

Nº 163
2EJ.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EXPERIENCIA DEL FLUCONAZOL EN MICOSIS
OPORTUNISTAS DE PACIENTES
INMUNOCOMPROMETIDOS**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACEUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
CLAUDIA TERESA TOVAR PALACIO



MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Generalidades.....	4
3.1 Antimicóticos.....	4
3.2 Fluconazol.....	8
3.2.1 Propiedades generales.....	8
3.2.2 Propiedades fisicoquímicas.....	8
3.2.3 Síntesis del fluconazol.....	9
3.2.4 Mecanismo de acción de los triazoles.....	10
3.2.5 Valoración "in vitro".....	15
3.2.6 Valoración "in vivo".....	31
3.2.7 Toxicología.....	41
3.2.8 Farmacocinética.....	42
3.2.9 Embriocitotoxicidad y teratogenicidad....	49
3.2.10 Contraindicaciones.....	49
3.2.11 Precauciones.....	50
4. Eficacia terapéutica del fluconazol en micosis por hongos oportunistas en pacientes inmuno- comprometidos.	52
4.1 Candidosis.....	52

4.1.1	Candidosis mucocutánea.....	54
4.1.2	Candidosis cutánea.....	67
4.1.3	Candidosis sistémica o profunda.....	71
4.2	Criptococosis.....	74
4.2.1	Criptococosis del SNC.....	76
4.2.2	Criptococosis cutánea.....	79
4.2.3	Criptococosis diseminada.....	79
4.3	Aspergilosis.....	81
4.3.1	Aspergilosis pulmonar.....	82
4.4	Miscelánea.....	83
4.4.1	Mucormicosis.....	83
5.	Fármacos que influyen en la respuesta del fluconazol.....	86
6.	Estudios de profilaxis con el fluconazol.....	89
7.	Perspectivas del fluconazol.....	95
8.	Resumen.....	99
9.	Conclusiones.....	126
10.	Bibliografía.....	128

1. INTRODUCCION

Un número relativamente escaso de especies de hongos, de las más de 100 000 que se encuentran ampliamente distribuidas por la naturaleza, son capaces de producir infecciones en el hombre. (1)

Las micosis superficiales y profundas constituyen el grupo de infecciones fúngicas más importantes para el hombre en nuestros días, tanto por su frecuencia, como por su gravedad. (2) La terapia de infecciones micóticas, en particular en aquellas causadas por hongos tales como Candida, Cryptococcus y Aspergillus en pacientes inmunocomprometidos, es un gran problema en la actualidad, que representa un objetivo retante. (3) Los hongos que infectan al hombre son microorganismos de grupos muy diversos, tanto morfológica como bioquímicamente, los cuales pueden colonizar una gran variedad de tejidos en el huésped. La terapia antifúngica progresó en forma muy lenta hasta fines de la década de los 70's, cuando surgió el descubrimiento de los compuestos azólicos, destacando dentro de éstos el ketoconazol como un imidazol sistémico, de amplio espectro, aunque algunos autores han reportado efectos de irritación gastrointestinal y hepatotoxicidad, por lo cual, se ha buscado la síntesis de un fármaco más seguro, de amplio espectro, poco tóxico y económico. (4) En el año de 1982 fue sintetizado el fluconazol, en los laboratorios del centro de investigación de Pfizer en

Inglaterra, como parte de un programa de investigación, para producir agentes antifúngicos, orales, de amplio espectro y efectivos. (4)

El fluconazol es un producto que ingresó a la medicina mexicana con muy pocos estudios de investigación realizados en nuestro país, su registro se autorizó porque es un fármaco admitido por la FDA (Food and drug administration). Por lo que este trabajo tiene como objetivo recopilar bibliográficamente el mayor número de estudios realizados, mostrando sus propiedades generales y su relación con las micosis causadas por hongos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, tal como es el caso de la candidosis, criptococosis, aspergilosis, etc; para tener un mayor criterio en el uso, indicaciones y contraindicaciones del producto.

2.OBJETIVOS

- 1) Describir las propiedades generales del fluconazol; así como los diversos estudios de mecanismos de acción, toxicología y farmacocinética.

- 2) Recopilar bibliográficamente el mayor número de investigaciones y estudios realizados con el fluconazol en micosis profundas o sistémicas producidas por hongos oportunistas.

- 3) Resumir las propiedades del fluconazol, sus indicaciones y contraindicaciones en las micosis profundas o sistémicas más frecuentes causadas por hongos oportunistas.

3. GENERALIDADES

3.1 ANTIMICOTICOS

Los hongos son parte de la flora microbiológica de nuestro medio ambiente y por lo regular respiramos hongos anemófilos como Aspergillus, Penicillium, Rhizopus y otros; incluso están presentes como flora en las diversas partes de nuestra economía, por ejemplo: Candida spp y Geotrichum spp en mucosas (genitales, gastrointestinal), al igual que Cryptococcus sp en áreas restringidas (Palomares, atrios, etc).

A pesar de la ubicuidad de estos microorganismos, no causan enfermedad, ya que el sistema de defensa del cuerpo nos protege o bien, algunos son incapaces de adaptarse al huésped. En las dos últimas décadas ha habido un incremento en el número de pacientes con micosis por hongos oportunistas; esto se debe a distintas causas: aumento en cáncer hematológico (leucemias y linfomas), mayor número de trasplantes, uso indiscriminado de citotóxicos, esteroides y recientemente el SIDA, encontrando que por lo común, todos estos individuos presentan un grado variable de inmunosupresión.

Ahora bien, se sabe que los agentes antibacterianos son poderosos y seguros, no siendo este el caso de los agentes antifúngicos, por lo cual surge una real necesidad de crearlos efectivos y seguros.

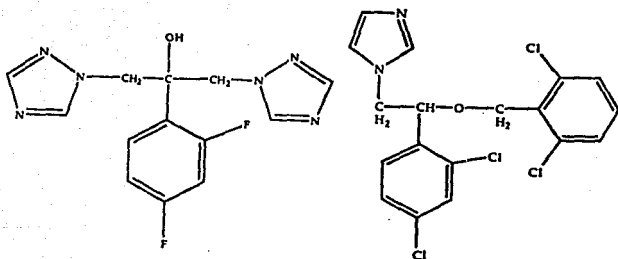
Pensando en el fármaco ideal para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas, éste deberá ser efectivo, de administración tanto oral como intravenosa y presentar un espectro amplio frente a la mayoría de los hongos, con un mínimo de efectos colaterales y de bajo costo.

En la actualidad se han concentrado los estudios en los azólicos, moléculas con gran espectro de actividad antifúngica; de forma general se sabe que éstos inhiben la dimetilación C-14 en el paso de síntesis del ergosterol, que es la sustancia esencial en la membrana de los hongos y por ello les da una alta selectividad como antifúngicos sistémicos. (5)

Hoy día existe una gama de agentes antifúngicos sistémicos: los azoles, que constituyen compuestos activos contra una gran variedad de hongos, incluyendo aquéllos causantes, a veces, de infecciones superficiales, así como los que ocasionan micosis profundas o sistémicas. (6,7)

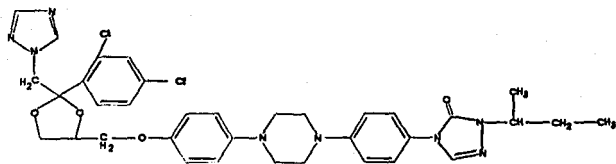
Inicialmente se sintetizaron los derivados de los imidazoles, como el ketoconazol, que fue el primero de uso sistémico (oral). Posteriormente comenzó la síntesis de los triazoles, los cuales son derivados heterocíclicos de tres átomos de nitrógeno y se caracterizan por presentar mayor actividad antifúngica. Los primeros fueron: terconazol, itraconazol, saperconazol y fluconazol. (6,7,8,9)

A continuación (Fig. 1) se ejemplifican las fórmulas de los imidazoles y triazoles más importantes: (7)



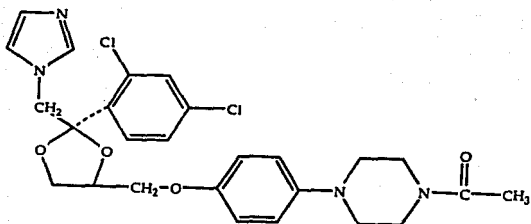
Fluconazol

Miconazol

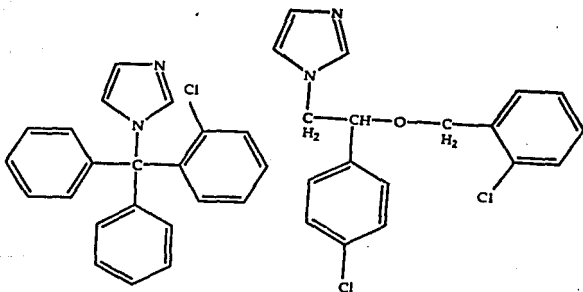


Itraconazol

Figura 1. Estructuras representativas de los compuestos azólicos antifúngicos.



Ketoconazol



Clotrimazol

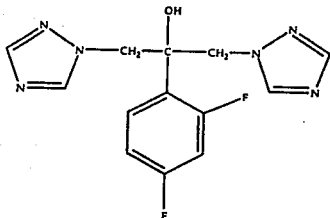
Isoconazol

Figura 1. Estructuras representativas de los compuestos azólicos antifúngicos. (Cont).

3.2 FLUCONAZOL (UK-49,858)

3.2.1 PROPIEDADES GENERALES

Fórmula estructural: (10)



Fórmula condensada: $C_{13} H_{12} F_2 N_6 O_1$

Peso molecular: 306.3

Nombre químico: bis-triazol: 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-y L)-2-propanol.

Nombre genérico: Fluconazol

Apariencia visual: Polvo de color blanco o blanquecino. (11)

3.2.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Solubilidad: En agua 6-8 mg/ml a 37°C

Punto de Fusión: 138 - 140°C

Polaridad: 0.6 (log P). (12,13)

3.2.3 SINTESIS DEL FLUCONAZOL

El fluconazol ha sido sintetizado por cualquiera de las vías mostradas en la (Fig 2). En la primera ruta el derivado fluorado del bromuro de fenacilo (a) reacciona con el triazol para dar una cetona (b) que finalmente forma un epóxido (c). La apertura de éste con el triazol da el fluconazol. En la segunda ruta, la dicloroacetona, es transformada en el derivado dicloropropanol (d) el cual reacciona con el compuesto triazólico dando fluconazol. (14) (Fig. 2)

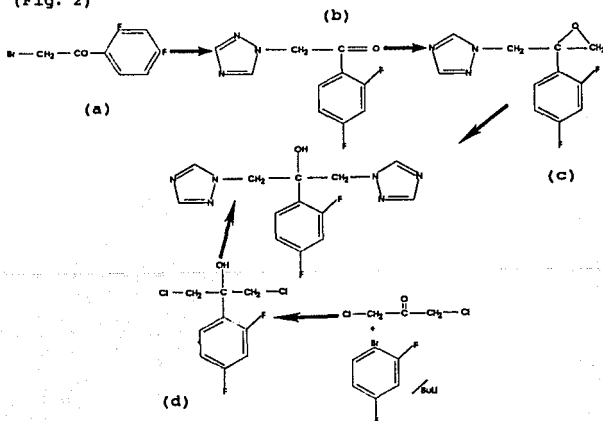


Figura 2. Rutas de síntesis del fluconazol

3.2.4 MECANISMO DE ACCION DE LOS TRIAZOLES

El mecanismo de acción ha sido estudiado tanto a nivel bioquímico como morfológico.

Cambios bioquímicos.

El ergosterol sustancia precursora de la vitamina D₂ se caracteriza por ser el principal esteroide constituyente de los hongos, es un compuesto esencial de la membrana basal (Fig.3). (8) El peróxido de ergosterol se forma alternativamente a la citada vitamina a partir del ergosterol por reacción química simultánea. El mecanismo primero de acción de los triazoles consiste en la inhibición de la biosíntesis del ergosterol (Fig.4), por lo tanto, los hongos forman posteriormente membranas defectuosas que ocasionan una serie de fenómenos, como alteraciones de bomba sodio, salida de diversos nutrientes y otros factores. (6,7,8,15,16)

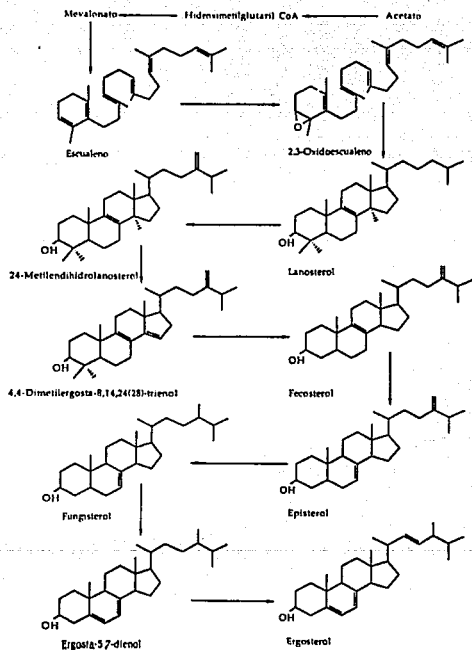
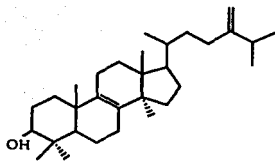


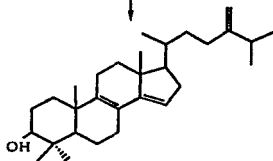
Figura. 3 Síntesis del ergosterol.



24-Metilendihidrolanosterol



Nivel al cual actúan los triazoles.
(Fluconazol).



4,4-Dimetilergosta-8,14,24(28)-trenol.

Figura.4 Mecanismo primero de acción de los triazoles..

Esto es, la conversión de 24-metilendihidrolanosterol a 4,4-dimetil-ergosta-8,14,24(28)-trienol, (Fig 5) es una reacción que implica los siguientes pasos:

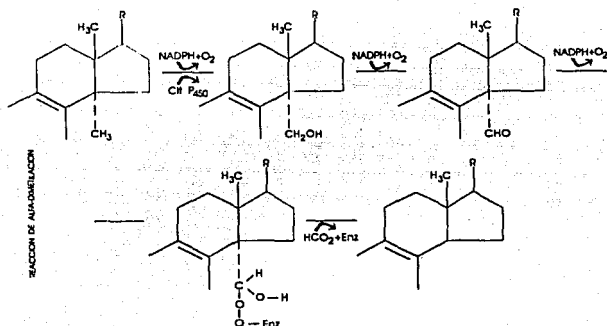


Figura. 5 Reacción de alfa-dimetilación.

Se trata de una reacción oxidativa 14 alfa-dimetilación, la enzima que la lleva a cabo es una mono-oxigenasa, la cual es dependiente del citocromo P-450 a nivel molecular uno de los átomos de nitrógeno, el N-4 de los triazoles capta al átomo de Fe^{3+} del grupo hemo del citocromo, así excluye el oxígeno requerido para la reacción de oxidación y bloquea la 14 alfa-dimetilación con la consecuente acumulación de 14-metilesteroles y alteración de la permeabilidad de la

membrana, como consecuencia de este bloqueo existe pérdida de iones K^+ , escape de aminoácidos y compuestos fosforilados intracelulares. Comparativamente el mecanismo de acción de los derivados de los imidazoles con los triazoles, es que éstos últimos atrapan débilmente el citocromo P-450 de mamíferos (huésped), mostrando alta afinidad por enzimas citocromo P-450 del hongo, por lo que no interfiere procesos bioquímicos en células del hombre y otros mamíferos: (7,15,16,17,18)

Cambios morfológicos y enzimáticos.

- Acumulación geométrica incorrecta de precursores de ergosterol en la membrana. (8)
- Afecta la actividad de enzimas en la membrana: citocromo oxidasa, citocromo peroxidasa y oxidasa dependiente de NADH, ocasionando un cúmulo de peróxido de hidrógeno intracelular (tóxico para la célula). (7,15)
- Alteración del sistema endomembranoso (Aparato de Golgi, Reticulo endoplasmático). (19)
- Alteración de la periferia de la célula y vacuolas citoplásmicas. (19)
- División celular defectuosa. (19)

- Incremento de volumen celular. (19)
- Hifa abortiva. (19)
- Alargamiento de la vacuola central. (19)
- Plasmólisis. (19)

3.2.5 VALORACION "IN VITRO"

El fluconazol es un compuesto polar, soluble en agua, metabólicamente estable que presenta una baja unión a proteínas y comparado con otros compuestos azólicos tiene una menor actividad antifúngica "in vitro". (12)

Los estudios "in vitro" del fluconazol han demostrado que pueden estar influidos por varias condiciones del ensayo, incluyendo la composición del medio, pH, tamaño del inóculo, temperatura de incubación, tiempo de lectura y fase de crecimiento del hongo. (7,20)

Efectos que varían durante el ensayo.

Medio de cultivo: La composición del medio de cultivo tiene un efecto significativo en la actividad "in vitro" del fluconazol. Marriot y Richardson, (14) indicaron que se ha requerido un medio de cultivo completo para la inhibición de algunas especies de Candida sp y Cryptococcus neoformans. El medio de cultivo consiste en extracto de levadura como fuente de carbono, aminoácidos, bicarbonato de sodio y sulfato de amonio; la concentración mínima

inhibitoria (CMI) en muchas especies de Candida se presentó en un rango entre 0.19 a 1.9 $\mu\text{g/ml}$. Con excepción de Candida krusei, la cual parece ser menos sensible (CMI >25 $\mu\text{g/ml}$). Rogers y Galgiani, (21) también utilizaron un medio sintético denominado medio sintético de aminoácidos para hongos (SAAMF), encontrando la (CMI) y el 50% del punto final inhibitorio (CI₄) entre 0.063 a 4.0 $\mu\text{g/ml}$ para 35 aislamientos de Candida albicans; en dicho estudio la suplementación del medio (SAAMF) con 10% de suero bovino o de rata, no cambiaron los resultados del estudio. Hughes y cols, (22) midieron (CI₄) en caldo diluido utilizando otro medio sintético el cual era caldo de extracto de levadura como fuente de nitrógeno. El resultado en tres aislamientos de C. albicans fue entre 0.2 a 1.6 $\mu\text{g/ml}$. En otro estudio realizado por Hughes y Beggs (23), el fluconazol mostró ser inhibidor y no un agente letal para especies de Candida sp, es decir fue fungistático y no fungicida. Por otro lado, Smith y cols, (24) estudiaron dos aislamientos de C. albicans en un medio líquido complejo de extracto de caseína hidrolizada- levadura-glucosa y midieron la (CI₄) como la reducción del 50% de células contadas y comparados con valores control. Por medio de este método la inhibición se encontró entre 0.3 a 6.0 $\mu\text{g/ml}$, valores que son similares en otros 3 estudios con medios definidos. En un reporte realizado por Odds y cols, (25) determinaron la actividad antagonista del fluconazol en 12 aislamientos de Candida albicans efectuada en agar dilución para ensayo y agar

sensible para diagnóstico (medio complejo de crecimiento), encontrando la media geométrica de la (CMI) de 0.4 $\mu\text{g/ml}$, mientras que en el medio complejo fue $>100 \mu\text{g/ml}$. Al suplementar el medio complejo con blastacidina, cicloheximida, doxiciclina, gentamicina o neomicina (todos ellos agentes antimicrobianos que se unen a la subunidad 80S de los ribosomas), pero no con clindamicina, eritromicina, ácido fuscídico, lincomicina o rifampicina, produjeron (CMI) cercana a las observadas con el medio definido. En el caldo con levadura como fuente de nitrógeno, suplementado con glucosa y 10% de suero de caballo, se obtuvieron (CMI) similares pero menos pronunciadas. Estos hallazgos han demostrado ser consistentes con aquéllos encontrados por Smith y cols. (24)

Efectos del pH y la utilización de amortiguadores: En un medio líquido sintético, la actividad antagonista del fluconazol contra Candida albicans mostró no afectarse a un pH entre 3.0-7.4, más aún, varios sistemas amortiguadores diferentes (HEPES, MOPS, Tris, o Fosfatos) produjeron resultados similares a lo largo del mismo rango de pH. Sin embargo Marriot y Richardson, (14) observaron un ligero efecto del pH en los resultados de los ensayos, notando una pérdida de la actividad del fluconazol, por ejemplo: la (CMI) para Candida albicans fue de 0.45 $\mu\text{g/ml}$ a pH de 7.5 a 7.0 pero alcanza valores de 100 $\mu\text{g/ml}$ a pH menor o igual a 6.0, los hallazgos fueron similares con dos aislamientos adicionales de especies de Candida sp diferentes de

Candida albicans. La explicación de estas observaciones aún no es clara, los autores especulan que el resultado probablemente refleja un secuestro del fluconazol alrededor de la caja de agar a pH bajos.

Tamaño del inóculo: Empezando la inoculación del hongo levaduriforme con un rango entre 10^2 a 10^5 células/ml resulta un promedio de la (CMI) aumentado 8 veces más. En determinaciones paralelas de la (CI₄) resulta muy variada por más del doble; así la (CI₄) obtenida a partir de fluconazol, miconazol y 5-fluorocitosina aparenta ser independiente del tamaño del inóculo. Usando 10^2 a 10^3 células del hongo levaduriforme/ml resulta una (CMI) y (CI₄) cercana o idéntica. (20)

La excelente eficacia del fluconazol "in vivo" a pesar de su baja actividad "in vitro" ha creado gran confusión, por lo cual ha sido necesario proponer la creación de un disco de prueba para evaluar un aislamiento fúngico, que sea sensible a niveles terapéuticos atribuibles al fármaco. Por lo tanto, predicciones de la eficacia "in vivo" de fármacos antifúngicos provenientes de su evaluación "in vitro", son simples cuando las estructuras son relativamente semejantes y presentan una adecuada actividad metabólica, sin embargo, es posible obtener correlaciones satisfactorias entre compuestos tan diferentes como el fluconazol y el ketoconazol, si al sistema al que se expone, y la unión a proteínas de cada uno de los fármacos "in vitro" es tomado en consideración. (12)

En contraste con el itraconazol la actividad "in vitro" del fluconazol contra agentes patógenos no es paralela a la actividad "in vivo", aun cuando se utiliza el mismo agente etiológico.

Se ha estudiado la concentración mínima inhibitoria (CMI) del fluconazol como agente antagonista en un rango de hongos patógenos, en medios sólidos y líquidos, incluyendo el medio a base de cultivo de tejido similar al medio (SAAMF) (medio sintético de aminoácidos para hongos) de Hoeprich. (26)

El fluconazol ha mostrado ser menos activo que el ketoconazol y la anfotericina B como agente antagonista en este medio de cultivo, frente a hongos tanto filamentosos como levaduriformes. En la (tabla 1) aparecen resultados obtenidos de ensayos para determinar la concentración mínima inhibitoria del fluconazol y ketoconazol. (14)

El fluconazol ha mostrado ser más antagonista contra levaduras como Candida spp y Cryptococcus neoformans, menos activo como agente antagonista en hongos dermatofitos y fue aparentemente inactivo (CMI >100 µg/ml) como antagonista frente a Aspergillus sp. Este perfil "in vitro" del fluconazol no demuestra la real actividad del fluconazol "in vivo".

Tabla 1. Actividad "in vitro" del fluconazol y ketoconazol como agentes antagonistas contra hongos levaduriformes y dermatofitos en un medio de cultivo definido. (14)

Organismo	No. aislamiento	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	
		Fluconazol	Ketoconazol
<i>C. albicans</i>	159	0.39	0.008
<i>T. glabrata</i>	3	1.9	<0.01
<i>C. guilliermondii</i>	3	0.62	0.05
<i>C. krusei</i>	10	>25	0.49
<i>C. parapsilopsis</i>	19	1.0	0.014
<i>C. pseudotropicalis</i>	6	0.19	0.004
<i>C. tropicalis</i>	16	1.42	0.03
<i>C. neoformans</i>	5	1.25	<0.013
<i>B. glumina</i>	1	25	<0.05
<i>M. canis</i>	4	9.4	0.14
<i>M. gypseum</i>	1	50	1.2
<i>T. mentagrophytes</i>	21	>100	0.64
<i>T. rubrum</i>	29	39	0.6
<i>T. soudanense</i>	2	100	4.4
<i>T. tonsurans</i>	2	42	0.2
<i>T. verrucosum</i>	3	38	0.47

Los resultados mostrados en la (tabla 1) fueron obtenidos a pH neutro. El fluconazol ha mostrado ser claramente más activo a pH de 7.0 a 7.5. Este efecto "in vitro" del pH a valores bajos no fue observado en el medio líquido con Candida albicans. La razón por la cual la actividad del fluconazol se encuentra alterada por el pH como agente antagonista para Candida albicans en medio sólido es desconocida, pero como ya se mencionó probablemente se trata de un secuestro del fluconazol del medio de cultivo o del agar. Los resultados obtenidos a diferentes pH se encuentran en la (tabla 2).

Tabla 2. Efecto del pH en la actividad del fluconazol "in vitro" contra Candida spp. en medio TC *. (14)

Organismo (Hongo) aislamientos	No. (pH)	Concentración mínima inhibitoria (µg/ml)					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5
<u>C. albicans</u>	3	100	100	100	62.5	0.45	0.45
<u>Candida spp</u>	2	18.8	4.7	4.7	3.2	0.8	0.4

* La composición del medio TC es de extracto de levadura como fuente de carbono, carbonato de sodio, sulfato de amonio.

El fluconazol mostró una actividad óptima en un medio definido como (medio de cultivo a base de tejido) TC, el cual contiene extracto de levadura como fuente de nitrógeno y caldo glucosado (YNEG, Difco) o caldo (SAAMP) (Difco). En medios complejos (Caldo dextrosa Sabouraud, DST agar, Infusión cerebro corazón) fueron antagonistas (Tabla 3).

Tabla 3. Actividad "in vitro" del fluconazol como antagonista para Candida albicans en medio definido (TC) y complejo (Agar DST) con y sin la presencia de suplemento antibacteriano. (14)

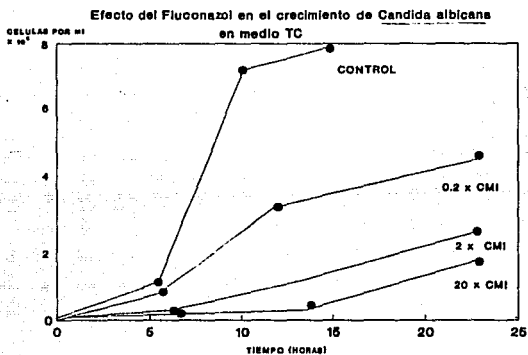
Media geométrica de la CMI ($\mu\text{g/ml}$) frente a 12 aislamientos de <u>C. albicans</u>			
Antibiótico (*)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Medio TC	Agar DST
Ninguno	-	0.4	>100
Blasticidina	100	0.3	1.1
Cicloheximida	1000	0.4	0.4
Doxiciclina	100	0.3	0.4
Gentamicina	200	0.4	0.5
Neomicina	200	0.4	0.4

(*) El antibiótico no afectó el crecimiento de C. albicans a la concentración empleada, todos los antibióticos se adicionaron a 200 µg/ml y ninguno redujo la CMI del fluconazol en agar DST.

Esta observación ha sido extendida a otros compuestos azólicos antifúngicos, simplificando el punto final en la determinación de la (CMI) en los ensayos. El efecto del fluconazol a 0.2x, 2x y 20x de la (CMI) en el crecimiento y la viabilidad de Candida albicans en un cultivo con agitación ha sido también estudiado en caldo TC. (14)

Un porcentaje progresivo de la inhibición del crecimiento se observó al incrementar concentraciones del fármaco, notándose el efecto máximo a 2x de la (CMI), en la (Gráfica 1) se esquematizan estos resultados. Aún a 20x de la (CMI) el fluconazol no mostró ser fungicida, sin embargo, la inhibición del crecimiento observado a niveles por abajo de la (CMI), junto con las propiedades farmacocinéticas superiores del fluconazol pueden explicar la efectividad superior del ketoconazol "in vitro".

Cuando se observaron a las células de Candida albicans expuestas al fluconazol éstas aparecieron más largas de lo normal y cepas específicas revelaron la presencia de múltiples nucleolos en su interior. Estudios realizados con el microscopio electrónico confirmaron que el alargamiento celular se produjo por dos causas: por una pared celular muy delgada, mientras que la membrana nuclear y mitocondrial



Gráfica 1.

Efecto del fluconazol en el crecimiento de *Candida albicans* en medio TC.

parecían normales, pese a que había depósito de lípidos en el interior de la célula. La presencia de pequeños nucleolos, apareció también en el microscopio electrónico lo cual sugiere que el fluconazol interviene en la coordinación de la división celular y nuclear. Así la división nuclear continúa en ausencia de la división celular, por lo que, la célula continúa creciendo y su resultado es células largas y multinucleadas. (14)

En un estudio realizado por Gull K, y cols, (28) observaron que el fluconazol a una concentración de $\frac{1}{4}$ de la (CMI), "in vitro" reduce el crecimiento y la pseudofilamentación de Candida albicans, sin embargo, la división nuclear no se ve afectada, ésto frecuentemente se interrumpe, produciendo células largas y multinucleadas, con paredes delgadas e irregulares de las membranas vesiculares y en el contenido citoplásmico se encuentra material lipídico aumentado. Los organelos subcelulares diferentes al núcleo aparecen normales. Concentraciones elevadas de fluconazol aceleran el porcentaje de daños sin inducir otros.

Cambios similares han sido observados en septicemias inducidas por Candida albicans y subsecuentemente tratados con fluconazol. (28)

En estudios comparativos entre la actividad "in vitro" e "in vivo" con antifúngicos azólicos (ketoconazol y fluconazol) se ha observado que el ketoconazol inhibe el crecimiento de Candida albicans en agar de ensayo diagnóstico a 25 $\mu\text{g/ml}$, no obstante, el fluconazol falló en la inhibición del

crecimiento de Candida albicans por completo, aun a concentraciones de 100 µg/ml. (29)

La dificultad de correlacionar la actividad "in vitro" de los antifúngicos azólicos con su eficacia "in vivo" ha sido ampliamente aceptada y particularmente esto, se ha dado con el fluconazol.

En otro ensayo realizado por Defaveri J, y cols, (30) se encontró que la (CMI) y la (CML) (Concentración mínima letal) del fluconazol comparado con otros fármacos frente a la cepa de Aspergillus fumigatus presentó los resultados que se muestran en la (tabla 4):

Tabla 4. (CMI) y (CML) de fluconazol, anfotericina B y SCH39304 frente a Aspergillus fumigatus.

	Concentración del fármaco (µg/ml)		
	Fluconazol	Anfotericina	SCH39304
(CMI)	>80	0.29	40
(CML)	-	1.16	>80

De acuerdo a los resultados mostrados la (CMI) más elevada la mostró el fluconazol (>80 µg/ml). (30)

En estudios con *Candida albicans*, se ha encontrado que algunos aislamientos son cepas marcadamente resistentes, en los de infecciones "in vivo", los aislamientos más resistentes han causado infecciones menos susceptibles al tratamiento con fluconazol. Estos hallazgos corroboran la relación entre los resultados "in vitro" e "in vivo". (20)

La efectividad baja del fluconazol "in vitro" pero alta "in vivo", fue estudiada por Troke P.F, y cols (12), comparándola con la actividad de otros agentes antifúngicos cuyos resultados se encuentran en la (tabla 5).

Tabla 5. Promedio geométrico de la (CMI) del fluconazol y otros compuestos azólicos contra *Candida albicans*. (12)

Compuesto	No. aislamientos	(CMI) (µg/ml)
Fluconazol	139	0.39
Ketoconazol	139	0.008
Miconazol	10	0.17
Itraconazol	10	0.02

En un estudio realizado por Stevens D.A, y cols, (31) se obtuvieron resultados de la susceptibilidad "in vitro" donde la (CMI) para fluconazol y ketoconazol contra Blastomyces dermatitidis fue de 6 $\mu\text{g/ml}$ y 0.08 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. (31)

En otro estudio de la actividad "in vitro" se reportó que la (CMI) del fluconazol y la anfotericina B, para una cepa altamente resistente de Aspergillus fumigatus, fue evaluada en agar dilución, por el método de cajas de réplica. La resistente cepa de A. fumigatus fue aislada de un paciente con aspergilosis invasiva.

La (CMI) de la anfotericina B contra la cepa de A. fumigatus fue de 0.8 $\mu\text{g/ml}$ y la (CMI) del fluconazol fue $>50 \mu\text{g/ml}$, determinado también en agar Kimming y medio-HR. (32)

La concentración mínima inhibitoria del fluconazol probada en 7 cepas de Histoplasma capsulatum mostró una (CMI) entre 16 a 250 $\mu\text{g/ml}$ y haciendo la comparación con la presentada por la anfotericina B que fue de 0.12 a 0.47 $\mu\text{g/ml}$, el rango fue menor que el mostrado por el fluconazol, así, la anfotericina B mostró ser más antagonista que el fluconazol en aislamientos clínicos de Histoplasma capsulatum "in vitro", sin embargo, los resultados de las susceptibilidades "in vitro" de los azólicos, frecuentemente no correlacionan con la respuesta clínica dado que el ensayo está marcadamente influido por las condiciones ambientales. (33)

Se hicieron ensayos de la susceptibilidad "in vitro" del fluconazol para determinar la (CMI) con cepas del hongo

levaduriforme, sembrándolas en agar Sabouraud inclinado durante toda la noche y posteriormente, se sometió a un estado de suspensión en amortiguador salino de fosfatos, ajustando la suspensión de hongo levaduriforme por medio de densidad óptica a una concentración final de 10^5 UFC/ml, utilizando medio sintético de aminoácidos para hongos (SAAMF). Se colocaron diluciones dobles de 2 agentes antifúngicos en medio (SAAMF) y posteriormente el hongo levaduriforme se incubó durante 18-24 hrs a 30°C, para efectuar la lectura final del crecimiento se hizo por espectrofotometría. La (CMI) fue determinada como la concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento del hongo levaduriforme, comparado con un control de crecimiento. La actividad "in vitro" de dos triazoles en caldo (SAAMF) se muestra en la (tabla 6). El itraconazol mostró ser más activo que el fluconazol en base a la determinación realizada "in vitro". Las cepas de Candida albicans (MCV7220) resistentes al ketoconazol en ensayos "in vitro" fueron aproximadamente 10 a 100 veces menos sensible que las cepas susceptibles al ketoconazol y al fluconazol.

(34)

En otro estudio realizado por Pappagianis y cols, (35) se determinó la (CMI) en la fase parasitaria de los aislamientos fúngicos, con una serie de compuestos azólicos. Los resultados se muestran en la (tabla 7).

Tabla 6. Porcentaje de la (CMI) del itraconazol y fluconazol en 3 cepas de hongo levaduriforme. (34)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Fluconazol	Itraconazol
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3.12-6.25	0.025-0.05
<i>Candida albicans</i> (Carter)	0.4-0.8	0.025
<i>Candida albicans</i> (Cepa CU7220)	25-100	0.1-0.2

Tabla 7. (CMI) de agentes antifúngicos en fase esférula-endospora o fase levaduriforme de hongos dimórficos "in vitro". (35)

Agente antifúngico	(CMI) ($\mu\text{g/ml}$) 96hrs		
	<i>C. immitis</i>	<i>B. dermatiditis</i>	<i>H. capsulatum</i>
Bay R 3783	0.25	0.5	0.06
Itraconazol	1.0	<0.003	<0.003
Ketoconazol	8.0	0.012	0.003
Fluconazol	>64.0	4.0	4.0
Anfotericina B	0.08-0.16	0.125	0.012

3.2.6 VALORACION "IN VIVO"

Una vez comprobado el espectro y mecanismo de acción del fluconazol, la siguiente fase es demostrar su actividad "in vivo" mediante diversos modelos animales, para el estudio de absorción, farmacocinética, toxicología, etc; para lo cual se provocaron diversas infecciones como: aspergilosis, candidosis, coccidioidomicosis, criptococosis e histoplasmosis, etc. Los resultados de estos estudios se comentan posteriormente.

Candidosis.

La eficacia del fluconazol como agente antifúngico en la profilaxis y el tratamiento de la endocarditis producida por Candida albicans y Candida parapsilosis, ha sido estudiado en conejos, como modelo animal. Se administraron 14 inyecciones diarias de fluconazol a dosis de 20 y 10 mg/kg respectivamente, erradicaron las especies de C. albicans y C. parapsilosis, del tejido cardiaco en todos los animales muestra a los cuales se sometieron al estudio. Por otra parte, la anfotericina B (3 mg/Kg) y 5-fluorocitosina (35 mg/Kg), independientes y combinados entre sí, fallaron en la erradicación de C. albicans y C. parapsilosis en el 100% de los animales, los resultados se muestran en las (Tablas 8 y 9).

En un régimen profiláctico se administraron 2 dosis de 30 mg de fluconazol por Kg, lo cual fue adecuado en la prevención de endocarditis causada por *C. albicans* y *C. parasilosis*. (36) Los resultados de este ensayo se muestran en las (Tablas 10 y 11).

Tabla 8. Resultado de varios regimenes de terapia de endocarditis producida por *Candida*.

Microorganismo infectante: <i>C. albicans</i>			
Grupo tratado (dosis)	No.Conejos	No.Conejos infectados	Exitos (%)
Infección control	10	10	0
Vehículo del fármaco	5	5	0
Fluconazol (50 mg/Kg)	10	0	100
Fluconazol (40 mg/Kg)	5	1	80
Fluconazol (30 mg/Kg)	4	0	100
Fluconazol (20 mg/Kg)	5	1	80
Fluconazol (10 mg/Kg)	4	2	50
Anfotericina (3 mg/Kg)	5	3	40
5-Fluorocitosina (35 mg/Kg)	5	4	20
Anfotericina+ 5-Fluorocitosina	5	2	60

Tabla 9. Resultado de varios regimenes de terapia de endocarditis producida por Candida.

Organismo infectante: <u>C. parapsilosis</u>			
Grupo tratado (dosis)	No.Conejos	No.Conejos infectados	Exitos (%)
Infección control	10	0	0
Vehiculo del fármaco	NT
Fluconazol (50 mg/Kg)	10	0	100
Fluconazol (40 mg/Kg)	5	0	100
Fluconazol (30 mg/Kg)	5	0	100
Fluconazol (20 mg/Kg)	5	0	100
Fluconazol (10 mg/Kg)	5	0	100
Anfotericina (3 mg/Kg)	5	3	40
5-Fluorocitosina (35 mg/Kg)	5	5	0
Anfotericina+5-Fluorocitosina	5	1	80

NOTA:

NT = No examinado

Tabla 10. Resultados del fluconazol como agente profiláctico en la endocarditis por Candida.

Grupo animales	<u>C. albicans.</u>		
	No. animales	No. animales infectados	Exitos (%)
Infección control	5	5	0
Vehículo del fármaco	5	5	0
Fluconazol	5	0	100

Tabla 11. Resultados del fluconazol como agente profiláctico en la endocarditis por Candida.

Grupo animales	<u>C. parapsilosis.</u>		
	No. animales	No. animales infectados	Exitos (%)
Infección control	5	5	0
Vehículo del fármaco	NT
Fluconazol	5	0	100

En otro estudio realizado por Walsh T.J. y cols, (37) se utilizaron conejos hembras Nueva Zelanda libres de agentes patógenos, con un peso entre 2.0-3.0 Kg. A los cuales se les insertaron catéteres a una vena central (silastic) para no causar traumatismo en el acceso de la vena. La inmunosupresión y la granulocitopenia ($<500/\mu\text{l}$) se indujo y se mantuvo por medio de la administración de arabinosa citosina a una dosis de 400 mg/(kg.d) y manteniendo esta dosis en una relación de un día sí y el siguiente no; la granulocitopenia se mantuvo por 1-3 semanas y la cuenta total de granulocitos fue determinada diariamente.

La terapia antibiótica: las infecciones bacterianas y la morbilidad y mortalidad asociadas fueron prevenidas mediante la administración de cefalosimida a una dosis de 150 mg/(kg.d) por vía intravenosa y vancomicina a una dosis de 15 mg/(kg.d) vía intravenosa empezando desde el cuarto día de la quimioterapia hasta la duración de la granulocitopenia.

Preparación del inóculo: Se obtuvo el aislamiento de *C. albicans* de pacientes granulocitopénicos con autopsia probada de candidosis diseminada, la que se utilizó en todos los experimentos. El aislamiento se mantuvo a -70°C en suspensión de leche descremada y a 4°C en medio salino estéril. El inóculo se desarrolló en el medio E Williams's, incubado en baño giratorio e incluso durante la noche a 37°C por 18 hrs y posteriormente centrifugado y lavado. La

concentración del inóculo se ajustó después de un conteo con el espectrofotómetro; éste fue confirmado por medio de cultivos cuantitativos en diluciones seriadas.

Compuestos antifúngicos: Los conejos fueron agrupados para recibir cualquiera de los dos tratamientos: fluconazol o la combinación de anfotericina B y 5-fluorocitosina. La dosis del fluconazol fue determinada en mg/kg de peso de conejo. El fluconazol se administró por medio de intubación oral a través de una suspensión del contenido de una cápsula en 1.5 ml de agua estéril. La anfotericina B fue administrada por vía intravenosa a dosis de 0.6 mg/(kg.d) lentamente por 2 minutos. La anfotericina B fue administrada como único agente para prevenir que se agudizara la infección en el conejo. La 5-fluorocitosina fue administrada por vía intravenosa a dosis de 50-75 mg/(kg.d); para mantener la 5-fluorocitosina en plasma a una concentración de 40-60 µg/ml.

Horario de la administración de los compuestos antifúngicos: Se administró terapia antifúngica preventiva 3 días antes de la inoculación de *Candida sp.* La terapia antifúngica temprana fue administrada 24 hrs después de la inoculación. Los conejos sobrevivientes fueron tratados con los agentes antifúngicos por 1-3 semanas, dependiendo de la forma de candidiasis. Los conejos moribundos fueron matados por medio de anestesia general para realizar el examen postmortem.

Los resultados obtenidos con respecto al efecto de la dosis del fluconazol como agente antagonista contra la candidosis diseminada ensayado en los conejos que presentaban

granulocitopenia con candidosis diseminada subaguda mostraron una dosis-respuesta en función del tiempo de tratamiento con el fluconazol. Los conejos tratados con 25 mg/(kg.d) por una semana no mostraron una respuesta significativa en la UFC/g comparada con la UFC/g en los controles no tratados, pero se presentó una reducción de más de $> 10^3$ en las UFC/g después de 2 semanas de tratamiento.

(37)

Aspergilosis:

La eficacia del fluconazol como agente antifúngico contra Aspergillus fumigatus fue evaluada en conejos inmunocomprometidos y con una leucopenia temporal generándose una aspergilosis invasiva. El fluconazol se administró por vía oral en una dosis de 60 mg/kg dos veces al día y comparándose con la anfotericina B administrada por vía intravenosa en dosis de 1.5 mg/(Kg.d). El fluconazol redujo la carga tisular de Aspergillus en aquellos que no habían sido tratados, ver (tabla 12), entre 10 y 100 veces en el hígado, riñón y pulmón. Sin embargo, a esta dosis la anfotericina B fue más eficaz en cuanto a la eliminación o disminución en el tejido de la carga por Aspergillus en estos órganos. Pero el fluconazol y la anfotericina B disminuyeron o eliminaron de la circulación el antígeno de Aspergillus; debido a lo anterior el fluconazol demostró actividad en estos conejos como modelo animal en una

aspergilosis invasiva, y podrá ser evaluado posteriormente para su uso en el tratamiento de la aspergilosis.

Tabla 12. Resultado de la técnica semicuantitativa de cultivo en órganos de conejos temporalmente inmunocomprometidos.

Grupo tratado (n)	Colonias contadas(media Log ₁₀ cfu/g de tejido)			
	Riñón	Higado	Pulmón	Cerebro
Control(4)	3.6±0.3	4.1±0.2	3.3±0.4	0.8±0.8
Fluconazol(8)	1.3±0.5	2.2±0.4	2.0±0.5	0
Anfotericina B(9)	0	0.4±0.4	1.2±0.7	1.1±0.7

Blastomycosis:

En un estudio realizado por Stevens D.A. y cols, (31) evaluaron la efectividad del fluconazol y del ketoconazol "in vivo" en un modelo murino; en el estudio se utilizaron ratones macho Sandai, libres de virus, de 6.5 semanas de edad, obtenidos de la crianza de una colonia en el Instituto de investigaciones médicas de San José, California. Los ratones se alimentaron con comida estéril y agua acidificada a pH de 2.5 a 3.0 administrada en botellas estériles. Cada grupo formado por 10 ratones. El inóculo

empleado se verificó por medio de conteo de colonias en agar sangre el cual fue de 2580 UFC por ratón. La dosis diaria se dio en dos periodos: una a las 8 a.m y la otra a las 6 p.m. La terapia se inició al día siguiente de la infección con una duración de 22 días. Los sobrevivientes fueron observados por 20 días, antes del final de la terapia. Los ratones que murieron durante la terapia o después de la terapia, fueron seleccionados al azar para realizarles la autopsia. Los hallazgos encontrados en el examen patológico grueso fueron indistinguibles de aquellos observados previamente en estos modelos y de ratones que fueron matados durante el estudio. La infección que se presentó fue altamente letal. El desafío se dio a una dosis 80% letal (DL_{80%}), como evidencia para el grupo de animales control. Todas estas muertes ocurrieron en los primeros 15 días, la sobrevivencia no se mostró mejorada con la administración del ketoconazol a 10 mg/(kg.d) o fluconazol 1 mg/(kg.d). El ketoconazol a 100 mg/(kg.d) es protector en términos de prolongar la vida, comparado con los controles. El fluconazol a 10 mg/(kg.d) es significativamente superior que el ketoconazol a 100 mg/(kg.d), encontrando que el fluconazol a 100 mg/(kg.d) es el mejor régimen estudiado y se muestra superior que el fluconazol 10 mg/(kg.d). Sin embargo, este tratamiento no es curativo. Los animales sobrevivientes a los cuales se les administró 100 mg/(kg.d) de fluconazol no mostraron ser diferente a los ratones control al final del experimento. Los ratones que

sobrevivieron fueron matados, las autopsias fueron ejecutadas. No se encontraron diferencias estadísticas en estos 3 grupos pero el número de sobreviviente en cada grupo fue muy bajo.

Criptococosis:

Un modelo de criptococosis meníngea en conejos inmunosuprimidos fue utilizada para evaluar el tratamiento de fluconazol e itraconazol. (27) Las infecciones producidas en este modelo se asemejan a las producidas en los humanos seguida de un curso subagudo. El tratamiento con fluconazol (80 mg/kg) administrado por vía intravenosa redujo significativamente el conteo de levaduras en el LCR por un periodo de 14 días, sobre aquellos animales que no recibieron tratamiento. En la actualidad se utilizan dosis bajas y orales de fluconazol (20 mg/kg) en conejos, encontrándose que esta dosis es efectiva. Los resultados sugieren que los niveles del fármaco en el LCR no son los únicos responsables de la erradicación de la levadura; así la farmacocinética y los resultados de la eficacia en el tratamiento de meningitis experimental ayuda a ensayos hechos en humanos sobre la actividad del fluconazol. Estudios realizados en humanos han sido alentadores por lo que ensayos futuros se encuentran en proyecto. (27)

3.2.7 TOXICOLOGIA

El fluconazol generalmente es bien tolerado. Los efectos secundarios más comúnmente asociados son síntomas relacionados al aparato gastrointestinal. Estos incluyen náuseas, dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Después de los síntomas gastrointestinales como segundo efecto secundario más frecuente se encuentra el rash cutáneo.

En algunos pacientes, particularmente aquéllos con enfermedades subyacentes graves tales como SIDA y cáncer, se ha observado cambios en las pruebas funcionales renales y hematológicas, así como anormalidades hepáticas, durante el tratamiento con fluconazol y agentes comparables, aun cuando la significación clínica y la relación con el tratamiento son inciertas.

Los pacientes con SIDA son más propensos a desarrollar reacciones cutáneas severas a muchas drogas. Un pequeño número de pacientes con SIDA ha desarrollado tales reacciones, habitualmente mientras están recibiendo fluconazol en forma concomitante con otros medicamentos de los cuales se conoce se asocian con reacciones exfoliativas cutáneas. (11)

En un estudio de evaluación comparativa doble ciego de fluconazol y ketoconazol realizado por De Wit y col, (38) en el grupo tratado con fluconazol, un paciente suspendió el tratamiento debido a la presencia de náuseas severas. Así también en otro paciente se presentó un incremento

transitorio en las transaminasas (TGO y TGP), mientras que en el grupo tratado con ketoconazol en 4 pacientes se presentaron niveles aumentados de las transaminasas.

El ketoconazol se ha asociado con un incremento transitorio en las transaminasas séricas así como daño hepático con o sin la presencia de ictericia. El ketoconazol interfiere en varios pasos de la esteroidogénesis adrenal en dosis relativas. El fluconazol aparenta ser menos tóxico que el ketoconazol y más tolerable por los pacientes. Náuseas y otros síntomas gastrointestinales menores, así como incremento asintomático de enzimas hepáticas, han sido reportados en menos del 5% de pacientes que recibieron el fármaco. No se han reportado reacciones adversas asociadas con posible inhibición de testosterona o síntesis de esteroides, e "in vitro" el fluconazol en contraste con el ketoconazol, presenta un efecto leve en la biosíntesis de testosterona en las células de mamíferos. El estudio realizado por De Wit y col, (38) fue muy limitado para realizar una comparación entre la dosis y sus efectos. Aunque el régimen fue bien tolerado y las sobrevivencias clínicas no demostraron efectos adversos relevantes.

3.2.8. FARMACOCINETICA

La farmacocinética y penetración tejido/fluido que presenta el fluconazol, han sido estudiados en más de 400 individuos

sanos y en varios subconjuntos de pacientes. (39) La farmacocinética del fluconazol, es similar cuando se administra tanto por vía oral como intravenosa, es decir, que es independiente de la ruta de administración y presentación. La biodisponibilidad oral es mayor al 90% después de una dosis de 50 mg y la concentración máxima se alcanza a las 2 hrs después de la dosis, es importante destacar que la absorción es rápida y no se encuentra afectada por la ingesta de alimento. El volumen aparente de distribución es de 0.7 L/Kg, y la unión a proteínas plasmáticas es baja (12%). El fármaco es metabólicamente estable y se ha observado una excreción renal estimada de aproximadamente 80% como fármaco no transformado ver (Gráfica 2). Dosis únicas diarias en forma repetida, dan como resultado niveles plasmáticos elevados de aproximadamente 2.5 veces más, con un estado invariable alcanzado hasta el 7o. día. Los niveles plasmáticos se encuentran en proporción a la dosis, y el porcentaje de eliminación permanece constante aun cuando se rebasa el rango de dosis y se prolonga el tiempo. Por otro lado el tiempo de vida media plasmática del fluconazol es de aproximadamente 30 hrs. (40,41)

La farmacocinética es similar en adultos sanos y en personas de edad avanzada, pero las modificaciones de dosis son requeridas en pacientes con daño renal.

El fluconazol se difunde sin problema por el fluido cerebroespinal, esputo, saliva y se concentra en orina y piel. (39) (Gráfica 3).

Los niveles de fluconazol en plasma y secreción vaginal fueron determinados después de una dosis de 150 mg por vía oral, en nueve mujeres como tratamiento contra candidosis vaginal. Las muestras fueron tomadas antes y a intervalos de 168 hrs posteriores a la administración de fluconazol. La concentración promedio de fluconazol fue de 2.82 $\mu\text{g/ml}$ en plasma y 2.42 $\mu\text{g/g}$ en secreción vaginal. La concentración pico de fluconazol se alcanzó en plasma 2 hrs después de la administración y entre 8 a 24 hrs en la secreción vaginal. El fármaco permaneció más tiempo en la secreción vaginal que en el plasma, con niveles de 1 $\mu\text{g/g}$ por más de 72 hrs. El conteo de colonias de Candida albicans en la secreción vaginal, mostró que no hubo crecimiento después de 72 hrs. Una administración mínima de 3 días en forma continua de 150 mg por vía oral, dicho fármaco alcanza concentraciones que son mayores que la (CMI) para muchas cepas de Candida albicans . (42)

En un estudio realizado por Haneke y cols, (43) se analizaron los niveles de fluconazol en la epidermis y líquido de ampollas. Se inició administrando 50 mg diarios de fluconazol a 12 voluntarios sanos por 14 días, las ampollas se succionaron entre la primera y última dosis, en el 5to y 10o. días, siguiendo el curso del tratamiento. Las muestras de sangre fueron tomadas inmediatamente después de

la primera dosis y 3 hrs después de la primera y última dosis, en el 5to y 10o. día de tratamiento. La concentración de fluconazol en el líquido de ampollas, en la epidermis de la parte superior de éstas y en el plasma, fueron medidas por cromatografía de gases/espectrofotometría de masas. La concentración de fluconazol en el plasma y en el líquido de ampollas fue similar en todas las ocasiones. La concentración en dos muestras al día 14 (alrededor de 2.9 µg/ml) fue aproximadamente 2.5 veces más alto que en el primer día. Esto concuerda con la vida media del fármaco (25-30 hrs). Los niveles de fluconazol encontrados en la epidermis fueron considerablemente altos, uniformes en el primer día de tratamiento con un valor de 5.55 µg/g y 6.45 µg/g en el día 14. Se encontró fluconazol en piel aún en niveles elevados 10 días después del tratamiento. (Tabla 13). Todavía no es bien entendido en qué parte de la epidermis se distribuye el fluconazol, posiblemente en la parte más profunda de la estrato córneo o quizás en la superficie, se ha pensado que se puede encontrar también en el sudor. Sin embargo, la alta concentración encontrada en la epidermis en un tiempo de 3 hrs después de la primera dosis, sugiere que existe una rápida distribución del fármaco desde el plasma y fluido de la dermis hasta la epidermis. (43)

En conclusión, el fluconazol es bien absorbido después de una administración oral, y es rápidamente distribuido al tejido subcutáneo y epidermis en donde se acumula. Una

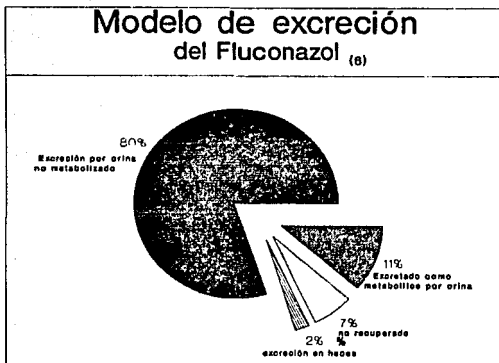
distribución y acumulación similar se ha observado con el ketoconazol e itraconazol. Estudios preliminares han demostrado que el fluconazol administrado por vía oral es efectivo y seguro en el tratamiento de infecciones fúngicas de la piel, como tifas y pitiriasis versicolor.

Tabla 13. Concentración de fluconazol en plasma, líquido de ampollas y en epidermis durante y después del tratamiento.

Días de tratamiento	Plasma (g/ml)	Fluido en ampollas (g/ml)	Epidermis (g/g)
1 *	1.30	1.192	5.55
14 *	2.84	2.965	2.45
19 **	0.27	0.320	3.55
24 **	0.021	0.021	1.91

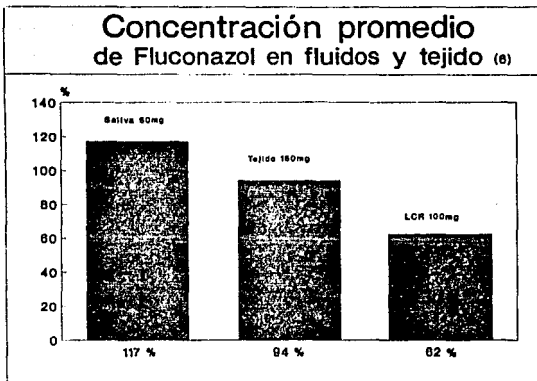
* Durante el tratamiento

** Después del tratamiento



Gráfica 2.

Aproximadamente el 80 % del fluconazol se excreta sin cambios por orina, lo cual refleja la relativa polaridad y estabilidad metabólica del fármaco, obteniendo como resultado una farmacocinética lineal y predecible. En comparación con otros azoles como por ejemplo: miconazol, ketoconazol e itraconazol que por su naturaleza lipofílica son altamente metabolizados en el hígado, con inherente riesgo de daño hepático. (11)



Gráfica 3

El fluconazol ha mostrado buena penetración en todos los fluidos del cuerpo estudiados. Esta gráfica de barras demuestra la concentración promedio de fluconazol encontrado en diferentes lugares como saliva, tejido vaginal y líquido cefalorraquídeo.

Esto puede demostrar que los niveles de fluconazol encontrados en saliva y tejidos, son similares a aquellos encontrados en plasma/suero, mientras que los niveles de fluconazol en LCR es de aproximadamente 60% de lo que corresponde a los niveles en plasma. (11)

3.2.9 EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD

El fluconazol no mostró evidencia de potencial carcinogénico en ratones y ratas tratados por vía oral durante 24 meses, con dosis de 2.5, 5 ó 10 mg/kg. Las pruebas de fluconazol, con o sin activación metabólica, resultaron negativas para mutagenicidad en cuatro cepas de *S. typhimurium*. El fluconazol no afectó la fertilidad en ratas machos o hembras, cuando se trataron con dosis diarias por vía oral de 5, 25 o 75 mg/kg.

La interpretación de estudios teratológicos, fueron confundidos con intoxicación materna. El único efecto inequívoco en fetos, a dosis de fluconazol libres de toxicidad materna, fue un incremento incidente de costillas supernumerarias, sin embargo, esto fue clasificado como una variedad anatómica y no como una malformación, realizando la comparación con el ketoconazol, el cual fue francamente teratogénico (hendidura del paladar) a dosis de 25 mg/kg, sin evidencia de toxicidad materna.

3.2.10 CONTRAINDICACIONES

No se deberá utilizar fluconazol en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al medicamento u otros compuestos triazoles. (11)

3.2.11 PRECAUCIONES

Uso durante el embarazo:

El fluconazol se ha empleado muy poco durante el embarazo en seres humanos. Se han observado efectos sobre el feto adversos sólo cuando se utilizaron dosis muy altas y éstas se asociaron a toxicidad materna. Estos hallazgos no se consideran de importancia cuando se utiliza fluconazol en dosis terapéuticas. Sin embargo, deberá evitarse el uso de fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones severas y/o potencialmente mortales en quienes el beneficio obtenido con el uso de fluconazol sobrepase el posible riesgo al feto. (11)

Uso durante la lactancia:

No existen datos disponibles acerca de los niveles de fluconazol en la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en la madre que está lactando. (11)

Uso en niños:

Existen datos limitados acerca del uso de fluconazol en niños menores de 16 años; por lo tanto, en este momento no se recomienda su uso en estos pacientes a menos que sea imperativo el tratamiento antimicótico y no se disponga de ninguna alternativa adecuada. No existen datos de fluconazol

en neonatos y por lo tanto no se recomienda su uso en niños menores de 1 año. (11)

4. EFICACIA TERAPEUTICA DEL FLUCONAZOL EN MICOSIS CAUSADAS POR HONGOS OPORTUNISTAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

El estudio recopilado en este trabajo conjunta las micosis causadas por hongos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, en enfermedades como: candidosis, criptococosis, aspergilosis y una miscelánea.

Para las enfermedades que se presentan se hace una breve revisión etiológica, así como las características más importantes de la enfermedad.

4.1. CANDIDOSIS

Es una micosis causada por diversas especies de hongos levaduriformes oportunistas del género Candida en especial Candida albicans, presenta una variedad de cuadros clínicos, afecta primordialmente mucosas (boca, vagina, etc); piel, uñas y de manera excepcional otros órganos como pulmones, intestinos, etc. (44) La candidosis es una enfermedad cosmopolita y sin duda alguna es la micosis que más se presenta en el mundo. Debido a que Candida albicans y otras especies oportunistas son parte integral de nuestra población de microorganismos, regularmente van a provocar enfermedades favorecidas por algunos factores predisponentes del huésped; tales como cambios de pH, diabetes, tuberculosis, leucemias, SIDA, tratamientos prolongados con antibióticos, etc. Sin embargo, hay ocasiones que la

candidosis se presenta en forma exógena, por ejemplo por introducción de grandes inóculos de levaduras a través de catéteres y de jeringas no esterilizadas (por drogadicción). En cuanto al diagnóstico del laboratorio, encontramos que la toma de muestra es variable, ya que la candidosis se puede presentar en todas las partes del cuerpo, así que los productos que se recolectan son: exudados, escamas, sangre, esputo, orina, LCR, etc. Al realizar el examen directo, es positivo al encontrar acúmulos de blastoconidios (blastosporas) y/o pseudomicelio. El hecho de que se tenga un medio de cultivo positivo no indica forzosamente una candidosis, debido a que éstas integran parte de nuestra flora; es por eso importante la correlación de los aspectos clínicos y micológicos para llegar al diagnóstico. Se pueden practicar pruebas inmunológicas, intradermoreacción a la candidina, la cual puede ser mono o polivalente, ambas nos indican únicamente primo-contacto y por lo regular es positivo en una mayoría de personas.

La candidosis se presenta en todas las edades, es común en lactantes, esto se origina por infección de las mucosas a nivel del canal del parto, sobre todo cuando la madre cursó con candidosis en el último tercio del embarazo; en los adultos se presenta entre la tercera y cuarta década, aunque en ancianos también es frecuente, esto más bien está relacionado con procesos o enfermedades concomitantes, la candidosis puede afectar ambos sexos por igual, únicamente

los casos de genitales son más frecuentes en la mujer, por las condiciones anatómicas propias de la vagina.

4.1.1 CANDIDOSIS MUCOCUTANEA

Estudios realizados sobre la eficacia terapéutica del fluconazol en candidosis mucocutánea.

En un estudio realizado por Meunier y cols, (45) se describe un ensayo clínico abierto, donde se evalúa la efectividad del fluconazol en dosis de 50 mg diarios, lo cual se realiza en 30 pacientes con signos y síntomas de candidosis orofaríngea. Diez y siete de éstos habían sido tratados con corticoesteroides, antes de que sufrieran el ataque por ésta infección y 9 eran neutropénicos, el tiempo promedio de duración de la terapia fueron 9.5 días (rango 5-14). Después de un promedio de 5 días de duración de la terapia, los síntomas causados por la candidosis orofaríngea persistieron en 3 casos, pero fueron clínicamente resueltos en 28 casos. Cultivos obtenidos de la orofaringe, mostraron que no hubo crecimiento en 16 episodios (53%), la erradicación de la levadura fue transitoria en 9 de éstos, y no se logró en 9 pacientes neutropénicos. Dos casos presentaron recaída, después que descontinuaron la terapia. El fluconazol fue bien tolerado. Dicho estudio demostró que el fluconazol ofrece un 90% de respuesta clínica entre pacientes con candidosis orofaríngea. Sin embargo, los cultivos fallaron

en la demostración de porcentajes igualmente elevados, en la erradicación de la levadura patógena de la orofaringe, siendo consistente con resultados obtenidos con el ketoconazol. No se hizo notar que estos pacientes con cáncer se encontraban severamente parasitados, 10 de los 30 pacientes murieron alrededor de un mes después de haber completado el tratamiento.

Otro estudio realizado por Ansari y cols, (46) reportó el caso de un paciente de 46 años de edad con SIDA, el cual fue tratado exhaustivamente contra una candidosis orofaríngea y esofágica severa, se le administró 800 mg de fluconazol por día, después de bajas dosis recayó. Los síntomas de la candidosis fueron inicialmente controlados con anfotericina B en forma tópica. Posteriormente desarrolló candidosis orofaríngea en forma diseminada. El tratamiento con fluconazol 200 mg diarios sirvió para eliminar el algodoncillo, pero a pesar de que el paciente continuó con el tratamiento fluconazol 200 mg diarios, desarrolló disfagia en forma total, la cual no se resolvió a pesar de que se duplicó la dosis a 400 mg de fluconazol diario por un periodo de 8 días. Sin embargo, la dosis se incrementó a 800 mg diarios ya que el tratamiento era insuficiente. El algodoncillo oral desapareció. Después de 4 semanas, la dosis se redujo a 400 mg diarios, sin que hubiera una recaída. No existieron efectos adversos a pesar de la dosis tan elevada, las pruebas de las funciones hepáticas se encontraban ligeramente anormales. Si cantidades menores de

fluconazol no son efectivas para erradicar la candidosis orofaríngea, la dosis puede ser aumentada aún por arriba de 800 mg diarios.

En una evaluación comparativa doble-ciego, realizada por De Wit y cols, (38) se estudió la eficacia y la tolerancia del fluconazol administrado en dosis de 50 mg diarios en forma oral, y comparado con el ketoconazol 200 mg diarios, utilizados en el tratamiento de candidosis orofaríngea en pacientes con SIDA y CRS, 18 pacientes recibieron fluconazol y 19 recibieron ketoconazol por un periodo de 28 días, dentro de estos grupos, 17 y 16 casos de cada grupo, pudieron ser evaluados respectivamente. La cura clínica se llevó a cabo en todos los episodios tratados con fluconazol y en 12 de 16 episodios tratados con ketoconazol. La erradicación de la levadura se confirmó en 87% de los pacientes tratados con fluconazol y en 69% de los pacientes tratados con ketoconazol. El tiempo promedio de duración de la terapia en el grupo tratado con ketoconazol fue menor que en el grupo del fluconazol. El tratamiento con fluconazol se detuvo en un paciente, por la presencia de náuseas severas, y un paciente tratado con ketoconazol, sufrió daño renal a consecuencia de otros tratamientos y desórdenes clínicos. Un paciente tratado con fluconazol murió 7 días después de haber suspendido la terapia a consecuencia de otra infección por oportunista. Las recaídas ocurrieron en 6 de los 13 pacientes tratados con fluconazol y en uno de los 9 pacientes tratados con ketoconazol. En uno de los 18

pacientes tratados con fluconazol y en 4 de los 19 pacientes tratados con ketoconazol, se encontró un incremento transitorio de la TGO o TGP. El fluconazol parece ser más efectivo que el ketoconazol "in vivo", para el tratamiento de la estomatitis por Candida asociada a SIDA. El porcentaje elevado de recaídas con ambos agentes antifúngicos posiblemente está relacionado con la inmunodeficiencia. Si la recurrencia es el resultado de una reinfección, y no la persistencia de la levadura a pesar de su tratamiento, entonces la terapia mantenida no se garantiza. Ambos tratamientos fueron bien tolerados y no mostraron efectos clínicos adversos, el fluconazol demostró ser más efectivo que el ketoconazol. Estudios similares fueron realizados por Nightinagle y Dupont. (47,48)

En la continuación de un estudio realizado por McCloskey y cols, (49) 356 pacientes de 400 los cuales presentaban algodoncillo, fueron tomados al azar 2:1 para ser sometidos al tratamiento con fluconazol 100 mg diarios por un periodo de 14 días o clotrimazol oral 10 mg, cinco veces al día. La respuesta clínica fue evaluada en el día 14, el que correspondió al día final de la terapia con clotrimazol y 17 días después de que la terapia de fluconazol se había cumplido. 51 pacientes (23 tratados con fluconazol y 28 tratados con clotrimazol no fueron evaluados. 80.4% (172 de 214 pacientes) se reportaron como curados después del tratamiento con fluconazol, comparado con 63.7% (58 de 91 pacientes) tratados con clotrimazol. La respuesta clínica

fue satisfactoria en 95.8% de pacientes tratados con fluconazol y en 78% de pacientes tratados con clotrimazol. El porcentaje de recaídas consistió en 4.2% de los pacientes tratados con fluconazol y 22% para los pacientes tratados con clotrimazol. Se obtuvieron cultivos fúngicos positivos en 54.8% al concluir la terapia de los pacientes tratados con fluconazol y en 67.6% de los pacientes tratados con clotrimazol, incluyendo los 52% y 53.1% de los pacientes clasificados dentro de la cura clínica respectivamente, y 66.7% y 90.5% de los pacientes con lesiones residuales, en forma correspondiente. Se reportaron efectos colaterales en 6% de los pacientes tratados con fluconazol y en 6.7% de los pacientes tratados con clotrimazol, provocándose la discontinuidad de la terapia en 0.8% de los pacientes tratados con fluconazol y en 2.5% de los pacientes tratados con clotrimazol. Solamente 2 pacientes a quienes se les trató con fluconazol no cumplieron con el horario de dosis, mientras que 43 de los 95 pacientes tratados con clotrimazol no cumplieron con el tratamiento uno o más días. El tratamiento con fluconazol curó un porcentaje mayor de pacientes que lo realizado por el clotrimazol, y existió mejor tolerancia y en forma más satisfactoria.

En otro estudio realizado por Meunier y cols, (50) se estudiaron 40 pacientes, entre hombres, y mujeres no embarazadas con cáncer, los cuales presentaban candidosis orofaríngea comprobada micológicamente, entraron en una evaluación comparativa doble ciego al azar entre el

fluconazol y el ketoconazol, el fluconazol se administró en dosis de 50 mg dos veces al día acompañado de alimentos, y el ketoconazol se administró una vez al día en cápsulas de 200 mg. Para ambos regímenes terapéuticos, los porcentajes de curas y mejorías fueron similares, 15 de los 19 pacientes tratados con fluconazol y 14 de los 18 pacientes tratados con ketoconazol curaron clínicamente. Un paciente no respondió a la terapia de fluconazol: Es el caso de un hombre de 65 años de edad, que presentaba células cancerosas en el pulmón sin pruebas histológicas de candidosis mediante la esofagoscopia, en forma similar, el tratamiento con ketoconazol falló, en un paciente que presentaba cáncer pulmonar el cual estuvo recibiendo sulfametoxazol-trimetoprim y dexametazona. Ocurrieron recaídas clínicas en 4 de los pacientes tratados con fluconazol y en 5 de los pacientes tratados con ketoconazol, sin embargo, el periodo entre el final de la terapia y la recaída fue significativamente largo para los pacientes tratados con fluconazol. Después de un periodo de terapia de 9 días con fluconazol y 7 días con ketoconazol, los cultivos mostraron la erradicación del primer agente patógeno. Ocho pacientes en el grupo tratado con fluconazol y 4 del grupo tratado con ketoconazol murieron debido a la primera enfermedad alrededor de un mes después de abandonar la terapia con el fármaco y un paciente de cada grupo mostró evidencia histológica de aspergilosis invasiva, dos pacientes descontinuaron la terapia con fluconazol, ya que uno de ellos reaccionó con

náuseas y vómitos, y otro más, porque los niveles de fosfatasa alcalina se elevaron, circunstancia esta relacionada con su enfermedad principal.

La erradicación de hongos patógenos es una meta muy difícil en pacientes inmunocomprometidos, la terapia con fluconazol ha mostrado ser una alternativa efectiva para la candidosis orofaríngea en pacientes con cáncer.

La eficacia del fluconazol fue evaluada por Thorsen y cols, (51) retrospectivamente, en 16 pacientes infectados con HIV-1, a 13 de los cuales se les retiró el ketoconazol como terapia porque el tratamiento falló al mostrarse efectos colaterales, o bien, las condiciones clínicas requerían de una terapia intravenosa. El fluconazol fue administrado en forma continua y en forma intermitente en dosis de 50 a 200 mg. De los 13 pacientes que fueron retirados de la terapia con Ketoconazol se les sometió a observación por un periodo promedio de 38 días (rango: 19 a 230 días). De estos 13 pacientes, 11 (84%) inicialmente mostraron una recuperación parcial o total de la candidosis orofaríngea. Subsecuentemente 3 (27%) de estos pacientes fallaron al tratamiento en un tiempo promedio de 38 días. Así, el fluconazol mostró ser prometedor en el tratamiento de candidosis resistente a ketoconazol.

En un estudio realizado por Johnson y cols, (52) se compara la eficacia y seguridad del fluconazol, clotrimazol y anfotericina B en pacientes con candidosis orofaríngea y esofágica. Los pacientes con candidosis orofaríngea

presentaban HIV o cáncer, los cuales fueron tomados al azar para recibir fluconazol 100 mg diarios por un periodo de 7 a 14 días o clotrimazol 50 mg diarios durante 14 días. Los pacientes con cáncer a los que se les había confirmado la candidosis esofágica por medio de biopsia fueron asignados al azar para recibir 200 mg diarios de fluconazol ó 0.3 mg/kg diarios de anfotericina B por un lapso mínimo de 2 semanas. Se efectuaron evaluaciones fúngicas, clínicas y de laboratorio en los días 3, 7 y 14 de la terapia. También evaluaciones posterapéutica, completándose de 2 a 4 semanas después de averiguar las recaídas. De los 45 pacientes que entraron al estudio, 28 se seleccionaron al azar para recibir la terapia con fluconazol, 15 para recibir clotrimazol y 2 para recibir anfotericina B. Entre los 23 pacientes tratados con fluconazol, el porcentaje de curas clínicas fue de 83 % y el porcentaje de curas micológicas fue de 57% , la enfermedad recurrió por el día 28 en tres pacientes y por el día 42 en dos pacientes. Entre los nueve pacientes tratados con clotrimazol que fueron evaluados, la cura clínica se llevó a cabo en 78% y la cura micológica en 22%. Las recaídas se encontraron en un paciente por el día 28 y en otro paciente por el día 42. La cura clínica y micológica se llevó a cabo en un paciente entre los dos tratados con anfotericina B, el cual no presentó recaídas. Los efectos colaterales del fluconazol se limitaron a náuseas y dolor de cabeza que desaparecieron al final del tratamiento. El número total de efectos colaterales se

encontraron en: 2 pacientes tratados con fluconazol, 3 pacientes tratados con clotrimazol y en ninguno de los pacientes tratados con anfotericina B.

El fluconazol mostró ser efectivo y seguro en el tratamiento de candidosis orofaríngea localizada y candidosis esofágica. Un estudio multicéntrico realizado por Laine, (53) que fue la evaluación doble-ciego entre el fluconazol y el ketoconazol utilizado en el tratamiento de candidosis esofágica en pacientes inmunocomprometidos, se vio que 158 pacientes presentaban SIDA y sólo 11 presentaban otras enfermedades. La terapia se inició con una dosis diaria de 100 mg de fluconazol y 200 mg de ketoconazol. La dosis podía ser duplicada durante el ensayo durante la primera y segunda semana si no se observaban mejorías, la terapia se continuó 2 semanas después de haberse presentado la cura de síntomas o bien por un máximo de 8 semanas. La cura endoscópica se llevó a cabo en 89% de los pacientes tratados con fluconazol y en 56% de los pacientes tratados con ketoconazol. La cura de los síntomas ocurrió en 81% de los pacientes tratados con fluconazol y en 66% de los pacientes tratados con ketoconazol. Los efectos colaterales fueron mínimos y similares en ambos grupos. Un paciente de cada grupo se retiró por causa de efectos colaterales, o anomalías del laboratorio. El fluconazol se ha asociado a un porcentaje grande de cura clínica endoscópica comparado con el ketoconazol en pacientes con SIDA y candidosis

esofágica. Ambos fármacos mostraron ser seguros y bien tolerados.

Un estudio realizado por Lake-Lewin, (54) se inició con 31 pacientes que presentaban candidosis esofágica verificada; fueron seleccionados al azar 16 pacientes para ser tratados con fluconazol en dosis de 200 mg diarios o bien anfotericina B 0.3 a 0.6 mg/kg diarios lo cual se realizó en 15 pacientes. El tratamiento se continuó 1 semana después de que se resolvieran los síntomas, y no más de 4 semanas.

Seis pacientes, 3 de los cuales fueron tratados con anfotericina B y tres tratados con fluconazol, no pudieron ser evaluados. En el grupo tratado con fluconazol, 11 (84.6%) curaron clínicamente, uno mejoró, y otro no mostró ninguna mejoría. En el grupo tratado con anfotericina B, 6 (50%) curaron, 4 mostraron mejoría, y 2 no mostraron mejoría. Las respuestas fueron rápidas en los 2 grupos, la mayoría presentó cura o mejoría en un promedio de 7 días, 3 de 4 pacientes que se curaron con el tratamiento del fluconazol no mostraron signos de la enfermedad, mientras que uno que fue curado y otro que presentó mejorías, en el grupo tratado con fluconazol, sólo mostraron pequeños hallazgos. Todos los pacientes curados con anfotericina B presentaban evidencia de la enfermedad en la endoscopia que se había practicado, mientras que tres pacientes que respondieron, se clasificaron a través de la endoscopia que efectivamente habían mejorado. El fluconazol administrado una vez al día, fue mejor tolerado que la anfotericina B,

con sólo 2 pacientes de 16 los cuales reportaron daños colaterales (náuseas y vómitos). Por el contrario, efectos colaterales característicos de la anfotericina B se presentaron en 7 de los 15 pacientes. La terapia tuvo un promedio de duración de 12 días con la anfotericina B y de 19 días con el fluconazol; este último resultó una alternativa efectiva, comparándose con la anfotericina B, porque se toleraba mejor y mostró que podía ser utilizada como una terapia continua.

En una investigación doble-ciego comparativa multicéntrica, realizada por Pons y cols, (55) se estudiaron a 334 pacientes infectados con HIV, los cuales presentaban candidosis oral y fueron escogidos al azar para recibir fluconazol 100 mg una vez al día y clotrimazol oral 10 mg cinco veces al día por un periodo de 14 días. Los grupos eran comparables estimando la edad, sexo, severidad de la enfermedad y el agente infectante (*Candida albicans*, 99%). Veintitres pacientes tratados con fluconazol y 22 con clotrimazol no pudieron ser evaluados clínicamente y a 39 y 36 pacientes respectivamente, no se les sometió a evaluación micológica. Ambos tratamientos resultaron clínicamente efectivos, encontrando que 97% de los pacientes tratados con fluconazol y 94% de los pacientes tratados con clotrimazol curaron o mejoraron. El fluconazol fue más activo para la eliminación del hongo patógeno (64% contra 46%). Los pacientes tratados con fluconazol tardaron más tiempo en mostrar recaídas entre las 2 primeras semanas del

seguimiento (74.5% del fluconazol contra 39.1% del clotrimazol). Efectos colaterales, principalmente gastrointestinales, reportaron un 18% de los pacientes de cada grupo; 7 de las personas tratadas con clotrimazol y 2 de las tratadas con fluconazol no continuaron la terapia a causa de efectos colaterales. El fluconazol es más efectivo que el clotrimazol en cuanto la erradicación de la infección; además, mantiene al paciente en un estado libre de infecciones por tiempo prolongado comparado con el clotrimazol "masticables" en sujetos que han contraído SIDA y presentan candidosis orofaríngea.

Fueron estudiados 39 pacientes por Koletar y cols, (56) los cuales eran HIV positivos y presentaban candidosis orofaríngea; fueron seleccionados al azar para recibir cualquiera de los siguientes tratamientos: 100 mg de fluconazol diario o 100 mg por un periodo de 14 días o clotrimazol 10 mg cinco veces al día. La eficacia y tolerancia fueron evaluados durante el ensayo y se realizó un seguimiento de 42 días. Al día 14 los porcentajes de respuesta fueron observados en todos los pacientes (100%), comparándolo con 11 de 17 pacientes tratados con clotrimazol (65%), el porcentaje de respuesta micológica fue 12 de 16 pacientes (75%) tratados con y 3 de 15 pacientes tratados con clotrimazol (29%). Ochenta y siete por ciento de pacientes tratados con fluconazol comparado con 29% de pacientes tratados con clotrimazol no mostraron recaídas después de 2 semanas de seguimiento. Los que recibieron

fluconazol mostraron actitud de aceptación ante la terapia, mientras que sólo 2 pacientes tratados con clotrimazol fallaron completamente al esquema. El principal efecto colateral consistió en náuseas que ocurrieron en 3 pacientes. Conclusión: el fluconazol es más efectivo que el clotrimazol para pacientes con HIV que presentan candidosis orofaríngea. Estudios similares fueron reportados por Hay, Larsen, Kinsaman y Hansen. (57,58,59,60)

En un estudio abierto de vaginitis por Candida, realizado por Lassus y cols, (61) se comparó la efectividad, seguridad y tolerancia de una sola dosis oral de fluconazol contra un régimen de 3 días de clotrimazol intravaginal, aplicado una vez al día. Fueron seleccionadas al azar 90 mujeres con vaginitis producida por Candida sp a las cuales se les administró el siguiente tratamiento: fluconazol (150 mg) con una dosis única o clotrimazol (200 mg) administrado una vez al día por un régimen de 3 días. La efectividad se determinó por medio de valoraciones clínicas y micológicas al séptimo día y 5 a 7 semanas después de iniciada la terapia. Todas las pacientes fueron examinadas física y ginecológicamente, así como se efectuaron a su vez, exámenes bioquímicos y hematológicos antes de la terapia y 7 días, después de ésta. Se hizo un diagnóstico de detección de embarazo antes de iniciar la terapia, repitiéndose 5 a 7 semanas después de iniciada ésta. Los dos tratamientos mostraron gran efectividad, con un porcentaje de curación igual de

aproximadamente 90% y ambos fueron bien tolerados no reportándose efectos colaterales mayores.

En un estudio abierto, no comparativo, realizado por Brammer y cols, (62) se evaluó la efectividad del fluconazol administrado en una dosis única de 150 mg en el tratamiento de vaginitis producida por Candida sp en 180 mujeres que reportaban evidencia clínica y micológica de vaginitis aguda. La respuesta clínica observada 5 a 16 días después de la dosis, mostró que 97% de los pacientes curaron o bien revelaron mejoría (ensayo a corto plazo), posteriormente la revisión que se hizo entre los 27 y 62 días, mostrando entonces que el 88% de las mujeres curaron o mejoraron (ensayo a largo plazo). La erradicación micológica de Candida sp localizada en la vagina que se evaluó durante el ensayo a corto y largo plazo arrojó un porcentaje de 94% y 73% respectivamente. Hubo buena respuesta de tolerancia al fármaco. Este ensayo sirvió para determinar que una dosis única en forma oral de 150 mg de fluconazol, es efectiva y segura con muy pocos efectos colaterales, además de ser útil en la vaginitis producida por Candida sp. Estudios similares fueron realizados por: Brammer, (63) Andersen, (64) Herzog, (65) Kutzer, (66) Phillips, (67) etc.

4.1.2 CANDIDOSIS CUTANEA

En un estudio realizado por Naeyaert y cols, (68) se sometieron a observación tanto a hombres como a mujeres,

las cuales no estuvieran embarazadas ni lactando y cuyas funciones hepáticas y renales - ya fuera en el caso de hombres o mujeres - se encontraran en condiciones normales, seleccionado además ,a aquellas personas que no hubieran ingerido barbitúricos, hipoglucemiantes o cumarina como anticoagulante. La infección fúngica en la piel fue demostrada por observación microscópica de material infectado que previamente había sido colocado en KOH al 30% y por medio de cultivos en agar Sabouraud dextrosa y agar Sabouraud dextrosa complementado con cloramfenicol y cicloheximida; el hongo levaduriforme identificado por métodos de rutina. A todos los pacientes se les administró diariamente 50 mg de fluconazol por un periodode 28 días; en su caso, el médico podía detener el tratamiento si consideraba que el paciente había curado clínicamente. El tratamiento se evaluó en los días primero, 14, 28 y de 2 á 4 semanas posteriores al tratamiento. Los signos y síntomas de la infección fueron registrados, por medio de un sistema de almacenamiento de datos. La cura total se consideró con la ausencia de eritema, escamas, vesículas y fisuras. Las muestras micológicas se sustrajeron de diferentes zonas infectadas del cuerpo y sometidas a análisis. La etiología y localización de la infección fúngica de la piel se menciona en la (tabla 14). Los resultados de la evaluación clínica al final de la terapia y 2 á 4 semanas de seguimiento postratamiento se encuentran en la (tabla 15).

Tabla 14. Etiología y localización.

Candidosis	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Intertrigo (n=13)	12	1
Perionixis (n=1)	1	-
Total	13	1

Tabla 15. Evaluación clínica

Candidosis	final del tratamiento			2-4 días de tratamiento		
	Cura	Mejoría	Recaída	Cura	Mejoría	Recaída
(n=14)	13/14	1/14	-	11/11	-	-
:100%	93%	7%	0%	100%	0%	0%

En resumen, el porcentaje de respuesta (cura o mejoría) fue de 100% al final del tratamiento, y entre 2 á 4 semanas de seguimiento el porcentaje de respuesta fue de 90%; los resultados de los ensayos micológicos se encuentran listados en la (tabla 16). Los promedios de cura clínica al final de la terapia fueron de 100% y entre las 2 á 4 semanas de seguimiento, los promedios de respuesta fueron de 100%, el tiempo promedio de duración de la terapia fue de 9 días.

Tabla 16. Ensayos micológicos.

Candidosis	Final del tratamiento		2 á 4 semanas de seguimiento	
	Cura	No cura	Cura	No cura
(n=14)	14/14	-	11/11	-
:100%	100%	0%	100%	0%

Se registraron efectos colaterales en 3 de los 43 sujetos. El fluconazol mostró ser efectivo en el tratamiento de candidosis en la piel (intertrigo) con 100% de cura en 14 pacientes y en un tiempo promedio de terapia de 9 días. (68)

4.1.3 CANDIDOSIS SISTEMICA O PROFUNDA

En un estudio reportado por Isalska y cols, (69) se evaluó el caso de una mujer de 37 años de edad, la cual había sufrido reemplazo de la válvula mitral un año antes. En un periodo de 16 semanas posteriores a la cirugía, desarrolló endocarditis producida por el implante de la válvula protética, la cual presentaba Candida parapsilosis, la paciente fue tratada en forma exhaustiva con anfotericina B. Después de 6 meses, esta paciente presentó mialgia, dolor de cabeza, fiebre y murmuración regurgitante mitral. Se realizaron cultivos de muestras de sangre y se aisló nuevamente C. parapsilosis, el reemplazo de una nueva válvula fue inaceptable y el tratamiento inicial de 5-fluorocitosina y anfotericina B se discontinuó por el deterioro tan marcado de las funciones renales. Se inició el tratamiento con fluconazol 200 mg diarios administrados en forma oral, pero como las funciones renales se encontraban alteradas, la dosis del fluconazol se redujo a 100 mg diarios, las muestras que se practicaron a lo largo de un año de cultivos obtenidos de muestras de sangre, fueron negativas. A pesar de un monitoreo muy cuidadoso del tiempo de protrombina, la paciente sufrió hemorragia intracraneal 5 días después de iniciado el tratamiento con fluconazol por lo cual se le administró un anticoagulante en forma concomitante. El índice de mortalidad a causa de endocarditis por Candida sp es muy elevado. Dicho estudio demostró que una terapia

prolongada con fluconazol es efectiva en el manejo de endocarditis producida por Candida sp.

El fluconazol se está analizando en ensayos que se efectúan para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas, como las producidas por Candida. Los resultados obtenidos en un ensayo clínico realizado por Brammer y cols, (70) en infecciones fúngicas sistémicas por Candida, revelaron que la dosis de 50 a 200 mg diarios produce buena respuesta tanto clínica como micológica en 25 de 27 y 21 de 25 pacientes respectivamente, el fluconazol ha producido respuesta favorable en infecciones sistémicas por Candida.

En un estudio realizado por Jakob y cols, (71) en una mujer de 23 años de edad que presentaba leucemia granulocítica crónica (250×10^9 células blancas/l), se pensó realizar un trasplante de médula ósea a esta paciente, pero no se encontró un donador por lo cual se inició una terapia citostática: la cuenta de células blancas presentó una reducción a 9×10^9 células/l (marzo de 1989). Al siguiente mes, se hizo el trasplante de médula ósea, cuyo donador fue su padre (su HLA era 3/4 partes similar al de ella) y el cultivo mixto de linfocitos resultó negativo, efectuándose esto sin necesidad de irradiar el cuerpo en forma total y administrándole a la paciente metrotrexanato por vía intravenosa, anfotericina B por vía oral, e inmunoglobulinas cada 2 semanas. Al cabo de los 7 días posteriores al trasplante, comenzó a manifestarse una sepsis, sin embargo, no pudo aislarse el agente patógeno por medio de cultivos y

a pesar de la utilización de antibióticos y la combinación de éstos, la paciente empezó a manifestar fiebre de 39°C, y sus condiciones clínicas eran cada día peores. El título de hemaglutinación anti-Candida al décimo día fue de 1:160, y en el día 38 presentaba un título de 1:5120; por otro lado, no se detectó la presencia de Aspergillus. Se inició la administración de anfotericina B por vía sistémica, pero aún con este tratamiento se manifestó candidosis hepatoesplénica diseminada en el día 55, donde el foco de diseminación era de 5-16 mm que aparentaba una estructura sólida. Candida no pudo ser aislado en la biopsia que se le practicó, no obstante, se identificaron citológicamente blastoconidios (blastosporas) de Candida y pseudohifas segmentadas. En esta paciente, a diferencia del resto de pacientes sujetos a trasplantes, se incrementó su contenido de células blancas (1×10^9 células blancas/l). No se manifestaron síndromes ni enfermedades colaterales relacionadas con el trasplante. La fiebre asociada con la sepsis, no disminuyó, sino al contrario, incrementó, presentándose además una pérdida de peso de aproximadamente 20 kg; el tamaño del foco infeccioso de Candida localizado en la región hepatoesplénica no mostró modificación alguna, por lo cual se empezó la administración directa de anfotericina B al foco infeccioso, la dosis administrada consistió en 25 mg diarios, y hasta el día 98 habían sido administrados 425 mg, en total. Sin advertirse ninguna mejoría, el título anti-Candida fue de 1:20 480 y al día 99 la anfotericina B fue remplazada por fluconazol en

dosis de 400 mg diarios por vía intravenosa, durante un promedio de 2 semanas y posteriormente, 200 mg diarios en forma oral; durante los primeros 9 días de tratamiento la paciente mostró una disminución de fiebre y 3 semanas después a la administración de fluconazol, la paciente presentaba valores normales en sus signos de temperatura, encontrándose además una disminución del foco infeccioso hepatoesplénico y ganando peso de 7 Kg. Dos semanas después a la administración de fluconazol el título de anti-Candida era de 1:1260. La paciente ya no presentaba ningún síntoma de la enfermedad, y su temperatura corporal era normal; 100 días después del tratamiento con fluconazol, el foco infeccioso hepatoesplénico mostraba una calcificación, las pruebas de funciones hepáticas no reportaron anomalías, aunque 7 meses después del trasplante la velocidad de sedimentación era de 90 mm/hr (a fines de octubre de 1989) y se encontraba en remisión hematológica, con una administración, hasta ese momento, de 17 000 mg de fluconazol, sin presentarse efectos colaterales y hallándose que la velocidad de sedimentación reportó valores de 30 mm/h.

4.2 CRIPTOCOCOSIS

Es una micosis de curso sub-agudo, o crónico, causado por un hongo levaduriforme, capsulado, oportunista, denominado Cryptococcus neoformans; se caracteriza por afectar

inicialmente pulmones y posteriormente se disemina a piel y vísceras, con una clara predilección al SNC. La criptococosis es una enfermedad cosmopolita. La vía de entrada es casi siempre respiratoria, sin embargo existen casos de reportes cutáneos primarios, que se inician por la inoculación a través de una solución de continuidad. C. neoformans también puede ingresar por vía oral (frutos, leche), pero la lisozima salival y el pH ácido del estómago lo inactivan la mayoría de las veces. Por lo regular la criptococosis es más frecuente en el sexo femenino en una relación aproximada de 2:1, aunque en algunos grupos de alto riesgo como los enfermos infectados con el virus VIH, el predominio es masculino hasta en 4:1. La enfermedad se presenta entre la 3a y 5a década de la vida, habiendo reportes desde recién nacidos hasta ancianos. El padecimiento generalmente se presenta en pacientes diabéticos, desnutridos, con lupus eritematoso sistémico, leucemias, linfomas, SIDA, corticoterapia, etc. Con respecto al diagnóstico de laboratorio, la toma de muestra dependerá del tipo de criptococosis, por lo que puede manejarse expectoración, lavado bronquial, LCR, exudados, biopsias, etc. El examen directo es de poca utilidad, porque mediante esta técnica no se evidencia la cápsula y es posible confundirlo con otros hongos como Candida sp, pero con frotis de tinta China se obtienen buenos resultados, ya que facilita la observación del cuerpo de la levadura y la cápsula. (44)

4.2.1 CRIPTOCOCOSIS DEL SNC

Datos reportados de 138 pacientes con SIDA que presentaban criptococosis meníngea aguda, fueron estudiados indicando que el uso del fluconazol comparado con el de anfotericina B mostraba poca eficacia. Más aún, otro estudio realizado con 21 pacientes con SIDA en la fase de un primer episodio de criptococosis meníngea, sólo seis (43%) de 14 pacientes que recibieron fluconazol (400 mg/diarios), por un periodo de 10 semanas, respondieron completamente o mejoraron, comparado con aquéllos que habían recibido tratamiento a base de anfotericina B, de los cuales todos respondieron al tratamiento. Sin embargo, se han reportado terapias exitosas con fluconazol para criptococosis meníngea, principalmente en pacientes con SIDA, quienes han fallado al tratamiento con anfotericina B y/o con 5-fluorocitosina. (72)

Otro estudio comparativo del fluconazol (200 mg/diarios), anfotericina B (0.3 mg/kg.díarios) con o sin 5-fluorocitosina como terapia para la criptococosis meníngea, fue realizado por Galgiani. (73) Durante la selección de los pacientes se reunieron a 130 que, aparte de otros padecimientos, sufrían SIDA, con la salvedad de que 31 de ellos no fueron incorporados al protocolo, ocurriendo entonces que la mitad de éstos murieron alrededor de 2 semanas de iniciada la terapia. De los 99 pacientes que continuaron con la terapia, respondieron: 53% con fluconazol

y 49% con anfotericina B. Sin embargo, la mortalidad encontrada en cada tratamiento fue similar en ambos casos (23%). El cultivo que se obtuvo a partir de LCR fue significativamente menor en los pacientes tratados con fluconazol, pero sufrieron en la primera semana de tratamiento mayor índice de mortalidad respecto a aquéllos tratados con anfotericina B; por ello, esta serie de resultados sugiere que el fluconazol no es el tratamiento más efectivo para algunos pacientes. No obstante en someros estudios hechos a pacientes con SIDA es de advertirse lo contrario. Se analizó otro grupo constituido por 220 pacientes a fin de comparar el fluconazol (200 mg/d) y anfotericina B (1 mg/kg) utilizados como terapia preventiva de enfermedades criptocóccicas. De 106 pacientes evaluados se asignaron al azar 99 para recibir fluconazol, de ellos sólo 2 sufrieron recaídas, comparado con 13 pacientes que también sufrieron recidivas y fueron tratados con anfotericina B. Este análisis comparativo del uso de tales medicamentos demostró una mejor utilización del fluconazol. En un estudio realizado por Sterna, (74) se observaron a 22 pacientes con SIDA quienes presentaban diferentes formas de infecciones criptocócicas, tratándolos con dosis de 50 a 400 mg/diarios de fluconazol. Los estudios de laboratorio se elaboraron mensualmente: conteo de células sanguíneas, examen de las funciones hepáticas, niveles séricos de creatinina, de antígeno criptococócico en suero y fluconazol en suero. Se practicó la punción lumbar en los

pacientes que presentaban meningitis, cada 4 a 8 semanas, para evaluar el antígeno en el LCR. Siete pacientes, de los cuales presentaron cultivos positivos y mostraban una infección aguda, sólo en 4 hubo una respuesta clínica y microbiológica. Quince pacientes que habían sido tratados con anfotericina B tanto para la meningitis (n=14), como para neumonía (n=1), recibieron fluconazol como agente profiláctico, pero fracasó. Catorce pacientes no sufrieron recaídas durante un periodo de 11 a 64 semanas de terapia supresiva. Un paciente con meningitis recayó después de un tratamiento de 26 semanas. Fueron limitadas las reacciones adversas que se presentaron, entre las que aparece incremento en los niveles de enzimas hepáticas. Estos resultados muestran ser satisfactorios para garantizar ensayos futuros con este agente antifúngico oral.

En otro estudio realizado por Dupont, (75) incluyó 20 pacientes con criptococosis meníngea tratados con fluconazol como primera elección. Cuatro de ellos habían sufrido trasplante renal y 16 padecían SIDA. El cultivo a partir de LCR resultó positivo. Un paciente recayó y presentaba un absceso en los glúteos con meningitis aséptica. Este protocolo consistió en la administración de una dosis de 400 mg de fluconazol en la primera dosis y 200 mg diarios por un periodo de 2 meses. La punción lumbar se practicó a los 15, 30 y 60 días de iniciado el tratamiento. Al día 60 los pacientes que se les detectó cultivo negativo en sus análisis se les cambió la dosis a 100 mg diarios durante la

sobrevivencia de los pacientes. Drouhet, Leeming, Larsen, Sugar y Marriott. (11,76,77,78,79) hicieron estudios similares.

4.2.2 CRIPTOCOCOSIS CUTANEA

En un caso estudiado por Shuttleworth y cols, (80) reportaron una úlcera de 3 meses de evolución en el dorso de la mano. A pesar del uso de varios antisépticos, la úlcera se ensanchaba y tendía a hincharse. Había recibido prednisolona (10 mg/diarios) para el tratamiento de la polimialgia reumática, cuatro años antes. El diagnóstico de la criptococosis cutánea se confirmó por medio del aislamiento de Cryptococcus neoformans y así se inició el tratamiento con fluconazol 200 mg diarios, el cual se fue disminuyendo a 100 mg diarios al cabo de 10 días. Por medio de raspado se obtuvieron cultivos después del periodo de tratamiento, sin embargo 39 días después del tratamiento no se identificó ningún hongo microscópicamente y tampoco se obtuvieron cultivos, la lesión curó al día 34 de terminada la terapia. No se reportaron reacciones adversas o anomalías bioquímicas.

4.2.3 CRIPTOCOCOSIS DISEMINADA

Como consecuencia en el incremento de pacientes con SIDA, los cuales requieren tratamientos para la criptococosis, y de los problemas ocasionados con los tratamientos prolongados con anfotericina B, se ha pensado en una terapia alternativa que sea eficaz y fácil de administrar, lo cual representa un gran reto. El fluconazol, es una nueva alternativa.

Se realizó un estudio abierto y dirigido con fluconazol oral, como terapia supresiva en pacientes con SIDA y criptococosis diseminada.

Se estudiaron 21 pacientes con SIDA, de los cuales, 19 presentaban criptococosis meníngea y fueron estudiados por un periodo de 21 meses, los cuales habían recibido anfotericina B como primer tratamiento, entre 20 y 257 días antes de iniciar la terapia con fluconazol (dosis totales entre 500 a 5080), y ocho pacientes también habían recibido 5-fluorocitosina. Después de la administración de anfotericina B para la criptococosis aguda diseminada y antes de iniciar la terapia con fluconazol, se aisló Cryptococcus neoformans de LCR en dos pacientes y de muestra sanguínea en un paciente. El fluconazol fue administrado una vez al día, en dosis de 50 a 200 mg/diarios. Después de iniciada la terapia con fluconazol, los resultados de los cultivos obtenidos de sangre y LCR fueron negativos, a excepción del cultivo de un paciente teniendo como muestra

LCR, el cual presentó una recaída en la semana 32 de iniciada la terapia, a mediados del mes 11 (9 de 21 meses), se encontró que 7 pacientes murieron, y 5 de los cuales no tenían evidencia de criptococosis aguda en el momento de morir. Habían recaído 2 pacientes, sin embargo, sólo un paciente presentó cultivo fúngico positivo realizado de una muestra de LCR. El seguimiento de un paciente se perdió después de 5 meses de terapia y otro paciente ya no se pudo evaluar. El fluconazol tuvo que discontinuarse sólo en un paciente, el cual desarrolló una trombocitopenia que se resolvió cuando se suspendió el fármaco.

Se concluye que el fluconazol administrado por vía oral representa un avance significativo en el manejo de criptococosis diseminada, el cual podrá ser utilizado como terapia supresiva por tiempos prolongados, en pacientes que presentan estas infecciones fúngicas por oportunistas y con enfermedades subyacentes como SIDA. (81)

4.3 ASPERGILOSIS

El término de aspergilosis involucra una serie de enfermedades, todas ellas de tipo oportunista y son causadas por algunas especies del género Aspergillus. Los padecimientos más frecuentes son aspergilosis: pulmonar, diseminada, cutánea, ótica, oftálmica y estados de hipersensibilidad inmunológica. La aspergilosis es una enfermedad cosmopolita y ha sido reportada prácticamente en

todas las partes del mundo. Debido a que los conidios de Aspergillus se encuentran constantemente en el ambiente, la principal vía de ingreso al organismo es la respiratoria; sin embargo, pueden adquirirse por traumatismos cutáneos. La aspergilosis se presenta en igual proporción en los dos sexos; se ha visto en todas las edades, pero puede variar de acuerdo a su forma clínica. La mayoría de las veces la aspergilosis está ligada a factores predisponentes, sobresalen: desnutrición, tuberculosis, absceso hepático amibiano, etc; o se ha observado en pacientes inmunocomprometidos por linfomas, leucemias, SIDA y corticoterapia. (44)

4.3.1 ASPERGILOSIS PULMONAR

Quist, (82) reportó un caso de neumonía padecida por una mujer sana de 67 años de edad y que fue producida por Aspergillus fumigatus, que se trató exhaustivamente con fluconazol. La paciente acudió al servicio médico con los síntomas de la enfermedad después de 4 a 5 semanas de padecer fiebres de 38°C a 39°C y con accesos de tos seca. Las condiciones de la paciente se deterioraban cada vez más, apareciendo una pérdida constante de peso, así como incremento de la disnea. El diagnóstico de neumonía producida por A. fumigatus se obtuvo por medio de una contrainmunolectroforesis que mostraba un título elevado de anticuerpos, y un subsecuente crecimiento de A. fumigatus

realizado en medio de cultivo para lavado bronquial. El tratamiento se inició con fluconazol 200 mg dos veces al día. La respuesta clínica con el decremento de fiebre y mejoría de las condiciones clínicas ocurrió pocos días después de iniciada la terapia. El tratamiento se discontinuó después de 15 días, pero tuvo que ser reincorporado porque se recrudeció la infección. Después de otras 3 semanas más de tratamiento se logró la cura clínica. No se observaron efectos colaterales o anomalías en resultados de laboratorio. La ausencia de una enfermedad severa en esta paciente puede explicar la excelente efectividad del fármaco. El se prefiere a otros agentes antifúngicos convencionales dada la ventaja de su farmacocinética y su amplio espectro como agente antifúngico.

4.4 MISCELANEA

Se incluye un grupo de infecciones por hongos filamentosos oportunistas, que raramente ocasionan micosis a diversos niveles.

4.4.1 MUCORMICOSIS

Es una micosis causada por un grupo de hongos oportunistas que pertenecen a la clase Zygomycete, del orden Mucoral; se caracterizan por dar cuadros agudos rinocerebrales y

pulmonares, que cursan con trombosis, invasión vascular e infarto. Primordialmente se presenta en pacientes diabéticos descompensados e inmunosuprimidos. La mucormicosis es una enfermedad cosmopolita. La vía de entrada es respiratoria en la mayoría de los casos, pero también puede ser oral o cutánea. Se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos y se ha reportado en todas las edades, observándose una mayor incidencia en los adultos jóvenes, entre la segunda y tercera década de la vida. Entre los factores predisponentes encontramos: Diabetes mellitus descompensada, enfermedades hematológicas, etc. (44)

Experiencias del fluconazol en estas micosis.

La mucormicosis pulmonar es una enfermedad rara que se presenta generalmente en pacientes con enfermedad hematológica, (83) los cuales reciben terapia citotóxica o inmunosupresiva y casi siempre es fatal a las 2 semanas si no se diagnostica a tiempo. En un estudio realizado por Funada, (83) una mujer de 29 años de edad, fue atendida de una recaída producida por leucemia mielogénica, y que había estado en remisión por un periodo de 9 meses. Después de una terapia intensiva antileucémica y una nefrostomía realizada en el lado izquierdo y normalización de las funciones renales, empezaron fiebres por arriba de 38°C, y la cuenta de granulocitos cayó a 0/mm³, a la paciente se le administró anfotericina B cuando aparecieron leucoplasmas orales,

descontinuándose esta terapia una semana después de haber recibido una dosis de 295 mg. Se detectó la mucormicosis en el lóbulo superior del pulmón izquierdo en el día 48. Se administró fluconazol en forma intravenosa en un primer ensayo a una dosis de 50 mg, seguido de una dosis de 300 mg/diarios disueltos en 500 ml de solución salina fisiológica, que se administraba en un tiempo promedio de 2 hrs. La cuenta de granulocitos del paciente ascendió a 2600/ mm^3 en el día 45, y al día 59 la cuenta fue de 6860/ mm^3 . La tos seca, resequedad y dolor de pecho se redujo en una escala clínica de moderado severo a ligero. El fluconazol se continuó por 28 días hasta que ocurrió la muerte de la paciente. Cardiomegalia con perfusión pericardiaca y hepatomegalia con ictericia se atribuyeron a la infiltración leucémica extremada. Los triazoles como el fluconazol ejercen cierta actividad fungistática contra los hongos Mucorales; en esta paciente fue substituida la anfotericina B por el fluconazol, porque este último tenía la ventaja de poseer un tiempo de vida media más prolongado en el plasma y por su baja unión a proteínas. Las mejorías clínicas del paciente se debieron al fluconazol, no obstante la concentración plasmática subinhibitoria, y también, por otro lado, el incremento de granulocitos jugó un papel muy importante. El fluconazol mostró ser una alternativa más suave que la anfotericina B, en el tratamiento de la mucormicosis pulmonar.

5. FARMACOS QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DEL FLUCONAZOL

En un estudio de interacción en hombres sanos, el fluconazol aumentó el tiempo de protrombina después de la administración de warfarina. Aunque la magnitud del cambio fue pequeña (12%), se recomienda una cuidadosa vigilancia del tiempo de protrombina en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes del tipo de la cumarina.

Se ha demostrado que el uso del fluconazol prolonga el tiempo de vida media de las sulfanilureas (clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida) cuando se administran en forma concomitante a voluntarios sanos.

Puede administrarse concomitantemente el fluconazol y sulfanilureas orales a pacientes diabéticos, pero deberá tenerse en mente la posibilidad de episodios de hipoglucemia.

En un estudio de interacción farmacocinética la coadministración de dosis múltiples de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol, incrementó las concentraciones plasmáticas de fluconazol en un 40%. Un efecto de esta magnitud no requiere un cambio en el esquema de dosis del fluconazol en pacientes que reciben diuréticos en forma concomitante, aunque el médico deberá tenerlo presente.

La administración conjunta de fluconazol y fenitoína puede aumentar los niveles de fenitoína que es posible sean clínicamente significativos. Si es necesario administrar

ambas drogas en forma concomitante, deberán vigilarse los niveles de fenitoína y ajustar las dosis de fenitoína para mantener los niveles terapéuticos.

Los estudios de interacción farmacocinética con dosis múltiples de fluconazol han demostrado, que dosis diarias de 50 mg no afectan los niveles de esteroides endógenos, o la cinética de los anticonceptivos orales en mujeres; dosis de 100 mg diarios no afectan los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante de médula ósea; dosis de 200-400 mg diarios no han tenido efecto clínico significativo en los niveles de esteroides endógenos o en la respuesta al estímulo de ACTH en varones voluntarios sanos, estas conclusiones también se aplican a la dosis única de 150 mg. Los estudios de interacción han demostrado que cuando el fluconazol oral se administra conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o después de la irradiación corporal total en casos de trasplante de médula ósea, no se presentan alteraciones en su absorción que sean clínicamente significativos. (84)

La administración concomitante de fluconazol y rifampicina produjo una reducción del 25% en el área bajo la curva y una reducción del 20% en la vida media del fluconazol en pacientes que reciban rifampicina en forma concomitante. Estos hallazgos han permitido realizar una comparación entre el ketoconazol y el fluconazol. La absorción del fluconazol se encuentra muy poco influida por alteraciones en el pH gástrico. Por otro lado, los niveles plasmáticos de

ketoconazol se encuentran marcadamente reducidos, cuando es administrado con cimetidina o bicarbonato de sodio. En forma más significativa, el ketoconazol es un potente inhibidor del metabolismo de una gran variedad de agentes los cuales se sabe dependen de la actividad del sistema del citocromo P-450 para su eliminación. Estos incluyen la antipirina (reducción substancial en el tiempo de vida media con el ketoconazol, y con el fluconazol disminución en el tiempo de protrombina); anticonceptivos orales (manchado y adelanto del sangrado con el ketoconazol y ningún efecto en la cinética de estrógenas o progestágenos con el fluconazol); warfarina (probables efectos con el ketoconazol y alteraciones en el tiempo de protrombina con el fluconazol); tolbutamida (incremento de la concentración máxima y (AUC) con el fluconazol, no se han reportado efectos adversos con el ketoconazol); testosterona (reducción marcada de niveles en circulación seguidos de la administración de ketoconazol, efectos insignificantes después de la administración de fluconazol); ACTH (se encuentra marcadamente inhibido por el ketoconazol, no se hallan efectos claros con el fluconazol); ciclosporina A (niveles significativamente incrementados en suero y prolongación de la vida media con el ketoconazol, efectos insignificantes con el fluconazol); y fenitoína (incremento substancial de la (AUC) asociado con el fluconazol. La coadministración de fenitoína y ketoconazol altera la disposición de ambos fármacos. Finalmente la administración concurrente de fluconazol y rifampicina

resulta un decremento de la (AUC) en un 23% del fluconazol, por otro lado la administración concurrente de rifampicina y ketoconazol resulta un decremento marcado en los niveles de ketoconazol (80%); resultando la recomendación de no administrar rifampicina con ketoconazol. Sin embargo, el fluconazol se ha asociado con una interacción significativa con fármacos, cuando se administra en concentraciones elevadas (200 mg), el perfil del fluconazol es más exitoso, comparado con el ketoconazol. Así el uso del fluconazol se encuentra menos afectado por las interacciones con otros fármacos comparado con el ketoconazol. (11,85,86)

6. ESTUDIOS PROFILACTICOS CON EL FLUCONAZOL

El fluconazol se ha empleado como agente profiláctico contra infecciones fúngicas en pacientes altamente susceptibles, como aquéllos que presentan cáncer y que constantemente reciben terapias citotóxicas, así como los que han sufrido trasplantes y recientemente los que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA); teniendo en común todos estos pacientes un grado elevado de inmunosupresión. Se mencionan algunos estudios donde el fluconazol ha sido empleado como terapia profiláctica en pacientes inmunocomprometidos susceptibles a infecciones fúngicas.

En un estudio realizado por Conti y cols, (87) evaluaron tres pacientes con trasplante pancreático y/o renal, los cuales habían sido tratados con ketoconazol como profiláctico antimicótico, sin embargo, los pacientes reportaban un grado elevado de nefrocitotoxicidad por lo cual se cambió el agente antifúngico por fluconazol.

Se encontró que el agente patógeno era Candida albicans en dos pacientes y Cryptococcus neoformans en el tercer paciente. Dos pacientes habían sido tratados con anfotericina B, sin embargo, no respondieron al tratamiento, por lo cual se inició la terapia con 100 a 200 mg/diarios de fluconazol ajustando la dosis de acuerdo a la depuración de la creatinina. La infección se eliminó de 20 a 28 días de tratamiento con fluconazol.

El fluconazol mostró poca toxicidad y una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina A. El sinergismo que se presenta entre el fluconazol y la ciclosporina A, no manifiesta valores significativos. Por lo cual, el tratamiento con fluconazol en tres pacientes permitió el tratamiento antifúngico de por vida con la terapia inmunosupresiva y preservar el alotrasplante.

En un estudio realizado por Bernard y cols, (88) se estudiaron 20 pacientes, 10 de los cuales se encontraban infectados con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA); dichos pacientes fueron tratados con fluconazol en la prevención de candidosis, histoplasmosis o criptococosis, de los pacientes que se encontraban

infectados por Candida sp., dos eran septicémicos, siete presentaban infección en las vías urinarias, dos presentaban infección bronquial, cinco presentaban candidosis esofágica, dos infección úvea, dos con infección tisular y un paciente presentaba infección de localización indeterminada. Los pacientes que presentaban septicemia recibieron una dosis inicial de 400 mg/diarios de fluconazol tanto por vía oral como por vía intravenosa, el resto del grupo recibió 200 mg/diarios de fluconazol y posteriormente todos los pacientes recibieron 100 ó 200 mg/diarios de fluconazol durante un periodo que fluctuaba entre 28 y 70 días. A los pacientes que presentaban criptococosis se les administró 400 mg/diarios de fluconazol por vía intravenosa durante 8 semanas. Los resultados encontrados en todos los pacientes fueron favorables, sin embargo, falló el tratamiento en un paciente con candidosis diseminada y en tres pacientes con (SIDA) que presentaban candidosis digestiva. Los cultivos urinarios de pacientes con histoplasmosis fueron positivos después de 75 días de tratamiento con fluconazol. Por otro lado se encontró que dos pacientes que presentaban criptococosis meníngea, tuvieron que retornar al tratamiento estándar por la presencia de cultivos positivos. En dos pacientes los cultivos de orina y LCR fueron negativos después de 3 semanas, sin embargo, un paciente recayó un mes después de haber terminado con la terapia.

El fluconazol produce buena respuesta en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas, sin embargo, el tratamiento no erradicó el agente patógeno en todos los casos.

La candidosis orofaríngea se encuentra presente en un 25 á 30% de pacientes hospitalizados que reciben quimioterapia .

En un estudio realizado por Bodey G P y cols, (89) se evaluó la eficacia profiláctica del fluconazol en un grupo de 146 pacientes, excluyendo aquéllos que presentaban leucemia en un estado muy agudo; los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir fluconazol 50 mg/diarios o placebo durante su hospitalización, por un mínimo de 4 semanas. Se realizaron cultivos obtenidos de la garganta antes de iniciar la terapia y cada dos veces a la semana, así como un raspado de las lesiones con el fin de encontrar hifas. Los pacientes de cada grupo presentaban características similares como edad, enfermedad principal, terapia concurrente y neutropenia.

La candidosis orofaríngea se desarrolló en 28 á 54% de los pacientes tratados con placebo y en 2 de los pacientes tratados con fluconazol. Entre los pacientes que se encontraban colonizados por Candida se encontró que 58% de éstos tratados con placebo y 3% de los pacientes tratados con fluconazol desarrollaron la infección. Entre los pacientes que no se encontraban colonizados antes de iniciar la terapia 25% de 28 pacientes tratados con placebo subsecuentemente adquirieron Candida, comparado con 3% de los 29 pacientes tratados con fluconazol.

El fluconazol es un agente profiláctico efectivo para la candidosis orofaríngea en pacientes con cáncer, ya que frecuentemente se encuentran colonizados por Candida mientras reciben quimioterapia o radioterapia.

En la mayoría de los pacientes granulocitopénicos, empiezan a ser colonizados con hongos levaduriformes, los cuales pueden conducir a infecciones invasivas. La profilaxis con anfotericina B (suspensión y tabletas) efectivamente suprime la colonización de hongos levaduriformes y subsecuentemente de infecciones, pero presenta un sabor muy desagradable además de requerirse dosis muy elevadas. En un estudio realizado por Dekker y cols. (90) se seleccionó el fluconazol como terapia alternativa, donde se evaluaron 19 pacientes granulocitopénicos, a los cuales se les administró 50 mg/diarios de fluconazol (9 pacientes) o 200 mg de anfotericina B (tabletas o suspensión) (10 pacientes). A todos los pacientes se les administró ciprofloxacina para la prevención de infecciones bacterianas. De los pacientes tratados con fluconazol 3 adquirieron la infección y 7 presentaban cuadros febriles sin explicación. Empezaron a ser colonizados cinco pacientes por el hongo levaduriforme y tres pacientes presentaron Candida albicans en forma transitoria. Entre los pacientes tratados con anfotericina B, siete adquirieron la infección, 3 presentaban cuadros febriles sin explicación, y uno se presumía que tuviera neumonía fúngica. Se encontró que 5 pacientes tratados con

fluconazol fueron colonizados por el hongo levaduriforme y solamente un paciente tratado con anfotericina B fue colonizado.

El fluconazol es una alternativa muy buena en la prevención de infecciones fúngicas comparado con la anfotericina B. En el grupo tratado con fluconazol se encontró un número mayor de colonizaciones por *Candida krusei* y *Torulopsis glabrata*; en conclusión el grupo tratado con fluconazol no desarrolló infecciones, además de que fue bien tolerado.

En otro estudio realizado por Robinson PA y cols. (91) se observó la eficacia y seguridad del fluconazol en pacientes con infecciones fúngicas muy severas, los cuales no podían ser controlados con otras terapias antifúngicas sistémicas. Se administró una dosis única de 400 mg de fluconazol a 232 pacientes, seguida por una dosis de 200 mg una vez al día, (en caso de que el paciente se encontrara indispuerto para recibir cápsulas se le administraba el fármaco por medio de una suspensión o bien por vía intravenosa). En caso de que la depuración de la creatinina se reportara alterada, la dosis del fármaco podía ser disminuida o bien la dosis podía ser doblada en caso de no observarse mejoría terapéutica. Las infecciones que se encontraban era criptococosis, coccidioidomicosis o candidosis, además de que los pacientes presentaban enfermedades principales como (SIDA).

Se reportó una cura o mejoría clínica en 74% de los pacientes que presentaban criptococosis aguda, sin embargo, 9 pacientes que habían mostrado mejoría fallaron. La

respuesta fue rápida y tendió a ser mejor en pacientes que no presentaban (SIDA), ocurrieron mejoría clínica en 23 de los 30 pacientes con coccidioidomicosis y en 10 pacientes de 14 que tenían candidosis, uno de dos pacientes con histoplasmosis mostró una mejoría clínica durante la terapia al cual se le administró 200 mg/diarios de fluconazol; un paciente con cromomicosis mostró una mejoría clínica mínima después de 56 días de tratamiento con fluconazol. Los pacientes que previamente habían recibido anfotericina B, cuando se les cambió la terapia por fluconazol mostraran que las funciones renales mejoraron. Se advirtieron reacciones adversas en 67 pacientes, posiblemente causadas por el fluconazol y tres pacientes abandonaron el tratamiento por la presencia de efectos colaterales y dos a consecuencia de anomalías de las funciones renales, estudios similares fueron realizados por Robinson y Samonis. (91,92)

7. PERSPECTIVAS DEL FLUCONAZOL

Las micosis son una de las infecciones más frecuentes en los pacientes con cáncer, trasplantes, SIDA y aquéllos que reciben quimioterapia o radioterapia.

El tratamiento de las micosis era inicialmente tratado con anfotericina B, nistatina, 5-fluorocitosina e imidazoles como clotrimazol, miconazol y ketoconazol, los triazoles son en la actualidad los agentes antifúngicos que presentan grandes ventajas, destacando entre estos el fluconazol, que

ha demostrado ser un agente muy prometedor en el tratamiento de las infecciones causadas por Cryptococcus y Candida en pacientes que presentan algún proceso inmunosupresivo.

El fluconazol, un nuevo derivado del grupo de los triazoles, es un potente y específico inhibidor de la síntesis del ergosterol, el cual ha mostrado buena actividad "in vivo", donde se han utilizado como modelo a diversos animales.

Se piensa que el perfil ideal de un fármaco antimicótico debe cumplir con los siguientes parámetros:

- Amplio espectro.
- Fungicida.
- No desarrolle resistencia.
- Disponible en forma oral e intravenosa
- Excelente difusión tisular.
- Presente niveles elevados en LCR.
- Alta concentración en orina.
- Sin efectos colaterales.
- Mínima interacción con fármacos.
- Uso terapéutico.
- Uso profiláctico.
- Bajo costo.

El fluconazol está indicado en el tratamiento de candidosis vaginal, esofágica, sistémica, para infecciones criptocócicas, incluyendo criptococosis meningea, e infecciones en otras localizaciones.

Es un agente fungicida frente a la mayoría de las cepas de Candida albicans y Cryptococcus neoformans, sin embargo, en cepas de T. glabrata y C. krusei ha mostrado poca actividad como agente fungicida, al igual que en cepas de Aspergillus fumigatus .

El lanzamiento del fármaco al mercado es muy reciente por lo que aún no existen reportes de cepas que hayan desarrollado resistencia al fármaco.

El fármaco está disponible en preparación oral (tanto en cápsula como en polvo para preparar suspensión) y en infusión de aplicación por vía intravenosa.

Alcanza buena penetración en todos los tejidos y fluidos corporales estudiados . Los niveles de fluconazol en saliva y esputo son similares a los niveles que se encuentran en plasma. El fluconazol alcanza órganos blancos comúnmente infectados por C. albicans y C. neoformans entre los que se encuentran:

- | | | |
|----------|------------|----------------|
| - Hígado | - Riñón | - Humor vitreo |
| - Bazo | - Cerebro | - Coroides |
| - Pulmón | - Cerebelo | |

Los niveles de fluconazol en LCR son de aproximadamente 80% de los correspondientes en plasma.

La excreción en su mayoría es por vía renal, encontrándose 80% de la dosis administrada del fármaco en orina como droga no metabolizada.

El fluconazol es generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más comúnmente asociados con el tratamiento del fluconazol, son síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal y en el siguiente término, el efecto secundario más frecuente que se presentó fue el rash cutáneo.

Estudios de interacción han demostrado que el fluconazol administrado diariamente a dosis de 50 mg no afecta los niveles de esteroides endógenos, la cinética de anticonceptivos orales o el metabolismo de la antipirina. Sin embargo, se ha observado interacción con los siguientes compuestos:

- Sulfanilureas.
- Hidroclorotiazidina
- Fenitoína.
- Warfarina.
- Rifampicina

El fluconazol ha mostrado ser activo en infecciones micóticas causadas por: Candida sp, C. neoformans, Micosporum sp y Trichopyton sp y también presenta actividad en micosis endémicas causadas por Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

El fármaco muestra ser efectivo en el tratamiento de las micosis en pacientes con tumores malignos, quienes están

predispuestos a tales infecciones, como resultado de tratamientos citotóxicos o por radioterapia.

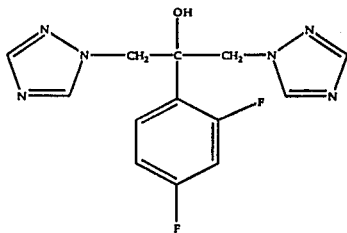
Por otro lado encontramos que el fluconazol es un agente antifúngico muy costoso, 30 tabletas de 100 mg tienen un costo farmacéutico de \$206.25 dólares, de acuerdo al precio promedio de mayoreo en el libro rojo, con fecha mayo 1990 y 6 viales de 200 mg de fluconazol para uso intravenoso tiene un costo de \$487.50 dólares.

Con toda la información anterior encontramos que el fluconazol es un agente antifúngico que presenta grandes ventajas, ya que cumple en varios puntos con el perfil de un fármaco ideal antimicótico, por lo cual el fluconazol muestra grandes perspectivas a futuro.
(11, 72)

8. RESUMEN

Se enunciarán las propiedades más importantes del fluconazol, incluyendo sus indicaciones y contraindicaciones del fármaco, todo esto se incluirá en forma de cuadros sinópticos y un breve resumen para mostrar en forma más clara y accesible esta información.

FLUCONAZOL



Fluconazol

El fluconazol, un nuevo derivado del grupo de los triazólicos, es el resultado de un trabajo de investigación, cuyo objetivo fue el de sintetizar un agente de amplio espectro, que fuera activo tanto por vía oral como intravenosa, y se empleará tanto en micosis superficiales como sistémicas.

FLUCONAZOL INDICADO EN:

Criptococosis: meníngea y extraneuronal,
prevención de recaídas en
pacientes con SIDA.

*Candidosis
sistémica*: candidemia, peritonitis,
otros.

*Candidosis
mucocutánea*: orofaríngea, esofágica, otros.

Profilaxis: en pacientes con cáncer que sufren
terapia citotóxica, quimioterapia o
radioterapia.

El fluconazol está indicado en:

- * Tratamiento de criptococosis, tanto meníngea como extraneuronal.
- * Prevención de recaídas producidas por infecciones criptocócicas en pacientes con SIDA/CRS.
- * Candidemia, peritonitis y otras infecciones causada por especies de Candida.
- * Candidosis mucocutánea, incluyendo la orofaríngea, esofágica, mucocutánea crónica y oral crónica atrófica.
- * Como agente profiláctico en pacientes con cáncer, que se encuentran altamente predispuestos a las infecciones fúngicas como resultado de terapias citotóxicas, quimioterapia o radioterapia.

FLUCONAZOL INDICADO EN:

Criptococosis : *menígea y extraneuronal*,
prevención de recaídas en
pacientes con SIDA.

*Candidosis
sistémica* : candidemia, peritonitis,
otros.

*Candidosis
mucocutánea* : orofaríngea, esofágica, otros.

Profilaxis : en pacientes con cáncer que sufren
terapia citotóxica, quimioterapia o
radioterapia.

El fluconazol está indicado en:

- * Tratamiento de criptococosis, tanto meníngea como extraneuronal.
- * Prevención de recaídas producidas por infecciones criptocócicas en pacientes con SIDA/CRS.
- * Candidemia, peritonitis y otras infecciones causada por especies de *Candida*.
- * Candidosis mucocutánea, incluyendo la orofaríngea, esofágica, mucocutánea crónica y oral crónica atrófica.
- * Como agente profiláctico en pacientes con cáncer, que se encuentran altamente predispuestos a las infecciones fúngicas como resultado de terapias citotóxicas, quimioterapia o radioterapia.

PARAMETROS DE USO PARA EL FLUCONAZOL

Contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad al fármaco o compuestos triazoles.

Precauciones:

Durante el embarazo: información disponible limitada.
deberá evitarse su uso durante el embarazo

Durante la lactancia: información disponible limitada.
no se recomienda su uso durante la lactancia

En niños: información disponible limitada.
no se recomienda su uso en niños menores de 16 años.

El fluconazol no deberá ser administrado a pacientes sensibles al fármaco o con hipersensibilidad conocida a triazoles.

Por la poca información que existe no debe ser administrado durante el embarazo o lactancia, o en niños menores de 16 años de edad, a menos de que el beneficio sobrepase el riesgo o que no exista algún otro agente como alternativa.

DOSIFICACION DEL FLUCONAZOL.

Oral: cápsulas: 50 mg
100 mg
150 mg
200 mg

Intravenosa: solución salina: 2 mg/ml
25-20 ml

Rango de dosis: 50-400 mg/diarios

El fluconazol puede ser administrado tanto por vía oral como intravenosa y se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

oral: cápsulas 50 mg
100 mg
150 mg
200 mg

Intravenosa: infusión salina 2 mg/ml
25-200 ml

Rango de dosis: 50-400 mg/diarios

PERFIL FARMACOCINETICO.

- * Alta biodisponibilidad (90%)
- * Absorción rápida con y sin alimento.
- * Alta distribución del fármaco (0.7-0.8 L/kg)
- * Penetración extensa en tejidos y fluidos del cuerpo

-esputo	-saliva
-LCR	-fluido peritoneal
-orina	-tejido vaginal

- * Eliminación principal por riñones (80% de excreción sin cambios).
- * Vida media de 30 hrs.
- * Baja unión a proteínas (12%).

El fluconazol es bien absorbido, después de una administración oral su biodisponibilidad sistémica es del 90%. La absorción no se encuentra afectada por la ingesta concomitante de alimento. El fármaco se distribuye ampliamente (0.7 - 0.8 l/Kg) con buena penetración en todos los fluidos del organismo estudiados, con valores similares a los encontrados en el plasma.

La principal ruta de excreción es la renal, apareciendo en orina como fármaco no metabolizado aproximadamente 80% de la dosis administrada. La concentración máxima en plasma ocurre entre 0.5 y 1.5 hrs posteriores a la dosis, con un tiempo de vida media de aproximadamente 30 hrs. La unión a proteínas es muy baja (11 -12%).

FLUCONAZOL Y TERAPIA CONCOMITANTE.

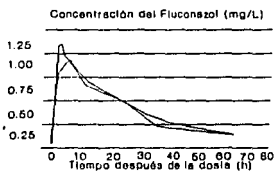
* No se ha observado daño clínico significativo en su absorción con:

- Comida
- Cimetidina
- Antiácidos
- Irradiación total del cuerpo

Estudios de interacción han demostrado que cuando el fármaco se administra por vía oral y se realiza junto con la ingesta de alimento, cimetidina, antiácidos o seguida de ITC (irradiación total del cuerpo para trasplante de médula ósea) no existe ningún problema de caracter clínico en la absorción del fluconazol.

ABSORCION DE FLUCONAZOL NO INTERFERIDA POR LA INGESTA DE ALIMENTOS

La concentración promedio del Fluconazol en el plasma de 12 voluntarios, después de la administración de 50 mg orales en ayuno y después de la comida.



La absorción del fluconazol no se interfiere por la ingesta concomitante de alimento.

PUEDA SER UTILIZADO CON TERAPIA CONCOMITANTE

INTERACCIONES ESTUDIADAS:

NO INTERFERIDO CON:

- * Anticonceptivos orales (50 mg/diarios en dosis múltiples)
- * Ciclosporina A (100 mg/diarios en dosis múltiples)
- * Antipirina (50 mg/diarios en dosis múltiples)

INTERFERIDO CON:

- * Rifampicina - Aumenta la depuración del Fluconazol
- * Warfarina - Aumenta la depuración del Fluconazol
- * Sulfanilureas orales - disminuye la depuración de las sulfanilureas.
- * La Hidroclorotiazidina - incrementa la concentración de Fluconazol en plasma
- * Fenitoina - disminuye depuración de Fenitoina

Estudios de interacción han demostrado que el fluconazol administrado diariamente a dosis de 50 mg no afecta los niveles de esteroides endógenos, la cinética de anticonceptivos orales o el metabolismo de la antipirina.

Sin embargo, se ha observado interacción con los siguientes compuestos:

- * Sulfanilureas orales: (Depuración de las sulfanilureas decrementado).
- * En individuos voluntarios que recibieron dosis múltiples de hidroclorotiazidina con fluconazol, los niveles plasmáticos de fluconazol se incrementaron en un 40%.

* La co-administración de fluconazol y fenitoína puede incrementar los niveles de fenitoína a niveles clínicamente significativos.

* El fluconazol administrado en dosis diarias de 200 mg durante 14 días incrementa el tiempo de protrombina después de la administración de warfarina en hombres sanos.

* En la administración concomitante de fluconazol y rifampicina, el tiempo de vida media del fluconazol fue 20% menor. Elevadas concentraciones de fluconazol serán necesarias cuando los pacientes estén siendo tratados con rifampicina.

FARMACOLOGIA DEL FLUCONAZOL

EFFECTOS HORMONALES

No interfiere con el metabolismo de:

testosterona

estrógeno

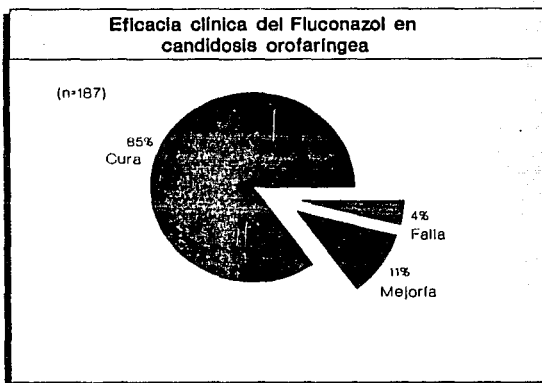
progestágeno

otros esteroides

Los niveles plasmáticos de:

Testosterona, cortisol basal y ACTH se encuentran afectados después de una dosis diaria de 400 mg durante 14 días

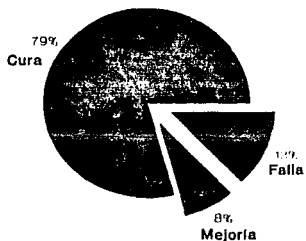
El fluconazol administrado 50 mg/diarios por más de 28 días, se ha observado que no afecta el metabolismo de la testosterona, estrógenos, progestágena y otros esteroides. La concentración de testosterona en plasma, cortisol basal y ACTH no se encuentran alteradas después de una administración diaria de 400 mg durante 14 días.



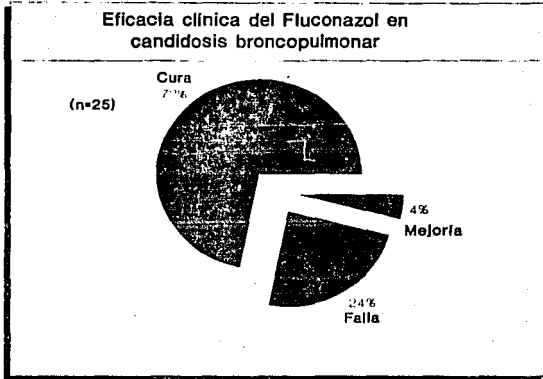
Estudios completos donde se evaluaron 187 pacientes con candidosis orofaríngea, demostraron que el fluconazol administrado 50 mg una vez al día alcanza un promedio de 95% de respuesta clínica (respuesta micológica de 93%). La respuesta clínica incluye la cura de pacientes (84%) y aquéllos que sólo mejoraron (11%).

Eficacia clínica del Fluconazol en
candidosis esofágica.

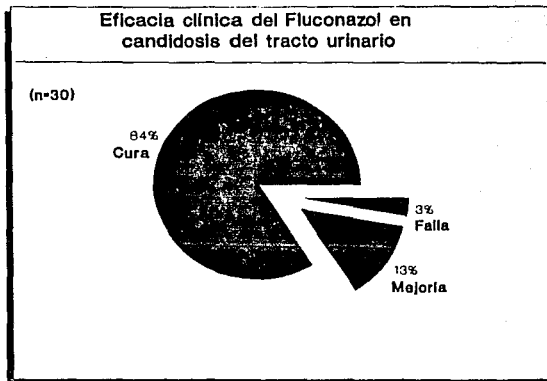
(n=24)



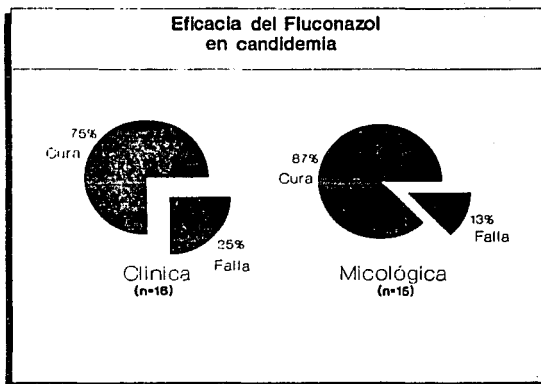
El fluconazol ha demostrado que es efectivo en pacientes con candidosis mucocutánea, en aquellos sitios que involucran la orofaringe, incluyendo la candidosis esofágica, donde se atribuye una cura del 79% (n=24).



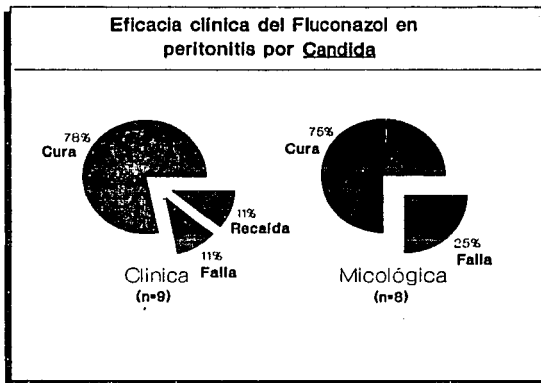
El fluconazol ha demostrado que es efectivo en pacientes con candidosis mucocutánea, en aquellos sitios que involucran la orofaringe, incluyendo la candidosis broncopulmonar donde se atribuye una cura del 72% (n=25).



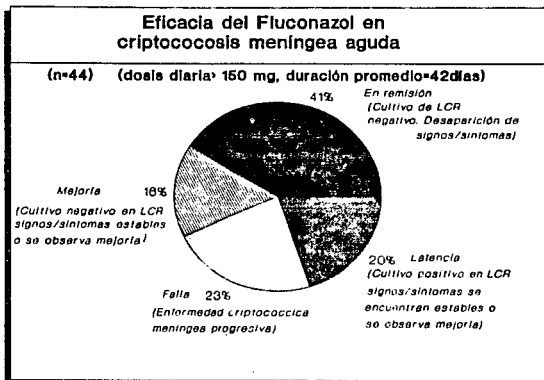
El fluconazol ha demostrado que es efectivo en pacientes con candidosis en el tracto urinario los cuales curaron después del tratamiento con fluconazol (n=30).



El fluconazol ha demostrado ser efectivo en candidosis sistémica, incluyendo candidemia (n=16), con 75% de cura clínica, 87% de cura micológica.



El fluconazol ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de peritonitis (n=9) con una cura clínica del 78% y una cura micológica del 75%.



La manifestaci3n m3s com3n y severa causada por el hongo Cryptococcus neoformans es la infecci3n meningea. En 6 estudios, 44 pacientes evaluados recibieron dosis de fluconazol > 150 mg/diarios, durante un promedio de 42 d3as, durante la confirmaci3n micol3gica de la actividad f3ngica. Esta gr3fica de pie ilustra la gama de resultados:

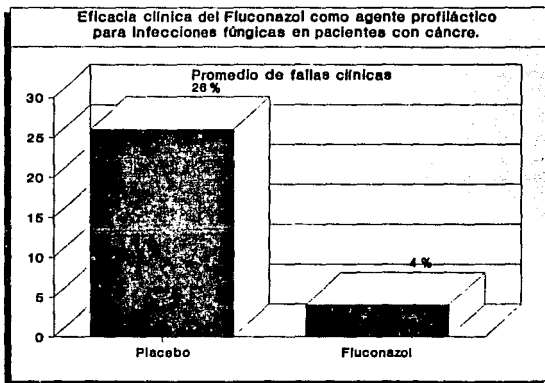
Se encontr3 41% en remisi3n (desaparici3n de los signos/s3ntomas), 16% de mejor3as (estabilidad o mejor3a de los signos/s3ntomas), 20% en estado de latencia (estabilidad o mejor3a de signos/s3ntomas) y 23% sin 3xito.

**Eficacia del Fluconazol en la prevención
de recaídas por criptococosis meníngea.**

En pacientes con SIDA:

Éxitos	n	dosis (mg/d)	duración
98%	55	100 - 200	240 pt meses
93%	14	50 - 200	11 - 64 semanas
82%	11	50 - 200	9 - 21 meses

En tres estudios realizados por separado, la eficacia del fluconazol en la prevención de recaídas de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA, presentó un rango de 82% a 98% con una terapia cuya duración fue de 21 meses.



La eficacia del fluconazol como profiláctico ante las infecciones fúngicas en pacientes con cáncer ha sido demostrado en un estudio de evaluación comparativa doble ciego, utilizando placebo como control en 135 pacientes con tumor sólido y linfoma, los cuales asistían a radioterapia o quimioterapia.

A los pacientes que se les administró tanto fluconazol 50 mg/diarios o placebo, durante el tratamiento (promedio 9 días); los resultados demostraron los siguiente: 4% de recaídas (n=69) en el grupo tratado con fluconazol y 26% (n=66) en el grupo tratado con placebo.

Perfil de efectos colaterales*Incidencia de efectos colaterales con Fluconazol***Total de incidencias
(n=3,322)****9.5%**

*Aproximadamente 1.1% (de 2,653 pacientes evaluables)
se retiraron por la presencia de efectos colaterales*

- **Los efectos colaterales más comunes fueron náuseas (2.4%), dolor abdominal (1.5%) y dolor de cabeza (1.3%).**
- **Anormalidades hepáticas**

El fluconazol es generalmente bien tolerado con pocos efectos colaterales. En algunos pacientes, principalmente en aquéllos con enfermedades como SIDA, cáncer, etc. Algunas anomalías en las funciones del hígado han sido observadas con el fluconazol y con fármacos similares, sin embargo estos episodios son pocos y la significancia clínica e interrelación con el tratamiento es incierta; información obtenida de 3322 pacientes, demostró incidencia total de efectos colaterales de 9.5% ocasionados por el fluconazol. De estos, aproximadamente 1.1% de 2653 pacientes se retiraron debido a efectos colaterales.

Dosis y administración

Candidosis mucocutánea: 50mg una vez al día

- * Orolaríngea: 7 a 14 días (si es necesario se puede utilizar, en compromiso inmune severo)
- * En casos difíciles, la dosis se puede incrementar a 100mg/díarios

Las infecciones invasivas por Candida:

En el primer día administrar 400 mg
posteriormente 200 mg una vez al día.

- * La dosis se puede incrementar a 400 mg diarios
- * La duración está basada en la respuesta clínica

El fluconazol se encuentra disponible tanto en forma oral como intravenosa. Para candidosis orofaríngea la dosis usual es de 50 mg una vez al día, durante un periodo de 7-14 días. Sin embargo, si el paciente se encuentra severamente inmunocomprometido, el tratamiento se puede continuar por periodos largos. En casos difíciles la dosis puede ser incrementada a 100 mg/díarios. En infecciones sistémicas por Candida, la dosis recomendada es de 400 mg en el primer día, seguido por dosis de 200 mg. La duración de la dosis está basada en la respuesta clínica, sin embargo, esto puede, si es necesario, ser incrementado a 400 mg/díarios.

Dosis y administración

Criptococosis meníngea e infecciones criptococcicas en otros sitios: 400mg el primer día, y 200-400mg los días subsecuentes.

- * La duración para la criptococosis meníngea es mínimo de 6 a 8 semanas.
- * La duración está basada en la respuesta clínica y micológica.

La dosis usual para la criptococosis meníngea e infecciones criptococcicas en otra localización del cuerpo es 400 mg en el primer día, seguida por 200-400 mg una vez al día, así como, en las infecciones por Candida, la duración del tratamiento para las infecciones criptococcicas depende de la mejoría clínica y respuesta micológica, pero es generalmente de 6-8 semanas para la criptococosis meníngea.

Dosis y administración

*Prevención de recaídas de criptococosis meníngea
en pacientes con SIDA:*

*por lo menos 100 mg una vez al
día en forma indefinida.*

*Después de una terapia Intensa.

La prevención de recaídas criptococócicas meníngeas en pacientes con SIDA, podrá ser iniciada solamente después de un tratamiento exhaustivo con fluconazol. En este grupo de pacientes puede ser administrado en forma indefinida a dosis diarias con al menos 100 mg.

Dosis y administración

Como profiláctico en pacientes con enfermedad maligna: 50mg una vez al día.

- Mientras que el paciente se encuentra en riesgo como consecuencia de recibir terapia citotóxica quimioterapia o radioterapia.

En los pacientes con alguna enfermedad maligna que se encuentran en riesgo de desarrollar alguna infección fúngica como consecuencia de recibir terapia citotóxica o radioterapia. El fluconazol puede ser administrado como terapia profiláctica a dosis de 50 mg/diarios.

Ajuste de dosis en pacientes con daño renal

Dosis normal durante el 1er y 2o. día de tratamiento, después ajuste del intervalo o de la dosis basado en la depuración de la creatinina

Depuración de la creatinina (ml/min) Intervalo de dosis/dosis diaria

>40	24h dosis normal
21-40	48h o 1/2 dosis normal
10-20	72h o 1/3 dosis normal

Como el fluconazol es eliminado principalmente por vía urinaria como fármaco no biotransformado, son necesarios ajustes en cualquiera de las dosis o intervalos de dosis para pacientes con daño renal; se deberá administrar dosis normales durante el primero y segundo día de tratamiento. De ahí en adelante, los intervalos de dosis, o la dosis diaria, deberá ser modificada de acuerdo a la depuración de la creatinina como se muestra en la tabla.

SUMARIO

- * Indicado para candidosis y criptococosis
- * Disponible en forma oral e intravenosa
- * Absorción completa y segura.
- * La dosis diaria es la misma tanto por vía oral como intravenosa
- * El rango de dosis es: 50 -400mg diarios
- * Perfil seguro y favorable
- * Los efectos colaterales son principalmente del tracto gastrointestinal

En resumen, la principal indicación sistémica para el fluconazol es para el tratamiento de infecciones por Candida y Cryptococcus.

El fluconazol se encuentra disponible en forma oral, como intravenosa, la absorción es prácticamente completa y no se encuentra afectada por la absorción de factores tales como alimentos, uso concomitante de otros fármacos e irradiación total del cuerpo. La dosis diaria es la misma para la administración tanto oral como intravenosa. Tiene un rango de dosis entre 50-400 mg/diarios, con poca incidencia de daños colaterales y los síntomas más comunes son aquellos relacionados con el tracto gastrointestinal.

9. CONCLUSIONES

En el tratamiento de las micosis causadas por agentes oportunistas, se han empleado un gran número de drogas antifúngicas, entre las que se pueden mencionar la nistatina, anfotericina B, 5-fluorocitosina, etc.

La mayoría de estas sustancias presentan el inconveniente de dar resultados muy desordenados, debido a la particularidad presentada en los pacientes.

De acuerdo a nuestra consulta bibliográfica, concluimos que el fluconazol es útil para el tratamiento de las micosis causadas por oportunistas, debido a que en general tiene un amplio espectro de acción, adecuadas vías de administración, pocos efectos colaterales, su utilización puede ser durante periodos cortos y largos, presenta poca interacción con fármacos con sólo el inconveniente de un elevado costo económico.

Es un antimicótico adecuado para los diversos tipos de candidosis, particularmente en la candidosis mucocutánea, debido a que resuelve el cuadro clínico con una sola dosis, lo que disminuye los efectos colaterales, también se reporta buena acción en la

candidosis pulmonar y visceral, y es una terapia ideal para los casos asociados con VIH.

El fluconazol es una nueva expectativa en el tratamiento de la criptococosis, en particular en la variedad meníngea, porque alcanza niveles adecuados en meninges, y ya que la vía de administración puede ser tanto oral como intravenosa, lo cual representa una ventaja comparativamente con otros fármacos como la anfotericina B.

En el tratamiento de aspergilosis y mucormicosis se ha reportado poco éxito terapéutico, sin embargo es necesario mayor estudio.

El fluconazol, es un antifúngico adecuado para uso profiláctico en pacientes con alto riesgo de adquirir infecciones micóticas, debido a que, como ya fue mencionado, tiene un amplio espectro de acción, fácil vía de administración y pocos efectos colaterales.

10. BIBLIOGRAFIA.

1. Rippon JW. (1988): The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. Medical Mycology. (Ed) WB Saunders. Filadelfia, USA.
2. Ausin V, Luquin M, Alonso C. (1992): Miosis sistémicas oportunistas. Tratado de medicina práctica. Medicine; 38:87-119.
3. Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D. (1981): Fungemia in the immunocompromised host. Am J Med; 71:363-370.
4. Henderson JT. (1987): Fluconazole - a significant advance in the management of human fungal disease. In: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. (Ed) R.A. Fromtling J.R. Prous Science Publisher, Barcelona España. 77-79.
5. Richardson K, Cooper K, Marriott MS, et al. (1990): Discovery of fluconazole, a novel antifungal agent. Rev Infect Dis; 12 (Suppl 3): S267-S271.
6. Dismukes WE. (1988): Azole antifungal drugs: old and new. Ann Inter Med; 109: 177-179.

7. Saag MS. (1988): Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother*; 23:1-8.
8. Baldwin BC. (1983): Fungicidal inhibitors of ergosterol biosynthesis. *Biochem Soc Trans*; 11:659-663.
9. Mercer EI. (1983): Inhibitor of sterol 14 alfa-dimethylase enzymes. *Biochem Soc Trans*; 11:663-665.
10. Wood PR, Tarbit MH. (1986): Gas chromatographic method for the determination of fluconazole, a novel antifungal agent in human plasma and urine. *J Chromat*; 383:179-186.
11. Data on file. Pfizer International. (1990)
12. Troke PF, Andrews RJ, Pye GW, et al. (1990): Fluconazole and other azoles: Translation of in vitro activity to in vivo and clinical efficacy. *Rev Infec Dis*; 12 (Suppl 3): S276-S280.
13. Strecher PG, et al. (1990): The Merck Index. (Ed). Merck & Co. N.J, U.S.A.
14. Marriott MS, Richardson K. (1987): The Discovery and mode of action of fluconazole. In: Recent trends in the discovery, development and evaluation of

- antifungal agents. (Ed) R.A. Fromtling J.R. Prous Science Publisher, Barcelona España. 81-91
15. Van den Bossche H, Willemsens G, Cools W, et al. (1983): Hypothesis on the molecular basis of the antifungal activity of N-substituted imidazoles and triazoles. *Biochem Soc Trans*; 11:665-667.
 16. Yoshida Y, et al. (1987): Interaction of azole antifungal agents with cytochrome P-450 14 DM purified from Saccharomyces cerevisiae microsomes. *Biochem Pharmacol*; 36:229-235.
 17. Houston JB, Humphrey MJ, Matthew DE, et al. (1988): Comparison of two azole antifungal drugs, ketoconazole and fluconazole, as modifiers of rat hepatic monooxygenase activity. *Biochem Pharmacol*; 37(3):229-235.
 18. Hichcock CA, Dickinson K, Brown SB, et al. (1990): Interaction of azole antifungal antibiotics with cytochrom P-450-dependent 14- α -sterol demethylase purified from Candida albicans. *Biochem J*; 266:475-480.
 19. Borgers M, et al. (1987): Degenerative changes in fungi after itraconazole treatment. *Rev Infect Dis*; 9:533-542.

20. Galgiani J.N. (1990): Susceptibility of Candida albicans and other yeasts to fluconazole: Relation between in vitro and in vivo studies. Rev Infect Dis; 12(Suppl 3): S272-S275

21. Rogers TE, Galgiani JN. (1986): Activity of fluconazole (UK-49,858) and ketoconazole against Candida albicans in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother; 30:418-422.

22. Hughes CE, Bennett RL, Tunal IC, et al. (1988): Activities of fluconazole (UK-49,858) and Ketoconazole against ketoconazole-susceptible and resistant Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother; 32:209-212.

23. Hughes CE, Beggs WH. (1978): Action of fluconazole (UK-49,858) in relation to other systemic antifungal azoles. Antimicrob Agenst Chemother; 19:171-174.

24. Smith KJ, Warnock DW, Kennedy CT, et al. (1986): Azole resistance in Candida albicans. J Med Vet Mycol; 24:133-44.

25. Odds FC, Abbott AB, Eye GW, et al. (1986): Improved method for estimation of azole antifungal inhibitory concentrations against Candida species, based on

- azole/antibiotic interactions. *J Med Vet Mycol*; 24:305-311.
26. Hoepfich PD, Finn PD. (1972): Obfuscation of the activity of antifungal antimicrobics by culture media. *J Inf Dis*; 126:353-361.
27. Perfect JR. (1990): fluconazole therapy for experimental cryptococcosis and candidiasis in the rabbit. *Rev Infec Dis*; 12 (Suppl 3): S299-S302.
28. Gull K, Marriott MS, Troke PF. (1986): The effect of fluconazole on the morphology and ultrastructure of Candida albicans in vitro and in vivo. Abstracts of the 26th interscience conference on antimicrobial agents Chemother. New Orleans, U.S.A.
29. Richardson K, Andrews RJ, Marriott MS, et al. (1986): Correlation of in vitro and in vivo activity of azole antifungals. In: Iwata K, Vanden Bossche H. (Ed) in vitro and in vivo evaluation of antifungal agents. Elsevier Science Publisher; U.K.
30. Defaveri J, Salazar ME, Rinaldi MG. et al. (1990): Pulmonary aspergillosis in mice: Treatment with a new triazole SCH39304. *Am Rev Respir Dis*; 142:512-515.

31. Stevens DA, Brummer E, McEwen J. *et al.* (1990): Comparison of fluconazole and ketoconazole in experimental murine Blastomycosis. *Rev Infect Dis*; (12 Suppl 3) S304-S306.
32. Patterson TF, Minitzer P, Andriole VY. *et al.* (1990): Efficacy of fluconazole in experimental invasive aspergillosis. *Rev Infect Dis*; 12 (Suppl 3): S281-S285.
33. Kobayashi GS, Travis SJ, Medoff G. *et al.* (1990): Comparison of fluconazole with amphotericin B in treatment of histoplasmosis in normal and in immunosuppressed mice. *Rev Infect Dis*; (12 Suppl 3): S291-S293.
34. Perfect R, Savani DV, Durack D. *et al.* (1986): Comparison of itraconazole and fluconazole in treatment of cryptococcal meningitis in *Candida* *sp* pyelonephritis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*; 29 (4):579-583.
35. Pappagianis D, Zimmer BL, Theodoropoulos G. *et al.* (1990): Therapeutic effect of the triazole Bay R 3783 in mouse models of coccidioidomycosis, blastomycosis and histoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*; 34 (6):1132-1138.

36. Longman LP, Hibbert SA, Martin MV. *et al.* (1990): Efficacy of fluconazole in prophylaxis and treatment of experimental *Candida* endocarditis. *Rev Infect Dis*; 12 (Suppl 3): S294-S298.
37. Walsh TJ, Lee J, Aoki S, *et al.* (1990): Experimental basis for use of fluconazole for preventive or early treatment of disseminated candidiasis in granulocytopenic host. *Rev Infec Dis*; 12 (Suppl 3): S307-S317.
38. De Wit S, Weerts D, Goossens H, *et al.* (1989): Comparision of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *LANCET*; 8(8641):746-748.
39. De Wit S, Clumeck N. (1989): Fluconazole in the treatment of fungal infections associated with AIDS. *Infection*; 17(3):121-123.
40. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. (1990): Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis*; 12 (Suppl 3): S364-S368.
- 41.. Humphrey MJ, Jevans S, Tarbit MH. (1985): Pharmacokinetics evaluation of UK-49,858, a

- metabolically stable triazole antifungal drug in animals and humans. Antimicrob Agents Chemother; 28(5):648-653.
42. Houang E, Chappatte O, Byrne D, *et al.* (1990): Fluconazole levels in plasma and vaginal secretions of patients after a 150 mg single oral dose and rate of eradication of infection in vaginal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother; 34 (5): 909-910.
 43. Haneke E. (1990): Fluconazole levels in human epidermis and blister fluid. Br J Dermat; 123:273-277.
 44. Bonifaz A. (1990): Micología Médica Básica. (Ed) Francisco Méndez Cervantes. México D.F.
 45. Meunieur F, Gerain J, Snoeck R, *et al.* (1987): Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in cancer patients. In: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. (Ed) R.A. Fromtling J.R. Prous Science Publisher, Barcelona España. 169-74.
 46. Ansari AM, Gould IM, Douglas JG. (1990): High dose oral fluconazole for oropharyngeal candidosis in AIDS. J Antimicrob Ther; 25:720-721.

47. Nightinagle SL. (1990): From the food and drug administration. JAMA; 263 (11): 1476.
48. Dupont B, Drouhet E. (1978): Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. In: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. (Ed) R.A. Fromtling J.R. Prous Science Publisher, Barcelona España. 163-168.
49. McCloskey R, Hathorn J, Buell DN. (1990): Fluconazole vs. clotrimazole treatment of oropharyngeal candidiasis in adults with malignancy. Abstracts of the Thirteenth interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta. Poster abstract 1280.
50. Meunier F, Aoun M, Gerard M. (1990): Therapy for oropharyngeal candidiasis in the immunocompromised host: A randomized double-blind study of fluconazole vs. ketoconazole. Rev Infect Dis; 12 (Suppl 3) S364-S368.
51. Thorsen S, Mathiesen LR. (1990): Fluconazole for ketoconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in HIV-1 infected patients. Scan J Infect Dis. 22:375-376.

52. Johnson E, Marton R, Lake-Lewin D, et al. (1990): A randomized comparative study of fluconazole in locally invasive candidiasis. Abstract of the thirteenth interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta. Abstract 1278.
53. Laine L. (1990): Esophageal candidiasis in the immunocompromised host. "Advances in the management of opportunistic fungal infections", a symposium held at the thirteenth intersciencia conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta.
54. Lake-Lewin D, Kunweller J, Buell DN. (1990): Fluconazole vs amphotericine B treatment of esophageal candidiasis in adults with malignancy. Abstracts of the thirteenth intersciencia conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta. Poster Abstract 1279.
55. Pons VG, Greenspan D, Koletar SL, et al. (1990): Comparative study of fluconazole and clotrimazole troches for the treatment of oral thrush in AIDS. Abstracts of the thirteenth intersciencia conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta. Poster Abstract 1270.
56. Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, et al. (1990): Comparison of oral fluconazole and clotrimazole

- troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agent Chemother*; 34 (11): 2267-2268.
57. Hay RJ. (1990): Overview of studies of fluconazole in oropharyngeal candidiasis. *Rev Infect Dis*; 12 (Suppl 3) S334-S337.
58. Larsen R. (1990): Azoles and Aids. *J Infect Dis*; 162: 727-730.
59. Kinsman OS, Pitblado K. (1989): Candida albicans gastrointestinal colonization and invasion in the mouse: effect of antibacterial dosing, antifungal therapy and immunosuppression. *Mycoses*; 32 (11): 664-674.
60. Hansen E. (1990): Fluconazole in the treatment of refractory oral candidiasis and tingea pedis in an elderly patient. *Br J Dermatol*; 122 (6): 839.
61. Lessus A, Keappa E, Virrankoski T, et al. (1986): An open study to compare the efficacy, safety, and toleration of a single oral dose of fluconazole (UK-49,858) and clotrimazole intravaginal tablets given once daily for 3 days in the treatment of patients with

vaginal candidosis. Abstracts of the Second World Congress on Sexually Transmitted Diseases. Paris.

62. Brammer KW. (1988): Treatment of vaginal candidosis with a single oral dose of fluconazole. Eur J Clin Microb Infect Dis; 7:364-367.
63. Brammer KW, Feczko JM. (1987): Single dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis. Abstract of the first international conference on Drug research in immunologic and infectious diseases. Antifungal Drugs: Synthesis preclinical and clinical evaluation. New York.
64. Andersen GM, Barrat J, Bergon T, et al. (1989): A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis: Report of an International Multicentral trial. Br J Obstet Gynecol; 96:226-232.
65. Herzog RE, Ansmann EB. (1989): Treatment of vaginal candidosis with fluconazole. Mycoses; 32(4):204-208.
66. Kutzer E, Oltner R, Leodolter S, et al. (1988): A comparison of fluconazole and ketoconazole in the treatment of vaginal candidosis. Report of a double-

- blind multicentral trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 29:305-313.
67. Phillips RJM, Watson SA, McKay FF. (1990): An open multicentral study of the efficacy and safety of a single dose of fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. Br J Clin Pract; 44(6):219-222.
68. Naeyaert JM, de Beraques J, de Cuyper C, et al. (1987): Fluconazole (UK-49,858): A novel oral antifungal, in the treatment of Fungal skin infections. Results an open study in 43 patients. In: Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. (Ed) R.A. Fromtling J.R. Prous Science Publisher, Barcelona España. 157-162.
69. Isalska BJ, Stanbridge TN. (1989): Fluconazole in the treatment of candidal prosthetic valve endocarditis. Br Med J; 297:178-179.
70. Brammer KW, Feczko JM, Leeming MRG. (1988): Fluconazole in the treatment of systemic candidosis and cryptococcal infections. Abstracts of the tenth congress of the international society of human and animal Mycology. Barcelona.

71. Jakab K, Kelemen E, Prinz G, et al. (1990): Amphotericin-resistant invasive hepatosplenic candidiasis controlled by fluconazole. LANCET; 335(8687):473-474.
72. Fluconazole. (1990): Med Lett Drugs Ther; 32 (818): 50-52.
73. Ganigiani JN. (1990): Fluconazole, a new antifungal agents. Ann Inter Med; 113 (3): 177-179.
74. Stren JJ, Barry J, Hartman MD, et al. (1988): Oral fluconazole therapy patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: Experience with 22 patients. Am J Med; 85: 477-480.
75. Dupont B. (1989): Fluconazole in cryptococcal meningitis: The French experience. Opportunistic fungal infections: Focus on fluconazole. In: Royal society of medicine service. (Ed) Royal society of medicine service international Congress and Symposium. Series 153: 69-70.
76. Leeming M. (1989): Fluconazole in cryptococcal meningitis: results of current treatment. Focus on fluconazole. In: Royal society of medicine service.

(Ed) Royal society of medicine service international Congress and Symposium. Series 153:61-64

77. Larsen RA, Leal MA, Chan LS, et al. (1990): Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann Inter Med*; 113:183-187.
78. Sugar AM, Stern JJ, Dupont B. (1990): Overview: Treatment of cryptococcal meningitis. *Rev Infect Dis*; 12 (Suppl 3): S338-S348.
79. Marriott D. (1989): Fluconazole in cryptococcal meningitis: the Australian experience. Focus on fluconazole. In: Royal society of medicine service. (Ed) Royal society of medicine service international Congress and Symposium. Series 153: 65-68.
80. Shuttleworth D, Philpot CM, Knight AG. Cutaneous cryptococcosis treatment with oral fluconazole. Submitted for publication.
81. Sugar AM, Saunders C. (1988): Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*; 85:481-482.

82. Quist P, Tauris P. (1990): Short-term curative treatment of Aspergillus fumigatus pneumonia with fluconazole. Scand J Infect Dis; 17 (2): 749-750.
83. Funada H, Miyake Y, Kanamori K, et al. (1989): fluconazole therapy for pulmonary mucormycosis complication acute leukemia. Jap J Med; 28(2):228-231.
84. Thorpe JE, Baker N, Bromet-Petit M. (1990): Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of oral fluconazole. Antimicrob Agents Chemother; 34(10):2032-2033.
85. La Delfa I, Xia Y, laschke TF. (1990): Dose-dependent inhibition of cyclosporine metabolism in mice by fluconazole. Can J Physiol Pharmacol; 68:89-93.
86. Jeffrey D, Wilner L, ilner K. (1990): Drug interactions with fluconazole. Rev Infect Dis. 12 Suppl 3 S327-S333.
87. Conti DJ, Tolkoﬀ-Rubin NE, Baker GP, et al. (1989): Successful treatment of invasive fungal infection with fluconazole in organ transplant-recipient. Transplantations;48(4):692-695.

88. Bernard E, Carles M, Toussaint-Gore M. *et al.* (1989):
Use of fluconazole in the treatment of systemic fungal
infections. *Path Biol*;37:690-693.
89. Bodey GP, Samonis G, Rolston K. (1988): Prophylaxis of
oropharyngeal candidiasis with fluconazole. Abstracts
of the fifth international symposium on infections in
the immunocompromised host. Noordwijkerhout, The
Netherlands.
90. Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Verhoeft J. (1988):
Antifungal prophylaxis in granulocytopenic patients: A
randomized study to compare fluconazole with
amphotericin B. Abstract of the fifth international
symposium on infections in the immunocompromised host.
Noordwijkerhout. The Netherlands.
91. Robinson PA, Knirsch AK, Joseph JA. (1990): Fluconazole
for life-threatening fungal infections in patients who
cannot be treated with conventional antifungal agents.
Rev Infect Dis; 12 (Suppl 3): S349-S363.
92. Samonis G, Rolston K, Karl C, *et al.* (1990):
Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with
fluconazole. *Rev Infect Dis*; 12 (Suppl 3): S369-
S373.