

## Farmacología clínica de los antifúngicos en las micosis profundas

J.R. Azanza Perea\* / J. Honorato Pérez\* / R. Cuenca Boy\*

### Introducción

Es clásico dividir la patología infecciosa producida por hongos en dos grupos de acuerdo con la localización de las lesiones: 1. micosis superficiales o mucocutáneas; 2. micosis profundas. Las micosis superficiales que se presentan con alta incidencia en la población, son de difícil tratamiento, pero prácticamente nunca tienen un desenlace fatal. Las micosis profundas, virtualmente desconocidas hasta finales del siglo pasado, han ido ocupando lentamente un papel relevante en el campo de la patología infecciosa en relación con su alta mortalidad. Aunque en muchas ocasiones estas enfermedades han sido tipificadas como endémicas y de presentación exclusiva en algunos países, especialmente en Estados Unidos, poco a poco se va observando una diseminación mundial, y es de esperar, dada la evolución actual, su generalización progresiva. La utilización de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas, especialmente las de gran capacidad inmunosupresora (corticosteroides, antineoplásicos) así como la utilización necesaria de antibióticos de amplio espectro, son algunos de los factores directamente relacionados con la presencia de este tipo de enfermedades infecciosas.

En nuestro país el agente que con mayor frecuencia produce micosis profundas, especialmente en el medio hospitalario, es la *Candida Albicans*, pero no podemos olvidar que existen otras levaduras como el *Cryptococcus Neoformans* y *Tuloropsis Glabrata*, así como hongos dimórficos (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma Capsulatum*, *Paracoccidioides Brasiliensis*) y filamentosos como el *Aspergillus* y otra serie de hongos que han sido, o pueden serlo en el futuro,

aislados o identificados en nuestro país como microorganismos productores de patología infecciosa grave.

El tratamiento de estas enfermedades no es fácil de realizar, especialmente por el escaso margen terapéutico del reducido arsenal disponible; por ello pretendemos en este artículo describir los aspectos prácticos más interesantes de la utilización de los antifúngicos con la finalidad de que todo médico pueda realizar una terapéutica racional en este tipo de patología infecciosa.

### Fármacos

Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de las micosis profundas son el antibiótico poliélico anfotericina B, el análogo de las pirimidinas 5-fluorocitosina y dentro del grupo de fármacos imidazólicos el miconazol y el ketoconazol.

### Antibióticos poliélicos

Aunque son dos los fármacos incluidos en este grupo que poseen actividad antifúngica, nos referiremos únicamente a la anfotericina B, ya que la nistatina sólo es de utilidad en el tratamiento de las micosis mucocutáneas.

Estos fármacos actúan fijándose a los esteroides de la membrana celular con una gran afinidad y especialmente al ergosterol, componente habitual de la membrana celular del hongo<sup>14</sup>.

A través de la citada fijación los antibióticos poliélicos producen poros en la membrana alterando su permeabilidad con la consiguiente pérdida de elementos intracelulares vitales<sup>7,8</sup>. Las células de los mamíferos poseen en su membrana celular un esteroide, el colesterol,

\* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

que puede también ser fijado por estos fármacos, aunque con menor afinidad, pero con capacidad de producir fenómenos tóxicos. Otros microorganismos como virus y bacterias, los unos por no tener membrana y los otros por carecer de esteroides en ella, son resistentes a la acción de los antibióticos poliénicos.

La anfotericina B, puede considerarse actualmente como el fármaco más activo para el tratamiento de la práctica totalidad de las micosis abarcando su espectro a *Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, etc.

Como características farmacocinéticas de interés podemos reseñar la falta de absorción gastrointestinal, no alcanzando concentraciones plasmáticas suficientes, administrada por vía oral a dosis de 3-4 g, para el tratamiento de la mayoría de las micosis. La vía habitual de administración es la intravenosa. Posee una vida media plasmática prolongada, 13-14 horas, en relación con el alto porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas, así como a membranas de las células del organismo permitiendo por tanto su administración cada 24 horas y ocasionalmente cada 48 horas. Se distribuye mal, por lo que no alcanza concentraciones en territorios especiales como el líquido cefalorraquídeo, siendo necesaria la administración por vía intratecal en el caso de meningitis fúngica. Se excreta fundamentalmente por vía hepática desconociéndose si sufre metabolismo. La excreción renal es muy lenta eliminándose únicamente por orina en 24 horas el 3-5 % del fármaco administrado. La anfotericina B no es dializable.

El factor que limita más la capacidad terapéutica de este fármaco es la frecuencia y gravedad de los fenómenos de toxicidad que produce. Entre ellos encontramos:

1. *Reacción tóxica aguda.*—Cuadro clínico abigarrado que se inicia habitualmente 1-2 horas después del comienzo de la administración, caracterizado por escalofríos intensos, fiebre elevada, cefaleas, temblores, náuseas, vómitos y diarrea, acompañado de grave deterioro del estado general. La incidencia de este cuadro es muy elevada apreciándose en la práctica totalidad de los pacientes con las primeras administraciones. Habitualmente, el cuadro decrece en intensidad en días sucesivos, a pesar de que se incremente la dosificación.

Es conveniente explicar a los pacientes y a sus familiares las características de este cuadro clínico tóxico con el fin de obviar la lógica preocupación y ansiedad que pueda crear. Este cuadro se alivia con la interrupción temporal de la administración y la prescripción de terapéutica sintomática como analgésicos, antihistamínicos, antitérmicos y antieméticos. Una medida terapéutica que previene en parte su aparición es la administración de algún glucocorticoide en el instante previo al inicio de la perfusión de anfotericina B.

En nuestros pacientes utilizamos 100 mg endovenosos de hidrocortisona con resultados muy buenos, aunque la asociación de ambos fármacos produce aumento del potencial nefrotóxico de la anfotericina B en experimentación animal realizada en monos<sup>9</sup>.

Además del referido cuadro clínico la administración de este fármaco puede provocar fenómenos de hipersensibilidad tipo I (anafiláctica) y por ello conviene extremar las medidas de control del paciente durante las primeras administraciones.

2. *Reacciones nefrotóxicas.*—La anfotericina B es un fármaco nefrotóxico a pesar de su escasa eliminación renal. Se han descrito dos tipos histológicos de lesión

renal: 1. la glomerulopatía inespecífica, y 2. calcificación de túbulos contornados proximales, distales y asa ascendente de Henle<sup>6,12,21</sup>. En probable relación con estas lesiones histológicas, clínicamente es muy frecuente observar elevación de urea y creatinina en sangre. Habitualmente la función renal se recupera totalmente una vez completada la pauta posológica, aunque pueden persistir de forma irreversible ligeras elevaciones de creatinina en sangre. Se ha informado sobre fallos renales crónicos únicamente en pacientes ancianos y en aquellos que reciben una dosis total superior a 4 g. Otro cuadro clínico relativamente frecuente es la acidosis tubular renal que puede asociarse a nefrocalcinosis y que habitualmente se recupera de forma total entre 4-6 semanas del final del tratamiento<sup>11,16</sup>. Se ha observado de forma experimental y en estudios no controlados<sup>5,15</sup> que la alcalinización de la orina y la administración de manitol puede prevenir la aparición de nefrotoxicidad, aunque estudios realizados de forma controlada no han demostrado la eficacia real de estas medidas<sup>3</sup>.

3. *Reacciones tóxicas locales.*—La anfotericina B puede producir fenómenos de irritación local dignos de tener en cuenta, ya que por vía intramuscular produce gran irritación, por vía endovenosa la incidencia de tromboflebitis es elevada y por vía intrarraquídea aparece con frecuencia meningitis química. Con la administración por esta última vía se ha descrito además cefalea, neuralgia, parestesias, dificultad de micción y alteraciones de la visión.

Por vía subconjuntival puede producir coloración amarillenta permanente de la conjuntiva.

4. *Reacciones tóxicas hematológicas.*—La anfotericina B produce con gran frecuencia anemia normocrómica y normocítica probablemente por inhibición de la eritropoietina<sup>10</sup>. Excepcionalmente se ha observado trombopenia, leucopenia, anemia hemolítica, eosinofilia y leucocitosis.

5. *Otras reacciones tóxicas.*—Otros de los efectos tóxicos inducidos por la administración de este fármaco son: hipomagnesemia, hipopotasemia, neuropatía, alteraciones hepáticas, hemorragias intestinales, anorexia, astenia, arritmias cardíacas, rash, ageusia, acúfenos, vértigos, visión borrosa, diplopía, prurito y enrojecimiento facial.

### Interacciones

Además de las numerosas incompatibilidades de la solución de anfotericina B, este antibiótico puede interaccionar con otros fármacos y así experimentalmente se ha demostrado que la rifampicina y la tetraciclina potencian su efecto antifúngico. Otro antimicótico, la 5-fluorocitosina, puede tener efecto sinérgico con el de la anfotericina B frente a *Cryptococcus* y *Candida* permitiendo la administración de dosis inferiores a las habituales.

Recientemente se han descrito algunos casos de infiltrados pulmonares agudos con hipoxemia en pacientes que recibían anfotericina B junto con transfusión de concentrados de leucocitos<sup>22</sup>. La nefrotoxicidad propia de la anfotericina B puede potenciar la capacidad lesiva renal de otros fármacos también nefrotóxicos como aminoglucósidos, polipéptidos, cisplatino, furosemida, etcétera.

No existe interacción directa de la anfotericina B con los digitálicos pero dado que la anfotericina B puede producir hipopotasemia y que esta situación favorece la toxicidad de los digitálicos se deberá monitorizar diariamente la concención de potasio en sangre y proceder con rapidez a su reposición si el cuadro de deficiencia se presenta.

#### Utilización clínica

La anfotericina B está indicada en el tratamiento de las micosis profundas graves. Dado su potencial tóxico nunca se deberá prescribir sin poseer un diagnóstico de certeza.

Es un fármaco altamente insoluble que requiere maniobras complicadas en su preparación, previa a la administración. Sólo es compatible con soluciones de glucosa, precipitando en presencia de otros fármacos, soluciones y luz. La dilución adecuada es de 0,1 mg/ml. La dosis recomendada es de 1 mg/kg/día pero con el fin de evitar la reacción tóxica aguda, se recomienda iniciar el tratamiento con 0,25 mg/kg/día incrementando diariamente 0,25 mg/kg hasta alcanzar en 4 días la dosis máxima. En situaciones excepcionales puede alcanzarse una dosis total de 1,5 mg/kg que por ninguna circunstancia deberá ser superada. La infusión se realizará lentamente en un plazo de 6 a 8 horas a través de un catéter colocado en una vena profunda con el fin de evitar tromboflebitis química. Antes de iniciar el tratamiento se debe estudiar el hemograma, la función renal y hepática, así como la situación del ionograma del paciente. Una vez iniciada la administración se vigilará estrechamente tanto la situación clínica del paciente como la velocidad de perfusión. Si aparecen signos de toxicidad aguda, se suspenderá momentáneamente la administración prescribiendo el tratamiento sintomático oportuno. Se practicará, cada 2-3 días, estudio analítico de las tres series hematológicas, de la función renal y hepática y del ionograma (éste si es posible diariamente). Se proibirá la administración simultánea por la misma vía de cualquier otro fármaco o suero durante la infusión de la anfotericina B. La solución deberá protegerse totalmente de la luz.

Aunque la duración del tratamiento se fija en 2-3 meses para cualquier tipo de micosis grave, en nuestra experiencia y en el caso de candidiasis sistémicas, el tratamiento puede suspenderse sin riesgo a los 10-15 días de su inicio. En todo caso será siempre la situación clínica del paciente la que determinará la duración del mismo.

#### Utilización en situaciones especiales

**Insuficiencia renal.**—Aunque la anfotericina B es un fármaco nefrotóxico no precisa reducción de la posología en caso de insuficiencia renal. Únicamente, y no todos los autores están de acuerdo, en insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 mg/min) se recomienda administrar el fármaco cada 48 horas.

**Insuficiencia hepática.**—A pesar de que no está perfectamente comprobada la existencia de metabolización, se recomienda utilizar con precaución y reducir la dosificación en aquellos pacientes que presenten función hepática deficiente.

**Gestación.**—No se ha establecido la tolerancia embriofetal del fármaco. Por ello podrá utilizarse siempre y cuando el beneficio a obtener con su administración sea claramente superior al riesgo teórico.

**Otras situaciones.**—La anfotericina B atraviesa pobremente la barrera hemato-encefálica, por lo que es necesario recurrir a la administración intrarraquídea en el caso de meningitis fúngica. Se recomienda iniciar la pauta con 0,1 mg disueltos en 2-3 ml de líquido ceforraquídeo aumentando la dosificación, según la tolerancia, hasta un máximo de 0,5 a 1 mg disuelto en 5-10 ml de líquido ceforraquídeo. La frecuencia a realizar las administraciones es de 2-3 veces semanalmente. Se puede administrar hidrocortisona 5-15 mg por la misma vía con el fin de disminuir la incidencia e intensidad de las reacciones adversas.

La anfotericina B también puede utilizarse en el tratamiento de las infecciones de vejiga producidas por hongos de forma local a través de sonda vesical. Para ello se preparará una dosis de 10 a 20 mg disueltos en 100 ml de dextrosa al 5 % que se administrará a través de la sonda procediendo a clampar ésta durante una hora dos veces al día.

#### Presentación comercial

En nuestro país sólo existe una presentación comercial de anfotericina B (Fungizona<sup>®</sup>) para utilización endovenosa en viales que contienen 50 mg de polvo liofilizado estéril y cuyo precio es de 517 ptas/vial.

#### 5-fluorcitosina

Es un análogo de las pirimidinas que a diferencia de otros fármacos del grupo no posee acción antineoplásica, siendo característica su actividad frente a determinados hongos. Su espectro de actividad antimicótica es inferior al de la anfotericina B, siendo activo "in vitro" frente a *Candida Albicans*, *Turoloopsis Glabrata*, *Cryptococcus Neoformans* y *Aspergillus*.

Uno de los mayores problemas que plantea la utilización de este fármaco es la rápida instauración de resistencias, en ocasiones en el mismo curso del tratamiento. De hecho se han publicado informes en los que hasta el 30 % de las cepas de *Cryptococcus* y el 50 % de las de *Candida* han resultado ser resistentes a la acción de este fármaco. Aunque se han barajado diferentes hipótesis sobre el mecanismo de resistencia de los hongos, el mecanismo íntimo es desconocido<sup>2,13</sup>.

#### Mecanismo de acción

La 5-fluorcitosina es convertida en la célula del hongo en 5-fluoruracilo a través de una desamidación mediada por la citosina deamidasa. El 5-fluoruracilo es incorporado posteriormente al RNA ocupando el lugar del uracilo. El RNA así formado es defectuoso produciéndose alteración en la síntesis proteica. Las células humanas pueden también transformar la 5-fluorcitosina en 5-fluoruracilo aunque esto al parecer carece de trascendencia clínica a las dosis habitualmente utilizadas<sup>17</sup>.

## Farmacocinética

La 5-fluorocitosina se absorbe bien y rápidamente en el tracto gastro-intestinal, especialmente en intestino delgado. Se distribuye ampliamente por toda la economía circulando fijada a proteínas del plasma en escasa proporción. Atraviesa fácilmente barreras tisulares alcanzando en líquido cefalorraquídeo concentraciones del 65-90 % de las plasmáticas. Su vida media es de 3 a 6 horas en pacientes con función renal adecuada. Cerca del 80 % de la dosis administrada se elimina inalterada por orina, por lo que alcanza altas concentraciones en la misma.

## Toxicidad

Se ha establecido un rango de concentraciones no tóxicas comprendidas entre 50 y 100 µg/ml. A concentraciones mayores el fármaco puede producir fenómenos de toxicidad graves.

Entre los fenómenos tóxicos inducidos por este fármaco podemos citar:

1. *Reacciones digestivas.*—Es relativamente frecuente (2-4 %) la presencia de náuseas, vómitos y diarreas. Excepcionalmente se han descrito casos de enterocolitis grave, así como hepatopatías severas.

2. *Reacciones hematológicas.*—Quizá sea el cuadro clínico más característico inducido por la administración de 5-fluorocitosina. Entre las alteraciones hematológicas puede aparecer depresión de cualquiera de las tres series hematológicas (anemia, leucopenia, trombopenia, habitualmente reversibles) o incluso depresión global de la médula ósea. Este último cuadro es especialmente frecuente en pacientes portadores de discrasias sanguíneas o que reciben tratamiento mielotóxico y es concentración-dependiente.

3. *Otras manifestaciones.*—Excepcionalmente se ha informado sobre la presencia de reacciones de hipersensibilidad con aparición de reacciones cutáneas eritematosas o urticariformes y fiebre. Asimismo se ha descrito confusión, cefalea, alucinaciones, sedación y vértigo.

## Usos clínicos

Aunque utilizado en monoterapia puede ser eficaz en el tratamiento de las micosis profundas. Actualmente y dada la alta incidencia de resistencias, se recomienda siempre que sea posible asociarlo a anfotericina B. Esta asociación que ha demostrado ser sinérgica "in vitro", en nuestra experiencia puede permitir reducción de la dosis máxima de anfotericina B a 0,3-0,75 mg/kg e incluso reducción de la duración total de la terapéutica en el caso de Candidiasis y Criptococosis.

La posología habitualmente recomendada es de 100-150 mg/kg en cuatro administraciones por vía oral. La dosis máxima utilizable es de 200 mg/kg/día. Previamente a la administración del fármaco se deberá conocer la función renal y hematológica del paciente.

## Uso en situaciones especiales

*Insuficiencia renal.*—La vida media de la 5-fluorocitosina en pacientes con insuficiencia renal grave

oscila entre 75 y 250 horas, por lo que se precisa realizar ajustes posológicos en relación con la función renal del paciente, y así para GFR superior a 50 ml/min puede utilizarse dosis de 10 a 35 mg/kg cada 6 horas; GFR comprendidos entre 10 y 50 ml/min requieren la misma dosificación pero a intervalos de 12-36 horas. La presencia de GFR inferiores a 10 ml/min requieren un intervalo de 24-72 horas. El fármaco es hemodializable por lo que se recomienda administrar dosis que oscilan entre 15 a 75 mg/kg después de cada sesión. En ambos casos lo ideal será realizar el ajuste posológico en función de la concentración plasmática, ya que el uso de pautas empíricas como la detallada anteriormente puede ocasionar sobre o infradosificaciones.

*Embarazo, lactancia e infancia.*—No existen estudios controlados para demostrar la tolerancia del fármaco en estas situaciones. Aunque en rata la 5-fluorocitosina es teratógena parece ser que las células de la rata son capaces de convertir este fármaco en 5-fluoruracilo. La administración a gestantes se deberá realizar valorando estrechamente la relación beneficio-riesgo.

## Presentación comercial

Desgraciadamente este fármaco no está comercializado en nuestro país. La obtención del mismo ha de realizarse mediante petición al Servicio de Medicamentos Extranjeros de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos. La presentación habitual es de comprimidos de 500 mg, lo que puede suponer el inconveniente de administrar hasta 20 comprimidos al día (5 comprimidos cada 6 horas) a un paciente cuyo peso sea de 70 kg.

## Imidazólicos

Los imidazólicos son un grupo de fármacos con parecidas características químicas y espectro antifúngico. En los 10 años transcurridos desde la comercialización del primer fármaco del grupo (clotrimazol) han sido investigadas y desarrolladas numerosas sustancias químicas imidazólicas con propiedades antifúngicas. Entre ellas miconazol, ketoconazol, econazol, isoconazol, tioconazol, bifonazol, terconazol, oriconazol, etc. De todas ellas en la actualidad únicamente dos se encuentran comercializadas en nuestro país para el tratamiento de las micosis profundas. Estas son el miconazol y el ketoconazol.

Se desconoce el mecanismo íntimo de la acción antifúngica de estos preparados. Pueden actuar alterando la permeabilidad de la pared y membrana celular a través de la inhibición del metabolismo del ergosterol<sup>20</sup>. Las consecuencias de esta acción pueden ser fungostáticas o fungicidas dependiendo de la concentración alcanzada.

Su espectro de actividad antifúngica es amplio, abarcando entre las especies más frecuentemente patógenas a *Candida Albicans*, *Cryptococcus Neoformans*, *Turoloplisis glabrata*, *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Aspergillus*.

## Farmacocinética

El miconazol y el ketoconazol poseen un perfil farmacocinético similar en algunos puntos, como son:

1. Pobre distribución según modelo bi o tricompartmental alcanzando concentraciones bajas en territorios especiales (LCR), implicando esto la necesidad de recurrir a la administración tópica en el caso de miconazol en el tratamiento de procesos meníngeos micóticos.

2. Amplia metabolización hepática con metabolitos inactivos mediante N y D-alquilación.

3. Excreción renal muy pobre, siendo elevada por vía biliar por lo que se precisa reducción de la posología en pacientes con insuficiencia hepática.

4. Alto porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas con riesgo de interacciones con otros fármacos, especialmente con las dicumarinas, en el caso del miconazol.

Como diferencia más notable entre ambos puede destacar la pobre absorción gastro-intestinal del miconazol respecto a la del ketoconazol, por lo que el primer fármaco se administra por vía endovenosa mientras que el segundo se administra por vía oral.

### Toxicidad

En general ambos fármacos son mejor tolerados que la anfotericina B y la 5-fluorocitosina. La mayor incidencia de efectos tóxicos se aprecia con el miconazol, ya que hasta el 20 % de los pacientes pueden presentar un cuadro tóxico agudo de características parecidas al producido por la anfotericina B, pero habitualmente de menor intensidad, caracterizado por fiebre, escalofríos, mareos, náuseas, vómitos, diarreas, rubeosis facial y prurito. Este cuadro precisa en ocasiones la suspensión de la administración del fármaco y la prescripción del tratamiento sintomático. Por otro lado, y con una incidencia mucho menor, se ha descrito reducción del hematocrito y de las concentraciones de sodio sérico, trombocitopenia, leucopenia, hiperlipidemia e hipotensión. Si el fármaco es administrado rápidamente es frecuente observar taquicardia y taquipnea. En relación con la vía de administración es frecuente la observación de tromboflebitis química.

Respecto al ketoconazol la tolerancia suele ser buena pudiendo aparecer náuseas y vómitos como efectos más frecuentes. Con menor frecuencia se ha descrito dolor abdominal, prurito, cefalea, mareos, fiebre, escalofríos, fotofobia y diarreas. Excepcionalmente se ha informado sobre elevación de transaminasas durante la administración del fármaco. Recientemente se ha publicado la relación existente entre el ketoconazol y posible inhibición de la síntesis de testosterona en las células de Leydig con aparición de ginecomastia<sup>1, 18</sup>.

### Interacciones

Como ya hemos señalado el miconazol puede desplazar de su unión a proteínas plasmáticas a fármacos dicumarínicos, incrementando su acción. Respecto al ketoconazol, la única posible interacción descrita es la inhibición de la absorción del fármaco en pacientes que reciben tratamiento con antagonistas H<sub>2</sub>, anticolinérgicos y/o antiácidos orales. En experimentación animal no hay evidencia de efectos sinérgicos entre la anfotericina B e imidazólicos.

### Usos clínicos

**Miconazol.**—La posología diaria varía en relación a los procesos micóticos a tratar y así se han establecido diversas pautas posológicas cuya dosificación oscila entre 200 y 3.600 mg/día. El fármaco se administrará preferentemente en intervalos de 8 horas sin sobrepasar los 600 mg por perfusión. Puede emplearse como disolvente suero fisiológico como soluciones de glucosa al 5 %. La infusión se realizará en 30-60 minutos teniendo en cuenta que se ha de vigilar estrechamente el ritmo de la misma, ya que como hemos señalado si la infusión endovenosa es rápida y dura menos de 30 minutos pueden aparecer arritmias cardíacas, especialmente taquicardias ventriculares de pronóstico grave. Dada la alta incidencia de tromboflebitis conviene realizar la misma a través de un catéter venoso profundo. La dosificación utilizada habitualmente en niños es de 15 a 20 mg/kg/día.

Existe la posibilidad de administrar el fármaco de forma tópica concomitante a la vía endovenosa y así la instilación vesical, sinusal y en heridas se realiza con dosis de 200 mg de 2 a 4 veces al día. La instilación a través de vía bronquial se realiza disolviendo 200 mg del fármaco en 60 ml de suero fisiológico y administrando 5 cm<sup>3</sup> de la dilución de 4 a 8 veces al día. Por vía intratecal la dosis recomendada es de 20 mg (2 ml una vez por día).

**Ketoconazol.**—La dosis habitual es de 200 mg. En ocasiones puede incrementarse según la situación clínica del paciente a 400 mg/día. Excepcionalmente y en el tratamiento de micosis graves se han administrado hasta 800 mg diarios. La dosis prevista se administrará en una sola toma, preferentemente en ayunas. En niños la posología es de 5 a 10 mg/kg/día.

### Utilización en situaciones especiales

Ninguno de los dos fármacos necesita ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal, aunque se esté realizando hemodiálisis.

El embarazo y la lactancia son situaciones en las que existe contraindicación relativa, debiendo valorarse estrechamente la relación beneficio/riesgo.

En pacientes con hepatopatía también existe contraindicación relativa a su utilización y en todo caso se deberá utilizar con suma precaución y disminuyendo la dosificación, ya que hasta la fecha actual no existen pautas de la utilización del fármaco en este tipo de situación patógena.

### Presentación comercial

El miconazol (Daktarin) se presenta en forma de ampollas de 10 ml conteniendo 100 mg cada una de ellas. El ketoconazol (Panfungol, Ketoisdin) se presenta en forma de comprimidos de 200 mg cada uno de ellos.

### Pauta recomendada

La pauta, en nuestra opinión, más segura en el caso de las micosis profundas graves producidas por *Candida* o *Cryptococcus* es la asociación de anfotericina B

(0,4-0,7 mg/día) y 5-fluorocitosina (100 mg/kg/día) siempre y cuando este último fármaco sea activo "in vitro" frente al hongo. Esta pauta se administrará hasta que exista una clara mejoría del paciente, momento en el que se podrá iniciar tratamiento con ketoconazol a dosis de 400-600 mg/día hasta conseguir la curación clínica y la erradicación micológica.

En aquellos casos en los que la intolerancia al tratamiento sea grave, o la situación clínica del paciente contraindique la utilización de la asociación, puede administrarse inicialmente miconazol endovenoso o ketoconazol por vía oral.

## Bibliografía

1. Anselmi E. *Antifúngicos en quimioterápicos y antibióticos*. Fundación García Muñoz. Valencia 1980, 2.<sup>a</sup> ed., p. 51.
2. Block ER, Jennings AE y Bennett JE. *5-fluorocytosine resistance in Cryptococcus neoformans*. Antimicrob Ag Chemot 3: 649, 1973.
3. Bullock WE y cols. *Can mannitol reduce amphotericin B toxicity?* Antimicrob Ag Chemother 10: 555, 1976.
4. Garrod LP, Lambert HP y O'Grady F. *Antibiotic and Chemotherapy*. Churchill Livingstone. Londres 1981.
5. Hellbusch AA, Salana F y Eodie E. *The use of mannitol to reduce the nephrotoxicity of amphotericin B*. Seng Gynecol Obstet 134: 241, 1972.
6. Hill GJ. *Amphotericin B toxicity: Changes in renal morphology*. Ann Intern Med 61: 349, 1964.
7. Kinsky SC. *Alterations in the permeability of Neurospora Crassa due to polyene antibiotics*. J Bacteriol 82: 889, 1961.
8. Kinsky SC. *Antibiotics interactions with model membranes*. Ann Rev Pharmacol 10: 119, 1970.
9. Kisch AL, Maydew PR y Evan AP. *Nephrotoxic synergy between Amphotericin B and Cortisone. Acetate in Mice*. Current Chemotherap 1: 223, 1978.
10. MacGregor RR, Benett JE y Ersley AJ. *Erythropoietin concentration in amphotericin B induced anemia*. Antimicrob Ag Chemother 14: 270, 1978.
11. McCurdy DK, Frederil M y Elkington JR. *Renal tubular acidosis due to amphotericin B*. N Engl J Med 278: 124, 1968.
12. Miller RP y Bates JA. *Amphotericin B toxicity*. Ann Intern Med 71: 1.090, 1969.
13. Normak S y Schonebeck J. *In vitro studies of 5-Fluorocytosine resistance in Candida Albicans and Torulopsis Glabrata*. Antimicrob Ag Chemother 2: 114, 1972.
14. Norman AN, Spielvogel AM y Wong RG. *Polyene antibiotic-steroid interaction*. Adv Lipid Res 14: 127, 1976.
15. Olivero JS y cols. *Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol*. Brit Med J 1: 550, 1976.
16. Patterson RM y Ackerman GL. *Renal tubular acidosis due to amphotericin B nephrotoxicity*. Arch Intern Med 127: 241, 1971.
17. Polak A y Scholer J. *Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance*. Chemotherapy 21: 113, 1975.
18. Pont A y cols. *Ketoconazol blocks testosterone synthesis*. Arch Int Med 142: 2.137, 1982.
19. Sande MA y Mandell GL. *Antimicrobial agents in the pharmacological basis of therapeutics*. Goodman - Gilman - MacMillan P. Nueva York 1982.
20. Swamy KH, Sirsi M y Ramananda RG. *Studies on the mechanism of action of miconazole: effect of miconazole on respiration and cell permeability of Candida Albicans*. Antimicrob Ag Chemother 5: 420, 1972.
21. Wertlake PT, Butler WT, Hill GJ y Utz JP. *Nephrotoxic tubular damage and calcium disposition following amphotericin B therapy*. Am J Pathol 43: 449, 1963.
22. Wright y cols. *Lethal pulmonary reaction associated with the combined use of amphotericin B and leucocyte transfusions*. New Eng J Med 304: 1.185, 1981.