



UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ODONTOLOGÍA

UPLA
UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES

FARMACOLOGÍA DE LAS INFECCIONES

AUTOR: Mg. C.D. Carlos Manuel Quintanilla Rauch

Página web: www.cquintanillar.wixsite.com/farmaco

FÁRMACOS ANTIVIRALES Y ANTIMICÓTICOS

ANTIVIRALES DE USO ODONTOLÓGICO

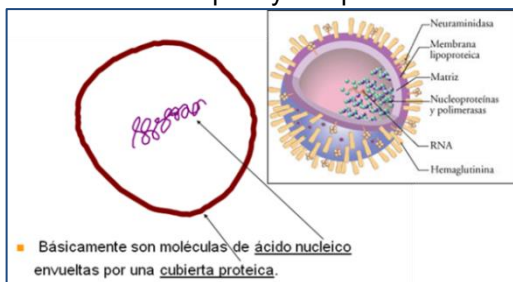
VIRUS: término usado por los médicos de la antigua Roma para designar cualquier toxina o veneno de origen animal,

En 1884 el investigador ruso Dmitri Ivanovski descubrió la primera partícula viral que actualmente se conoce como *Virus del mosaico del tabaco*, en 1899 el microbiólogo neerlandés Martinus Beijerinck repitió los experimentos de Ivanovski y quedó convencido de que se trataba de una nueva forma de agente infeccioso que denominó virus.

Los virus son una partícula viral o virión formada por un ácido nucleico compuesto por ARN o ADN, y encerrado por una envoltura proteica (cápside), ciertos virus pueden tener una envoltura lipoproteica y enzimas que posibilitan la replicación viral (envuelta o envoltura vírica). El virus entra a la célula huésped y ocupa todas las estructuras celulares y el ciclo

biológico del huésped para reproducirse, lo que hace muy difícil su ataque sin dañar a la célula huésped.

Las infecciones por virus más frecuentes en el campo odontológico corresponden a la familia herpes virus, una serie de virus ADN cuya capacidad biológica más notable es la de producir infecciones latentes. Destacan las infecciones por virus



herpes simple (VHS). Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección dependen de la localización anatómica de la infección, edad, estado inmunológico del huésped, tipo antigénico del virus y de las características de la infección (primo infección o no).

Familia	Virus	Enfermedades
Virus ADN		
herpesvirus	virus del herpes simple (VHS)*	herpes labial, herpes genital
	virus varicela-zoster (vz)	varicela, zóster
	citomegalovirus (CMV)*	infección por citomegalovirus
	virus de Epstein-Barr (VEB)*	mononucleosis infecciosa
proxivirus	virus de la viruela	viruela
adenovirus	adenovirus	enfermedades respiratorias agudas
hepadnavirus	virus de la hepatitis B	hepatitis
papovavirus	papilomavirus	verrugas vulgares
parvovirus	virus B19	eritema infeccioso



La infección por Virus Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) denominada primo infección herpética es de transmisión oral y ocasiona típicamente lesiones en boca, cara, piel, esófago o

cerebro, ocurre entre los 2 a 4 años de edad, aunque también puede ocurrir en adolescentes y adultos provocando gingivostomatitis herpética, herpes labialis, o eczema herpeticum. Tras la infección el virus permanecerá latente en el organismo provocando reinfecciones virales periódicas. El Virus Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) es de transmisión sexual y provoca lesiones en genitales, recto, piel, manos y meninges.

En cavidad bucal tras un periodo de latencia de 3 a 10 días se manifiesta con fiebre y dolor en los labios seguidos por gingivostomatitis herpética y una serie de lesiones eritemo-vesiculosas localizadas en comisuras y labios que posteriormente se transforman en úlceras pustulosas que resuelven en 2 a 3 semanas.

Se calcula que entre el 20 y el 40% de la población sana ha tenido herpes labial alguna vez en su vida. El virus permanece latente en los ganglios nerviosos y puede reactivarse ante estímulos como fiebre, sol, estrés, debilidad, radiación U.V., traumas, inmunodepresión o menstruación. Los tratamientos con fármacos antivirales acortan el tiempo, hasta

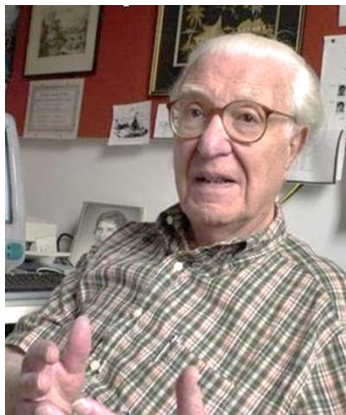


la aparición de las costras. El número de fármacos antivirales ha aumentado en forma extraordinaria en los últimos 10 a 15 años como una reacción a las pandemias de VIH y recientemente por el

COVID-19. Muchos antivirales por su mecanismo de acción interfieren en alguna de las fases de la infección y la replicación; otros, como interferones y citoquinas, incitan acciones inmunomoduladoras y antiproliferativas en la célula huésped de los pacientes infectados.

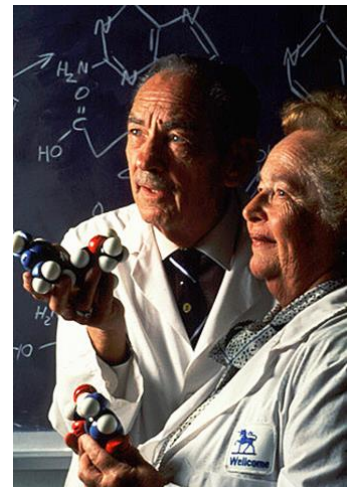
Agente causal de la infección herpética	Enfermedad	Cuadro Clínico
Herpes simplex 1	Herpes labial	Los denominados "fuegos" que a veces pueden afectar la mucosa oral y faríngea
Herpes simplex 2	Herpes Genital	Las lesiones son muy dolorosas, afectando genitales, ano y área perianal principalmente
Varicela zoster	Varicela	Erupción exantemática, generalmente en la edad pre escolar
Herpes zoster	Herpes zoster	Se presenta en mayores de 50 años, presenta dolor neurítico que sigue el trayecto de los nervios intercostales

En 1959, William Herman Prusoff sintetizó la Idoxiuridina (5-iodo-2'-deoxiuridina) – IDU, el primer antiviral con



licencia para uso clínico. Posteriormente en 1977, Gertrude Belle Elion y George H. Hitchings anunciaron la selectividad de la acción antiviral del Aciclovir – ACV, útil en infecciones producidas por el virus del herpes simple y varicela-zóster.

El descubrimiento del aciclovir fue considerado el comienzo de una nueva era en la terapia antiviral, ya que es extremadamente selectivo y posee un bajo nivel de citotoxicidad. Gertrude B. Elion y George H. Hitchings recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1988 debido al

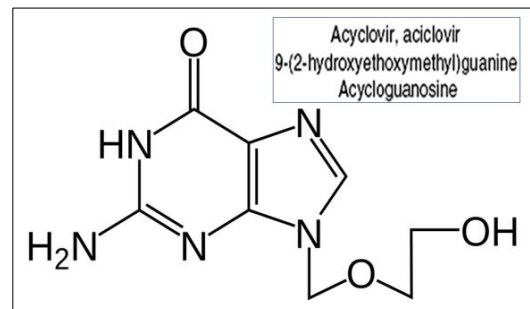


desarrollo de este nuevo compuesto antiviral.

Cincuenta años después, existen aproximadamente 50 antivirales disponibles en el mercado, de los cuales 25 son para tratar el HIV y los otros 25 para tratar otras virosis más recientes...

ANTIVIRALES DE USO ODONTOLÓGICO

El aciclovir aprobado en 1982 fue el primer fármaco de este grupo, aprobado por su toxicidad reducida, para su utilización en las infecciones por Herpes simple (VHS), Varicela Zoster (VVZ), Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV). El aciclovir es el prototipo de un grupo de compuestos antivirales que son fosforilados dentro de la célula por una quinasa viral para volverse INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ADN del virus, es un fármaco antiviral que se usa en el tratamiento de las infecciones producidas por virus ADN, entre las que se incluyen el herpes genital, el herpes bucal, el herpes zóster, la varicela y la mononucleosis infecciosa.



El aciclovir (acicloguanosina) es un análogo de la guanina (nucleósido de purina). Su estructura difiere de otros análogos de nucleósidos en que contiene sólo una parte de éste ya que el anillo glucídico está reemplazado por una cadena abierta. Se considera una prodroga o profármaco, debido a que su forma original es inactiva, y cuando se fosforiliza en la célula infectada se convierte en el fármaco activo.

FARMACODINAMIA

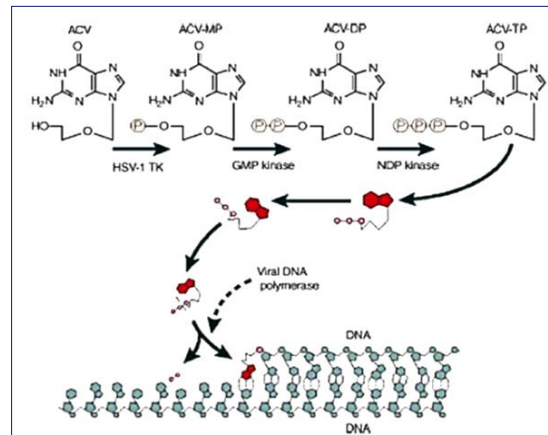
VIRUSTÁTICO: ANÁLOGO DE NUCLEÓSIDOS QUE INHIBE LA REPLICACIÓN DEL ADN VIRAL

El aciclovir (ACV) es un antiviral que debe fosforilarse a trifosfato de aciclovir en la célula infectada. Estos virus poseen la enzima timidina-quinasa que fosforila al aciclovir primero en un monofosfato de ACV, finalmente se convierte en trifosfato de ACV, esta es la droga activa que ingresa al núcleo y se incorpora al ADN viral en formación, deteniendo la replicación del virus.

EL ACICLOVIR ACTIVADO ES UN ANÁLOGO DE LA GUANOSINA QUE SE INCORPORA AL ADN VIRAL DETENIENDO SU SÍNTESIS: se une a la *ADN polimerasa viral* que lo incorpora al ADN viral en formación sustituyendo a la Guanosina o desoxi-guanosina-trifosfato (base púrica) formando un ADN VIRAL incompleto y defectuoso.

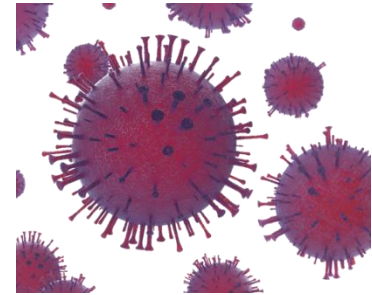
La afinidad del aciclovir por la *ADN polimerasa viral* es 200 veces mayor que por la ADN polimerasa humana, es por ello su selectividad contra células infectadas por virus herpético.

Además de inactivar la acción de la ADN polimerasa viral, actúa como un “*terminador de cadena*”.



ESPECTRO: Tiene mayor actividad contra el virus Herpesviridae:

- ✓ Herpes simple Tipo 1
- ✓ Herpes simple Tipo 2
- ✓ Varicela Zoster
- ✓ Herpes Zoster
- ✓ Epstein-Barr
- ✓ Citomegalovirus: presenta resistencia



RESISTENCIA VIRAL: Se ha vinculado con alguno de los tres mecanismos siguientes: producción nula o parcial de la enzima viral, alteración de la especificidad del sustrato de la enzima que induce la muerte celular o alteración de la ADN polimerasa viral. Las alteraciones en las enzimas virales son causadas por mutaciones puntuales, inserciones o deleciones.

FARMACOCINÉTICA:

ABSORCIÓN: El aciclovir se usa principalmente por vía oral en comprimidos y suspensión para el uso pediátrico; se absorbe bien con los alimentos. Su biodisponibilidad oral es sólo del 30% porque se elimina por metabolismo de primer paso, su derivado valaciclovir es un profármaco que por metabolismo de primer paso, con esterases del hígado, se activa en aciclovir con una biodisponibilidad del 70%. También se administra por vía tópica con altas concentraciones en la lesión y por vía intravenosa en pacientes con infecciones graves.

DISTRIBUCIÓN: Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, incluyendo fluido vesicular, humor acuoso y fluido cerebroespinal. La semivida de aciclovir y valaciclovir es de aproximadamente 2.5-3 horas, pero se incrementa en insuficiencia renal; por vía sanguínea circula unido a proteínas en un 15%.

METABOLISMO: Se metaboliza parcialmente en el hígado en el metabolito 9-carboximetilguanina.

EXCRECIÓN: Eliminación es por filtración glomerular y secreción tubular no modificada principalmente. Esto determina que la dosificación debe ajustarse en enfermos con insuficiencia renal.

INDICACIONES ODONTOLÓGICAS: está indicado para el tratamiento sintomático de las infecciones producidas por herpes virus en odontología:

- Lesiones herpéticas bucales: herpes labial, gingivo-estomatitis herpética...
- Herpes mucocutáneo crónico recurrente o en inmunocomprometidos
- Herpes Zoster que afecta al trigémino
- Varicela-Zoster
- Mononucleosis infecciosa

La administración de antivirales acorta el tiempo de duración de síntomas a 2 días y la remisión de las lesiones a pocos días, disminuyendo la diseminación y contagio, pero no cura de la enfermedad. Disminuye la sintomatología como el dolor.

ACICLOVIR

TABLETAS O COMPRIMIDOS de 400 mg. – 800 mg

- ✍ Herpes simple: 400 mg cada 04 horas omitiendo la dosis nocturna: cinco veces al día. Por 5 días.
- ✍ Herpes zoster severo o pacientes inmunodeprimidos: 800 mg cada 04 horas omitiendo la dosis nocturna: cinco veces al día.
- ✍ En casos de recurrencia por 07 días.



Las tabletas de aciclovir se deben almacenar en su envase bien cerrado y protegido de la luz y humedad a una temperatura de 15 – 25 °C.

SUSPENSIÓN PEDIÁTRICA de 200 mg / 5 mL

Para tratamiento de primoinfección por varicela.

- ✍ 60 mg/kg/día dividido en 04 tomas (cada 06 horas). No exceder 800 mg por día.
- ✍ Terapia empírica: una cucharadita (5 mL) 04 veces al día, durante 07 días. Administrar a niños mayores de 02 años.

La suspensión también se debe almacenar en su envase bien cerrado y protegido de la luz y humedad a una temperatura de 15 – 25 °C, mantiene su potencia por 24 meses desde la fecha de fabricación y no requiere reconstitución o refrigeración.



CREMA O GEL AL 5%

- ✍ Aplicar 3 a 4 veces por día, durante 7 a 10 días.
- ✍ Puede provocar sensación de hormigueo y quemazón.



VALACICLOVIR

El Valaciclovir es un derivado estructural del aciclovir, es un profármaco que se absorbe rápidamente luego de su administración oral y se convierte en aciclovir durante su metabolismo de primer paso en el intestino y el hígado. No es nefrotóxico como el aciclovir. Solo existe presentación por vía oral, no existen presentaciones tópicas. Se transforma rápida y completamente en aciclovir luego de la administración oral mejorando la biodisponibilidad en más del 60%.

INDICACIONES ODONTOLÓGICAS: Las mismas que el Aciclovir.

TABLETAS O COMPRIMIDOS de 500 mg. – 1000 mg. (1 gr)

- ✍ Herpes simple: Un comprimido de 500 mg cada 12 horas durante 05 a 07 días.
- ✍ Herpes zoster: Un comprimido de 1 gr. cada 08 horas durante 7 a 10 días.



CONTRAINDICACIONES: En gestantes o lactantes. Valaciclovir contraindicado en menores de 12 años por datos limitados. Aciclovir está contraindicado en casos de insuficiencia renal.

EFFECTOS INDESEABLES O ADVERSOS:

- ✓ Con Aciclovir se puede presentar por vía oral: náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, malestar general o erupciones cutáneas (valaciclovir).
- ✓ Neurotoxicidad y encefalopatía en 1 a 4% pacientes.
- ✓ Aciclovir por vía endovenosa: toxicidad renal reversible (cristaluria) y efectos sobre el sistema nervioso central (temblores, delirio, convulsiones).
- ✓ Con la forma tópica, se puede producir dolor leve, ardor y quemazón localmente.

ANTIMICÓTICOS O ANTIFÚNGICOS DE USO ODONTOLÓGICO

MICOSIS viene del griego Mikes, que significa hongo. El término micosis designa a las infecciones causadas por hongos microscópicos.

Algunas micosis de hongos saprófitos que se encuentran en piel y mucosas se vuelven patógenas cuando disminuye la resistencia del huésped (embarazo desnutrición, diabetes, neoplasias o dosis prolongada de ATB/corticoides) o cuando existen condiciones locales para su desarrollo (mala higiene, hiposialia o pH ácido), como sucede con las infecciones orales por *Cándida albicans*.

Las micosis superficiales se encuentran en piel y faneras húmedas con escasa vascularización.

Las micosis profundas o sistémicas producen respuestas granulomatosas que impiden una buena penetración del fármaco.

Localización	Tipo de hongo	Patología
Superficial	Malassezia furfur	Pitiriasis versicolor
Cutánea	Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, Candida albicans	Dermatofitosis (tiña piel, cuero cabelludo y uñas) Candidiasis cutánea, y de membranas mucosas
Subcutánea	Sporothrix schenckii	Esporotricosis
Profunda	Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis	Blastomicosis Coccidioidomicosis Histoplasmosis Paracoccidioidomicosis
Profunda oportunista	Cryptococcus neoformans, Especies de Mucor y Rhizopus	Criptococosis Cigomicosis

Los antimicóticos son poco solubles y los hongos son de crecimiento lento, con pared celular con quitina, políidos, fosfolípidos y esteroides, ausentes generalmente en bacterias.

Las micosis que más se observan en cavidad oral son: candidiasis, histoplasmosis o paracoccidiomicosis.

El concepto de agente antifúngico o antimicótico engloba cualquier sustancia capaz de producir una alteración tal de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, bien directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped.

En 1951, Elizabeth Hazen y Rachel Fuller Brown obtuvieron del *Streptomyces noursei* el primer antimicótico al que denominaron Nystatin o Nistatina (en honor al estado de New York, NY – estate) que sirvió para micosis en piel y mucosas

En 1955 Gold y col desarrollan a partir del *Streptomyces nudosus* la Anfotericina B que se convirtió rápidamente en el pilar del tratamiento para infecciones graves, su uso se asoció con efectos

secundarios relacionados con la perfusión y nefrotoxicidad que limita la dosis. La continua búsqueda de antifúngicos nuevos y menos tóxicos llevó al descubrimiento de los azoles varias décadas más tarde. Ketoconazol, el primer compuesto disponible para el tratamiento oral de infecciones fúngicas sistémicas, fue comercializado a principios de la década de 1980. Durante casi una década, ketoconazol fue considerado como la droga de elección en micosis endémicas no amenazantes.

La introducción de los triazoles de primera generación representó un segundo avance importante en el tratamiento de las infecciones fúngicas. Tanto el fluconazol como el itraconazol mostraron un espectro más amplio de actividad antifúngica que los imidazoles y tenían un perfil de seguridad notablemente mejorado en comparación con la anfotericina B y el ketoconazol, pero el desarrollo de resistencia indujo el desarrollo de triazoles de segunda generación, incluyendo voriconazol, posaconazol y ravuconazol, tienen mayor potencia y poseen una mayor actividad contra patógenos resistentes y emergentes, en particular contra *Aspergillus* spp.

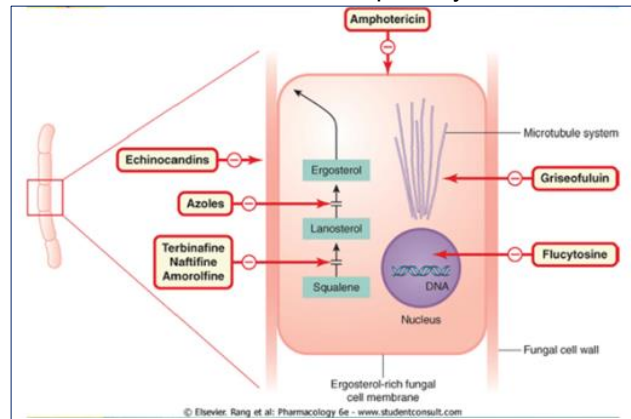


CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS POR SU ESTRUCTURA (1)	
POLIENOS	Nistatina, natamicina, anfotericina B
AZOLES	Imidazol: miconazol, clotrimazol, ketoconazol. Triazoles: Fluconazol, itraconazol Triazoles de 2a. Generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol.
ALILAMINAS	Terbinafina, naftifina.
LIPOPEPTIDOS	Papulacandinas Triterpenos glicosilados Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina.
PIRIMIDINAS	Flucitosina
OTROS	Ioduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin.

Se clasifican a estos fármacos también como agentes antimicóticos locales o tópicos y antimicóticos sistémicos, esto no es del todo cierto, debido a que algunos agentes (imidazoles y triazoles) pueden utilizarse en cualquiera de las formas, además muchas micosis superficiales pueden tratarse por vía sistémica.

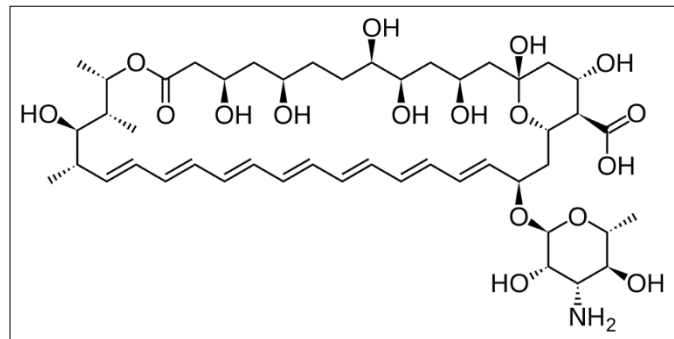
El mecanismo de acción de los medicamentos que inhiben el crecimiento de hongos, depende del lugar en el que actúen, lo cual está relacionado con la estructura química del antifúngico.

El tratamiento de las micosis es más complicado que el de las infecciones bacterianas, debido a que las micosis superficiales se encuentran en piel y faneras con escasa o nula vascularización, y las micosis profundas producen respuestas granulomatosas que impiden una buena penetración del fármaco, con el inconveniente de que los fármacos antimicóticos en general son poco solubles y los hongos son células de crecimiento lento, con pared celular con quitina, poliósidos, fosfolípidos y esteroides, ausentes generalmente en las bacterias (De Malgor – Valsecia).



POLIENOS

Los medicamentos que se encuentran en este grupo, se unen al ergosterol presente en la membrana celular fúngica, donde se forman poros que alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causas de la muerte celular del hongo (fungicidas).



ANFOTERICINA B

La anfotericina B se obtiene del *Streptomyces Nodosus*. Es un macrólido poliénico, macrólido porque tiene un anillo lactónico voluminoso de 12 o más átomos, polieno porque tiene muchos enlaces dobles.

Después de más de 30 años de uso aún sigue siendo el medicamento de elección para la mayoría de las infecciones fúngicas profundas graves. Actualmente existen presentaciones liposomales que han disminuido los efectos adversos de este medicamento



FARMACODINAMIA

ESENCIALMENTE FUNGICIDA: ALTERAN LA PERMEABILIDAD CELULAR DEL HONGO.

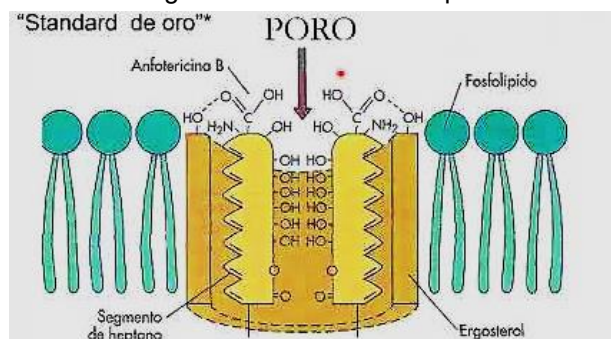
Se unen al ergosterol presente en las membranas celulares del hongo formando POROS que alteran su permeabilidad de membrana.

Provocan pérdida de proteínas, glúcidos y cationes causando su MUERTE DEL HONGO.

Las bacterias no son sensibles porque carecen de ergosterol, (esencial p/unión a la membrana).

Las marcas de Anfotericina B liposomal (formulaciones lipídicas) son menos tóxicas que Anfotericina B estándar: Abelcet, Amfocil, Ambisome.

Sin embargo, Anfotericina B es el Gold estándar porque actúa más rápidamente que cualquiera de los medicamentos liposomales y generalmente es el medicamento elegido cuando la candidiasis u otra infección por hongos que son graves y ponen en riesgo la vida.



ESPECTRO

AMPLIO ESPECTRO: Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides brasiliensis, Blastomices, Sporotrichum schenkii. Sobre oportunistas: Cándida albicans y otras cándidas, Aspergillus, Criptococo y mucormicosis. Algunos protozoarios como Leishmania braziliensis y Naegleria fowleri. No tiene actividad contra dermatofitos, virus o bacterias

RESISTENCIA: Cepas mutantes, sobre todo Cándida albicans y Coccidioides immitis. Algunas disminuyen el ergosterol de las membranas, otras la afinidad del ergosterol por la anfotericina.

FARMACOCINÉTICA

USO ENDOVENOSO EN MICOSIS SISTÉMICAS GRAVES:

Uso endovenoso por goteo: se absorbe mal por vía gastrointestinal (oral), se preparará agregando 10 ml de agua destilada a 5 o 10 mg (max. 50 mg.) de Anfotericina B, disolviendo en 500 ml. de suero de dextrosa al 5%.

DOSIS: Vía E.V. por goteo, administrándose en 02 a 04 horas.

Se desconoce su metabolismo y se excreta por riñón.

Los efectos adversos pueden ser locales como la irritación del endotelio venoso, dolor y tromboflebitis en el sitio de la inyección. El efecto sistémico más importante es la nefrotoxicidad, azoemia (nitrógeno en sangre), puede unirse en grado variable al colesterol de las células de mamíferos, siendo ésta una de las causas de toxicidad de este agente que es dosis dependiente y se potencia con otros nefrotóxicos.

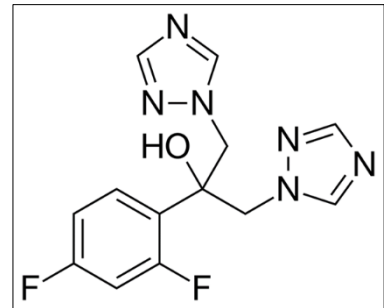


AZOLES

Existen varios antimicóticos derivados azoles, que pueden ser utilizados por vía tópica y algunos por vía sistémica. Los azoles poseen anillos que contienen átomos de nitrógeno, los imidazoles poseen 2 átomos de N en el anillo azol y los triazoles poseen 3 átomos de nitrógeno (N) en el anillo azol.

El ketoconazol es un imidazol de segunda línea. La afinidad de este con las membranas celulares fúngicas es menor comparada con la de los triazoles. En el caso de los triazoles como fluconazol e itraconazol, presentan tres anillos de azoles, uno de ellos posee átomos de flúor en su composición, siendo los compuestos más utilizados en estos momentos.

Los imidazoles y los triazoles se consideran juntos porque comparten el mismo espectro antimicótico y el mismo mecanismo de acción, aunque los triazoles sistémicos se metabolizan más lentamente y tienen menor acción sobre la síntesis de esteroides en el cuerpo humano provocando menores efectos adversos.

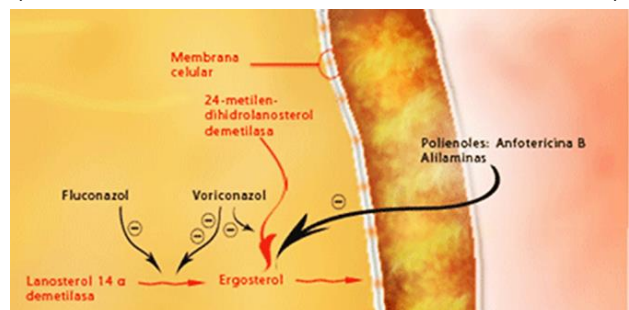


FARMACODINAMIA

FUNGICIDA O FUNGISTÁTICA SEGÚN CONCENTRACIÓN: INTERRUMPEN LA SÍNTESIS DE ERGOSTEROL.

Inhibición del sistema de la enzima del citocromo P450 (enzima microsomal lanosterol 14 alfadesmetilasa), dificultando o impidiendo la biosíntesis de ergosterol de la membrana del hongo ocasionando membranas osmóticamente inestables con acumulación de metilesteroles (esteroles tóxicos), éstos rompen la unión de las cadenas de fosfolípidos de la membrana con la consiguiente interrupción del crecimiento del hongo y provocando la muerte del hongo.

Algunas epoxidaciones también están involucradas en la biosíntesis del colesterol del organismo humano, lo cual trae efectos tóxicos y metabólicos especialmente en tratamientos prolongados, sin embargo los azoles tienen mucho mayor afinidad por las enzimas del hongo.



ESPECTRO AMPLIO: especialmente los triazoles en levaduras, dermatofitos y varias micosis profundas:

- Infecciones mucocutáneas por *Cándida albicans* (candidiasis).
- Infecciones sistémicas: *coccidioidomicosis*, *criptococosis*, *blastomicosis*, *histoplasmosis* y *paracoccidioidomicosis* (*Blastomicosis sudamericana*).
- Los triazoles (Fluconazol) son clínica y microbiológicamente más activos.
- No tienen actividad antibacteriana o antiparasitaria, excepto contra el protozoo *Leishmania* mayor.



Los triazoles (Itraconazol y Fluconazol) son clínica y microbiológicamente más activos que ketoconazol.

INDICACIONES ODONTOLÓGICAS: están indicados para:

- Candidiasis oral muco-cutánea crónica.
- Candidiasis oro-faríngea o esofágica (esofagitis).
- Profilaxis de candidiasis oro-faríngea en inmunodeprimidos.
- En el tratamiento de blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis (Blastomicosis Sudamericana).
- Tienen actividad antibacteriana ante algunas bacterias grampositivas y actividad antiparasitaria contra el protozoo *Leishmania*



FARMACOCINÉTICA:

ADMINISTRACIÓN Y ABSORCIÓN: Por vía oral y tópica. Los imidazoles necesitan pH ácido para absorberse por vía oral y su biodisponibilidad es del 75%, se reduce en personas que ingieren antiácidos y agentes bloqueadores de los receptores H2 (ranitidina o esomeprazol) (separar la ingesta 2 horas de ellos). Los triazoles presentan absorción gastrointestinal casi completa con una biodisponibilidad del 90% y no se afecta por la ausencia de ácido gástrico en estómago. Tiene una larga vida media (20-50 horas).

DISTRIBUCIÓN: Buena distribución (no hay gran variación entre la administración vía oral o parenteral). Se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales. Ketoconazol atraviesa la placenta.

METABOLISMO: Ketoconazol se metaboliza e inactiva en hígado. Fluconazol se metaboliza muy poco.

EXCRECIÓN: Se excreta por heces y bilis y orina. Fluconazol se excreta principalmente vía renal (90%).

KETOCONAZOL

Es un imidazol activo por vía oral, a diferencia del clotrimazol y miconazol (Daktarin) que son activos solo por vía tópica. Este antifúngico es un compuesto lipofílico, propiedad que le permite encontrarse en concentraciones altas en los tejidos grasos, aunque sus concentraciones en el fluido cerebroespinal son pobres en presencia de inflamación. Su absorción oral y solubilidad es óptima a pH ácido gástrico.

Se distingue de los azoles por su mayor propensión a interferir con la síntesis de hormonas esteroides y con el citocromo P 450 de las células hepáticas humanas (hepatotóxico). Actualmente su uso es restringido y está prohibida su administración en Estados Unidos, por tanto, su uso sistémico ya no es recomendable.

NO SE RECOMIENDA KETOCONAZOL POR VÍA ORAL EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA, SÓLO POR VÍA TÓPICA.

Ketoconazol se puede utilizar en terapia tópica:



CREMAS O GEL AL 2%

- ✍ Aplicar localmente en las lesiones 4 veces al día durante un periodo de 10 días. La presentación en gel no es común en el país.
- ✍ Se puede administrar en infecciones micóticas superficiales cutáneas o mucosas: candidiasis, blastomicosis, histoplasmosis o paracoccidioidomicosis.



FLUCONAZOL

Agente antifúngico ampliamente usado por presentar alta biodisponibilidad e índice terapéutico, absorción gastrointestinal casi completa (>90%) en ausencia de ácido gástrico del estómago. Tiene un índice terapéutico muy amplio: candidiasis, histoplasmosis, blastomycosis

Se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales y presenta menos efectos adversos: mejor interacción hepática y tolerancia gastrointestinal.

De elección para candidiasis orofaríngea, esofágica y diseminada.



CÁPSULAS DURAS O COMPRIMIDOS de 150 mg. – 200 mg. – 400 mg.

- ✖ Candidiasis mucocutánea: una capsula de 150 mg a 200 mg por día durante 07 a 14 días, se puede administrar una dosis de ataque de 200 mg.
- ✖ Por su alto índice terapéutico se puede dar 400 mg por día durante 04 semanas o hasta 12 semanas en candidiasis esofágica.
- No requiere el medio ácido del estómago (como ketoconazol) para su absorción gastrointestinal.
- No administrar a embarazadas o lactantes (abortos espontáneos).



SUSPENSIÓN ORAL EXTEMPORÁNEA PEDIÁTRICA de 50 mg / 5 ml.

Para niños mayores de 06 meses hasta los 12 años.

- ✖ Recomendable su administración en casos de candidiasis diseminada, orofaríngea o esofágica.
- ✖ Primer día: administrar 06 mg / kg / día (dosis de ataque).
- ✖ Desde el 2° día: 03 mg / kg / día (dosis de mantenimiento) durante 07 a 14 días.
- ✖ Luego de la reconstitución, la suspensión mantiene su potencia hasta por 14 días.
- ✖ Mantener en lugar fresco.



MICONAZOL

Antimicótico de uso local para el tratamiento tópico de micosis orales, cutáneas y vaginales. Aumenta la concentración de tóxicos como peróxido de hidrógeno, provocando la muerte del hongo, además impide la transformación de blastoporo en micelio. Se administra por vía endovenosa en medicina y por vía tópica es el más indicado en odontología para el tratamiento local de candidiasis oro-faríngea.

CREMAS O GELES AL 2%

- ✖ Para la mucosa oral se debe indicar en gel oral: aplicar localmente en las lesiones 2 veces al día durante 10 días. Puede provocar hormigueo o quemazón.
- ✖ En caso de candidiasis sub-placa aplicar en la parte interna de la prótesis antes de usarla.



EFFECTOS ADVERSOS SISTÉMICOS:

Las reacciones adversas más comunes se producen con Ketoconazol, con Fluconazol las alteraciones gastrointestinales generalmente son leves.

- Los efectos adversos gastrointestinales más frecuentes: náuseas, anorexia, vómitos o diarrea (10% de los pacientes), para prevenirlos administrar con los alimentos. Especialmente con ketoconazol.
- Además, el Ketoconazol tiene interacciones con otros medicamentos como antiácidos, quelantes y antihistamínicos anti H1.
- Todos los azoles causan anomalías en las enzimas hepáticas con alteraciones hepáticas, especialmente con ketoconazol. Controlar función hepática porque muy raramente, pueden provocar hepatitis clínicas.

Alteraciones endócrinas con ketoconazol, por interacción con la síntesis de esteroides a partir de colesterol se puede producir:

- En la mujer: Irregularidades menstrual, disminución plasmática de hormonas esteroideas (se puede usar como antiesteroideo para el Síndrome de Cushing).
- En el hombre con dosis elevadas o prolongadas puede originar ginecomastia o sensibilidad mamaria, infertilidad, oligospermia y reducción de la libido (suprime la síntesis de testosterona).
- No administrar Ketoconazol por vía oral, sólo se recomienda dar por vía tópica.

CONTRAINDICACIONES:

- No se recomienda administrar ketoconazol por vía oral en la práctica odontológica por sus efectos adversos.
- No administrar fluconazol (categoría C) a embarazadas y gestantes; fluconazol en gestantes aumenta el riesgo de abortos espontáneos y es embriotóxico en animales (según indica la FDA). Indicar sólo azoles tópicos.

INTERACCIONES:

- ✓ El ketoconazol, fluconazol o itraconazol inhiben el metabolismo de la warfarina (anticoagulante oral), la ciclosporina (inmunosupresor), de los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y de las estatinas (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina) que disminuyen los niveles del colesterol malo en sangre incrementando su tiempo de acción y efecto farmacológico.

