INFECTOLOGIA PRACTICA

Nuevos antimicóticos orales: Alternativas en el tratamiento de las micosis superficiales

M. DEL PILAR VALDES A.¹

NEW ORAL ANTIMYCOTIC AGENTS: ALTERNATIVE TREATMENTS FOR SUPERFICIAL MYCOSIS

The license of three new oral antimycotic drugs: itraconazole, fluconazole and terbinafine, has allowed to shorten antimycotic treatments to increase the compliance, and in some cases to increase the percentage of healing. Indications of these drugs are reviewed for treatment of onychomycosis and tinea capitis, corporis, cruris, pedis and versicolor and the recommended therapeutic schedules.

Key words: Itraconazole; Fluconazole; Terbinafine; Superficial mycoses.

Durante las últimas décadas se han logrado grandes adelantos en el tratamiento de las micosis superficiales. La introducción de agentes de amplio espectro que pueden utilizarse en forma tópica, sistémica o de ambas formas, ha mejorado el manejo de estas patologías. A pesar de lo anterior, la incidencia y prevalencia de las micosis ha seguido en aumento. Diversos factores contribuyen a este hecho, dentro de los cuales cabe destacar el envejecimiento progresivo de la población, el creciente número de personas sometidas a tratamientos antibióticos e inmunosupresores, la mayor exposición a agentes infectantes en lugares de recreación y gimnasios y la existencia de pacientes infectados por el VIH. Además un alto índice de sospecha clínica, y el apoyo de un laboratorio con experiencia en la obtención y procesamiento de muestras adecuadas para el examen micológico directo y cultivo, son de

gran ayuda en el diagnóstico y eventual tratamiento de la patología de base.

Hasta hace poco los tratamientos antimicóticos, tanto tópicos como sistémicos, eran inadecuados y requerían de un tiempo de administración prolongado, las recurrencias eran frecuentes, la adherencia de los pacientes era escasa y, en el caso de los agentes antimicóticos orales, existían múltiples efectos colaterales (ej: potencial hepatotoxicidad del ketoconazol).

Con la relativa reciente aparición de tres fármacos: *itraconazol*, *fluconazol*, y *terbinafina*, los tiempos de tratamiento se han acortado, el porcentaje de mejoría es mayor y la adherencia a los tratamientos ha aumentado. Revisaremos algunos aspectos de estos medicamentos que son importantes de tener en cuenta al decidir su indicación.

Al elegir el agente terapéutico deben considerarse numerosos factores incluyendo: edad

¹ Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universidad de Chile

del paciente, interacción con otros fármacos, posología, adherencia a tratamiento, y costo.¹

Itraconazol

Itraconazol, como fluconazol, es un antifúngico triazólico. Su espectro de acción incluye dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofíticos. A diferencia de ketoconazol, también un derivado imidazólico, los triazólicos tienen una mayor especificidad por las enzimas P450 de hongos que por el sistema de los mamíferos, lo cual significa menor riesgo de interacción con otros fármacos.² Itraconazol es fungistático *in vitro*. Es bien absorbido cuando se acompaña de alimentos, pero los antiácidos y agentes inhibidores de la secreción gástrica disminuyen notoriamente su absorción. Es altamente lipofílico y tiene una alta afinidad por la queratina.³

Un aspecto fundamental a considerar ante su indicación es su potencial de producir interacciones importantes con otros fármacos. Itraconazol y su metabolito más importante son potentes inhibidores del sistema citocromo P-450 3A4. Está contraindicada la administración conjunta de itraconazol con terfenadina, astemizol, simvastatina, lovastatina, midazolam, triazolam y cisaprida. La ingestión concomitante con digoxina, ciclosporina y fenitoina requiere de un monitoreo importante. Si el paciente está en tratamiento con hipoglicemiantes o anticoagulantes orales se recomienda efectuar controles seriados de glicemia y/o tiempo de protrombina.³ Las pruebas de función hepática se alteran en 0,3 a 5% de los pacientes, pero es inhabitual el daño hepático y las pruebas de función vuelven a la normalidad 4 a 10 semanas después de suspendido el tratamiento. Debe evitarse su prescripción durante el embarazo.

Fluconazol

Es un antifúngico oral con actividad fungistática contra dermatofitos, levaduras y algunos mohos no dermatofíticos. Es un bis-triazol. Tiene una alta afinidad por las enzimas P-450 del hongo pero débil por el sistema de los mamífe-

ros. A diferencia de ketoconazol e itraconazol, el pH gástrico y la ingestión de alimentos no interfieren con su absorción ni biodisponibilidad.

Fluconazol es bien tolerado y la hepatotoxicidad es infrecuente. Como los otros agentes azólicos la administración conjunta con terfenadina, astemizol o cisaprida está contraindicada. Puede aumentar la concentración plasmática y el efecto de midazolam. También puede potenciar el efecto de triazolam aunque en menor cuantía que itraconazol.⁴ Si se administran agentes hipoglicemiantes o fenitoina en forma conjunta con fluconazol, los niveles plasmáticos de estos fármacos deben ser monitorizados regularmente.⁴

Terbinafina

Terbinafina es una alilamina, tiene una débil interacción como sustrato del citocromo P-450. Es un inhibidor de CYP 2D6; el significado clínico de este hallazgo se desconoce.⁴ Es fungicida contra dermatofitos, su actividad contra levaduras es más variable.

Terbinafina es bien tolerada y segura en general. Los efectos hepatotóxicos son infrecuentes; sin embargo, se aconseja monitorizar con hemograma y pruebas de función hepática al igual que con itraconazol y fluconazol.¹ El efecto adverso más frecuente es cefalea (12,9%), otros frecuentes son síntomas gastrointestinales (12,7%) y síntomas cutáneos (9,5%).

Terbinafina no induce ni inhibe el *clearance* de otros medicamentos metabolizados por el sistema enzimático P-450; por lo tanto, el potencial para interacciones con otros fármacos es menor que el de azoles. Sin embargo, fármacos que inducen estas enzimas, como rifampicina o fenobarbital, aceleran el *clearance* de terbinafina, mientras que enzimas que inhiben el sistema, como cimetidina, reducirán su *clearance*. Su biodisponibilidad no está afectada por la ingestión alimentaria.⁵

Existen dos condiciones en las cuales, una vez identificado el agente causal, la terapia debe ser administrada por vía sistémica: las onicomycosis y la *tinea capitis*.

Onicomycosis

Existen dos modalidades de tratamiento para la onicomycosis con itraconazol: terapia continua y terapia en pulso. La terapia continua consiste en la ingestión de 200 mg/día durante dos meses en el compromiso ungueal de las manos, durante tres meses en la onicomycosis de ortijos. Las uñas continuarán creciendo libres de hongos, a pesar de la suspensión del tratamiento, por la persistencia del fármaco en la uña. La terapia en pulsos consiste en la ingestión de 400 mg/día durante 7 días al mes, en dos meses consecutivos para la infección de las manos y por tres a cuatro meses si la localización es en los pies.¹

Diversos estudios han demostrado curación de hasta 80% para las uñas de los pies, a los 12 meses de seguimiento, con una disminución a 67% a los 18 meses.^{1,6}

Fluconazol es usado generalmente en dosis de 150 a 300 mg una vez por semana.⁷ Este régimen de una toma semanal es útil en quienes están recibiendo múltiples medicamentos o en aquellos con mala adherencia a tratamientos. Diversos estudios con dosificación de 150 a 450 mg/semana por períodos de 5 a 12 meses han demostrado una eficacia superior a 86%.^{7,8}

La dosis utilizada con terbinafina es de 250 mg/día durante 2 meses para la onicomycosis de las manos y durante 3 a 4 meses en los ortijos.^{1,2} Con estas dosis se alcanzó la curación en 95% de las onicomycosis de manos y en 82% de ortijos.⁹

En un estudio prospectivo, comparativo de doble ciego, randomizado, entre terbinafina 250 mg/día e itraconazol en terapia de pulso (400 mg/día durante siete días al mes) por el mismo lapso de tiempo, la mejoría clínica y micológica fue significativamente mayor para el grupo tratado con terbinafina.¹⁰

La onicomycosis se presenta con menor frecuencia en niños que en adultos. Estudios realizados en pacientes afectados han demostrado que tanto itraconazol como fluconazol y terbinafina son eficaces y seguros en la población pediátrica. Sin embargo, se requieren estudios en poblaciones mayores para su acabada evaluación.¹¹

Tinea capitis

Tinea capitis es una infección común del cuero cabelludo en niños prepuberales. Causada por hongos dermatofíticos de los géneros *Tricophyton* y *Microsporum*, el agente etiológico predominante varía de país en país. *M. canis* es el agente causal más frecuente en Chile, en E.U.A. predomina *T. tonsurans*,¹² en Europa es más común *T. violaceum*.¹²

La terapia tópica es ineficaz contra *tinea capitis*. Hasta ahora griseofulvina ha sido el baluarte de la terapia antifúngica para esta patología. Sin embargo, este tratamiento plantea varios inconvenientes: el largo período de administración, la falta de una suspensión pediátrica en nuestro país, la producción de alteraciones gastrointestinales y fotosensibilidad. Todos estos factores han llevado a buscar alternativas de tratamiento.

Tanto itraconazol como fluconazol y terbinafina pueden ser utilizados para tratar *tinea capitis* en niños. Itraconazol se usa en dosis de 3 a 5 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas, administrado con alimentos.^{13,14} En nuestro país sólo existe la formulación en cápsulas de 100 mg, lo que dificulta su prescripción en niños pequeños.

Fluconazol es una segunda alternativa terapéutica para *tinea capitis*. **Dosificación:** 3 a 6 mg/kg/día. Su uso ha sido aprobado para lactantes a partir de 6 meses de edad. En el extranjero existe en solución, en Chile se dispone en la actualidad sólo de la presentación en cápsulas y ampollas. No tiene problemas de absorción ni produce alteraciones gastrointestinales. Estudios de tratamiento de niños con *tinea capitis* causada por *T. tonsurans* con fluconazol 6 mg/kg/día durante 20 días, demostraron 89% de curación.¹⁴

Terbinafina es una alternativa al uso de griseofulvina. **Dosificación:** 3 a 6 mg/kg/día (62,5 mg/día en niños entre 10 y 20 kg, 125 mg/día en niños entre 20 y 40 kg, y sobre 40 kg dosis adulta de 250 mg/día). Si la infección es causada por *Tricophyton sp*, la terapia debe mantenerse durante 4 semanas; si por el contrario, es causada por *M. canis* debe prolongarse durante 6 a 8 semanas. Un hemograma y pruebas hepáticas de control son recomenda-

bles en tratamientos con una duración mayor a 6 semanas.¹⁶

Otras medidas coadyuvantes en el tratamiento son: eliminación de útiles de aseo contaminantes para el cabello para evitar la transmisión de la infección, uso de champú antifúngico y, evaluación de personas y animales que tienen contacto con el paciente.¹⁸

Por el momento, griseofulvina sigue siendo la terapia de primera elección para tratar la *tinea capitis* en nuestro país.

Otras infecciones micóticas tópicas

Aunque algunas patologías cutáneas superficiales pueden responder al tratamiento tópico en forma exclusiva, existen ocasiones en que se requiere el uso de agentes orales. Es el caso de las lesiones palmo plantares muy hiperqueratóticas, el compromiso muy extenso, infecciones crónicas, pacientes inmunocomprometidos o aquellos que no responden o presentan intolerancia a los agentes tópicos.¹⁹

Pitiriasis versicolor

Una dosis única de fluconazol 400 mg ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la pitiriasis versicolor recurrente o muy extensa, estando 74% de los pacientes libres de enfermedad a las tres semanas de tratamiento. Itraconazol también ha demostrado ser útil en estos casos con dosificación de 200 mg/día

durante 7 días, con 94% de clareamiento. Si bien terbinafina ha demostrado ser útil en su forma tópica, la administración oral es inefectiva para esta patología.^{20, 21, 22, 23}

Tinea corporis y tinea cruris

Estudios con fluconazol y griseofulvina demuestran su efectividad para ambas patologías. **Dosificación:** fluconazol 150 mg/semanales durante 2 a 4 semanas, griseofulvina 500 mg/día durante 4 a 6 semanas, siendo los resultados levemente mejores con fluconazol que con griseofulvina.²⁴ Los efectos adversos ocurrieron con menor frecuencia en el grupo tratado con fluconazol.

La eficacia del tratamiento con itraconazol para *tinea corporis* y *tinea cruris* está claramente establecida. **Dosificación:** 100 mg/día durante 2 semanas o 200 mg/día durante 7 días.²⁵ Incluso ha probado ser seguro y eficaz en el tratamiento de *tinea corporis* causada por *T. canis* en niños. **Dosificación:** 5 mg/kg/día durante 4 a 14 días.²⁶

Terbinafina también ha probado ser muy eficaz para el tratamiento de ambas patologías. **Dosificación:** 250 mg día durante una semana.²⁷

Tinea pedis

La mayoría de los estudios con fluconazol en *tinea pedis* usan pulsos de 150 mg una vez por semana durante 4 semanas con mejoría de

DOSIFICACION DE NUEVOS ANTIMICOTICOS ORALES

Antimicóticos	Onicomicosis manos	Onicomicosis pies	<i>T. capitis</i>	<i>P. versicolor</i>	<i>T. corporis/ cruris</i>	<i>T. pedis</i>
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/d x 2 meses • 400 mg/d x 7 días en 2 meses sucesivos 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/d x 4 meses • 400 mg/d x 7 días en 4 meses sucesivos 	3-5 mg/kg/d x 4-6 semanas	200 mg/d x 7 días	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg/d x 2 semanas • 200 mg/d x 7 días 	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/d x 2 semanas • 400 mg/d x 7 días
Fluconazol	150-450 mg/semana durante 5-12 meses	150-400 mg/semana x 5-12 meses	3-6 mg/kg x 20 días	400 mg dosis única	150 mg/semana x 2-4 semanas	150 mg/semana durante 4 semanas
Terbinafina	250 mg/d x 2 meses	250 mg/d x 3-4 meses	3-6 mg/kg/d x 4-6 semanas	no	250 mg/d x 7 días	250 mg/d x 2 semanas

aproximadamente 70 a 75% de los pacientes.²⁸

Itraconazol pareciera actuar mejor en dosis altas (200 mg/día durante 2 semanas o 400 mg/día durante una semana²⁹). Terbinafina ha demostrado una alta eficacia en dosis de 250 mg/día durante 2 semanas.²⁰

CONCLUSION

Los nuevos antimicóticos son útiles en los tratamientos de las micosis superficiales. Sin embargo, el diagnóstico de la patología de base debe ser preciso, requiriendo experiencia clínica y confirmación por un laboratorio idóneo ya que son tratamientos caros que no están exentos de efectos adversos ni de interacciones con otros fármacos.

RESUMEN

La aparición de tres nuevos antimicóticos de uso oral: itraconazol, fluconazol y terbinafina, ha permitido acortar la duración de las terapias antifúngicas, mejorar la adherencia y, en algunos casos, aumentar el porcentaje de curación.

Se revisan las indicaciones de estos tres fármacos en onicomicosis y en las diversas formas de tiña: *capitis*, *corporis*, *cruris*, *pedis* y *versicolor*, y los esquemas terapéuticos recomendados en cada caso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ELEWSKI B E, CHARIF M A, DANIEL C R III. Onychomycosis. En: Scheer RK, Daniel CR III, ed. Nails: Diagnosis, Treatment, Surgery. 2nd ed. 1997. W.B. Saunders, Philadelphia, pp: 151-62.
- 2.- GUPTA A K, SCHEER R K, DE DONCKER P. Current management of onychomycosis: an overview. *Dermatol Clin* 1997; 15: 121-35.
- 3.- ELEWSKI B E, HAY R J. Update on the management of onychomycosis: highlights on the Third Annual International Summit in Cutaneous Antifungal Therapy. *CID* 1996; 23: 305-13.
- 4.- GUPTA A K, KATZ H I, SHEAR N H. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafina and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 237-49.
- 5.- Anónimo. Lamisil® (tabletas de hidrocloreto de terbinafina). Prospecto del medicamento. East Hannover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation.
- 6.- EPSTEIN E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1551-4.
- 7.- SCHER R K, BRENNEMAN D, RICH P et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind trial of once-weekly fluconazole (150, 300 or 400 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S77-86.
- 8.- MONTERO-GEI F, ROBLES-SOTO M E, SCHLAGER H. Fluconazole treatment of severe onychomycosis. *Int J Dermatol* 1996; 35: 587-8.
- 9.- SCHER R K. Onychomycosis: therapeutic update. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: S21-6.
- 10.- EVANS F G V. Estudio doble ciego randomizado del uso de terbinafina continua comparado con itraconazol intermitente para el tratamiento de onicomicosis de los ortejos. LION Study. *Br Med J* 1999; 318: 1031-5.
- 11.- GUPTA A K, SIBBALD R A, LYNDE C W et al. Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 395-402.
- 12.- ELEWSKI B E. *Tinea capitis*. *Dermatol Clin* 1996; 14: 23-31.
- 13.- LEGENDRE R, ESCOLA-MACRE J. Itraconazole in the treatment of *tinea capitis*. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 559-60.
- 14.- ELEWSKI B E. *Tinea capitis*: itraconazole in *T. tonsurans* infection. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 65-7.
- 15.- COLLINS R, SOLOMON B A, SHARMA R et al. Fluconazole for the treatment of *tinea capitis* in children. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 274-5.
- 16.- NEJJAM F, ZAGULA M, CABIAC M D et al. Pilot study of terbinafina in children suffering from *tinea capitis*: evaluation of efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Br J Dermatol* 1995; 132: 98-105.
- 17.- ELEWSKI B E. Treatment of *tinea capitis*: beyond griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: S27-30.
- 18.- LESHER J L. Recent developments in antifungal therapy. *Dermatol Clinics* 1996; 1: 163-9.
- 19.- DRAKE L A, DINEHART S M, FARMER E R et al. Guidelines for care for superficial mycotic infections of the skin: *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea faciei*, *tinea manum*, and *tinea pedis*. Guidelines/Outcomes Committee-American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 282-6.
- 20.- LESHER J L. Oral therapy of common superficial fungal infections of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 40, S3: 1-4.
- 21.- FAERGEMANN J. Treatment of *pityriasis versicolor* with a single dose of fluconazole. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 74-5.

- 22.- HICKMAN J G. A double-blind, randomized, placebo controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with *tinea versicolor*. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 785-7.
- 23.- VILLARS V, JONES T C. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil®): a new topical and systemic fungicidal drug for the treatment of dermatomycosis. Clin Exp Dermatol 1989; 14: 124-7.
- 24.- FAEGERMAN J, MÖRK N J, HAGLUND A et al. A multicentre (double-blind) comparative study to assess the safety and efficacy of fluconazole and griseofulvin in the treatment of *tinea corporis* and *tinea cruris*. Br J Dermatol 1997;136: 575-7.
- 25.- PARENT D, DECROIX J, HEENEN M. Clinical experience with short schedules of itraconazole in the treatment of *tinea corporis/tinea cruris*. Dermatology 1994; 189: 378-81.
- 26.- GINTER G. *Microsporum canis* infections in children: results of a new oral antifungal therapy. Mycosis 1996; 39: 265-9.
- 27.- FARAG A, TAHA M, HALIM S. One week therapy with oral terbinafine in cases of *tinea cruris/corporis*. Br J Dermatol 1994; 131: 684-6.
- 28.- MONTERO-GEI F, PERARA A. Therapy with fluconazole for *tinea corporis*, *tinea cruris*, and *tinea pedis*. CID 1992; 13 (Suppl): S77-81.
- 29.- GUPTA A K, DEDONCKER P, HEREMANS A et al. Itraconazole for the treatment of *tinea pedis* a dosage of 400mg/day given for one week is similar in efficacy to 100 or 200 mg/day given for 2 to 4 weeks. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 789-92.

Correspondencia a:
María del Pilar Valdés A.
Servicio de Dermatología
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Email: mpvaldes@starmedia.com