

Fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de las micosis

AUTORES:

Eduardo Chimenos Küstner (1), David Puy Carrión (2),
José López López (3).

- (1) Profesor Titular de Medicina Bucal. Universidad de Barcelona. España.
- (2) Odontólogo. Universidad de Barcelona. España
- (3) Profesor Asociado de Medicina Bucal. Universidad de Barcelona. España.

Chimenos Küstner E, Puy Carrión D, López López J. Fármacos antifúngicos utilizados en el tratamiento de las micosis. Medicina Oral 1998; 3: 78-90.
© Medicina Oral. B-96689336.
ISSN 1137-2834

RESUMEN

Las infecciones fúngicas pueden originar diversos tipos de lesiones, tanto a nivel bucal como en otras localizaciones. En pacientes con alteraciones del nivel inmunitario, dichas infecciones ocasionan lesiones muy agresivas, a veces con graves consecuencias. El objetivo del presente trabajo es resumir las características básicas de las infecciones micóticas que afectan al ser humano, así como los principales tipos de agentes antifúngicos para su tratamiento. Se clasifican y describen los distintos fármacos disponibles, según su composición e indicaciones, destacando cuáles son sus ventajas y limitaciones más importantes, desde una perspectiva médico-bucal.

Palabras clave: Micosis, candidiasis, antifúngicos.

Recibido: 16/7/97. Devuelto para revisión: 10/9/97. Aceptado: 4/10/97.

INTRODUCCIÓN

Los hongos son organismos uni o pluricelulares con organización celular eucariota. Esta organización puede presentarse en forma filamentosa (mohos) o levaduriforme (levaduras). Los hongos filamentosos son organismos pluricelulares, cuya estructura básica es la hifa, la cual puede dar lugar a una organización en forma de micelio o de talo. Por contra, los hongos levaduriformes son unicelulares y su estructura es la levadura, aunque también pueden formar pseudohifas (1). Los hongos pueden producir patología en el ser humano mediante diferentes mecanismos, uno de los cuales es la invasión directa de los tejidos, dando lugar a las micosis (1). Atendiendo a su localización, las micosis pueden clasificarse en superficiales, cutáneas, subcutáneas o profundas (1, 2) (Tabla 1).

Antifungal drugs used in the management of mycosis

AUTHORS:

Eduardo Chimenos Küstner (1), David Puy Carrión (2),
José López López (3).

- (1) Assistant Professor of Oral Medicine. University of Barcelona. Spain.
- (2) Odontologist. University of Barcelona. Spain.
- (3) Associate Professor of Oral Medicine. University of Barcelona. Spain

Chimenos-Küstner E, Puy -Carrión D, López-López J. Antifungal drugs used in the management of mycosis. Medicina Oral 1998; 3: 78-90.
© Medicina Oral. B-96689336.
ISSN 1137-2834

SUMMARY

Fungal infections can cause different types of lesions in both the oral cavity and in other locations. In patients with immune alterations, such infections may produce highly aggressive lesions – in some cases with serious consequences. The present study summarizes the main characteristics of the mycotic infections that affect humans. In addition, the principal types of antifungal agents currently available are classified and described in terms of their composition and therapeutic indications, and their main advantages and limitations are specified from the oral medical perspective.

Key words: Mycosis, candidiasis, antifungal agents.

Received: 16/7/97. Returned for revision: 10/9/97. Accepted: 4/10/97.

INTRODUCTION

Fungi are uni- or pluricellular eukaryotic organisms comprising yeasts and filamentous or thread-like molds. The filamentous fungi are pluricellular organisms the basic structure of which is the hypha, which in turn organize to form mycelia. In contrast, yeast are unicellular, though they may also form pseudohyphae (1). Fungi are capable of causing human pathology by a number of mechanisms, including direct tissue invasion, thereby giving rise to the different mycoses (1). Depending on their location, these infections may in turn be divided into superficial, cutaneous, subcutaneous or deep mycoses (Table 1) (1, 2).

Based on their infective capacity, fungi are classified as either primary pathogens or opportunistic organisms. In this

TABLA 1

Distribución de las micosis dependiendo de su localización

(Modificado de Bascones A. (10))

Área de compromiso	Micosis	Etiología
Oral	Candidiasis	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida</i> sp.
Superficial	Tiña versicolor	<i>Malassezia furfur</i>
	Tiña negra	<i>Exophiala werneckii</i>
	Piedra blanca y negra	<i>Trichosporum beigellii</i> , <i>Piedraria hortai</i>
Cutánea	Dermatofitosis	<i>Microsporum</i> sp. <i>Trichophyton</i> sp. <i>Epidermophyton filicosum</i>
	Candidiasis cutaneoungueal	<i>Candida</i> sp.
Subcutánea	Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>
	Cromomicosis	<i>Phanaphora verrucosa</i>
	Micetoma	<i>Pseudoallescheria boydii</i> <i>Madurella mycetomatis</i>
	Ficomicosis	<i>Basidiobolus haptosporus</i>
	Rinoentomofotoromicosis	<i>Entomophthora coronata</i>
	Rinosporidiosis	<i>Rhinosporium seeberi</i>
	Lobomicosis	<i>Loboa lobo</i>
Profunda	Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides immitis</i>
	Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	Blastomicosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	Criptococosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	Paracoccidioidomicosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	Aspergilosis	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus</i> sp.
	Mucormicosis	<i>Mucor</i> sp. <i>Rhizopus</i> <i>Absidia</i>
	Candidiasis sistémica	<i>Candida</i> sp.

Analizando el poder infectivo, los hongos pueden clasificarse en patógenos primarios y en hongos oportunistas. En el caso de los patógenos primarios, su mayor virulencia hace que no dependan del estado inmunitario del paciente para provocar patología, mientras que en el caso de los hongos oportunistas es necesario que exista una depresión del estado inmunitario del paciente. En muchas ocasiones el hongo responsable de la micosis oportunista es un saprófito natural del hospedador, que únicamente origina manifestaciones clínicas cuando el estado inmunitario del paciente se deprime, debido a diferentes motivos. En este caso se habla de infecciones micóticas endógenas (ej.: candidiasis) (2).

MICOSIS DE INTERÉS EN ODONTOLOGÍA

Candidiasis

La candidiasis está producida por hongos levaduriformes del género *Candida*. Existen más de 100 especies de este género, aunque la más frecuente es *Candida albicans*. Otras especies

TABLE 1

Distribution of mycoses according to location

(Modified from Bascones A. (10))

Location	Mycosis	Etiology
Oral	Candidiasis	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida</i> sp.
Superficial	Tinea versicolor	<i>Malassezia furfur</i>
	Tiña nigra	<i>Exophiala werneckii</i>
	Black-white stones	<i>Trichosporum beigellii</i> , <i>Piedraria hortai</i>
Cutaneous	Dermatophytosis	<i>Microsporum</i> sp. <i>Trichophyton</i> sp. <i>Epidermophyton filicosum</i>
	Cutaneoungual candidiasis	<i>Candida</i> sp.
Subcutaneous	Sporothrichosis	<i>Sporothrix schenckii</i>
	Chromomycosis	<i>Phanaphora verrucosa</i>
	Mycetoma	<i>Pseudoallescheria boydii</i> <i>Madurella mycetomatis</i>
	Phycomycosis-Rhinoentomophthoromycosis	<i>Basidiobolus haptosporus</i>
	Rinosporidiosis	<i>Entomophthora coronata</i>
	Lobomicosis	<i>Rhinosporium seeberi</i> <i>Loboa lobo</i>
Deep	Coccidioidomycosis	<i>Coccidioides immitis</i>
	Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	Blastomycosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	Criptococosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	Paracoccidioidomycosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	Aspergilosis	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus</i> sp.
	Mucormycosis	<i>Mucor</i> sp. <i>Rhizopus</i> <i>Absidia</i>
	Systemic candidiasis	<i>Candida</i> sp.

sense, the greater virulence of the primary pathogens allows them to cause disease even in the absence of host immune disorders; in comparison, opportunistic fungi are only able to cause pathology in the presence of suppressed host immunity. Such species are often natural host saprophytes, which thus give rise to so-called endogenous mycotic infections, such as candidiasis (2).

MYCOSES OF INTEREST IN ODONTOLOGY

Candidiasis

Candidiasis is caused by yeasts of the genus *Candida*. Over one hundred species belong to this genus, though *Candida albicans* is the most commonly observed member. Additional species include *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* and *C. kefyr* (3, 4).

Candida are natural saprophytes of the oral cavity, digestive tube and vagina. However, they are not isolated in all individuals. In this sense, it is estimated that *Candida* can be

pertenecientes a este género son *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata* o *C. kefyr* (3, 4).

Las *Candida* son saprófitos naturales de la cavidad bucal, el tubo digestivo y de la vagina. Sin embargo, no en todas las personas se puede aislar este agente. Se calcula que aproximadamente en un 60% de los individuos sanos se puede aislar *Candida* procedente de la mucosa indemne (5-7). Todavía no está claro por qué algunas personas pueden ser portadoras y otras no, aunque factores nutricionales e interacciones con la flora bacteriana pueden resultar importantes (3-5). Únicamente causan patología cuando disminuye la resistencia inmunológica del hospedador debido a diferentes factores, en los cuales se incluyen factores generales y factores locales (Tabla 2) (1). Cuando la virulencia del hongo supera la resistencia del hospedador se producen las candidiasis. Debido a que este hongo puede cohabitar con el hospedador en ausencia de síntomas, únicamente se considera que hay una infección verdadera cuando existen signos o síntomas clínicos asociados al aislamiento positivo del agente (5).

La candidiasis se presenta más frecuentemente en la cavidad bucal, manifestándose mediante la aparición de diversos tipos de lesiones (Tabla 3), aunque también pueden darse lesiones cutáneas, ungueales y, en casos de excesiva depresión del sistema inmunitario, lesiones en otros puntos de la economía como en el riñón, tubo gastrointestinal, pulmón, sistema nervioso central o endocardio (1, 8).

A nivel bucal, la *Candida* también puede aislarse a partir de algunos tipos de lesiones, como la glositis romboidal me-

isolated from intact mucosa in 60% of all healthy individuals (5-7). It is not yet clear why some people are carriers and others are not, though nutritional factors and interactions with the bacterial flora may play an important role (3-5). *Candida* only cause pathology in the presence of diminished host immune resistance caused by general as well as local factors (Table 2) (1). Candidiasis results when the virulence of the fungus overcomes host resistance. As this particular fungus is able to cohabit with the host in the absence of symptoms, true infection is only considered to occur when clinical signs or symptoms are identified along with positive isolation of the causal agent (5).

Candidiasis is most commonly observed in the oral cavity, where it produces different lesions (Table 3). However, it may also give rise to skin and ungual lesions and, in the presence of host immune suppression, to lesions elsewhere in the body (e.g., kidneys, gastrointestinal tract, lungs, central nervous system or endocardium) (1, 8).

At buccal level, *Candida* may be isolated in cases of median rhomboid glossitis, black hairy tongue, stomatitis caused by dentures and prostheses, hairy leukoplakia, linear gingival erythema, and necrotizing periodontitis and gingivitis. Such overinfection often complicates the differential diagnosis, and complementary tests may be required (5, 7, 9).

In patients infected by human immunodeficiency virus (HIV), lesions caused by *Candida* are more serious and refractory to conventional treatment. In such cases the oral lesions are much more extensive and may spread to the esop-

TABLA 2

Factores que favorecen la candidiasis

(1, 5-8, 11, 14, 38-43)

1. FACTORES GENERALES

- Fisiológicos: recién nacidos, ancianos.
- Alteraciones endocrinas: embarazo, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal.
- Inmunodeficiencias: trasplantados, SIDA, alinfoplasia tímica, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, síndrome de inmunodeficiencia combinada severa.
- Déficits nutricionales: malnutrición, malabsorción, déficit de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina A.
- Alteraciones leucocíticas: déficit de mieloperoxidasa, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia.
- Enfermedades malignas: leucemias, linfomas, otras neoplasias.
- Tratamientos farmacológicos: antibióticos de amplio espectro, corticosteroides, fármacos inmunosupresores, fármacos xerostomizantes.

2. FACTORES LOCALES

- Mucositis por irradiación.
- Prótesis bucales.
- Lesiones dérmicas: quemaduras, abrasiones cutáneas.
- Xerostomía.
- Enfermedades bucales: liquen plano, lupus eritematoso, leucoplasia.
- Catéteres endovenosos permanentes.
- Drogadicción vía endovenosa.
- Tabaco.

TABLA 2

Factors favoring the development of candidiasis

(1, 5-8, 11, 14, 38-43)

1. GENERAL FACTORS

- Physiological: newborns, elderly subjects.
- Endocrine alterations: pregnancy, diabetes, hyperthyroidism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, adrenal failure.
- Immunodeficiencies: transplantations, AIDS, thymic lymphoplasia, hyperimmunoglobulinemia E syndrome, severe combined immunodeficiency syndrome.
- Nutritional deficiencies: malnutrition, malabsorption; iron, folic acid, vitamin B₁₂, vitamin C and vitamin A deficiencies.
- Leukocytic disorders: myeloperoxidase deficiency, agranulocytosis, leukopenia, neutropenia.
- Malignant disease: leukemias, lymphomas, other neoplasm.
- Pharmacological treatments: broad-spectrum antibiotics, corticosteroids, immunosuppressors, xerostomizing agents.

2. LOCAL FACTORS

- Irradiation-induced mucositis.
- Oral prostheses.
- Skin lesions (burns, abrasions).
- Xerostomia.
- Buccal pathology (lichen planus, lupus erythematosus, leukoplakia).
- Permanent endovenous catheters.
- Intravenous drug abuse.
- Tobacco.

TABLA 3

Principales formas clínicas de la candidiasis bucal
(4, 6, 7, 32, 38, 44)

Formas clínicas	Lesión elemental	Sintomatología	Localización
Pseudo-membranosa	Placas o nódulos blancomarillentos, de consistencia cremosa que al ser retiradas dejan al descubierto una superficie eritematosa o sangre.	Leve: halitosis, ligera sensación urente.	General, siendo más frecuente en paladar y lengua.
Eritematosa (atrófica)	Erosión de la mucosa, de aspecto rojizo, con pequeñas placas o zonas puntiformes blanquecinas.	Moderada-severa: dolor a la masticación y deglución, sobre todo al ingerir alimentos picantes, ácidos o calientes.	Más frecuente en paladar y lengua, donde se observa depapilación.
Hiperplásica	Placas blancas bilaterales e incluso nódulos exofíticos no descamables, alternando con zonas eritematosas. Diagnóstico diferencial con leucoplasia.	Leve e incluso asintomática.	Mucosa yugal; distribución a menudo bilateral y asociada a tabaco.
Queilitis angular (asociada)	Fisuras o ulceraciones en comisuras labiales, extendiéndose en ocasiones hacia la piel.	Moderada: sensación urente o dolor, a veces sangrado al abrir la boca.	Comisuras labiales, casi siempre concomitante con afectación intraoral.

dia, la lengua negra vellosa, la estomatitis por prótesis, la leucoplasia vellosa, el eritema gingival lineal o las gingivitis y periodontitis necrotizantes. Esta sobreinfección provoca a menudo problemas de diagnóstico diferencial, que deben resolverse utilizando pruebas complementarias (5, 7, 9).

En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) las lesiones por *Candida* presentan una mayor gravedad y una resistencia al tratamiento convencional. Las lesiones bucales son mucho más extensas y pueden diseminarse hacia el esófago. La presencia de candidiasis esofágica se considera un signo negativo en la evolución de la enfermedad, ya que se observa cuando el sistema inmunitario del paciente está muy deprimido (menos de 200 linfocitos CD4 por mm³) (10-14).

Micosis menos frecuentes en la cavidad bucal

Dentro de este grupo de micosis cabe citar la histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*), la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*), la coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*), la paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*) y otras micosis mucho menos frecuentes en el ser humano.

Este grupo de micosis son frecuentes en zonas tropicales y subtropicales, donde constituyen zonas endémicas (8, 15, 16).

TABLE 3

Main clinical forms of oral candidiasis
(4, 6, 7, 32, 38, 44)

Clinical form	Elemental lesion	Symptoms	Location
Pseudo-membranous	Plaques or whitish-yellow nodules of creamy consistency; upon removal, an erythematous or bleeding surface is exposed.	Slight: halitosis, lesser pain.	General, though more frequent on the palate and tongue.
Erythematous (atrophic)	Mucosal erosion, reddish appearance with small plaques or whitish pointlike zones.	Moderate to severe: pain on chewing and swallowing particularly when eating sharp, acid or hot foods.	More frequent on the palate and tongue, where depapillation is observed.
Hyperplastic	Bilateral white plaques, even with non-desquamative exophytic nodules, alternating with erythematous areas. Differential diagnosis with leukoplakia.	Slight and even asymptomatic.	Jugal mucosa, often bilaterally distributed; associated to tobacco.
Angular cheilitis (associated)	Fissures or ulcerations of the labial commissures occasionally spreading to the skin.	Moderate: painful, possible bleeding on opening the mouth.	Labial commissures, almost always with concomitant intraoral involvement.

hagus. The presence of esophageal candidiasis is considered a negative evolutive sign in HIV-infected patients, for it tends to occur when the immune system is severely depressed, with fewer than 200 CD4+ lymphocytes per cubic milliliter (10-14).

Less frequent mycoses of the oral cavity

This group of mycoses includes histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*, *H. duboisii*), blastomycosis (*Blastomyces dermatitidis*), coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*), paracoccidioidomycosis (*Paracoccidioides brasiliensis*) and other, much less frequent mycoses in humans.

Such fungal infections are frequent in tropical and subtropical regions, where they are often endemic (8, 15, 16). However, they are presently also found elsewhere throughout the world, mainly as opportunistic diseases in immunosuppressed subjects and, in particular, among HIV-positive patients.

In immunocompetent individuals living in endemic areas, infection results from the inhalation of fungi from natural reservoirs such as contaminated soil. In a first stage, this group of fungi may generate a pulmonary condition characterized in most cases by asymptomatic or slightly symptomatic respiratory infections that remit without medication and induce specific resistance to reinfection. Posteriorly, if the immune status of

No obstante, actualmente también se presentan en otros lugares del planeta, principalmente como micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos y, en especial, en los infectados por el VIH.

En pacientes inmunocompetentes de áreas endémicas la infección se produce por inhalación de hongos procedentes de reservorios naturales, como el suelo contaminado. En un primer estadio, este grupo de hongos puede originar un complejo pulmonar caracterizado en la mayoría de los casos por infecciones respiratorias asintomáticas o levemente sintomáticas, las cuales remiten sin tratamiento y promueven la formación de mecanismos de resistencia específica a la reinfección. Posteriormente, si el nivel inmunitario del paciente se deprime es posible que el hongo se reactive, originando infecciones secundarias en forma de afectación pulmonar aguda, o bien en forma de afectación diseminada de diversos órganos, como por ejemplo el bazo, la médula ósea, o los ganglios linfáticos (8, 17).

En pacientes con graves alteraciones del sistema inmunitario este tipo de micosis puede ocasionar en primera instancia primoinfecciones severas con diseminación sistémica del agente infeccioso a diversos órganos. En este tipo de pacientes el hongo también puede diseminarse a la cavidad bucal. En la cavidad bucal las lesiones se presentan, en la mayoría de los casos, como extensas úlceras dolorosas, de bordes indurados, apariencia granulomatosa y de localización intrabucal o peribucal. Estas lesiones pueden incluso llegar a afectar al hueso subyacente si no se lleva a cabo un adecuado tratamiento (1, 8). Frecuentemente se presentan en ausencia de manifestaciones sistémicas de la infección y evolucionan durante largos períodos de tiempo, adoptando una apariencia similar a la del carcinoma escamoso. Por este motivo, es imprescindible realizar pruebas de diagnóstico diferencial (15-22).

En pacientes inmunodeprimidos que no habitan en zonas endémicas, este tipo de micosis pueden ocasionar importantes complicaciones, llegando en algunos casos a producir la muerte del paciente por infección diseminada. En pacientes con SIDA las micosis más frecuentes son las ocasionadas por hongos de los géneros *Candida* e *Histoplasma*. Las lesiones bucales por ambos tipos de hongos pueden presentarse conjuntamente (19), e incluso, es posible la existencia de sobreinfección de las lesiones por otros agentes infecciosos como, por ejemplo, virus de la familia *Herpesviridae* (23). En este tipo de pacientes también se han descrito casos de micosis con afectación de la cavidad bucal originadas por hongos del género *Cryptococcus*, *Mucor*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Phycomycetes*, *Rhinosporidium* o *Sporotrichum*, aunque este hecho resulta muy poco frecuente (10, 17, 24-26).

PRINCIPALES FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

El tratamiento de las infecciones de origen fúngico, especialmente las de localización bucal, debe encaminarse a la eliminación del agente patógeno, pero también es muy importante disminuir y, si es posible, eliminar los factores coadyu-

the individual is altered, the fungus may reactivate and cause secondary infections in the form of acute pulmonary disorders. Alternatively, the microorganism may spread to other organs such as the spleen, bone marrow or lymph nodes (8,17).

In patients with severe immune disorders, these mycoses can initially cause severe primary infections, with systemic spread to other organs. In such cases the fungus may also propagate to the oral cavity. In this context, the oral lesions usually consist of extensive, painful ulcerations with indurated margins, a granulomatous appearance and an either intra- or peribuccal location. Such lesions may even affect underlying bone in the absence of adequate treatment (1, 8). These alterations frequently appear without systemic manifestations of infection, evolving over long periods of time and adopting an appearance similar to that of squamous cell carcinoma. For this reason a correct differential diagnosis is essential (15-22).

*Among immunodepressed individuals not residing in endemic zones, disseminated infection can prove fatal. In AIDS patients, the most common mycoses are caused by species belonging to the genera *Candida* and *Histoplasma*. Combined oral infection by species belonging to both genera can also be observed (19), and the lesions may even become overinfected by other infectious agents such as viruses belonging to the family *Herpesviridae* (23). In such patients there have also been reports of oral infections caused by fungi pertaining to the genera *Cryptococcus*, *Mucor*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Phycomycetes*, *Rhinosporidium* or *Sporotrichum* – though such cases are very rare (10, 17, 24-26).*

PRINCIPAL ANTIFUNGAL DRUGS

The management of fungal infections, particularly those affecting the oral cavity, must be aimed at eliminating the causal pathogen - though it is also important to reduce and, if possible, eliminate the coadjuvant factors of the infection. In immunocompetent patients, these factors may facilitate the development of disease, as a result of which the adoption of a treatment regimen alone may not effectively solve the problem. It is also very important to continue treatment for a number of days after the disappearance of the lesions, in order to avoid possible subclinical recurrences that may in turn lead to new lesions.

The development of antifungal drugs was considerably posterior to the synthesis of antibacterial agents. Nevertheless, at present, antifungals are able to act both topically and systemically, depending on the location and/or severity of the process. The main characteristics of the most important antifungal drugs are outlined below (Table 4).

NONSPECIFIC DISINFECTANTS WITH ANTIFUNGAL PROPERTIES

This group includes disinfectants or drugs possessing desquamative properties. Application is topical, and their properties are totally nonspecific. Although their use is decli-

vantes de la infección. En pacientes inmunocompetentes, estos factores pueden facilitar la producción de la enfermedad, por lo que la simple instauración de una pauta terapéutica puede no resolver el problema, si no se tienen en cuenta dichos factores. También es muy importante mantener el tratamiento unos días después de la desaparición de las lesiones, con el fin de evitar posibles recidivas subclínicas que condicionen posteriormente el desarrollo de nuevas lesiones.

El desarrollo de fármacos con capacidad antifúngica ha sido mucho más tardío que la síntesis de medicamentos antibacterianos. Actualmente, los fármacos antifúngicos poseen capacidad para actuar de forma tópica o bien vía sistémica, dependiendo de la localización y/o gravedad del proceso. A continuación se detallan las principales características de los fármacos antifúngicos más importantes (Tabla 4):

DESINFECTANTES INESPECÍFICOS CON CAPACIDAD ANTIFÚNGICA

Dentro de este grupo se incluyen sustancias desinfectantes o con capacidad descamativa. Son fármacos ya en desuso y totalmente inespecíficos y que sólo actúan en aplicación tópica, por lo que han sido utilizados para el tratamiento de algunas micosis superficiales. Los más importantes son los siguientes:

TABLA 4

Clasificación de los agentes antifúngicos más utilizados
(1, 5-8, 11, 14, 38-43)

FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

1. DESINFECTANTES CON CAPACIDAD ANTIFÚNGICA

- Tinturas.
- Soluciones.
- Clorhexidina.

2. TOLNAFTATO

3. GRISEOFULVINA

4. TERBINAFINA

5. AMOROLFINA

6. CICLOPIROXOLAMINA

7. ANTIFÚNGICOS POLIÉNICOS

- Nistatina.
- Anfotericina B.
- 5-Fluorocitosina.

8. ANTIFÚNGICOS IMIDAZÓLICOS

- Clotrimazol.
- Miconazol.
- Ketoconazol.
- Otros: sertaconazol, tioconazol, bifonazol, econazol.

9. ANTIFÚNGICOS TRIAZÓLICOS

- Itraconazol.
- Fluconazol.

ning, they have been employed to treat a number of superficial mycoses. The most important examples are:

Tinctures

(a) 1% iodine tincture, used to treat non-fissured skin and intertrigo lesions (fungal lesions of the skin folds).

(b) Castellani's tincture, composed of fuchsin, boric acid, phenol, resorcinol, acetone and alcohol.

(c) Whitfield's tincture, containing 3% salicylic acid and 6% benzoic acid (2).

Solutions

(a) Gentian violet or methylene blue in 1% solution: these natural dyes have been used to treat mucocutaneous candidiasis.

(b) 20% aqueous solution of sodium hypochlorite, used in the treatment of pityriasis versicolor.

(c) 20-30% aluminum chloride solution.

(d) potassium permanganate solution: as above, this preparation has been used to treat exudative or overinfected superficial fungal infections.

(e) Saturated potassium iodide solution, used since the early century with a single indication (cutaneolymphatic sporotrichosis).

Chlorhexidine

Chlorhexidine is not a first choice antimycotic agent, though in view of its broad antimicrobial spectrum it affords

TABLA 4

Classification of the most commonly used antifungal agents
(1, 5-8, 11, 14, 38-43)

ANTIFUNGAL DRUGS

1. DESINFECTANTS WITH ANTIFUNGAL PROPERTIES

- Tinctures.
- Solutions.
- Chlorhexidine.

2. TOLNAFTATE

3. GRISEOFULVIN

4. TERBINAFINE

5. AMOROLFINE

6. CICLOPIROXOLAMINE

7. POLYNIC ANTIFUNGALS

- Nystatin.
- Amphotericin B.
- 5-Fluorocytosine.

8. IMIDAZOLIC ANTIFUNGALS

- Clotrimazole.
- Miconazole.
- Ketoconazole.
- Others: sertaconazole, thioconazole, bifonazole, econazole.

9. TRIAZOLIC ANTIFUNGALS

- Itraconazole.
- Fluconazole.

Tinturas

- Tintura de yodo al 1%: se utiliza en lesiones cutáneas no fisuradas y en los intertrigos (lesiones fúngicas de los pliegues cutáneos).
- Tintura de Castellani: está compuesta por fucsina, ácido bórico, fenol, resorcinol, acetona y alcohol.
- Tintura de Whitfield: tiene como componentes el ácido salicílico al 3% y el ácido benzoico al 6% (2).

Soluciones

- Solución de violeta de genciana o de azul de metileno al 1%: estas soluciones de colorantes naturales han sido utilizadas en el tratamiento de las candidiasis mucocutáneas.
- Solución acuosa de hipoclorito de sodio al 20%: se ha empleado en el tratamiento de la pitiriasis versicolor.
- Solución de cloruro de aluminio al 20-30%.
- Solución de permanganato potásico al 5-8‰: al igual que la anterior, se ha utilizado en infecciones fúngicas superficiales, exudativas o sobreinfectadas.
- Solución saturada de yoduro potásico: desde principios de siglo se usa con una sola indicación: la esporotricosis cutaneolinfática (2).

Clorhexidina

La clorhexidina no constituye un antimicótico de primera elección, sino que su gran espectro antimicrobiano hace que posea cierta actividad en el tratamiento de micosis de localización bucal, aunque debido a un mecanismo del todo inespecífico (5, 27).

OTROS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS, DE APLICACIÓN TÓPICA Y/O SISTÉMICA

Tolnaftato

Es un antifúngico de aplicación tópica, cuya principal indicación es el tratamiento de las dermatofitosis y de las tiñas, excepto las que afectan a cuero cabelludo y uñas (2).

Griseofulvina

Es un antifúngico obtenido a partir de productos metabólicos de *Penicillium griseofulvum*. Al igual que el tolnaftato, su principal uso reside en el tratamiento de la dermatofitosis. Su administración por vía oral puede producir diversos efectos indeseables como náuseas, vómitos, dolor abdominal, reacciones cutáneas tipo urticaria, fotosensibilización y alteraciones del metabolismo de las porfirinas (2, 27).

Terbinafina

Fármaco de aplicación tópica o sistémica, se utiliza también para tratar dermatofitosis, aunque también se ha mostrada

some antimycotic properties in the treatment of oral fungal lesions – though by virtue of a totally nonspecific mechanism (5, 27).

OTHER TOPICAL AND/OR SYSTEMIC ANTIFUNGAL AGENTS

Tolnaftate

This topically applied antifungal agent is mainly indicated in the treatment of dermatophytoses and tinea, with the exception of those affecting the scalp and nails (2).

Griseofulvin

This antifungal compound is obtained from metabolic products of *Penicillium griseofulvum*. As in the case of tolnaftate, it is mainly used to treat dermatophytoses. The oral administration of griseofulvin may produce undesirable effects including nausea, vomiting, abdominal pain, urticarial skin reactions, photosensitization and alterations in porphyrin metabolism (2, 27).

Terbinafine

This topically or systemically administered drug is likewise used in the management of dermatophytoses, though it has also been found to be effective against cutaneous candidiasis and pityriasis versicolor (2).

Amorolfín

Amorolfín is used topically as a cream to treat dermatomycoses (cutaneous candidiasis, tinea, onychomycoses) and vaginal candidiasis (in the form of vaginal tablets)(2).

Cyclopyroxolamine

This antifungal agent inhibits potassium and phosphate ion entry to the fungal cells, thus leading to cell death. It is indicated in the treatment of dermatophytoses and pityriasis versicolor – with a cure rate of 95% three days after the start of therapy. Its efficacy in the management of cutaneous and vaginal candidiasis is lower (70-90%) (2).

Polyenic antifungals

Nystatin

Also known as fungicide, nystatin is one of the most widely employed antifungal drugs. It is produced by *Streptomyces noursei* and binds to the sterolic components of the fungal plasma membrane, causing potassium entry to the cell and subsequent cell death. In view of its toxicity, nystatin is not in-

do eficaz en la terapéutica de la candidiasis cutánea y la pitiriasis versicolor (2).

Amorolfina

La amorolfina se utiliza en forma de crema para el tratamiento de las dermatomycosis (candidiasis cutánea, tiñas, onicomicosis) y de la candidiasis vaginal, en este caso administrada en forma de tabletas vaginales (2).

Ciclopiroxolamina

Es un antifúngico que actúa inhibiendo la entrada de iones potasio y fosfato en el interior del hongo, produciendo su muerte. Se indica para el tratamiento de las dermatofitosis y para la pitiriasis versicolor, obteniéndose en este caso un 95% de curaciones a los tres días del inicio del tratamiento. Su eficacia en el tratamiento de las candidiasis cutánea y vaginal es más baja, situándose entre el 70 y el 90% (2).

Antifúngicos poliénicos

Nistatina

También denominada fungicidina, la nistatina es uno de los fármacos antifúngicos más utilizados. Está producida por el *Streptomyces noursei*. Su mecanismo de acción se basa en la unión del fármaco a los esteroides de la membrana plasmática del hongo, produciendo entonces una entrada de potasio en la célula, lo que origina su muerte. Debido a su toxicidad no está indicado utilizarla vía parenteral, por lo que únicamente se emplea en el tratamiento tópico de las candidiasis cutáneas o mucosas. No se absorbe por vía oral y, excepto su sabor amargo, carece de efectos indeseables. Puede administrarse en forma de solución, pomada o grageas para disolver en la boca (2, 6, 10, 27). Se ha demostrado que las grageas para disolver en la boca poseen una mayor capacidad antifúngica que la suspensión, observándose que la concentración de nistatina en la saliva al cabo del tiempo es significativamente mayor cuando se utilizan las grageas que cuando se realiza el enjuague con la suspensión (28). En pacientes con lesiones bucales dolorosas, la nistatina puede prescribirse con anestésicos locales como, por ejemplo, la solución viscosa de lidocaína al 2-4%. Durante el uso prolongado de nistatina es posible la aparición de resistencias, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Estas resistencias provocan la ineffectividad del fármaco, lo cual puede facilitar el avance de la infección (5).

Anfotericina B

Al igual que la nistatina, la anfotericina B actúa por unión al ergosterol y otros esteroides de membrana. La anfotericina B también está producida por un hongo, en este caso *Streptomyces nodus*. Su uso está restringido a las micosis sistémicas de carácter grave, ya que debe administrarse vía parenteral. El

indicated for parenteral administration – application being topical for the treatment of cutaneous and mucosal candidiasis. The drug is not absorbed by the oral route and, with the exception of its bitter taste, possesses no undesirable effects. It may be administered in solution, as a cream, or in tablet form for dissolution within the oral cavity (2,6,10,27). Introrally dissolved tablets possess a greater antifungal potential than suspensions – the salivary concentration of nystatin being significantly higher than when applied as a mouthwash (28). In patients with painful oral lesions, nystatin can be prescribed with local anesthetics, such as a viscous 2-4% solution of lidocaine. The prolonged utilization of nystatin may give rise to resistance – particularly among immunocompromised patients – and thus to progression of the infection (5).

Amphotericin B

As in the case of nystatin, amphotericin B binds to ergosterol and to other sterolic components of the fungal cell membrane, and is likewise produced by a fungus – in this case, Streptomyces nodus. Its use is limited to severe systemic mycoses, since systemic dosing is required. The combination of amphotericin B and fluorocytosine provides a synergetic effect and at the same time reduces the adverse effects. In this sense, the most common undesirable effects of amphotericin B are nausea, vomiting, thrombophlebitis at the point of administration, anemia, arrhythmias and hypotension. As the drug possesses a nephrotoxic effect, periodic creatinine clearance tests are required. In order to avoid these negative effects of amphotericin B, diuretics such as sorbitol or pentoxiphylline have been added. However, the drug is gradually being used in association to liposome vectors, which afford an appreciable decrease in adverse effects – particularly as regards kidney function (2, 6, 10, 27).

5-fluorocytosine

Also known as fluocytosine, this drug alters fungal cell DNA and RNA synthesis. Its application spectrum is limited, for the compound only acts upon certain yeasts such as Candida or Cryptococcus. In vitro studies have shown 5-fluorocytosine to possess important activity in the management of systemic candidiasis, though the high incidence of resistance observed has caused its clinical application to be restricted to the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS patients – particularly in combination with amphotericin B (2).

Imidazolic antifungals

Clotrimazole

This drug is active against many pathogenic fungi, and is even effective against gram-positive bacteria such as Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes. It inhibits fungal synthesis of RNA, proteins, polysaccharides and lipids be-

uso simultáneo de anfotericina B y fluorocitosina proporciona un efecto sinérgico, a la vez que disminuye los efectos indeseables. Los efectos adversos más frecuentes con la administración de anfotericina B son la producción de náuseas, vómitos, tromboflebitis del punto de aplicación, anemia, arritmias e hipotensión. El principal efecto indeseable es su nefrotoxicidad, la cual obliga a realizar controles periódicos del nivel de creatinina. Para evitar estas consecuencias negativas la anfotericina B se ha asociado a medicamentos diuréticos, como el sorbitol o la pentoxifilina. No obstante, actualmente se está comenzando a utilizarla asociada a liposomas, lo cual implica un sensible descenso de los efectos indeseables, especialmente de los que afectan a la función renal (2, 6, 10, 27).

5-Fluorocitosina

También denominado fluocitosina, su principal mecanismo de acción reside en alterar la síntesis de ADN y ARN de la célula fúngica. Posee un reducido espectro de acción, actuando únicamente sobre algunas levaduras como *Candida* o *Cryptococcus*. *In vitro* ha demostrado gran actividad en el tratamiento de candidiasis sistémicas, pero el alto porcentaje de desarrollo de resistencias ha hecho que en la práctica clínica su uso se circunscriba al tratamiento de la meningitis criptocócica de pacientes con SIDA, especialmente combinado con la anfotericina B (2).

Antifúngicos imidazólicos

Clotrimazol

Este antifúngico es activo frente a un gran número de hongos patógenos, e incluso actúa frente a bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Actúa inhibiendo la síntesis fúngica de ARN, proteínas, polisacáridos y lípidos de la pared celular. Debido a sus importantes efectos indeseables (intolerancia digestiva, síntomas neurológicos: depresión, desorientación, alucinaciones) se emplea principalmente para el tratamiento tópico de dermatofitosis, candidiasis cutáneas y pitiriasis versicolor (2, 27), aunque en su forma en crema también se utiliza para el tratamiento de las queratitis angulares (6, 29).

Miconazol

Su mecanismo de acción es muy similar al del clotrimazol, pero, a diferencia de éste, el miconazol puede administrarse por vía endovenosa para el tratamiento de micosis sistémicas. No obstante, la aparición de los nuevos antifúngicos triazólicos, como el fluconazol y el itraconazol, ha restringido su uso al tratamiento tópico de micosis mucocutáneas (2). Actualmente su principal utilidad es el tratamiento de candidiasis bucales, especialmente de las producidas en los portadores de prótesis móviles. Puede utilizarse en forma de gel y de aerosol (30) e incluso se ha probado su eficacia en el tratamiento

longing to the cell wall. However, in view of its important undesirable effects (digestive intolerance, neurological symptoms in the form of depression, disorientation, hallucinations), clotrimazole is mainly used for the topical treatment of dermatophytoses, cutaneous candidiasis and pityriasis versicolor (2, 27) – though in cream form it is also useful against angular cheilitis (6, 29).

Miconazole

The mechanism of action of miconazole is very similar to that of clotrimazole, though unlike the latter, it can be administered endovenously for the treatment of systemic mycoses. However, the introduction of new triazolic antifungals such as fluconazole and itraconazole has limited its use to the topical management of mucocutaneous mycoses (2). At present, its main utility is in the treatment of buccal candidiasis – especially in cases caused by removable dentures. It can be used in gel form or as an aerosol (30). Miconazole has even been administered in chewable gum for the treatment of oral candidiasis, with results similar to those afforded by the gel preparation of the drug (31).

Ketoconazole

As in the case of miconazole, ketoconazole has been clearly surpassed by fluconazole and itraconazole. Its prolonged use may generate important negative effects such as liver failure (fatal in some cases), impotency, gynecomastia and azoospermia. In addition, when administered together with corticosteroids it may potentiate the effects of the latter – with the resulting risk of adrenal failure. At present, it is indicated in the management of chronic mucocutaneous candidiasis, in paracoccidioidomycosis, in blastomycosis and histoplasmosis (2). The drug should be taken with food, since gastric acid is required for its dissolution and absorption (12, 27, 29). Likewise, the simultaneous administration of H₂ antihistaminic drugs should be avoided, as they reduce gastric secretion and increase intraluminal pH – thereby hindering the absorption of ketoconazole (6, 32).

Other imidazolic antifungals

Other, less commonly used antifungal agents include sertaconazole, thioconazole, bifonazole and econazole (2).

Triazolic antifungals

Itraconazole

With a spectrum similar to that of ketoconazole, itraconazole – along with fluconazole – is one of the most effective antifungal drugs presently available. It possesses fewer side effects than ketoconazole and a longer half-life, and patient tolerance is better. Itraconazole has been used as prophylaxis

de candidiasis bucales administrándolo en forma de chicle, obteniendo unos resultados similares a los de la administración del producto en gel (31).

Ketoconazol

Al igual que el miconazol, el ketoconazol ha sido ampliamente superado por el fluconazol y el itraconazol. Su uso durante largos períodos de tiempo puede ocasionar importantes efectos indeseables, como insuficiencia hepática (mortal en algunos casos), impotencia, ginecomastia o azoospermia. Además, si se administra concomitantemente con corticosteroides puede producir un incremento del efecto de estos, pudiendo llegar a desencadenar una insuficiencia suprarrenal. Actualmente se aconseja su uso en la candidiasis mucocutánea crónica, en la paracoccidiodomicosis y en blastomicosis e histoplasmosis (2). Se aconseja que el fármaco sea ingerido con comida, ya que el ácido gástrico es imprescindible para su disolución y absorción (12, 27, 29). Asimismo, es desaconsejable el uso simultáneo de antihistamínicos tipo H2, ya que disminuyen la secreción gástrica y aumentan el pH, dificultando la absorción del ketoconazol.

Otros antifúngicos imidazólicos

Otros antifúngicos imidazólicos menos utilizados son el sertaconazol, tioconazol, bifonazol y econazol (2).

Antifúngicos triazólicos

Itraconazol

Con un espectro de acción similar al del ketoconazol, el itraconazol constituye, junto con el fluconazol, uno de los antifúngicos más eficaces. Posee menor grado de efectos inde-

against mucosal candidiasis in immunodepressed patients, where it has shown a marked preventive efficacy (2,10,18). As in the case of ketoconazole, the drug requires a low gastric pH for correct absorption (6).

Fluconazole

This drug inhibits fungal enzymes involved in the synthesis of ergosterol, and impedes fungal adherence to the mucosal surface. The salient feature of fluconazole is its ability to penetrate all the biological fluids of the organism - particularly cerebrospinal fluid. As a result, it is used to treat systemic mycoses such as *Coccidioides meningitis*, in combination with amphotericin B. Likewise, one of its main indications is the management of buccal and/or esophageal candidiasis in AIDS patients (2, 10, 12). Recurrences may appear following prolonged treatment with fluconazole or itraconazole in immunodepressed patients; as a result, some authors advocate maintenance dosing with nystatin, clotrimazole or fluconazole given orally (12, 29, 33, 34). Fluconazole has also been found to be very effective against stomatitis associated to removable dentures - cure rates being as high as 93% (35,36).

As in the case of itraconazole, fluconazole lacks major side effects - fundamentally due to its high specificity in the inhibition of fungal cytochrome P450, without affecting the cytochrome in the human host cells (37).

Tables 5 and 6 summarize the main therapeutic protocols for the management of the most frequently observed mycoses.

To conclude, the presently most widely employed and useful antifungal drugs are polyenic derivatives as first choice. Imidazolic derivatives and, in particular, the triazoles, are far more potent and effective. However, with the aim of avoi-

TABLA 5

Tratamiento de las principales micosis superficiales
(Modificado de Bascones A (10))

Patología	Primera elección: dosis	Alternativa: dosis
Candidiasis bucal	- Tópico→Nistatina: 2 grageas disueltas en boca cada 8 horas. - Oral→Ketoconazol: 200 mg cada día.	- Oral→Miconazol: 100 mg cada 6 horas. - Oral→Fluconazol: 50 mg cada día.
Tiñas	- Tópico→Sertaconazol, clotrimazol o bifonazol: 1 aplicación 1-3 veces al día. - Oral→Griseofulvina: 125-250 mg cada 6 horas.	- Tópico→Ciclopiroxolamina o tolnaftato: 1 aplicación cada 8-12 horas. - Oral→Ketoconazol: 2 mg cada día.
Pitiriasis versicolor	Tópico→Champú de sulfuro de selenio: 15-30 minutos de contacto al día.	Tópico→Loción de zinc-piritiona 15-30 minutos de contacto al día.

TABLE 5

Management of the main superficial mycoses
(Modified from Bascones A (10))

Pathology	First choice: dose	Alternative: dosis
Oral candidiasis	- Topical→nystatin: 2 tablets dissolved in mouth every 8 h. - Oral→Ketoconazole: 200 mg daily.	- Oral→Miconazole: 100 mg/6 h. - Oral→Fluconazole: 50 mg daily.
Tinea	- Topical→Sertaconazole, clotrimazole or bifonazole: 1 application 1-3 times daily. - Oral→griseofulvin: 125-250 mg/6 h.	- Topical→Cyclopyroxamine or tolnaftate: 1 application/8-12 h. - Oral→Ketoconazole: 200 mg daily.
Pityriasis versicolor	Topical→shampoo containing selenium sulfide: 15-30 min. contact daily.	Topical→Lotion de zinc-pyrithione 15-30 min. contact daily.

seables que el ketoconazol y una mayor vida media, así como una mejor tolerancia. Se ha utilizado como profilaxis de la candidiasis mucosa en pacientes inmunodeprimidos, mostrando una gran eficacia preventiva (2, 10, 18). Al igual que el ketoconazol, para su correcta absorción es necesario un pH gástrico bajo (6).

TABLA 6

Tratamiento de las micosis subcutáneas y profundas
(Modificado de Bascones A (10))

Patología	Primera elección: dosis	Alternativa: dosis
Aspergilosis	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	• Oral →Itraconazol: 100- 400 mg cada día.
Blasto- micosis	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	• Oral →Itraconazol: 100- 400 mg cada día. • Oral →Ketoconazol: 400- 800 mg cada día.
Candidiasis diseminada	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	• Oral →Fluconazol: 200- 400 mg cada día.
Candidiasis mucocu- tánea	• Oral →Ketoconazol: 400- 800 mg cada día.	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día. • Oral →Fluconazol: 100- 200 mg cada día.
Candidiasis orofaríngea o esofágica (inmuno- deprimidos)	• Oral →Fluconazol: 100- 200 mg cada día.	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.
Cromoblas- tosis	• Oral →Itraconazol: 100- 400 mg cada día.	• Oral →Ketoconazol: 400- 800 mg cada día.
Coccidioido- micosis	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	• Oral →Fluconazol: 200- 400 mg cada día.
Criptoco- ciosis	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	• Oral →Fluconazol: 200- 400 mg cada día.
Histoplas- mosis	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	• Oral →Itraconazol: 100- 400 mg cada día.
Mucormi- cosis	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.	_____
Paracoccidio- idomicosis	• Oral →Itraconazol: 100- 400 mg cada día.	• Parenteral →Anfoterici- na B: inicial: 0,25 mg/kg/1 hora; mantenimiento: 0,4- 0,6 mg/kg/día.

ding the appearance of resistances, their use should be reserved for those cases in which lesion resolution is not possible with polyenic antifungals, or in severely immunodepressed subjects such as AIDS patients. In these cases it is important to treat mycoses aggressively, thus avoiding possible systemic spread, which may prove fatal.

TABLE 6

Management of subcutaneous and deep mycoses
(Modified from Bascones A (10))

Patology	First choice: dose	Alternative: dose
Aspergillosis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	• Oral →Itraconazole: 100- 400 mg/day.
Blasto- mycosis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	• Oral →Itraconazole: 100- 400 mg/day. • Oral →Ketoconazole: 400-800 mg/day.
Disseminated candidiasis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	• Oral →Fluconazole: 200- 400 mg/day.
Mucocuta- neous- candidiasis	• Oral →Ketoconazole: 400-800 mg/day.	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day. • Oral →Fluconazole: 100- 200 mg/day.
Oropharyn- geal or esophageal candidiasis (immuno- suppressed)	• Oral →Fluconazole: 100- 200 mg/day.	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.
Chromo- blastosis	• Oral →Itraconazole: 100- 400 mg/day.	• Oral →Ketoconazole: 400-800 mg/day.
Coccidioido- mycosis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	• Oral →Fluconazole: 200- 400 mg/day.
Criptoco- ciosis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	• Oral →Fluconazole: 200- 400 mg/day.
Histoplas- mosis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	• Oral →Itraconazole: 100- 400 mg/day.
Mucormy- cosis	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.	_____
Paracoccidio- idomycosis	• Oral →Itraconazole: 100- 400 mg/day.	• Parenteral →Amphoteri- cin B: initially: 0.25 mg/kg/1 h; maintenance: 0.4-0.6 mg/kg/day.

Fluconazol

Actúa inhibiendo las enzimas fúngicas responsables de la síntesis de ergosterol y dificultando la adhesión del hongo a la superficie mucosa. Este agente antifúngico posee como característica más importante su capacidad de penetración en todos los líquidos biológicos del organismo, en especial en el líquido cefalorraquídeo. Debido a ello, se utiliza en el tratamiento de micosis sistémicas como la meningitis por *Coccidioides*, en combinación con la anfotericina B. Asimismo, una de sus principales indicaciones es el tratamiento de candidiasis bucal y esofágica en pacientes con SIDA (2, 10, 12). Tras tratamientos prolongados con fluconazol o itraconazol en pacientes inmunodeprimidos es posible la aparición de recidivas, por lo que algunos autores recomiendan la instauración de una pauta de mantenimiento con nistatina, clotrimazol o fluconazol vía oral (12, 29, 33, 34). El fluconazol también se ha mostrado muy efectivo en el tratamiento de la estomatitis asociada a prótesis móviles, informándose de tasas de curación de hasta el 93% (35, 36).

Al igual que el itraconazol, el fluconazol carece de importantes efectos indeseables, debido principalmente a su alta especificidad en la inhibición del citocromo P 450 fúngico, sin alterar el citocromo de la célula humana (37).

En las Tablas 5 y 6 se resumen la principales pautas terapéuticas para el manejo de las micosis más frecuentes.

En conclusión, en la actualidad los fármacos antifúngicos más empleados y útiles son los derivados poliénicos como tratamiento de primera elección. Los derivados imidazólicos y, en especial, los triazólicos, son armas terapéuticas mucho más potentes y efectivas. No obstante, con el fin de evitar la aparición de resistencias, su uso debe reservarse para casos en los que no se obtenga la curación de las lesiones aplicando antifúngicos poliénicos, o bien, en casos en los que el paciente se encuentre severamente inmunodeprimido, como por ejemplo en los pacientes con SIDA. En este tipo de pacientes es muy importante tratar las micosis de forma agresiva, evitando de esta forma posibles diseminaciones sistémicas del agente patógeno, las cuales pueden tener consecuencias fatales para el paciente.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Eduardo Chimenos Küstner
Vía Augusta 124, 1.º-3ª.
08006 Barcelona
Teléfono y fax (93) 414 62 65

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

1. Liébana J. Microbiología oral. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill. 1995. p. 361-8.
2. Torres-Rodríguez JM, Del Palacio A, Guarro J, Negróni R, Pereiro M. Micología médica. Barcelona: Masson, 1993. p. 1-6.
3. Stenderup A. Oral Mycology. Acta Odontol Scand 1990; 48: 3-10.
4. Chimenos E. Micosis bucales. Sonhiadent 1997; 10: 5-19.
5. Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral candidosis. Clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 41-9.
6. Muzycza BC, Glick M. Revisión de las infecciones fúngicas orales y su tratamiento. Arch Odontoestomatol 1996; 12: 90-102.
7. López J, Jané E, Chimenos E, Roselló X. Actualización de la candidiasis oral. Arch Odontoestomatol 1997; 13: 259-72.
8. Pereiro-Miguens M, Pereiro-Ferreiros M. Candidosis cutaneomucosas. En: Torres-Rodríguez JM, Del Palacio A, Guarro J, Negróni R, Pereiro M. Micología médica. Barcelona: Masson, 1993. p. 131-43.
9. Odden K, Schenck K, Koppang HS, Hurlen B. Candidal infection of the gingiva in HIV-infected persons. J Oral Pathol Med 1994; 23: 178-83.
10. Bascones A, Manso FJ. Infecciones orofaciales. Diagnóstico y tratamiento. Madrid: Avances Médico-Dentales, 1994. p. 205-16.

11. Heimdahl A, Nord CE. Oral yeast infections in immunocompromised and seriously diseased patients. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 77-84.
12. Campo J, Bascones A. Candidosis oral en la infección por el VIH: situación actual. *Av Odontoestomatol* 1997; 13: 81-100.
13. Campo J, Bascones A. Candidiasis oral asociada a la infección por VIH: significado pronóstico. *Av Odontoestomatol* 1996; 12: 95-103.
14. Ceballos A, Aguirre JM, Echebarría MA, Ceballos L. Prevalencia y distribución de las candidosis orales en pacientes con SIDA establecido. *Medicina Oral* 1996; 1: 6-10.
15. Kok NG, Siar CH. Review of oral histoplasmosis in Malaysians. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81: 303-7.
16. García A, Suárez MM, Gándara JM, Pereiro Jr M, Pardo F, Diz P, *et al.* Importación de paracoccidioidomicosis a España por un emigrante gallego en Venezuela. *Medicina Oral* 1997; 2: 39-43.
17. Carrada T, Rocha A, Ricardo JL. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*: avances recientes y perspectivas futuras (II). Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Piel* 1997; 12: 76-88.
18. Boutros HH, Van Winckle RB, Evans GA, Wasan SM. Oral histoplasmosis masquerading as an invasive carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 1110-4.
19. Nittayananta W, Kumplanon P, Srisintorn S, Akkayanont P, Chungpanich S, Teanpaisan S, *et al.* Oral histoplasmosis associated with candidiasis in HIV-infected patients: a report of two cases. *Br Dent J* 1997; 182: 309-12.
20. Chinn H, Chernoff DN, Migliorati CA, Silverman S, Green TL. Oral histoplasmosis in HIV-infected patients. A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 710-4.
21. Swindells S, Durham T, Johansson SL, Kaufman L. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 126-30.
22. Heinic GS, Greenspan D, McPhail LA, Schiodt M, Miyasaki SH, Kaufman L, *et al.* Oral *Histoplasma capsulatum* in association with HIV infection: a case report. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 85-9.
23. Jones AC, Migliorati CA, Baughman RA. The simultaneous occurrence of herpes simplex virus, citomegalovirus and histoplasmosis in an HIV-infected patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 334-9.
24. Glick M, Cohen SG, Cheney RT, Crooks GW, Greenberg MS. Oral manifestations of disseminated *Cryptococcus neoformans* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 454-9.
25. Scully C, Almeida P. Orofacial manifestations of the systemic mycoses. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 289-94.
26. Heinic GS, Greenspan D, McPhail LA, Greenspan JS. Oral Geotricum candidum infection associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 726-8.
27. Epstein JB. Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 32-41.
28. Millns B, Martin MV. Nystatin pastilles and suspension in the treatment of oral candidosis. *Br Dent J* 1996; 181: 209-11.
29. Greenspan D. Treatment of oral candidiasis in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 211-5.
30. Parvinen TK, Kokko J, Yli-Urpo A. Miconazole lacquer compared with gel in the treatment of denture stomatitis. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 361-6.
31. Rindum JL, Holmstrup P, Pedersen M, Rassing MR, Stoltze K. Miconazole chewing gum for treatment of chronic oral candidosis. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 386-90.
32. Chimenos E. Candidiasis oral en el anciano. En: Bullón P, Velasco E, eds. *Odontoestomatología geriátrica. La atención odontológica integral en el paciente de edad avanzada*. Madrid: IM&C; 1996. p. 229-40.
33. Laguna F. Profilaxis y tratamiento de las infecciones por Candida: candidiasis resistentes a los azoles. *Seisida* 1997; 8: 320-1.
34. Heinic GS, Stevens DA, Greenspan D, McPhail LA, Dodd CL, Stringari S, *et al.* Fluconazole-resistant Candida in AIDS patients. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 711-5.
35. Romero MJ, Rodríguez-Armijo A, López MJ, Eraso VM, Bernal S, Martín E. Tratamiento con fluconazol en la estomatitis protésica. A propósito de 100 casos. *Av Odontoestomatol* 1997; 13: 101-8.
36. Romero MJ, Rodríguez-Armijo A, López MJ, Montero O, Martín E. Estomatitis protésica e infección por Candida sp: Estudio microbiológico y respuesta a fluconazol. *Av Odontoestomatol* 1995; 11: 373-9.
37. Quindós G, Pontón J. Candidiasis de la cavidad oral: etiología, patogenia y diagnóstico de laboratorio. *Medicina Oral* 1996; 1: 85-95.
38. Ceballos A, Rodríguez A. Micosis. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. *Medicina bucal*. Barcelona: Masson; 1995. p. 151-60.
39. Jörgensen EB. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48: 61-9.
40. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of Candida albicans types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 406-12.
41. Navazesh M, Wood G, Brightman VJ. Relationship between salivary flow rates and Candida albicans counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 80: 284-8.
42. Poirier C, Chimenos E, Ferrer M, López J, Caballero R. Importancia de los factores predisponentes en la candidiasis bucal. *Medicina Oral* 1997; 2: 21-9.
43. Chimenos E, Ferrer M, Poirier C, López J, Caballero R. Xerostomía: diagnóstico y tratamiento. *Anales Odontoestomatol* 1997; 1: 30-7.
44. Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 171-80.