



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO:
MEJORAS FARMACOTÉCNICAS EN
FORMULACIONES DE ANTIFÚNGICOS

Autor: Gemma Guillén Pérez

Convocatoria Julio 2019

Tutor: Santiago Torrado Durán

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA.....	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
1. ANFOTERICINA B.....	5
➤ Recursos tecnológicos: Formulaciones lipídicas.....	6
2. EQUINOCANDINAS.....	9
3. DERIVADOS AZÓLICOS.....	11
FLUCONAZOL.....	11
VORICONAZOL.....	11
➤ Recursos tecnológicos: Ciclodextrinas.....	12
➤ Recursos tecnológicos: Suspensiones.....	13
ITRACONAZOL.....	13
➤ Recursos tecnológicos: Ciclodextrinas.....	14
➤ Recursos tecnológicos: Pellets.....	14
4. NUEVOS ANTIFÚNGICOS.....	15
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	16

RESUMEN

La infección fúngica invasiva producida por *Cándida albicans* y *Aspergillus fumigatus* es la complicación infecciosa que causa una mayor mortalidad. Su incidencia presenta un incremento progresivo en los últimos años, fundamentalmente en enfermos inmunodeprimidos y en pacientes críticos. La anfotericina B ha sido hasta la década de 1990 el único fármaco disponible para el tratamiento de estas infecciones. Su espectro de actividad es excelente, pero su utilización se ve limitada por la importante toxicidad del fármaco. La industria ha utilizado recursos tecnológicos y ha desplegado nuevos fármacos alternativos que sustituyan a la fórmula convencional de anfotericina B. De esta forma se han desarrollado las formulaciones lipídicas, y principios activos antifúngicos como los derivados azólicos y las equinocandinas con menor toxicidad y mejores propiedades.

En esta búsqueda bibliográfica se exponen las distintas líneas de tratamiento farmacológico de las infecciones fúngicas invasivas, así como las mejoras farmacotécnicas que la industria ha desarrollado con el objetivo de mejorar las características de dichas formulaciones.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los hongos son microorganismos eucariotas de vida libre que existen en forma de levaduras (hongos unicelulares de forma redonda), mohos (hongos pluricelulares filamentosos) o una combinación de ambos (hongos dimórficos). Debido a su similitud filogénica, los hongos y los humanos tienen rutas metabólicas análogas para la producción de energía, síntesis de proteínas y división celular. Por ello, existe una mayor dificultad en el desarrollo de fármacos antimicóticos selectivos que en el desarrollo de antibacterianos selectivos.¹

Algunos hongos son capaces de invadir tejidos ocasionando lo que denominamos micosis o infecciones fúngicas invasivas (IFI).^{2,3} Los patógenos fúngicos *Cándida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus* contribuyen colectivamente a más de 1 millón de muertes humanas cada año. Las candidiasis son los procesos más frecuentes, con una incidencia de 0,9/1.000 ingresos en nuestro país. Dichos datos muestran la importancia de la necesidad actual de terapias eficaces y seguras contra estos microorganismos.^{2,3}

Las infecciones fúngicas invasoras han aumentado progresivamente en las últimas dos décadas, fundamentalmente en el ámbito nosocomial, y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. Algunas a las micosis. Entre ellos se encuentran aquellos con algún grado de inmunosupresión como los pacientes con VIH, los receptores de trasplantes de órganos, los pacientes con enfermedades autoinmunes y los que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos (UCI). También es muy frecuente la aparición de micosis en pacientes con neutropenia por tratamiento quimioterápico debido a patologías oncológicas y aquellos pacientes con alteraciones del tracto gastrointestinal por cirugía, los que tienen alteraciones de las barreras anatómicas por cateterismo, y en otras circunstancias en las que se altera la microbiota normal del paciente, como el uso de antibióticos de amplio espectro.^{2,3}

Cada vez hay más pacientes inmunodeprimidos en nuestra sociedad debido al espectacular aumento del número de trasplantes realizados en la actualidad y al incremento de sida en la población, así como el uso incrementado de antimicrobianos que hace que las infecciones fúngicas hayan aumentado notablemente en los últimos años. Esta circunstancia ha incentivado el desarrollo de antifúngicos modernos, con características mejoradas con respecto a fármacos ya utilizados desde hace décadas como es el caso de la anfotericina B.⁴

La anfotericina B ha sido durante casi cuatro décadas el único fármaco disponible para el tratamiento de las IFI. Sin embargo, la importante toxicidad y el incremento en el número de pacientes que están en riesgo de padecer una IFI han estimulado el desarrollo de nuevos antifúngicos más seguros, más eficaces, con espectros más amplios y mayor selectividad, reduciendo los efectos secundarios de la anfotericina B y disminuyendo la mortalidad que producen estas infecciones a día de hoy. Para disminuir la toxicidad causada por la anfotericina B, esta se ha incorporado en tres formulaciones de lípidos. A pesar de ello, la clase imidazol ofrece nuevas opciones de tratamiento menos tóxico y, en ocasiones más efectivo que anfotericina B. Aunque el imidazol ha estado disponible durante una década, fueron necesarias modificaciones que aumentaran la seguridad, obteniendo así, los triazoles, generados mediante la adición de un átomo de nitrógeno a un anillo cíclico. Esta modificación proporcionó un amplio espectro y mejoró la seguridad y perfil farmacocinético. La introducción de los triazoles aceleró el ritmo de desarrollo de los fármacos. Los azoles estudiados serán el fluconazol, itraconazol y voriconazol (con mayor solubilidad). Actualmente, los estudios con isavuconazol, ravuconazol, albaconazol y otros derivados azólicos tienen como objetivo identificar un antifúngico ideal. Además de todos los azoles, las equinocandinas se encuentran entre la clase más nueva de antifúngicos. Aunque son fungicidas con buena selectividad, no pueden administrarse por vía oral debido a su compleja estructura lipopeptídica.^{1,5,7}

Todos los antifúngicos mencionados pueden ejercer su acción actuando en uno de los tres niveles diferentes de la célula fúngica: pared celular, membrana plasmática y DNA. Sobre la pared celular, impidiendo su síntesis, sobre la membrana, alterando su permeabilidad, impidiendo su síntesis, o la de componentes esenciales como el ergosterol y sobre el DNA, en los mecanismos implicados en la división celular. La mayoría de los antifúngicos actúan sobre la síntesis de la membrana celular, puesto que en ella estriban gran parte de las diferencias que existen entre las células fúngicas y las de los mamíferos. La diferencia bioquímica más relevante reside en el principal esteroide usado para mantener la estructura y función de la membrana. Las células de los mamíferos usan colesterol para este fin, mientras que las células fúngicas emplean el ergosterol, otro esteroide con estructura diferenciada que actuará como diana del fármaco. Los antifúngicos que actúan sobre la membrana celular son los compuestos azólicos y los polienos. Otro elemento diferencial de los hongos es su pared celular que, al estar ausente en las células de los mamíferos, ha sido objeto de estudio como nueva e importante diana para el tratamiento antimicótico. Está constituida por proteínas y polisacáridos, fundamentalmente glucanos, quitina y mananos. Cada uno de estos componentes es una diana potencial para la actuación de los agentes antifúngicos. Un ejemplo de antifúngicos que interfieren la síntesis de la pared fúngica son las equinocandinas que inhiben la β -1,3-glucano sintasa, situada en la pared.^{1,5}

El fármaco antimicótico ideal debería tener cuatro características: amplio espectro de acción contra diversos hongos patógenos, baja toxicidad farmacológica, capacidad de penetración en LCR, orina y hueso y posibilidad de presentarse en diversas vías de administración.^{1,7} La industria farmacéutica utiliza recursos tecnológicos para mejorar las propiedades de los fármacos antifúngicos. Su objetivo es aumentar su solubilidad y biodisponibilidad,

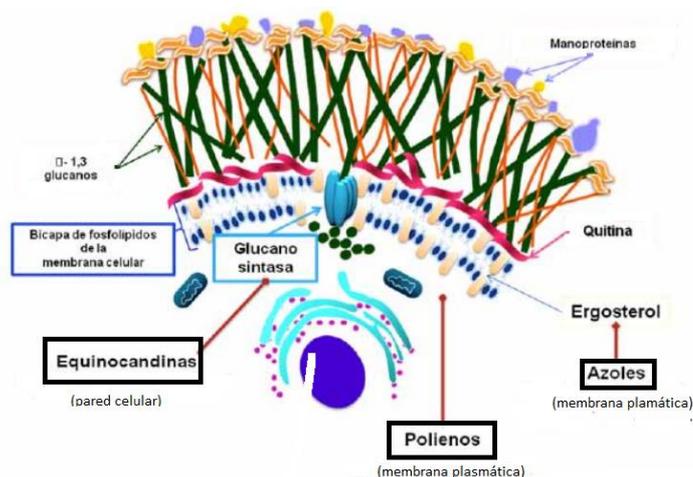


Figura 1: Dianas de antifúngicos.

disminuyendo su toxicidad y mejorando sus características para incorporarlo en una forma farmacéutica determinada para una vía de administración determinada.¹

A lo largo de los años, la industria farmacéutica ha ido desarrollado diversas técnicas con fármacos antifúngicos que han conseguido mejorar sus características para incorporarlos en una forma farmacéutica intravenosa u oral. En función de la vía de administración se han utilizado unos determinados recursos u otros.

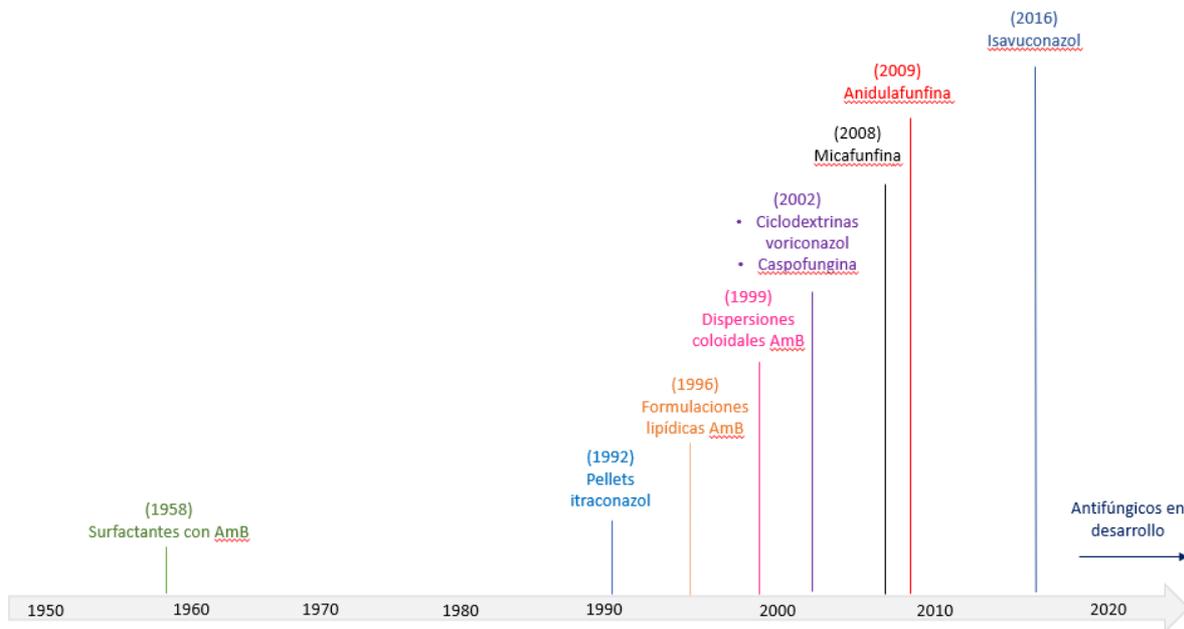


Figura 2: aparición de recursos tecnológicos con formulaciones antifúngicas

Por vía intravenosa se administran fármacos que deben ser capaces de presentarse en forma farmacéutica tipo solución. Por ello, ante un fármaco insoluble, la industria ha desarrollado recursos que mejoraron la solubilidad del antifúngico. En 1958 se recurrió a la adición de un surfactante aniónico en las formulaciones de anfotericina B.⁸ Más adelante, entrando en el Siglo XXI, con voriconazol e itraconazol, fueron las ciclodextrinas las encargadas de formar complejos solubles en agua³⁶, mientras que, tras el descubrimiento de las equinocandinas, se recurrió a la formación de sales para aumentar la solubilidad del fármaco³². Además, por vía intravenosa, también se crearon recursos con el objetivo de disminuir la toxicidad de la anfotericina B. Debido a la alta toxicidad de este antifúngico, en 1996, la industria incorporó la anfotericina B en formulaciones lipídicas que, actualmente, aportan una mayor tolerancia y menores efectos adversos en los pacientes^{9,10}.

Por vía oral, los recursos farmacotécnicos utilizados tienen como principal objetivo aumentar la biodisponibilidad del antifúngico. Un método muy útil es la incorporación del fármaco sobre unos microgránulos consiguiendo aumentar la superficie de contacto y, por lo tanto, mejorando su absorción y biodisponibilidad. Un ejemplo son los pellets de itraconazol autorizados en 1992.⁴² En el caso de que el principio activo presente baja solubilidad, se recurrió a la formación de suspensiones, como puede ocurrir con el voriconazol.

Las técnicas mencionadas permiten obtener antifúngicos con mejores propiedades, menor toxicidad, mayor espectro y mayor solubilidad, favoreciendo su incorporación en diferentes vías de administración consiguiendo acercarse a una formulación antimicótica ideal.¹

OBJETIVOS

Describir las distintas posibilidades terapéuticas por vía intravenosa y oral para el tratamiento de infecciones fúngicas y conocer los recursos tecnológicos que utiliza la industria en las formulaciones de antifúngicos con el fin mejorar las propiedades farmacológicas y biofarmacéuticas del fármaco.

METODOLOGÍA

Se ha emprendido una búsqueda sistemática en diversas bases de datos como PubMed, Scielo, Google Scholar y Science Direct utilizando las palabras clave: “fungal infection”, “antifungal”, “amphotericin b”, “liposomal amphotericin b”, “voriconazole”, “fluconazole” “itraconazole”, “isavuconazole”, o “echinocandins”, seleccionando y analizando aquellos ensayos clínicos y artículos científicos más relevantes, realizados entre los años 2001-2019. También se ha utilizado la página web: CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos) de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ANFOTERICINA B.

La anfotericina B es un antimicótico macrólido poliénico que se aisló en 1955 del actinomiceto *Streptomyces nodosus* y, debido a su potente actividad y a su amplio espectro, ha sido el fármaco más utilizado en el tratamiento de infecciones fúngicas profundas.¹

Su acción antimicótica se basa en la creación de poros en las membranas plasmáticas de los hongos que alteran su función. La anfotericina B se une a los esteroides, principalmente ergosteroides, de las membranas celulares de los hongos sensibles, crea estos canales que aumentan la permeabilidad de la membrana ocasionando, así, la pérdida de los componentes intracelulares y la muerte celular.^{1,7,9,10} Aunque suele ser en menor medida, la anfotericina B puede unirse a los esteroides de las membranas de las células humanas produciendo un efecto tóxico. La ventaja es que esta unión de la anfotericina B al colesterol es de mucha menor afinidad que la unión al ergosterol fúngico.¹ Posee acción fungistática o fungicida en función de su concentración y de la sensibilidad del microorganismo y se puede utilizar clínicamente frente a diversas infecciones fúngicas, incluyendo candidiasis sistémica, aspergilosis e histoplasmosis.^{7,8,9}

El gran problema de la anfotericina B, que hace que su uso clínico este limitado, es su toxicidad. Sus efectos adversos se dividen en tres: toxicidad renal, reacciones sistémicas y toxicidad hematológica. Será la toxicidad renal el efecto adverso más relevante y factor limitante de uso. Por una parte, disminuye el flujo sanguíneo renal reduciendo a su vez la filtración glomerular y reabsorción de electrolitos en los túbulos renales. Por ello es muy frecuente la aparición de hipopotasemia en los pacientes. También puede producir la vasoconstricción de las arteriolas aferentes causando una isquemia renal. Las reacciones sistémicas relacionadas con la perfusión se producen por un aumento de TNF- α y IL-1 en las células del hospedador inducido por la anfotericina B. Este aumento de citoquinas es lo que produce fiebre, escalofríos e hipotensión las horas posteriores de su administración. La toxicidad hematológica también es muy frecuente. Los pacientes en tratamiento pueden padecer una anemia normocítica secundaria a la reducción de la síntesis de eritropoyetina.^{7,8,9,10}

La anfotericina B es una molécula anfipática con una parte lipófila con siete átomos de carbono y una parte hidrófila con un centro de hidrocarburo hidroxilado. Esta estructura confiere a la

molécula una baja solubilidad en soluciones acuosas a pH fisiológico lo que impide su absorción en el tubo digestivo, administrándose exclusivamente por vía intravenosa. La baja solubilidad de la anfotericina B hace que sea necesaria su administración en forma de suspensión coloidal tamponada con desoxicolato sódico. Se trata de un excipiente que actúa como surfactante aniónico que produce una dispersión del fármaco y permite un menor tamaño de partícula. Su función es facilitar la disolución del principio activo para permitir su administración por vía intravenosa, pero presenta la gran desventaja de aportar una elevada toxicidad a la fórmula. El complejo de anfotericina B con desoxicolato es lo que se conoce como la formulación convencional de la anfotericina B en la que, junto con el principio activo, se emplean también como excipientes el desoxicolato sódico y fosfato monobásico. Esta formulación se comercializa bajo el nombre de Fungizona® aunque está prácticamente en desuso por su alta toxicidad.^{7,8}

Para disminuir la toxicidad que causan las formulaciones convencionales se han creado las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Estas aportan una mayor tolerancia en los pacientes y, sobre todo, una menor nefrotoxicidad y menor riesgo de insuficiencia renal comparada con la anfotericina convencional, lo que nos permitirá unas dosis diarias mayores de fármaco y unas dosis totales acumuladas más altas en un tiempo mucho menor.

➤ **Recursos tecnológicos: formulaciones lipídicas de anfotericina B.**

Existen cuatro recursos tecnológicos utilizados en la industria farmacéutica para mejorar las características de la anfotericina B y reducir su toxicidad. Se trata de preparaciones lipídicas en las que la anfotericina puede, o bien formar complejos lipídicos, o encontrarse ligada a liposomas o formando emulsiones lipídicas o dispersiones coloidales. La ventaja de estas formulaciones es su semejante eficacia a la anfotericina B convencional, pero con efectos adversos muy reducidos.

1. Complejo lipídico: Abelcet®

La fracción lipofílica de la anfotericina B permite que las moléculas de principio activo formen un complejo curvilíneo con fosfolípidos que, por su carácter anfipático, favorecen la solubilidad del fármaco. De esta forma podemos encontrar la anfotericina B en forma de complejo lipídico basada en la asociación de la anfotericina B con dos fosfolípidos (L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) y L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG))¹ creando una estructura delgada en forma de disco.¹¹

Esta fórmula de anfotericina B se encuentra bajo el nombre comercial de Abelcet®.¹⁰ Se trata de una suspensión estéril para administración intravenosa en la que la anfotericina B y los dos fosfolípidos se encuentran en relación molar 1:1.¹¹ Su estructura es en forma de espiral y tiene un diámetro de 2 a 5 micrómetros. Al tener un tamaño de partícula mayor, los macrófagos lo captan rápidamente y lo transportan hasta los tejidos del sistema de fagocitos mononucleares como hígado y bazo. Como consecuencia, en comparación con la formulación convencional, se alcanzan concentraciones séricas en circulación menores y concentraciones tisulares mayores, lo cual se ve reflejado por un mayor volumen de distribución y aclaramiento. Además, las concentraciones que se alcanzan en los pulmones son significativamente mayores que con el resto de preparaciones lipídicas.^{11,12} Su principal ventaja es su menor nefrotoxicidad comparada con la forma convencional, pero aparecen efectos tóxicos por infusión.

2. Liposomas: Ambisome®

Otro recurso muy utilizado para aumentar la solubilidad de la anfotericina B y disminuir su toxicidad es su incorporación en liposomas. Los liposomas se describieron por primera vez en 1965¹⁴ y, desde entonces, se han investigado profundamente para su uso en la administración de fármacos. Se trata de vesículas esféricas con un núcleo acuoso rodeado de una bicapa lipídica que podrán integrar fármacos anfóteros como la anfotericina B.¹³ La cadena lipofílica de la anfotericina B será la parte de la molécula que se integrará en la bicapa lipídica del liposoma.⁹

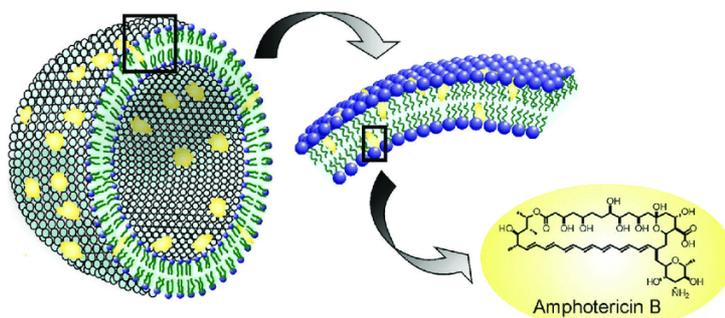


Figura 3: Liposoma de anfotericina B

El liposoma utilizado en la fórmula de anfotericina B ha sido diseñado específicamente para permitir la administración por vía parenteral, mejorar la estabilidad del fármaco dentro del liposoma y permitir que el compuesto activo se una al hongo y ejerza su acción antifúngica.^{13,15} Esta estructura lipídica unilamelar tiene tres componentes: la fosfatidilcolina de soja hidrogenada, la diestearoilfosfatidil glicerol y el colesterol. La fosfatidilcolina abarca la mayor parte de la bicapa lipídica. La diestearoilfosfatidil glicerol tiene una cadena de ácido graso de longitud similar a la parte hidrofóbica de la anfotericina B y posee una carga neta negativa. De esta forma, en condiciones ligeramente ácidas en las que se preparan liposomas, el grupo amino de la anfotericina B, con carga neta positiva, forma un complejo iónico con diestearoilfosfatidil glicerol reteniendo la anfotericina B en el interior de la bicapa liposomal. El tercer componente es el colesterol que se agrega porque, al unirse a la anfotericina B, facilita todavía más la retención del fármaco en el interior del liposoma.^{13,16,17}

Para comprobar el mecanismo de acción de la anfotericina B liposomal, se han realizado estudios in vivo e in vitro con liposomas marcados con fluorescencia y oro, unos vacíos y otros con fármaco. Se observó que los liposomas sin anfotericina B se unían a la pared del hongo, pero, tanto el hongo como el liposoma permanecían intactos. En contraste, los liposomas cargados de anfotericina B producían la muerte de las células fúngicas. Estos resultados han permitido deducir que, una vez en el lugar de acción, los liposomas se unen a la pared celular del hongo, se libera la molécula de anfotericina B que se transfiere a la membrana celular y, mediante la formación de poros, provoca la fuga de iones y finalmente la muerte celular.^{13,18}

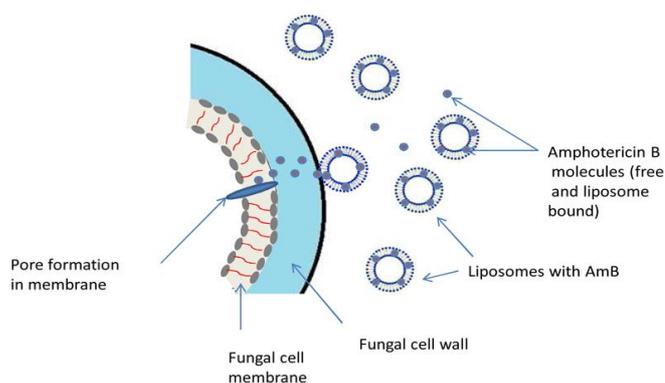


Figura 4: Mecanismo de acción de liposoma de anfotericina B.

La principal ventaja que ofrece la fórmula de anfotericina B liposomal, comparada con la convencional, es su baja toxicidad. La toxicidad de la forma liposomal es la mitad que la convencional siendo incluso la menos nefrotóxica de todas las formulaciones lipídicas. Es así gracias a varios factores: la distribución es preferente en el hígado y bazo siendo mucho menor en el tracto renal. Además, al tener mayor tamaño, no se filtra a través del glomérulo y, como el fármaco permanece bloqueado dentro del liposoma, no interactúa con los túbulos renales distales ni con otros componentes del riñón.^{13,19} Por otra parte, la toxicidad por perfusión también es más baja que la de la forma convencional y los

complejos lipídicos, aunque puede producir reacciones idiosincráticas capaces de cesar con antihistamínicos.

Actualmente, la anfotericina B liposomal se encuentra disponible con el nombre comercial de Ambisome® en forma de polvo para dispersión y perfusión. Se utiliza como terapia en neutropenia febril prolongada, aspergilosis invasiva, candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y Leishmaniosis.⁹

La terapia aerosolizada es una ruta alternativa de administración de liposomas de anfotericina B. Como el pulmón es un sitio común de infecciones fúngicas invasivas, se ha investigado la forma liposomal en aerosol para inhalación, porque permite una administración directa del fármaco en el lugar de infección. Esta alternativa muy interesante en el tratamiento o la profilaxis de la aspergilosis pulmonar invasiva.^{9,13}

Tanto Ambisome® como Abelcet® constituyeron una auténtica revolución puesto que permiten aumentar la dosis del fármaco y disminuir sus efectos tóxicos. Las dosis máximas de la presentación convencional son de 1,5 mg/kg/día presentando un margen terapéutico estrecho. Con las formulaciones lipídicas se pueden administrar dosis de 3–10 mg/kg/día o incluso superiores, que mejoran sustancialmente el perfil farmacocinético del antifúngico, sin que aparezcan efectos adversos graves. Además, estudios comparativos de toxicidad muestran que las formulaciones liposomales son las que menor nefrotoxicidad aportan, seguido de los complejos de anfotericina B, por lo que sustituyen por completo a las formulaciones convencionales que, en la actualidad se encuentran totalmente en desuso.²⁰

El elevado coste de las formulaciones Abelcet® y Ambisome® supone un uso limitado y controlado en clínica. Los médicos deben disponer de herramientas que les permita optimizar sus decisiones terapéuticas, no sólo criterios de eficacia y seguridad, sino también de coste-efectividad.²¹ La desventaja económica lleva a la industria a la búsqueda de alternativas y más económicas y asequibles, pero con eficacia similar a estas formulaciones.

3. Emulsiones Lipídicas

Las formulaciones de anfotericina B con emulsiones de lípidos son alternativas que pueden llegar a sustituir a Abelcet® y Ambisome®. Dichas emulsiones, Intralipid®, son usadas en la práctica en nutrición parenteral. La ventaja que ofrece la mezcla de anfotericina B con Intralipid® es su menor coste en comparación con el resto de formulaciones lipídicas, reduciendo también la toxicidad renal con respecto a la anfotericina B desoxicolato.¹⁹

4. Dispersiones coloidales: Amphocil®

La formación de dispersiones coloidales con el principio activo es el cuarto recurso tecnológico estudiado para mejorar las características de la anfotericina B convencional. El Amphocil® es un complejo estable de Anfotericina B y sulfato monosódico de colesterol que se unen en proporción equimolar para formar partículas uniformes. No es una formulación liposómica sino una dispersión coloidal de estos dos componentes. Estudios farmacológicos han demostrado que su actividad frente a hongos patógenos es equivalente, in vitro, a la anfotericina B convencional. In vivo, se toleran dosis mayores del Amphocil® por lo que generalmente es más eficaz que la anfotericina B convencional para erradicar infecciones fúngicas. Además, estudios farmacocinéticos realizados en animales demuestran que su toxicidad es menor puesto que los niveles de anfotericina B alcanzados en el riñón son 4 o 5 veces menores tras el tratamiento con Amphocil® por lo que este supone una menor nefrotoxicidad que la forma convencional de la anfotericina B.^{12,22}

2. EQUINOCANDINAS

La toxicidad, fundamentalmente renal, asociada al uso de anfotericinas y el incremento de aislamientos de *Cándida* con resistencia al fluconazol posibilita a las equinocandinas ocupar un puesto privilegiado en el tratamiento infecciones fúngicas como la candidiasis invasiva. Las equinocandinas son lipopéptidos semisintéticos^{23,24} obtenidos de forma natural de algunos hongos y posteriormente modificados en el laboratorio.²⁴ Las de origen natural no son útiles en clínica por su alta toxicidad y baja solubilidad que no permite obtener formulaciones parenterales. Es por ello por lo que se obtuvieron equinocandinas semisintéticas con buena actividad antifúngica, baja toxicidad y alta solubilidad.²⁵ Por su gran tamaño molecular e insuficiente biodisponibilidad oral¹, las únicas administraciones disponibles en la actualidad son por vía parenteral en dosis única.⁷ Actualmente se encuentran disponibles tres: caspofungina, micafungina y anidulafungina.^{23,24,25} Presentan importantes ventajas por su rápida actividad antifúngica, baja toxicidad y una farmacocinética favorable que permite su administración una vez al día.²⁵

Su acción se basa en inhibir la síntesis del 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica, que provoca una inestabilidad osmótica impidiendo el crecimiento y replicación celular. Como las células de mamíferos no contienen 1,3-β-D-glucano en su pared, no existe toxicidad sobre las células humanas.^{7,26} Las equinocandinas poseen actividad antimicótica *in vitro* e *in vivo* frente a hongos del género *Cándida* y *Aspergillus*. Son fungicidas frente a *Cándida*, incluida *C. Krusei* y *C. galabrata*, y fungistáticos contra especies del género *Aspergillus*.¹ Todas las equinocandinas mencionadas se han evaluado en ensayos clínicos de eficacia y seguridad como tratamiento de candidiasis invasiva, aunque sólo la caspofungina y anidulafungina están aprobadas por agencias reguladoras para dicha indicación.²⁶ La *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID)²⁸ y la *Infectious Diseases of América* consideran a las equinocandinas como tratamiento de primera elección en pacientes neutropénicos y no neutropénicos con candidiasis invasiva con situación clínica grave y especie *Cándida* causante desconocida ya que no generará resistencias frente a estos fármaco.^{26,27} En clínica también son útiles frente a candidiasis orofaríngea y esofágica. La eficacia clínica de las equinocandinas para el tratamiento de la candidiasis esofágica supera el 80% en la mayoría de ensayos clínicos y es comparable a la obtenida con anfotericina B y fluconazol. Sin embargo, han presentado una tasa significativa de recaídas y reinfecciones. Teniendo en cuenta su elevado coste, la exclusiva administración parenteral y la tasa elevada de recaídas, el uso de equinocandinas frente a candidiasis orofaríngea y esofágica debe limitarse a pacientes con enfermedad refractaria o intolerantes a otros antifúngicos alterativos.²⁷

Las equinocandinas son los antifúngicos más novedosos actualmente y presentan grandes ventajas con respecto a la toxicidad, sin embargo, son los antifúngicos disponibles con el precio más elevado por lo que, normalmente son utilizadas como alternativa terapéutica cuando no hay respuesta a las formulaciones de anfotericina B. Se debe individualizar en cada caso la equinocandina administrada, teniendo en cuenta en la elección la experiencia clínica acumulada, las posibles interacciones medicamentosas, las comorbilidades y las terapias de soporte que requiere el paciente.²⁷

CASPOFUNGINA:

La caspofungina fue la primera equinocandina autorizada.¹ Se utiliza como tratamiento primario de la candidiasis esofágica y candidemia, y como último recurso en infecciones por *Aspergillus*. Se trata de un compuesto lipopeptídico semisintético sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*.²⁴ Para aumentar la solubilidad del fármaco, éste se administra en forma de sal de acetato de caspofungina. Las sales presentan una mayor

solubilidad que facilitarán la formación de una solución para administración intravenosa, que será la única vía de administración del fármaco puesto que su biodisponibilidad por vía oral es muy escasa.^{29,32} Este antifúngico no requiere un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, pero sí precisa de este ajuste en pacientes con insuficiencia hepática moderada.^{1,32}

ANIDULAFUNGINA:

La anidulafungina es un compuesto lipopeptídico obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*.²⁴ Está autorizado para el tratamiento de candidiasis esofágica y candidemia¹. Este fármaco presenta características farmacocinéticas que lo diferencian de la caspofungina. Su volumen de distribución es mayor, y poseen una vida media más elevada. Además, tiene un sistema de eliminación basado en la degradación espontánea, que evita su implicación en interacciones con otros fármacos y hace posible su uso sin ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.³⁰

MICAFUNGINA:

La micafungina es un compuesto lipopeptídico obtenido a partir de un producto de fermentación de *Coleophoma empetri*.²⁴ Está autorizado para el tratamiento de la candidiasis esofágica y profilaxis antimicótica en receptores de trasplantes de receptores hematopoyéticos.¹ Los estudios que comparan la acción de micafungina y anfotericina B liposomal en pacientes con candidiasis han mostrado que no existen diferencias significativas en la eficacia terapéutica de ambos.³¹

Las equinocandinas no utilizan recursos tecnológicos que modifiquen y mejoren sus propiedades. Poseen de por sí una elevada solubilidad por lo que su administración parenteral será muy favorable.

3. DERIVADOS AZÓLICOS

Los antifúngicos azólicos son fármacos fungistáticos con un anillo imidazólico. Existen dos grupos: imidazoles y triazoles. Los imidazoles fueron una gran aportación en el tratamiento de infecciones fúngicas, sin embargo, en la actualidad, se utilizan poco debido a su limitado espectro de actividad, baja biodisponibilidad y posible aparición de graves efectos secundarios. La ventaja de los triazoles es que, mediante el mismo mecanismo de acción, su espectro antifúngico es mayor y sus efectos secundarios son menores. Además, los triazoles que son administrados por vía sistémica tienen menor efecto sobre la síntesis de esteroides en humanos que los imidazoles administrados por esta misma vía, por lo que el desarrollo farmacológico reciente se ha centrado principalmente en los triazoles.¹ Los tres principales triazoles de administración parenteral son: fluconazol, itraconazol y voriconazol.

La acción antifúngica de los azoles se basa en la inhibición de la 14- α -esterol desmetilasa, una enzima microsómica del sistema del citocromo P-450 que convierte el lanosterol en ergosterol. El bloqueo de esta enzima impide la transformación de lanosterol a ergosterol en la membrana del hongo, alterando su permeabilidad y facilitando el acúmulo de peróxidos que dañan a las células fúngicas, pudiendo ocasionar, finalmente, la muerte celular. No obstante, los azoles no son del todo selectivos por lo que pueden inhibir también las enzimas hepáticas del citocromo P-450. Esta inhibición varía en función del azol que se trate.^{7,35,36,42} El bajo coste de los derivados azólicos en comparación con el resto de terapias antifúngicas hace que, en la actualidad, sean los más utilizados en clínica.

FLUCONAZOL:

El fluconazol es el primer antifúngico azólico descubierto y, a día de hoy sigue siendo muy utilizado. Es activo frente a blastomycosis, histoplasmosis y esporotricosis, pero de forma mucho menos eficaz que los que han aparecido posteriormente, voriconazol e itraconazol. Respecto a su eficacia frente a *Cándida*, es común el desarrollo rápido de resistencia del hongo al fluconazol, sobre todo en el caso de *Cándida krusei* y *Cándida glabrata*. Además, el fluconazol no es eficaz frente a *Aspergillus*. Estas desventajas que presenta el fármaco es lo que incentivó a la búsqueda de azoles con mejores propiedades, que vencieran la resistencia de las especies de *Cándida*, como es el voriconazol, y que fuesen activos frente a *Aspergillus*, como voriconazol e itraconazol. Entre los efectos adversos más comunes del fluconazol se encuentran las náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, así como alopecia en tratamientos prolongados.³³

El fluconazol se encuentra disponible en formulaciones intravenosas en forma de solución para perfusión y orales en forma de cápsulas, polvo o jarabe y, según el estado clínico del paciente, será más adecuada una formulación u otra.

A diferencia de voriconazol e itraconazol, el fluconazol es hidrófilo. Se trata de una molécula polar y simétrica que le aporta el carácter hidrosoluble. Esta buena solubilidad en agua hace que sea adecuado para su administración intravenosa penetrando eficazmente en fluidos corporales.³³

Por vía oral su biodisponibilidad es del 100% y no está influida por el pH gástrico como ocurre con el itraconazol. A la hora de prescribir una de las formas farmacéuticas orales, el médico tiene en cuenta la edad, sexo y dosis ya que, por ejemplo, las cápsulas no están adaptadas para su uso en bebés ni en niños pequeños, por lo que en estos pacientes se administran los jarabes de fluconazol.³³

VORICONAZOL:

El voriconazol es el último antifúngico azólico que se ha incorporado al mercado.³⁴ Este es, entre los azoles comercializados, el que tiene una mayor actividad antifúngica. Es activo frente a *Cándida*, incluyendo las especies *C. glabrata* o *C. krusei* que son resistentes al fluconazol o al itraconazol, aunque frente a estas las CIM son mayores que para otras especies de *Cándida*. Además, es un fármaco fungicida frente a *Aspergillus*, siendo de elección en el tratamiento de aspergilosis invasiva.^{34,35} En comparación con la anfotericina B, el voriconazol aporta resultados significativamente mejores en casos de difícil tratamiento, como pacientes con infecciones en el SNC, con infecciones diseminadas o receptores de alotrasplante de receptores de médula.¹

Se trata un fármaco que generalmente se tolera bien. El efecto secundario más común y único entre los azoles, es un trastorno reversible de la visión, la fotopsia, que suele ocurrir en torno a un 30% de los pacientes.^{34,35} La toxicidad hepática es frecuente, pero puede controlarse mediante una reducción de la dosis.^{1,34}

El voriconazol está disponible tanto en forma oral como parenteral. Por vía parenteral será necesaria la incorporación de ciclodextrinas como recurso tecnológico para aumentar la solubilidad del fármaco, mientras que, por vía oral se recurrirá a la formación de comprimidos y suspensiones.

➤ Recursos tecnológicos con voriconazol (vía parenteral): Ciclodextrinas.

La solubilidad del voriconazol en agua es limitada, presentando un problema tecnológico para el desarrollo de formulaciones intravenosas. Para aumentar la solubilidad aparente de fármaco

en agua en las a las formulaciones parenterales se incorporan las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son cápsulas vacías de un cierto tamaño molecular que pueden incluir en su interior una gran variedad de moléculas, entre ellas, fármacos. Se componen por una serie de oligosacáridos cíclicos que forman una estructura cónica rígida con una cavidad interna de un volumen específico. En el exterior de esta estructura predominan numerosos grupos hidroxilo (-OH) que aportan carácter hidrófilo a las ciclodextrinas aportando una alta solubilidad en agua. Su cavidad interna, sin embargo, es de carácter hidrófobo, por lo que, estos compuestos son capaces de albergar moléculas hidrófobas más pequeñas formando complejos anfitrión-huésped, denominados “complejos de inclusión” en los que la molécula huésped queda encapsulada por la ciclodextrina. En consecuencia, fármacos insolubles en agua, como voriconazol pueden llegar a ser completamente solubles sin que se produzca modificación química alguna en ellos, ya que no se origina ningún enlace covalente durante la interacción entre la ciclodextrina y el fármaco.³⁷

La formación del complejo de inclusión está favorecida puesto que, en medio acuoso, su cavidad vacía se halla ocupada por moléculas de agua. Al ser esta cavidad de carácter apolar se produce una interacción desfavorable, por lo que es fácil que estas moléculas de agua sean sustituidas por moléculas huésped menos polares, lo que da lugar al complejo de inclusión. Las ciclodextrinas típicas contienen una cantidad de monómeros de glucosa que varían de seis a ocho unidades en un anillo obteniéndose las α , β y γ ciclodextrinas y siendo las más utilizadas en la industria farmacéutica las de tipo β . A su vez, a partir de estas últimas, se han obtenido ciclodextrinas modificadas con distintos sustituyentes, obteniendo la sulfobutiléter- β -ciclodextrina y la hidoxipropil- β -ciclodextrina.³⁷ La principal diferencia entre ambas se basa

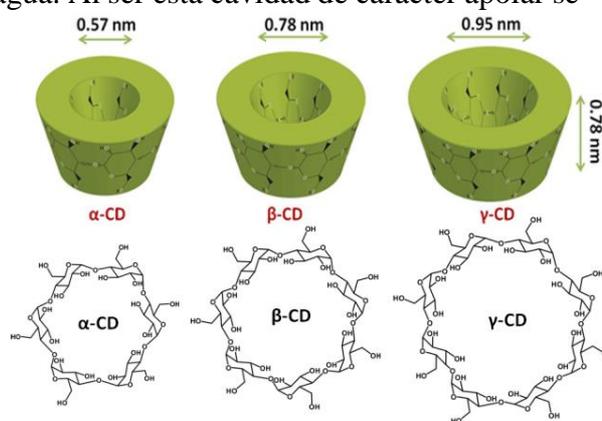


Figura 5: Estructura de las ciclodextrinas

en su acumulación, siendo la sulfobutiléter- β -ciclodextrina la que más se acumula a nivel renal. El primer medicamento intravenoso de voriconazol es el VFEND®.³⁶ Este utiliza la sulfobutiléter- β -ciclodextrina para aumentar la solubilidad del fármaco, sin embargo, los medicamentos genéricos de voriconazol intravenoso, creados de forma posterior a la patente, utilizan la hidoxipropil- β -ciclodextrina como excipiente, posiblemente por la menor acumulación renal ya mencionada anteriormente. La principal desventaja de las ciclodextrinas es su nefrotoxicidad.³⁶ A nivel renal se eliminan por filtración glomerular, pudiendo llegar a acumularse, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. En estos casos la fórmula intravenosa está totalmente desaconsejada, a no ser que su balance riesgo-beneficio sea favorable y siempre bajo un control riguroso y continuado de los niveles de creatinina.^{36,38}

Para superar estos problemas de toxicidad se ha explorado el uso de liposomas como portadores de voriconazol eliminando la nefrotoxicidad asociada a las β -ciclodextrinas. Los liposomas son capaces de fusionarse con la membrana celular fúngica y facilitar la transferencia del voriconazol mediante el mismo mecanismo de internalización ya explicado con el Ambisome®. Este nuevo método farmacotécnico aún se encuentra en estudio por lo que todavía no existen formulaciones de este tipo comercializadas.⁴¹

➤ Recursos tecnológicos con voriconazol (vía oral): Suspensiones.

Por vía oral, el voriconazol presenta una biodisponibilidad excelente, casi la misma que la que se alcanza por vía intravenosa. Una vez administrado oralmente, se absorbe de forma rápida y

casi completa y, a diferencia del itraconazol y ketoconazol, su absorción no se ve afectada por cambios en el pH gastrointestinal.³⁹ Se comercializa en forma de comprimidos recubiertos o de polvo para suspensión.³⁶

Los comprimidos se forman por 50 o 200 mg de voriconazol, lactosa monohidrato, que actúa como diluyente y croscarmelosa, como disgregante permitiendo que el principio activo se libere y se absorba. Estos compuestos, junto con otros excipientes forman en total el núcleo del comprimido que se rodeará de una cubierta pelicular.^{36,39}

Por otra parte, la industria ha formulado suspensiones con voriconazol que aportan múltiples ventajas con respecto al comprimido. La formación de suspensiones es un método muy utilizado cuando el principio activo presenta baja solubilidad en agua. Como la solubilidad del voriconazol es limitada, se formará una suspensión del polvo con el agua alcanzando concentraciones de 40 mg/mL de voriconazol. Además, en las suspensiones, el tamaño de las partículas se reduce aumentando la superficie de contacto gastrointestinal con respecto al comprimido y aumentando aún más su biodisponibilidad. En la población pediátrica siempre estarán recomendadas las suspensiones antes que los comprimidos por su sencilla administración y absorción.^{38,39}

En los programas de administración de antimicrobianos, un elemento de interés es el cambio de un tratamiento que se administra por vía intravenosa a vía oral. Esta transición se realiza principalmente con fármacos que presentan una biodisponibilidad alta. En el caso del voriconazol se estima que su biodisponibilidad es del 96% y, como presenta formulaciones intravenosas y orales, es el candidato idóneo para dicha transición. Se recomienda comenzar el tratamiento por vía intravenosa en el hospital y sólo debe considerarse la transición a vía oral cuando haya una mejora clínica significativa. Esto aporta gran comodidad al paciente puesto que éste podrá regresar a su domicilio y continuar con el tratamiento sin depender de la administración del fármaco por el médico.⁴⁰

ITRACONAZOL

El itraconazol es un triazol que, dado su amplio espectro de actividad, ha sustituido, en la mayoría de los casos, al ketoconazol oral para el tratamiento de numerosas micosis. En comparación con ketoconazol y fluconazol, el itraconazol tiene mayor actividad en casos de aspergilosis, blastomicosis e histoplasmosis. No alcanza el LCR, orina ni saliva. Aun así, puede utilizarse en micosis meníngeas por las elevadas concentraciones alcanzadas en las meninges. El principal efecto adverso es la toxicidad hepática, pero también puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipopotasemia, edema maleolar y alopecia.⁴²

El itraconazol se oxida en el hígado convirtiéndose en el metabolito activo hidroxí-itraconazol es el que inhibirá a la 14- α - esterol desmetilasa. Se une al 99% de proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente por los tejidos. Su estructura de 5 anillos hace que sea un compuesto lipofílico que se distribuye preferiblemente por tejido grasos siendo muy limitada su penetración en fluidos acuosos. Se encuentra disponible en formulaciones orales e intravenosas. Al ser una base débil, la solubilidad y absorción por vía oral se maximiza en un medio gástrico ácido. No obstante, como la biodisponibilidad oral de este fármaco es imprevisible, se prefiere la administración por vía intravenosa.⁴²

➤ Recursos tecnológicos con itraconazol (vía parenteral): Ciclodextrinas.

Por vía intravenosa se encuentra comercializado en forma de ampollas en las que, el itraconazol forma la sal de trihidrocloruro de itraconazol para facilitar su disolución en agua.⁴² Aun así, su estructura química lipófila le confiere al fármaco una escasa solubilidad en agua que hace que, en la forma farmacéutica para perfusión, sea necesario incorporar a la fórmula la hidroxipropil-

β -ciclodextrina, cuya función, ya mencionada, es incrementar la solubilidad del principio activo en soluciones acuosas.^{37,38}

Como ocurre con el resto de ciclodextrinas, pueden acumularse en el riñón, por lo que, su administración por vía parenteral está limitada a pacientes con una función renal normal, en los que se ha demostrado que la hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene una vida media corta de 1 a 2 horas, y no se acumula tras dosis diarias sucesivas. Sin embargo, en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, los valores de vida media fueron aumentando por encima de los valores normales en aproximadamente dos, cuatro, y seis veces. En estos pacientes puede tener lugar una acumulación de hidroxipropil- β -ciclodextrina por lo que su uso está totalmente desaconsejado.^{36,42}

➤ Recursos tecnológicos con itraconazol (vía oral): Pellets.

Por vía oral el itraconazol se administra en forma de cápsulas duras. El fármaco se absorbe bien, pero como ya hemos mencionado, al ser una base débil, su absorción se maximiza en un medio gastrointestinal con pH ácido. La biodisponibilidad absoluta observada es de alrededor del 55% y es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa.⁴²

Para mejorar las propiedades del antifúngico, la industria incorpora el itraconazol sobre unos microgránulos o pellets que, a su vez, son introducidos en el interior de una cápsula. Los pellets son gránulos con forma esférica y de un tamaño entre 0,5-2 mm de diámetro que se pueden dosificar en el interior de cápsulas, sobres monodosis e incluso pueden comprimirse. En la industria farmacéutica tienen gran éxito porque aumentan la biodisponibilidad del principio activo al aumentar la superficie de contacto en comparación con los comprimidos. De esta forma se consigue una mayor dispersión gastrointestinal y una absorción más homogénea. Además, estos microgránulos pueden rodearse de una fina cubierta que permita el control de la liberación del principio activo.⁴³



Figura 6: Pellets de itraconazol.

El mecanismo de obtención de estos microgránulos es lo que se conoce como pelletización. El proceso se basa en aglomerar una mezcla de polvo de almidón de maíz, sacarosa y otros excipientes para formar unas unidades esféricas de libre flujo conocidas como pellets. Normalmente, los laboratorios compran directamente estas esferas y las pulverizan con itraconazol. Posteriormente incorporan los pellets obtenidos en el interior de unas cápsulas duras de gelatina que es lo que, finalmente, tomará el paciente.⁴⁴

Los pellets se crean con el objetivo de conseguir una mayor absorción del medicamento. La cápsula se deshace y el principio activo se liberará en zonas específicas del tracto gastrointestinal, dispersándose más libremente y de forma homogénea. Como consecuencia de ello disminuirán los picos plasmáticos pudiendo disminuir también la aparición de efectos secundarios sin reducir su biodisponibilidad. A parte de estas ventajas biofarmacéuticas, los microgránulos tienen también ventajas tecnológicas. Al tener un flujo libre se favorece un ajuste más preciso de la dosificación de las cápsulas.^{43,44}

4. NUEVOS ANTIFÚNGICOS

La investigación de nuevos agentes antifúngicos ha sido un proceso poco desarrollado y lento durante muchos años, quizás por las similitudes entre células fúngicas y humanas. Sin embargo, el aumento actual en la incidencia de infecciones fúngicas ha supuesto un disparo en la

investigación de nuevos fármacos antifúngicos. El objetivo de identificar nuevas formulaciones se basa en reducir la toxicidad, mejorar la biodisponibilidad, mejorar el espectro antifúngico y combatir la resistencia de los antifúngicos ya disponibles.^{6,21}

Los antifúngicos más comunes tienen como principales dianas el DNA fúngico, pared celular y membrana plasmática, pero, actualmente se están investigando nuevas dianas que desarrollen estrategias eficientes y prevengan la resistencia cada vez mayor que desarrollan los hongos. Es el caso de las **sordarinas** y **las azasordarinas**, que son derivados de sustancias naturales producidas por *Graphium putredinis* cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición del factor de elongación proteico número 2, es decir, presentan un mecanismo de acción novedoso.^{6,47}

Por otra parte, las **aminocandinas** son una evolución dentro de la clase de las candinas, con mayor potencia que las equinocandinas y, quizá, mejor perfil farmacocinético. Tanto aminocandinas como sordarinas se encuentran aún en fase de desarrollo preclínico.^{6,21}

El **isavuconazol** es un nuevo triazol que se encuentra en una avanzada fase de desarrollo. Tiene un perfil de actividad parecido a voriconazol y se está evaluando en el tratamiento de la candidiasis y de la aspergilosis. Parece que sus características farmacológicas permitirán la preparación de una formulación oral y otra parenteral. Si esto se confirma en los estudios que están en marcha, este fármaco puede tener un papel importante en el tratamiento de las micosis.^{6,21}

Por último, en los últimos años se ha propuesto utilizar la **inmunoterapia** como tratamiento coadyuvante de los antifúngicos. Dada su frecuencia cada vez mayor y las tasas de morbilidad y mortalidad inaceptablemente altas, la prevención de infecciones fúngicas invasivas ha adquirido una importancia vital. Los investigadores han dedicado estudios en el desarrollo de vacunas fúngicas robustas, duraderas y seguras, siendo especialmente prometedoras en pacientes de alto riesgo, infecciones endémicas, infecciones crónicas o en pacientes de cuidados intensivos. Recientemente, un ensayo clínico demostró la utilidad de un anticuerpo monoclonal recombinante, el efungumab (Mycogra-β®), contra la proteína 90 de *C. albicans*. En diversos estudios se ha demostrado que, su tratamiento combinado con anfotericina B redujo la mortalidad de la candidiasis sistémica hasta un 18%. Sin embargo, problemas sobre la reproducibilidad de los diferentes lotes del anticuerpo monoclonal, así como su elevado precio, están retrasando su aprobación y comercialización.^{6,21}

A medida que se identifiquen nuevas dianas moleculares exclusivas de los hongos, se desarrollarán más fármacos antimicóticos novedosos con el objetivo de minimizar la toxicidad, al tiempo que se amplía el espectro de acción antifúngica.¹ En general, se requieren muchos años desde el descubrimiento de un nuevo antifúngico hasta el uso clínico. Sin embargo, el desarrollo de nuevas estrategias antifúngicas reducirá el tiempo terapéutico y / o aumentará la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento de las micosis sistémicas es uno de los principales problemas en el campo de la micología médica. Son enfermedades difíciles de detectar, por lo que el retraso diagnóstico es otra razón de su elevada incidencia y mortalidad. Las terapias actuales para el tratamiento de infecciones fúngicas se dividen en tres grupos: anfotericina B, derivados azólicos y equinocandinas.

La industria farmacéutica utiliza recursos tecnológicos que mejoran las propiedades de los antifúngicos, reduciendo su toxicidad, aumentando su biodisponibilidad y solubilidad para permitir su administración por una determinada vía. Entre las técnicas utilizadas destaca la

creación de liposomas y complejos lipídicos que disminuyen la toxicidad de la anfotericina B y la formación de sales, adición de surfactantes e incorporación de ciclodextrinas que aumentan la solubilidad de antifúngico. Estas mejoras han supuesto grandes avances en el tratamiento de las infecciones fúngicas y ha incentivado a la investigación de nuevos antifúngicos cada vez más potentes, con espectro más amplio, mayor eficacia y menor resistencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong A.W., Armstrong E.J., Golan D.E., Tashjian E.J. Principios de farmacología básica: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 3ª ed. Barcelona. (2012).
2. Robbins N, D. Wright G, E. Cowen L. Antifungal Drugs: The Current Armamentarium and Development of New Agents. (2019). - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov.
3. Pachón J, Cisneros J.M., Collado-Romacho A.R., Lomas-Cabezas J.M., Lozano de León-Naranjo F, Parra-Ruiz J, Rivero-Román A. Treatment of invasive fungal infections. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (2006). Pp219-293
4. BOTPLUS web. Farmacología de los antifúngicos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/3/10/113688.pdf>
5. Gerencia Operativa de Evaluación y Planificación de Medicamentos, Insumos y Prótesis. Dirección General Coordinación, Tecnologías y Financiamiento en Salud Ministerio de Salud de GCBA. Utilidad de anfotericina B y caspofungina en micosis invasivas. Disponible en : <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883973/utilidad-de-anfotericina-b-y-caspofungina-en-micosis-invasivas.pdf>
6. Scorzoni L, de Paula E Silva AC, Marcos CM, Assato PA, de Melo WC, de Oliveira HC, Costa-Orlandi CB, Mendes-Giannini MJ, Fusco-Almeida AM. Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis. Front Microbiol. (2017) Jan 23;8:36.
7. Velázquez. Farmacología básica y clínica. Madrid: Ed. Panamericana; 2008.
8. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Ficha técnica: Fungizona®
9. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Ficha técnica: Ambisome® 50mg, polvo para solución para perfusión.
10. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Abelcet®. Disponible en:
11. Botero Martha C, Puentes-Herrera Marcela, Cortés Jorge A. Formas lipídicas de anfotericina. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2014 Oct [citado 2019 may 20] ; 31(5): 518-527.
12. Hamill R.J. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. Drugs. (2013)

13. Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions. *Drugs*. (2016)
14. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Difusión de iones univalentes a través de las laminillas de fosfolípidos inflamados. *J Mol Biol*. (Agosto 1965); 13 (1): 238–52. [PubMed] [Google Scholar]
15. Adler-Moore JP, Pr desarrollo, caracterización, eficacia y modo de acción del ambisome, 'una formulación liposomal unilamelar de anfotericina b. *Revista de investigación de liposomas*. 1993, pp. 429-50. [Google Scholar]
16. Fujii G., Chang J.E, Coley T., Steere B. La formación de canales iónicos de anfotericina B en bicapas lipídicas. *Bioquímica*. (1997 abril) 36 (16): 4959 – 68. [PubMed] [Google Scholar]
17. Adler-Moore J, Proffitt RT. AmBisome: formulación liposomal, estructura, mecanismo de acción y experiencia preclínica. *J Antimicrob Chemother*. (2002 febrero); 49 (Suppl 1): 21–30. [PubMed] [Google Scholar]
18. Adler-Moore J. AmBisome enfocado a infecciones fúngicas. *Transplante de médula osea*. (1994); 14 (Suppl 5): S3–7. [PubMed] [Google Scholar]
19. Nieto J.,Alvar J.,Rodríguez C., San Andrés M.I.,San Andrés M.D.,González F. Comparison of conventional and lipid emulsion formulations of amphotericin B: Pharmacokinetics and toxicokinetics in dogs. *Veterinary Science*. (2018), pp. 125-132.
20. Walsh T. J, Goodman J.L., Pappas P., Bekersky I, Buell D.N., Roden M..Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study.. *Antimicrob Agents Chemother*, 45 (2001), pp. 3487-3496
21. Ruiz-Camps I, Cuenca-Estrella M. Antifungals for systemic use. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. (2009). 315-373
22. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Amphocil®.
23. El Diomedi P.,Alexis. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. *Rev. chil. infectol*. [Internet]. 2004 Jun [citado 2019 Jun 25]; 21(2): 89-101.
24. Aranza Perea J.R. Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Revista iberoamericana de micología*. (2016), pp.131-184
25. Stan C.D, Tuchilus C., Stan C.I. Echinocandins: new antifungal agents. *Medical and Surgical Journal of the Society of Physicians and Natural Scientists of Iasi*. (2014), pp. 528-536
26. Peman J., Almirante B. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por levaduras: papel de los nuevos antifúngicos. *Programa externo de control de calidad SEIMC*. 2007.
27. Aranza Perea J.R. Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Revista iberoamericana de micología*. (2016), pp.131-184
28. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*2012; 18 Suppl 7: 19–37. [PubMed] [Google Scholar]

29. Borell Solé N. Nuevos antifúngicos: equinocandinas. programa externo de control de calidad SEIMC.
30. Aranza J.M., Montejo M. Farmacocinética y farmacodinamia: Interacciones y efectos secundarios, comparación con otras equinocandinas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2018, pp. 14-20
31. Fortún-Abete J. La micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. Revista Iberoamericana de Micología. 2009, pp. 1-93
32. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Caspofungina.
33. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Fluconazol
34. Lumbreras C., Lizasoain M., Aguado J.M. Antifúngicos de Uso Sistémico. Formación Continuada. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de octubre. Universidad Complutense de Madrid. España.
35. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. Voriconazol.
36. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. VFEND®.
37. Martínez G., Gómez M.A. Ciclodextrinas: complejos de inclusión con polímeros. Revista Iberoamericana de polímeros. 2007.
38. Douhal A. Cyclodextrin Materials Photochemistry, Photophysics and Photobiology. Elviesier Science. 2006.
39. Vademecum. [Internet]. Madrid. [citado en 25 mar 2019]. Voriconazol.
40. Veringa A, Geling S., Span L.F., Vermeulen K.M, Zijlstra J.G., van der Werf T.S., Kosterink J.G, Alffenaar J.C. Bioavailability of voriconazole in hospitalised patients. International Journal of Antimicrobial Agents. 2017, pp. 243-246
41. Veloso DFMC, Benedetti NIGM, Ávila RI, Bastos TSA, Silva TC, Silva MRR, Batista AC, Valadares MC, Lima EM. Intravenous delivery of a liposomal formulation of voriconazole improves drug pharmacokinetics, tissue distribution, and enhances antifungal activity. Drug Deliv. 25(1):1585-1594.
42. AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS [citado en 13 mar 2019]. ITRACONAZOL
43. Salazar R. Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Barcelona. Diciembre 2015. Pp 153-154
44. Almeida S. Pelletización de diferentes mezclas de almidones y sus derivados. Caracterización mediante técnicas de análisis de imagen. Universidad Santiago de Compostela. 2010.