

Nuevas alternativas para las micosis: Terbinafina y Voriconazol

JUAN DIEGO VÉLEZ, M.D.
Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia

Las micosis son un gran problema que va en aumento en el mundo por múltiples razones. Podemos ver que por ejemplo en la última década el número de infecciones oportunistas especialmente infecciones por hongos ha aumentado notablemente y esto se ha relacionado con el aumento de los pacientes en quimioterapia, con la inmunosupresión utilizada para el tratamiento de diferentes enfermedades y causada por ellas, el aumento de los pacientes con SIDA y el mayor número de camas, en general, de Cuidado Intensivo.

Una gran parte de esta población es altamente susceptible a las diferentes micosis, no sólo a las micosis oportunistas, sino a las micosis endémicas, tales como Histoplasmosis, Coccidiomicosis, Penicilinosis y otras en diferentes áreas del mundo.

Por otro lado el resultado de los tratamientos disponibles en general no es óptimo; dentro del número de micosis como tal se ha aumentado el número de micosis innatamente resistentes a los diferentes antifúngicos y vemos claramente el aumento de infecciones por *Candida krusei*, por *torulopsis glabrata*, *fusarium* y por otras tales como *trichosporum beigii*, *Pseudoalleseria Boidii*, etc.

También tenemos problemas muy puntuales, debido a la mejor tolerancia de los Azoles vs. la Amfotericina B; el uso amplio de estos Azoles ha generado una mayor resistencia y ha seleccionado la flora. El uso de estos medicamentos se ha hecho no sólo como tratamiento sino como profilaxis de los diferentes procesos infecciosos y de esta forma se ha presionado aun más la resistencia. Debido a las grandes dificultades existentes en el diagnóstico de la Candidiasis sistémica, la micosis más comúnmente encontrada, y el tratamiento de pacientes de alto riesgo basados en detalles de colonización, uso de ciertos medicamentos, entidades en las cuales es frecuente el aislamiento de Candidiasis sistémica, el uso previo a un diagnóstico claro ha hecho que un grupo importante de pacientes sean sometidos a estas drogas, sin que necesariamente las requiera. Es conocido por todos que las infecciones sistémicas por *Candida* que se adquieren en el hospital, tienen un significado grave para los pacientes. En general se considera que la ocurrencia de infecciones sistémicas por *Candida* en término general, tiene una mortalidad que va del 19% al 57%, prolonga la hospitalización de una manera significativa y tiene una mortalidad atribuida de aproximadamente el 38%.

**Candidemia adquirida en el Hospital.
Que significa ?**

Whey, SB et al Arch Intern Med 148 :2642 1988

Casos y Controles		
N = 88		
	Casos	Controles
Mortalidad	57 %	19 % *
T. Hospitalización	70 días	40 días *
Mortalidad atribuida	38 %	*P < 0,0001

Ahora bien, el tratamiento de esta entidad se ha hecho con Fluconazol y Amfotericina B y las dosis típicas de ambos medicamentos han sido de 400 mg. al día de Fluconazol y de 0.5 mg. k/día de Amfotericina B. Ambos tratamientos han dado resultados similares, pero los dos son malos ya que no logran curar más allá del 75% de los pacientes.

**Fluconazole Vs Amfotericina B:
tratamiento de ptes con candidemia sin neutropenia**

Rex, John H. et al. New Engl J Med 1994; 331: 1325

N = 206

	Fluconazole	Amfotericina B	
Toxicidad	2%	37%	<0.001
Resultado			
Exitos			
Análisis primario	70%	79%	0.22
"Intention to treat"	72%	80%	0.17
> 5 días	75%	86%	0.05

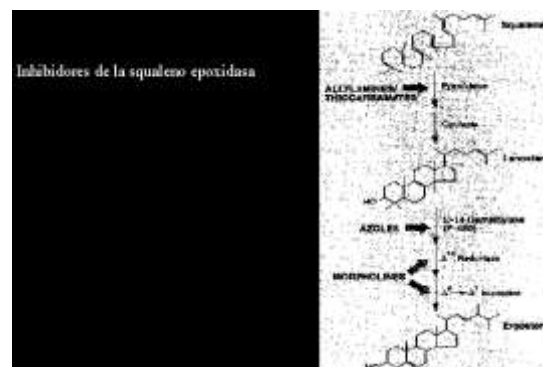
En relación con esto se han planteado diferentes opciones como terapias combinadas con los diferentes medicamentos, específicamente Amfotericina B más Fluocitocina, Fluconazol más Flucitocina, Amfotericina B más Fluconazol y Amfotericina B más Fluconazol y Flucitocina. Todavía no es posible concluir cuál es la mejor alternativa de tratamiento.

Por otro lado la Amfotericina B, la droga estrella por muchos años, además de su toxicidad, se ha aumentado de manera importante la resistencia a este medicamento y en relación con esto se ha planteado la necesidad de otro tipo de terapias.



Se ha tratado de buscar las diferentes opciones terapéuticas para tratar de mejorar el problema. Dentro de estas opciones vamos a explorar dos: El Voriconazol y la Terbinafina.

En primer lugar quisiera que habláramos un poco de la Terbinafina. Pertenece a un grupo de medicamentos, conocidos como inhibidores de una sustancia llamada equaleno epoxidasa.



Como podemos ver en la gráfica, actúa en un paso previo que se encuentra en la síntesis final del ergosterol. Esta sustancia se ha estudiado más extensamente en el tratamiento de infecciones cutáneas por hongos, especialmente de infecciones en las uñas, en donde el tratamiento ha sido muy difícil con las diferentes alternativas y que ocurren en un porcentaje muy importante de la población, especialmente en áreas tropicales.

Con el uso de la Terbinafina en diferentes concentraciones diarias, con esto se ha podido obtener resultados excelentes en el tratamiento de la Onicomiosis.

Adicionalmente cuando se compara la Terbinafina tópica con el Clotrimazol, se observan unos resultados muy superiores de la Terbinafina sobre el Clotrimazol, en las infecciones por dermatofitos, sin embargo se debe anotar que la Ternibafina tiene una menor acción que los Azoles sobre las infecciones por cándida. En términos generales, en las uñas las infecciones por cándida son de una menor magnitud comparadas con las infecciones por dermatofitos, pero todo esto puede cambiar dependiendo de la población que se esté estudiando.

La Terbinafina es un medicamento muy bien tolerado; los estudios muestran que en aproximadamente el 90% de los pacientes no se presentan efectos adversos, en un 4.9% efectos gastrointestinales, en el 2.3% dermatológicos y en un 3.3% otro tipo de efectos.

Por otro lado y en relación con el tratamiento de estas infecciones ungueales, vale la pena también evaluar, aunque no es el tema exacto de esta charla, la utilidad de las dosis de pulsos de Itraconazol; esta sustancia tomada durante una semana cada mes por determinado tiempo, logra acumularse en la matriz ungueal y de esta forma incorporarse a la uña y disminuir la posibilidad de que esta uña sea atacada por los hongos. Por otro lado, pareciera tener también un efecto sobre el crecimiento de la uña como tal.

Otra de las drogas que vamos a considerar durante la charla es el Voriconazol, un Azol desarrollado por Pfizer y que tiene algunas propiedades importantes. Uno de los grandes problemas es el tratamiento de las infecciones por mohos, específicamente *Aspergillus* y *Fusarium*, los cuales tienen una mortalidad supremamente alta y requieren típicamente el uso de drogas como la Amfotericina B o derivados de ésta, tales como la Amfotericina B Liposomal, complejo liposomal, o dispersión coloidal por períodos largos de tiempo. Adicionalmente drogas como el Itraconazol tienen gran problema de absorción, la falta en el momento de una presentación parenteral y de interacción con otros medicamentos, lo que dificulta su utilidad en pacientes críticamente enfermos que tienen estas entidades, tales como los pacientes transplantados en estados críticos.

De tal forma que se necesita un medicamento efectivo, ojalá por vía oral y parenteral, que pueda utilizarse en esta variedad de condiciones.

En relación con esto, uno de los medicamentos que van más avanzados en su desarrollo es la droga conocida como Voriconazol, la cual parece ser mucho más efectiva que los demás Azoles contra especies de *Aspergillus*. Tiene algunas interacciones medicamentosas en cierto sentido similares al Itraconazol, pueden disminuirse sus niveles séricos con drogas como la Rifampicina y puede interactuar con otros medicamentos; sin embargo, los estudios preliminares y estudios en el momento en fase III, muestran una gran utilidad de esta droga en estas condiciones. Adicionalmente el Voriconazol es útil para el tratamiento de infecciones por *Candida* y *Cryptococcus* que han sido resistentes al Fluconazol, teniendo de esta forma una opción interesante, de una menor toxicidad que la Amfotericina B.

En estudios preliminares pareciera que es una droga mejor, en cuanto a su relación utilidad-toxicidad, que las drogas existentes para el tratamiento de la Aspergilosis. Todavía no está disponible en el mercado, no ha sido aprobada por la FDA, sin embargo esperamos que esta droga pueda concluir favorablemente sus diferentes procesos de investigación y que finalmente podamos disponer de un buen medicamento para el tratamiento de estas entidades. Aún no se ha explorado de una manera amplia en otros tipos de micosis que ofrecen gran dificultad para el tratamiento, especialmente aquellas tales como la cromomycosis, y otro tipo de circunstancias en las cuales el tratamiento ha sido muy difícil.