



FICHA DE IDENTIFICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Título	Estructura y actividad de los fármacos antifúngicos	
Autor/es	Nombres y Apellidos	Código de estudiantes
	Jhonnatan Donatelly Silva	61028
	Melany Dayan Fernández Escobar	48526
	Yery Andres Garcia Medina	61294
	Daniela Suárez	57965
Carla Delflaxe Dos Santo	57545	
Fecha	21/06/2022	

Carrera	Medicina
Asignatura	Farmacología y terapéutica II
Grupo	E
Docente	Dra. Carmen Judith Bucett Santa Cruz
Periodo Académico	I -2022
Subsede	Santa Cruz de la Sierra

Copyright © 2020 por J. Donatelly, M. Fernandez, Y. Garcia, D. Suarez, R. Stamm, C. Delflaxe. Todos los derechos reservados.

RESUMEN:

Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas sigue siendo una ardua tarea para el personal médico y profesional de la salud, es por ello que continúa el desarrollo de nuevos antifúngicos cada vez más potentes. En la síntesis de estos fármacos es muy importante tener en cuenta la relación de su estructura-función, pues sobre la base de ellos se garantiza la muerte del hongo sin provocar graves daños al organismo hospedero. El presente trabajo es una revisión bibliográfica en la que se plantean las clasificaciones, mecanismo de acción, la estructura de varios de estos fármacos, algunos muy conocidos y otros en vías de desarrollo, su interacción con el sitio activo y se compara la actividad, así como la toxicidad de muchos antifúngicos.

Por otro lado, este trabajo se realizó mediante consulta de artículos científicos en internet, papers actualizados, revisiones bibliográficas con especial énfasis en el libro de Farmacología Humana de Jesús Flores. Los objetivos planteados al inicio son conseguidos y desarrollados en el marco teórico, teniendo como resultado positivo el afianzar y ampliar el conocimiento sobre la patología estudia y su abordaje terapéutico, aspectos importantes que serán de utilidad al desarrollo académico y a la practica futura.

Palabras clave: Enfermedades, Hongos, Fármacos, Antifúngicos.

ABSTRACT:

Preventing the proliferation of fungal diseases continues to be an arduous task for medical personnel and health professionals, which is why the development of new, increasingly powerful antifungals continues. In the synthesis of these drugs, it is very important to take into account the relationship between their structure and function, because based on them, the death of the fungus is guaranteed without causing serious damage to the host organism. The present work is a bibliographic review in which the classifications, mechanism of action, the structure of several of these drugs, some well-known and others in development, their interaction with the active site and the activity are compared, as well as the toxicity of many antifungals.

On the other hand, this work was carried out by consulting scientific articles on the internet, updated papers, bibliographic reviews with special emphasis on the book Human Pharmacology by Jesús Flores. The objectives set at the beginning are achieved and developed in the theoretical framework, with the positive result of strengthening and expanding knowledge about the pathology

Título: Estructura y actividad de los fármacos antifúngicos

Autor/es: J. Donatelly, M. Fernandez, Y. Garcia, D. Suarez, R. Stamm, C. Delflaxe



studied and its therapeutic approach, important aspects that will be useful for academic development and future practice.

Key words: *Diseases, Fungi, Drugs, Antifungals.*

Tabla De Contenidos

Introducción	5
Capítulo 1. Planteamiento del Problema.....	6
1. Formulación del Problema	6
1.1. Objetivos	6
1.1.1. Objetivo General.....	6
1.1.2. Objetivos Específicos.....	6
1.2. Justificación	6
Capítulo 2. Marco Teórico	7
Área de estudio/campo de investigación.....	7
2. Desarrollo del marco teórico	7
2.1. Consideraciones generales del tema.....	7
2.2. ¿Qué son los antifúngicos?	7
2.2.1. Clasificación de los antifúngicos.....	8
2.3. Mecanismo de acción de los antifúngicos	9
2.3.1. Acción del antifúngico sobre la membrana celular del hongo	9
2.3.2. Antifúngicos que actúan sobre la pared celular del hongo.....	10
2.3.3. Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula fúngica	10
2.4. Estructura de los antifúngicos.....	10
2.5. Relación estructura-función de los antifúngicos.....	15
Capítulo 3. Método.....	18
3.1 Tipo de Investigación	18
3.2 Operacionalización de variables.....	18
3.3 Técnicas de Investigación.....	18
Capítulo 4. Conclusiones	19
Bibliografía	20

Introducción

El tratamiento de las micosis sistémicas es uno de los principales problemas en el campo de la micología médica. Estas infecciones suelen afectar a enfermos con factores predisponentes, por lo que suelen tener mal pronóstico si no se corrigen las causas que las favorecieron. Son enfermedades difíciles de detectar, por lo que el retraso diagnóstico es otra razón de su elevada mortalidad. Asimismo, los antifúngicos presentan con frecuencia efectos secundarios y colaterales, por lo que su margen terapéutico es estrecho, limitando su utilización.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas que han ayudado a disminuir la mortalidad de las infecciones fúngicas. Los nuevos antifúngicos se encuentran entre estos avances. La aparición de estas nuevas moléculas con interacciones, efectos tóxicos y perfil de actividad diferentes ha modificado el mundo de la infección fúngica. Cada antifúngico muestra unas características farmacológicas y microbiológicas distintas, que deben tomarse en consideración a la hora de tratar a enfermos con micosis sistémicas. Es decir, que no todas las micosis deben tratarse de la misma forma y que la identificación de las cepas y los estudios de sensibilidad son fundamentales para la práctica clínica.

Con todo lo antes descrito, en la monografía descrita a continuación se hace una revisión de los antifúngicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas, haciendo énfasis en la importancia que deviene de su estructura y su actividad.

Capítulo 1. Planteamiento del Problema

1. Formulación del Problema

El tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas ha cambiado en los últimos años por la aparición de nuevos antifúngicos. La existencia de diferentes alternativas terapéuticas permite asegurar que no todas las infecciones fúngicas deben tratarse de la misma forma. Partimos de lo antes expuesto para manifestar la importancia de conocer y abordar el tema de la estructura y actividad de los fármacos antifúngicos, en este contexto, el grupo se plantea la siguiente pregunta como problema central de nuestra revisión:

¿Cuál es la estructura y actividad de los principales fármacos antifúngicos?

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo General

- Describir la estructura y actividad de los principales fármacos antifúngicos.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Describir los aspectos y conceptos relevantes de cada fármaco antifúngico.
- Identificar el mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos.
- Explicar las reacciones adversas e interacciones de los fármacos antifúngicos.

1.2. Justificación

Evitar la proliferación de enfermedades fúngicas sigue siendo una ardua tarea para el personal médico y profesional en salud, es por ello que continúa el desarrollo de nuevos antifúngicos cada vez más potentes. En la síntesis de estos fármacos es muy importante tener en cuenta la relación de su estructura-función, pues sobre la base de ellos se garantiza la muerte del hongo sin provocar graves daños al organismo hospedero. De ahí, la importancia de abordar el tema asignado que permitirá la comprensión del tema, el cual, será de utilidad para futuros diagnósticos y de mucha ayuda para los casos que se nos presenten en el futuro.

Capítulo 2. Marco Teórico

Área de estudio/campo de investigación

El campo de estudio está inmerso en las áreas de las Ciencias de la Salud cuyo desarrollo investigativo está basado en revisión bibliográfica.

2. Desarrollo del marco teórico

2.1. Consideraciones generales del tema

Algunos hongos son capaces de invadir tejidos ocasionando lo que denominamos micosis. Debido al aumento de los pacientes inmunodeprimidos, con procesos cancerosos o sometidos a trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos, la epidemia de sida y la utilización de antimicrobianos de amplio espectro y de fármacos que alteran los mecanismos naturales de defensa, se ha producido un cambio en el perfil de la patología producida por los hongos. Esta circunstancia ha encontrado respuesta en el desarrollo de los modernos antifúngicos, con espectros más amplios y una mayor selectividad y margen de seguridad, amén de la disponibilidad de nuevas formulaciones galénicas que reducen los efectos secundarios de los antifúngicos utilizados desde hace décadas, como es el caso de la anfotericina.

Los antifúngicos pueden ejercer su acción actuando a diferentes niveles sobre la célula fúngica:

- Sobre **la pared celular**, impidiendo su síntesis.
- Sobre **la membrana**, alterando su permeabilidad o impidiendo su síntesis, o la de componentes esenciales como el ergosterol.
- Sobre los **mecanismos implicados** en la división celular.

2.2. ¿Qué son los antifúngicos?

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.

La síntesis de estos fármacos comenzó en el siglo XX y desde entonces no ha cesado el diseño de nuevas moléculas para combatir a las infecciones fúngicas invasoras, las cuales han aumentado sustancialmente en las últimas 2 décadas en relación con la aparición de la epidemia del SIDA, uso de quimioterapia intensiva en pacientes oncohematológicos, uso de fármacos antirrechazo en pacientes receptores de trasplante y la mayor utilización de dispositivos intravasculares.

2.2.1. Clasificación de los antifúngicos

Los antimicóticos incluyen una amplia variedad de sustancias con diferentes estructuras químicas y mecanismos de acción. La clasificación se realiza según criterios convencionales que atienden a su estructura en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros; de acuerdo con su origen en sustancias producidas por organismos vivos o derivados de síntesis química; de acuerdo con su espectro de acción en: amplio o restringido y de acuerdo con el sitio de acción.

Tabla 1. Clasificación de los antifúngicos por su estructura

Polienos	Nistatina, natamicina, amfotericina B
Azoles	Imidazol: miconazol, clotrimazol
	Triazoles: fluconazol, itraconazol, ketoconazol
	Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol
Alilaminas	Terbinafina, naftifina
Lipopéptidos	Papulacandinas
	Triterpenos glicosilados
	Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina
Pirimidinas fluoradas	Flucitosina
Otros	Yoduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin

Tabla 2. Clasificación de los antifúngicos por su sitio de acción en el hongo

Antifúngicos interactuando en pared celular	Lipopéptidos
Antifúngicos interactuando en membrana celular	Polienos, azoles, alilaminas
Antifúngicos interactuando en núcleo	Pirimidinas fluoradas

2.3. Mecanismo de acción de los antifúngicos

La gran similitud entre las células mamíferas y fúngicas resulta un problema a la hora de diseñar la molécula antifúngica, pues esta debe ser selectiva de la célula patógena y no de la célula humana sana. Los agentes antifúngicos comúnmente son utilizados ante infecciones de las mucosas de las cuales una de cuatro está relacionada con hongos patógenos.

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.^{2,3}

2.3.1. Acción del antifúngico sobre la membrana celular del hongo

La membrana celular de la célula humana, así como la de los hongos, desempeña una importante función en la división celular y en el metabolismo. Las complejas partículas lipídicas llamadas esterolatos, son aproximadamente el 25 % de la membrana celular. Sin embargo, el contenido de esterol de la célula fúngica y mamífera es diferente. En las células de los mamíferos el colesterol es el esterol que predomina y en las células fúngicas el primario es el ergosterol. La diferencia del contenido de esteroides ha sido explotada como blanco de acción en los medicamentos antifúngicos. Dentro de ellos se tiene a los polienos, azoles y alilaminas.

- **Polieno.** 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.
- **Azoles.** Estos inhiben al citocromo P-450-3-A de la célula fúngica, a través de la inactivación de la enzima C-14-a-dimetilasa, con lo cual se interrumpe la síntesis del ergosterol en la membrana celular. Debido a la falta de ergosterol se comienzan a acumular esteroides tóxicos intermedios, aumenta la permeabilidad de la membrana y se interrumpe el crecimiento del hongo.
- **Alilaminas.** Trabajan de forma similar a los azoles, conceptualmente ellas inhiben la síntesis del ergosterol. Sin embargo, este grupo actúa en un paso temprano de la síntesis del ergosterol. Las alilaminas inhiben a la enzima escualeno epoxidasa, de esta forma disminuye la concentración de ergosterol, aumentan los niveles de escualeno, aumenta la permeabilidad de la membrana celular, se interrumpe la organización celular y disminuye el crecimiento del hongo.

2.3.2. Antifúngicos que actúan sobre la pared celular del hongo

- **Lipopéptidos.** La pared celular del hongo es fundamental en su viabilidad y patogenicidad. Esta sirve como cubierta protectora, le provee morfología celular, facilita intercambio de iones, la filtración de proteínas y participa en metabolismo y catabolismo de nutrientes complejos. La ausencia de pared celular es otro de los blancos de acción en la terapia antifúngica.

Desde el punto de vista estructural, la pared celular de los hongos está compuesta de un complejo proteico y polisacarídico cuya composición varía en dependencia de la especie de hongo. La distribución de estas proteínas y carbohidratos en la matriz está en relación con la función de la pared celular y los procesos de osmosis y lisis. Los antifúngicos que actúan sobre ella lo hacen inhibiendo la síntesis de los glucanos a través de la inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa. La falta de glucanos en la pared celular la vuelve débil e incapaz de soportar el estrés osmótico, por lo que muere.

2.3.3. Antifúngicos que actúan sobre el núcleo de la célula fúngica

- **Antimetabolitos.** Un clásico antimetabolito es la fluocitosina o 5-fluorocitosina. Este fármaco es transportado por la citosina permeasa en el citoplasma de la célula fúngica, donde se convierte en 5-fluorouracil (5-FU) por la citosina diaminasa. El 5-FU es fosforilado e incorporado dentro del RNA convirtiéndose en el dexosinucleotido, el cual inhibe a la timidilato sintetasa y de esta forma impide la síntesis de proteínas de la célula. También inhibe la síntesis de la proteína fúngica, reemplazando el uracil con 5-FU en el ARN fúngico.
- **Agentes misceláneos.** En esta clase se encuentra el griseofulvin, el cual inhibe la mitosis, al destruir el huso mitótico, necesario para efectuar la división celular.

2.4. Estructura de los antifúngicos

- **Amfotericina B complejo lipídico (ABLCL).** Es una lactona macrocíclica con estructura poliénica. Como con las otras formulaciones de lípidos, la meta mayor de desarrollar ABLCL ha sido lograr un compuesto con la más baja toxicidad y con una eficacia similar comparada con la del compuesto amfotericina B formulación convencional.

ABLCL está compuesto de amfotericina del complejo B con el fosfatidilcolina del dimiristol y fosfatidilglicerol del dimiristol. La configuración de este complejo es como una cinta.

Interacción con el sitio activo: la amfotericina B forma complejos con los ergosteroles de la membrana gracias a la conformación de cinta que presenta, quedando el ergosterol atrapado en ella. La amfotericina B como rodea al ergosterol puede asociarse con este a través de asociaciones intermoleculares del tipo Van der Waals tipo London entre la parte lipofílica del fármaco y del ergosterol. También pueden formarse puentes de hidrógeno entre las regiones hidrofílicas del fármaco.

La configuración en cinta de ABLC la convierte en un complejo herméticamente condensado. Este complejo proporciona cantidad disminuida de droga libre y puede ser esta la causa de su reducida toxicidad. A pesar de ser mucho menos tóxico que la preparación convencional, puede causar efectos secundarios serios, incluyendo daño renal, reacciones alérgicas (ejemplo: fiebre, escalofríos, alteraciones de la presión sanguínea), daño en la médula ósea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

Las marcas de amfotericina B liposomal son menos tóxicas que amfotericina B estándar. Sin embargo, amfotericina B estándar actúa más rápidamente que cualquiera de los medicamentos liposomales y generalmente es el medicamento elegido cuando la candidiasis u otra infección por hongos son graves y ponen en riesgo la vida.

- **Fluconazol.** Agente antifúngico ampliamente usado. Como otros triazoles, tiene 2 anillos que contienen 3 átomos de nitrógeno. El anillo bencénico presenta 2 flúor. Su peso molecular es relativamente bajo, 306,3 Da.

Es una molécula polar y simétrica lo que favorece su hidrosolubilidad. Su aspecto es de polvo blanco y cristalino, es una base extraordinariamente débil (pK_a 3,7) y no ionizable a pH fisiológico. Su buena solubilidad en agua le hace apto para administración endovenosa, penetrando muy bien en fluidos corporales.

Interacción con el sitio activo. Este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno entre el grupo C=O de la enzima y el grupo OH del fármaco, interacción que tiene una fuerza de unas 5 kcal/mol.

- **Voriconazol.** Es un triazol de segunda generación de amplio espectro, derivado sintético del fluconazol.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidróxilo del fármaco, así como también por posibles asociaciones Van der Walls CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

- **Ketoconazol.** Agente antifúngico de imidazol. Como otros imidazoles, tiene 5 estructuras del anillo que contienen 2 átomos de nitrógeno. La formulación oral está disponible en EE.UU. desde 1981. El ketoconazol es el único miembro de la clase del imidazol que se usa actualmente para el tratamiento de infecciones sistémicas. 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 usó muy ampliamente antes del desarrollo de nuevos, menos tóxicos, y más eficaces compuestos del triazol como fluconazol e itraconazol, pero su utilización en estos momentos ha estado limitada.

Interacción con el sitio activo: el ketoconazol pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través asociaciones Van der Walls CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

El ketoconazol es una droga de segunda línea. La afinidad de este con las membranas celulares fúngicas es menor comparada con la del fluconazol e itraconazol. El ketoconazol tiene más potencial ante las membranas celulares de mamífero y por ello induce a la toxicidad.

- **Itraconazol.** Como otros triazoles, tiene 5 estructuras de anillo que contienen 3 átomos de nitrógeno. El itraconazol es un compuesto lipofílico que se distribuye en tejido grasos y su penetración en fluidos acuosos es limitada.

Interacción con el sitio activo: este fármaco pudiera asociarse con sitios activos de la enzima a través de asociaciones Van der Walls CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

Itraconazol se usa en el tratamiento de infecciones debido a la mayoría de las levaduras. Sus ventajas con respecto al fluconazol recaen en su actividad contra la mayoría de los *Aspergillus* y un subconjunto de *Cándida*.

- **Posaconazol.** Anteriormente conocido como SCH 56592, este fármaco es un triazol que se relaciona desde el punto de vista estructural con el itraconazol (fig. 7). Está desarrollándose por los farmacéuticos del Schering-arado y se encuentra actualmente en la fase III ensayos. Su nombre comercial no se ha anunciado.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forma entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el OH del fármaco, así como por asociaciones Van der Waals CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

- **Ravuconazol.** Anteriormente conocido como BMS-207147 y ER-30346, es desde el punto de vista estructural un triazol relacionado con el fluconazol y voriconazol. Está desarrollándose por Bristol-Myers Squibb para el uso oral. Su nombre comercial no se ha anunciado.

Interacción con el sitio activo: este fármaco se asocia con sitios activos de la enzima a través de puente de hidrógeno que se forman entre el grupo C=O electronegativo de la enzima y el hidrógeno activo del fármaco, así como también por asociaciones Van der Waals CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

- **Terbinafina.** Los laboratorios SANDOZ, en su línea de investigación en la década de los 70, dio como resultado un grupo de antifúngicos sintéticos descubiertos accidentalmente durante la investigación de un producto activo para el sistema nervioso central, que resultó ser un derivado cianil llamado naftifina, a partir del que se han elaborado diferentes sustancias activas frente a hongos, como la terbinafina. La fórmula química de la terbinafina es: [(E)-N(6,6-dimetil-Z-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenmetanamida]. Es un antimicótico de reciente introducción (1991), empleado en el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales, tanto de uso tópico como sistémico.

Interacción con el sitio activo: se presume que ocurran asociaciones Van der Waals entre el CH₃ del fármaco y CH₃ de la enzima.

La ventaja principal de terbinafina se debe a un alto margen de seguridad en el hombre porque no tiene ningún efecto inhibitorio en el sistema citocromo P-450; es más selectiva que los derivados azólicos como el ketoconazol. En roedores y perros no se ha divulgado ninguna toxicidad o

teratogenicidad embrionaria o fetal. Además, terbinafina tiene un potencial relativamente bajo de interacción con otras drogas.

- **Lipopéptidos.** Se han estudiados 3 familias de compuestos inhibidores de la síntesis de glucanos: Papulacandinas, Equinocandinas y Triterpenos glicosilados. Todas estas sustancias son productos naturales derivados de los hongos.

De la amplia variedad de familias de fármacos lipopéptidos, ha prosperado la investigación sobre las equinocandinas y se destacan como novedades importantes la aparición de la caspofungina, anidulofungina y micafungina. Las equinocandinas son lipopéptidos que fueron descubiertos en 1974. Estos lipopéptidos corresponden a hexapéptidos cíclicos, N- acilados con cadena de ácidos grasos de longitud variable. Recientemente ha sido aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasora la primera equinocandina, caspofungina acetato, cuyo nombre comercial es Cancidas.

Este lipopéptido deriva de la fermentación producida por el hongo *Glarea lozoyensis*, como sucede con todas las equinocandinas. La inhibición específica de la síntesis de la β 1-3 glucano, componente fundamental de la pared celular de muchos hongos, tiene un efecto fungicida que no afecta a las células de mamíferos porque carecen de este compuesto.

- **Caspofunginas.** Es el primer representante de una nueva clase de antifúngicos denominados equinocandinas que posee un nuevo mecanismo de acción: interfieren en la síntesis de la pared del hongo.

Interacción con el sitio activo: formación de asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima.

- **Micafungina.** Anteriormente conocido como FK463, el micafungina es un nuevo agente antifúngico bajo investigación. Es un inhibidor de síntesis de glucano estructural.

Interacción con el sitio activo. son posibles las asociaciones por puente de hidrógeno entre los OH del fármaco y el grupo carbonilo de la enzima, así como asociaciones Van der Waals entre el CH₃ del fármaco y el CH₃ de la enzima. Ahora todo el segmento lipofílico del fármaco reacciona con la parte apolar de la enzima a través de interacciones tipo London. En cambio, la parte hidrofílica puede tener interacciones por puentes de hidrógeno con la enzima.

- **Flucitosina.** Este antifúngico se desarrolló en la década de los 50, como un potencial agente antineoplásico. La fluocitosina fue ineficiente como antitumoral, pero se demostró su actividad antifúngica. Es químicamente una pirimidina. Se comercializa como AncobonTM por los Laboratorios de Roche.

Interacción con el sitio activo: formación de enlace covalente entre el grupo NH₂ del fármaco y el carbonilo de la enzima, esta unión es irreversible.

- **Griseofulvin.** Primer agente antifúngico aislado de un *Penicillium* en 1939. El compuesto es insoluble en agua. Se deposita principalmente en las células precursoras de queratina.

Griseofulvin ha sido la droga de primera línea para el tratamiento de dermatofitosis durante muchos años. Sin embargo, comparado con el itraconazol y la terbinafina, su uso ha estado limitado. Las ventajas de estos nuevos agentes encima del griseofulvin recaen en su reducida toxicidad, la eficacia reforzada y una terapia de corta duración.

2.5.Relación estructura-función de los antifúngicos

Las estructuras de los antifúngicos tienen gran variedad, pero la presencia de ciclos de 5 átomos en los cuales el nitrógeno o azufre forman parte del ciclo, pudiera considerarse un grupo farmacológico, pues en ausencia de este las moléculas se pierden su actividad biológica contra los hongos. En muchos casos la aparición de anillos bencénicos con sustituyentes halogenados como cloro o flúor, cercanos al anillo de imidazol o triazol, ayudan a aumentar la respuesta biológica de la molécula, pues le confieren lipofilia y mayor eficiencia frente a infecciones fúngicas, ejemplo que se aprecia en los azoles.

- Las pirimidinas constituyen otro grupo con actividad antifúngica a partir del cual se pudieran diseñar muchos fármacos de igual actividad farmacológica.
- Las estructuras que forman ciclos en los cuales se repite el grupo amida también le confieren a la molécula actividad antifúngica, tal es el caso de los lipopéptidos
- Otra estructura que ha servido para el diseño de moléculas antifúngicas es aquella que contiene planos ortogonales, llamadas espirocompuestos, y un ejemplo de ello lo es el griseofulvin.

Ante el diseño de fármacos con actividad biológica, los estudios QSAR son de gran importancia, así como los de susceptibilidad, la unión de todos garantiza el desarrollo indetenible de agentes

antifúngicos, el cual es cada vez más acelerado debido a las infecciones resistentes de muchos hongos.

2.6. Interacciones y tipos

La terapéutica antigua empleaba con mucha frecuencia, en una receta, asociaciones tan complejas que difícilmente se podía adivinar el efecto que de ellas podía obtenerse, presentándose además interacciones medicamentosas muy importantes.

Las consecuencias de dichas interacciones pueden ser las siguientes:

- Incremento de la toxicidad.
- Disminución de la actividad terapéutica.
- Incremento de la actividad terapéutica.

2.6.1. Interacciones farmacodinámicas

Son las que surgen como consecuencia de la acción de 2 o más fármacos sobre el mismo receptor, sobre el mismo órgano o sobre el mismo sistema fisiológico.

2.6.2. Interacciones farmacocinéticas

Son las que se producen por modificaciones en los procesos farmacocinéticos de un medicamento por la presencia de otro de diferente naturaleza. El resultado es un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de uno de los dos fármacos, produciéndose toxicidad o ineficacia terapéutica. A su vez, las interacciones farmacocinéticas pueden clasificarse de la siguiente manera:

- *Interacciones en la absorción.* Por formación de complejos insolubles, por alteración del pH y la movilidad gastrointestinal, o por la presencia de alimentos.
- *Interacciones en la distribución.* Se deben a reacciones de desplazamiento resultantes de su unión a las proteínas plasmáticas y tisulares. El resultado es un aumento de la fracción libre del fármaco desplazado y, por tanto, un aumento de la actividad farmacológica o de la toxicidad.
- *Interacciones en el metabolismo.* Pueden deberse a inducción enzimática (los inductores enzimáticos son sustancias capaces de estimular el sistema microsomal hepático, aumentando

el metabolismo de otros; uno de los principales son los barbitúricos) o a inhibición enzimática (los inhibidores enzimáticos son aquellas sustancias que bloquean las enzimas responsables de la biotransformación de otras sustancias).

Las interacciones más importantes que pueden suscitar los antifúngicos son debidas a su eliminación, básicamente por dos causas: modificaciones del pH urinario y alteraciones en la secreción tubular.

2.7. Actitud terapéutica

Es difícil calcular la verdadera incidencia y la significación clínica global de las interacciones farmacológicas, ya que no todas son predecibles. Además, los resultados de los estudios realizados en animales de experimentación no pueden ser directamente extrapolados al hombre debido a la diferencia entre especies. Es poco realista esperar que los médicos se familiaricen con todas las interacciones conocidas, pero no es descabellado pretender que procuren conocer la historia clínica de los pacientes que de ellos depende.

Esta acción también la pueden realizar los farmacéuticos a través de la atención farmacéutica, ya sea en el hospital o en la oficina de farmacia.

Capítulo 3. Método

3.1 Tipo de Investigación

La investigación es informativa y descriptiva con datos bibliográficos de libros de farmacología y clínica terapéutica, también se consultaron artículos y revistas científicas relacionados con el tema: Estructura y actividad de la farmacología antifúngica.

3.2 Operacionalización de variables

Método hipotético-deductivo. - Según el tipo de inferencia, nos centramos en el de método hipotético-deductivo debido a que sacamos hipótesis a partir de hechos observados mediante la inducción.

Seguimiento en el tiempo. - Según el tiempo, los fármacos antifúngicos son un ejemplo del método longitudinal porque se caracterizan por realizar un seguimiento a unos mismos sujetos o procesos de investigación a lo largo de un periodo concreto, permitiendo ver la evolución de las características y variables observadas.

3.3 Técnicas de Investigación

Es una investigación transversal dentro del tema sobre quemaduras.

- Se buscó en la literatura artículos y tratados que hablen sobre el tema.
- Fue hecho una selección de las partes más relevantes y definición del tema.
- Se empieza a hacer el trabajo que ahora se presenta.

Capítulo 4. Conclusiones

Para concluir con nuestra investigación, queremos destacar que los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina, es decir, representan el resultado final de un proceso de diagnóstico y decisión, su prescripción refleja, la actitud y las esperanzas de un médico con relación al curso de una enfermedad; en el manejo clínico de los medicamentos existe el riesgo de ser utilizados en condiciones no controladas, y en consecuencia de manera incorrecta (demasiado, poco, por razones injustificadas o como sustitutos de medidas sociales en problemas complejos).

Por otro lado, y entrando en materia, el grupo queda de acuerdo en que en los últimos años las infecciones fúngicas humanas se han incrementado dramáticamente en incidencia y severidad, debido principalmente a los avances en la cirugía, el tratamiento del cáncer, el tratamiento de pacientes con trasplante de órganos sólidos y médula ósea, la epidemia de VIH y el uso creciente de terapias antimicrobianas de amplio espectro en pacientes con enfermedades críticas. Estos cambios han resultado en un aumento del número de pacientes que sufren infecciones micóticas.

Los antecedentes antes citados, son de interés para concluir nuestro estudio, debido a que si como futuros profesionales de salud, somos quienes prescribirán recetas a futuro, es vital para nuestra formación conocer la estructura y la actividad que tienen cada uno de estos fármacos antifúngicos, de este modo, se nos será más fácil tratar a pacientes o a casos de interés, y por ende si logramos tratar de manera correcta y oportuna podemos evitar complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente.

Bibliografía

1. Gregori Valdés, Bárbara Susana. (2005). Estructura y actividad de los antifúngicos. Revista Cubana de Farmacia, 39(2), 1. Recuperado en 24 de junio de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000200012&lng=es&tlng=es.
2. Flórez, J.: FARMACOLOGÍA HUMANA, Editorial Masson-Salvat Medicina. 4° o 5° edición. 2001.
3. Goodman & Gilman: LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA, Mac Graw Hill. 6° edición. 2001.
4. No title. (s/f). Mhmedical.com. Recuperado el 24 de junio de 2022, de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2734§ionid=22835931>
5. Paredes, F., & Roca, J. J. (2002). Principales interacciones de los antifúngicos tópicos y sistémicos. Offarm, 21(1), 82–87. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-principales-interacciones-antifungicos-topicos-sistemicos-13025049>
6. Revankar, S. G. (s/f). Fármacos antimicóticos. Manual MSD versión para profesionales. Recuperado el 24 de junio de 2022, de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/hongos/f%C3%A1rmacos-antimic%C3%B3ticos>
7. Ruiz-Camps, I., & Cuenca-Estrella, M. (2009). Antifúngicos para uso sistémico. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 27(6), 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.04.001>
8. Tapia, C. (2005). Mecanismos de acción, reacciones adversas y nuevos antimicóticos. Medwave, 2005(4). <https://doi.org/10.5867/medwave.2005.04.3548>
9. (S/f). Farmaceuticos.com. Recuperado el 24 de junio de 2022, de <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2020/11/FORMACION-CONTINUADA1.pdf>

ANEXOS:

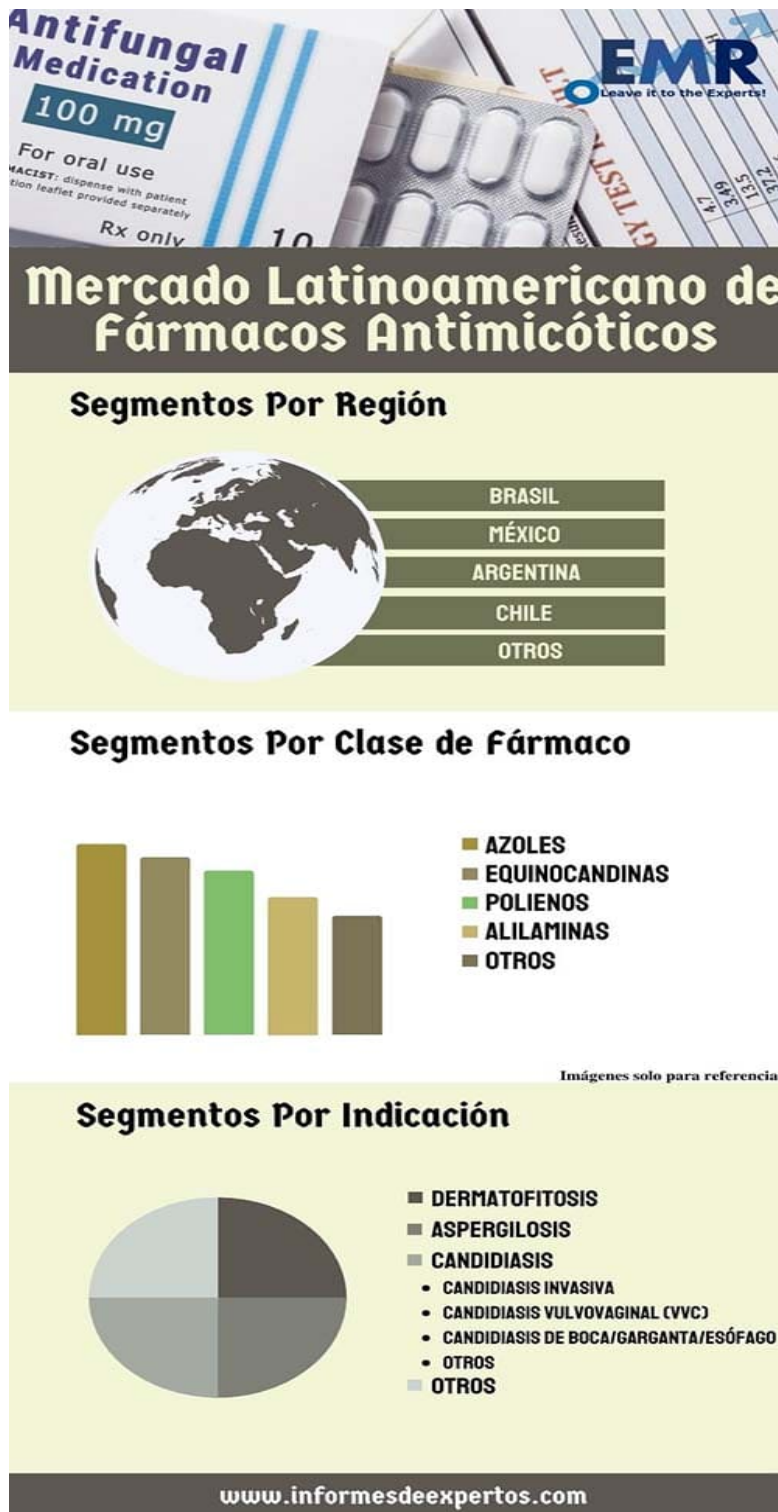
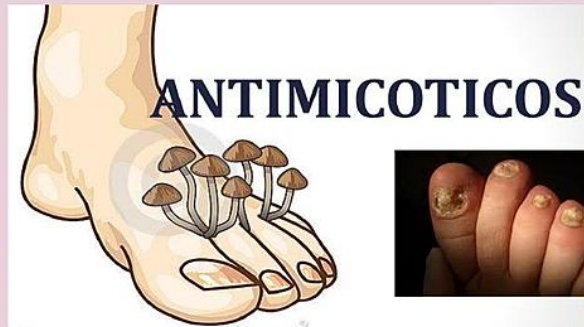


Tabla 1. Principales interacciones de los antifúngicos tópicos y sistémicos (principalmente a nivel hepático) tanto por reducción metabólica como por inhibición

Fármaco o grupo de fármacos	Antifúngico	Efecto	Medidas a tomar
Antiácidos y antagonistas H ₁	– Itraconazol – Ketoconazol	Disminuye la concentración del antifúngico	– Administrar el antiácido o la cimetidina 2 horas antes del antifúngico – Administrar otro
	Metronidazol	Incrementa la concentración de metronidazol	
	Ciclosporina	Incrementa las concentraciones plasmáticas por inhibición de su metabolismo	Vigilar al enfermo
	Terbinafina	Incrementa las concentraciones plasmáticas de terbinafina por inhibición de su metabolismo hepático	
Antagonistas H ₁	– Fluconazol – Itraconazol – Ketoconazol	Incrementa la concentración del antihistamínico, con riesgo de arritmias ventriculares	– Monitorizar las concentraciones del antagonista H ₁ – Control electrocardiográfico
Alfentanilo	Fluconazol	Incrementa la concentración de fentanilo	Vigilar la aparición de depresión respiratoria
Anticonceptivos	– Itraconazol – Fluconazol – Ketoconazol	Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales con casos de embarazo involuntario por impedir la reabsorción de estrógenos	– Evitar esta combinación
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina)	– Fluconazol – Ketoconazol	Incrementa las concentraciones plasmáticas del antidepresivo por inhibición del metabolismo hepático	Ajustar la dosis de amitriptilina
Antagonistas de Ca ⁺⁺	Itraconazol	Incrementa la concentración del antagonista de Ca ⁺⁺	– Monitorizar las concentraciones del antagonista de Ca ⁺⁺ – Vigilar la aparición edema y la fluctuación de la presión arterial
	Ciclosporina	Incrementa los niveles de ciclosporina por inhibición de su metabolismo	Vigilar al enfermo
Antidiabéticos (glibenclamida, glicazida)	– Miconazol – Fluconazol – Ketoconazol	Potenciación de la acción de los antidiabéticos por inhibición del metabolismo hepático	Vigilar al enfermo
Antibióticos macrólidos	Itraconazol	Incremento del área bajo la curva (ABC) en 92% y de la Cp máxima del itraconazol por inhibición de su metabolismo hepático	Es una interacción potencialmente importante, por lo que hay que vigilar al enfermo
Aminoglucósidos	– Ciclosporina – Anfotericina B	Incrementa la toxicidad	Es una interacción importante, por lo que hay que vigilar al enfermo

Fármacos Antimicóticos



**Cochrane
Iberoamérica**

Antimicóticos para pacientes gravemente enfermos



Es probable que el tratamiento antimicótico no dirigido no reduzca ni aumente el riesgo de mortalidad por cualquier causa en adultos y niños no neutropénicos graves. Podría reducir infecciones fúngicas invasivas, aunque es incierto.



Revisión Cochrane actualizada. 22 estudios, 2761 adultos y niños gravemente enfermos.



Pruebas de calidad moderada (GRADE) para mortalidad por cualquier causa y pruebas de calidad baja para infecciones fúngicas.



Más información en la Biblioteca Cochrane Plus

es.cochrane.org | [@CochraneIberoam](https://twitter.com/CochraneIberoam) | [#blogshot](https://www.instagram.com/blogshot) traducido de Cochrane UK

