5 (Supl 1): 172-175.
- 10.- KERIDGE D, WHO LAN WL. The polyene macrolide antibiotics and 5 fluorocytosine: molecular actions and interaction. En: TRINCI APJ, RYLEY JF, eds. Mode of action of antifungal agents. Cambridge: Cambridge University Press; 1984: 342-373.
- 11.- CHRISTIANSEN KJ, BERNARD EM, GOLD JWM, et al. Distribution and activity of amphotericin B in humans. J Inf Dis 1985; 152: 1037-1043.
- 12.- CHANCE ML, NEW RRC. Enhancement of the efficacy of antifungal agents by entrapment inside liposomes. En: TRINCI APJ, RYLEY JE, eds. Mode of action of antifungal agents. Cambridge: Cambridge University Press; 1984: 377-386.
- 13.- LOPEZ-BORENSTEIN G, FAINSTEIN V, HOPFER R, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of systemic fungal infectious in patients with cancer. A preliminary study. J Inf Dis 1985; 151: 704-710.
- 14.- International Institute of Allergy and Infectious Diseases. Mycoses Study Group. Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazol in a

- prospective randomized clinical trial. *Ann Int Med* 1985; 103: 861-871.
- 15.- HEYNS W, DROCHMANS A, VAN DER SCHEUREN E, et al. Endocrine effects of high dose ketoconazole therapy in adrenal prostatic cancer. *Acta Endocrinol* 1985; 26-283.
  - 16.- VANDEN BOSSCHE H, WILLEMSSENS G, MARI-CHAL P, et al. The molecular basis for the antifungal activities of N-substituted azole derivatives. Focus on R51-211. En: TRINCI APJ, RYLEY JF, eds. *Mode of action of antifungal agents*. Cambridge: Cambridge University Press; 1984: 321-342.
  - 17.- VANDEN BOSSCHE H, BELLEUS D, COOLS W, et al. Cytochrome P-450: target for itraconazole. *Drug Development Res* 1986; 8: 287-298.
  - 18.- CAUWENBERGH G, DONCKER PD, STOOPS K, et al. Itraconazole in the treatment of human mycoses: Review of 3 years of clinical experience. *Rev Inf Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 146-152.
  - 19.- LEWIS JH, ZIMMERMAN HJ, BENSON JD, et al. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology* 1984; 86: 503-513.
  - 20.- BORGERS M, VAN DEN VEN MA. Degenerative changes in fungi after itraconazole treatment. *Rev Inf Dis* 1987; 9 (Suppl 1) 33-42.
  - 21.- RESTREPO A, GOMEZ I, ROBLEDOS J, et al. Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: A preliminary report. *Rev Inf Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 51-56.
  - 22.- NEGRONI R, PALMIERI O, KOREN K, et al. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Rev Inf Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 47-50.
  - 23.- VIVIANI MA, TORTORANO AM, GIANI PC, et al. Itraconazole for cryptococcal infection in the AIDS. *Ann Int Med* 1987; 106: 116.
  - 24.- PERFECT JR, SAROSI DV, DURACH DJ. Comparison of itraconazole and fluconazole in the treatment of cryptococcal meningitis and candida pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemoth* 1986; 29: 579-583.
  - 25.- ROGERS TE, GALGANI JN. Activity of fluconazole and ketoconazole against *C. albicans* *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemoth* 1986; 30: 418-422.
  - 26.- SHEPP DH, KLOSTERMAN A, SIEGEL MS, et al. Comparative trial of ketoconazole and nystatin for prevention of fungal infection in neutropenic patients treated in a protective environment. *J Inf Dis* 1985; 1257-1263.
  - 27.- FAINSTEIN V, BODEY GP, ELLING L, et al. Amphotericin B or ketoconazole therapy of fungal infections in neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemoth* 1987; 31: 11-15.
  - 28.- TRICOT G, JOOSTEN E, BOOGAERTS MA, et al. Ketoconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with severe granulocytopenia: Preliminary results of non-randomized studies. *Rev Inf Dis* 1987; 9 (Suppl 1): 94-99.
  - 29.- JONES HE. Ketoconazole. *Arch Dermatol* 1982; 118: 217-219.