

FARMACOS, ANTISEPTICOS Y PRESERVATIVOS ANTIMICOTICOS

Waldo Lazo
Departamento de Ciencias Ecológicas,
Facultad de Ciencias, Universidad de Chile.

Luis Ferrada
Facultad de Medicina, Sede Norte,
Universidad de Chile.

RESUMEN

Se indican las características principales de 84 fármacos, antisépticos y preservativos antimicóticos. Se describen con mayor detalle los 12 fármacos de mayor uso médico. Se incluye cuadros esquemáticos sobre los usos principales de estos fármacos.

INTRODUCCION

Diversos autores han señalado que en los últimos 35 años las micosis han aumentado en forma notoria, sobre todo las llamadas "micosis oportunistas". Como causas de este aumento se dan, entre otras, el uso de antibióticos de amplio espectro que, al suprimir drásticamente la flora bacteriana dejan el campo libre a los patógenos oportunistas, el uso de agentes o de drogas inmunosupresoras, las enfermedades caquetizantes, la radioterapia, etc.

Afortunadamente, a partir de 1953, cuando se empezó a usar la nistatina que fue el primer anti-biótico polieno macrólido de uso clínico, aparecieron otros antimicóticos como la candicidina, la tricomicina, la anfotericina B, la griseofulvina, la flucitosina y finalmente los imidazoles que han constituido un arsenal de notable efectividad para combatir la mayoría de las patologías fúngicas.

En la literatura hay amplias revisiones sobre esta materia. Mencionemos entre la literatura foránea a Cohen (5), Drouet y Dupont (6), Goodman Gilman (12), a la magistral "Martindale Extra Farmacopoeia" (34), al "American Hospital Formulary Service" (1), a "Carta Médica" (29). En la literatura nacional a Negroni (31 y 32). Guivernau en Mardones (27) y a Lazo y Ferrada (25) de cuya publicación en 1983 ésta es una edición modificada.

En este trabajo presentamos una exposición de los diversos fármacos actualmente en uso para el tratamiento de: I. las micosis profundas y las micosis sistémicas. II. las micosis superficiales, y además de los antisépticos y preservativos que son predominantemente antimicóticos.

Empecemos por una lista de los antimicóticos a nuestro juicio más relevantes.

SUMMARY

[Antimicrobial drugs, antiseptics and preservatives.]

The main characteristics of 84 antimicrobial drugs, antiseptics and preservatives are indicated. The 12 more used drugs in medical practice are described in greater detail. Schematic tables are presented with the principal uses of these drugs.

Fármaco	Usos principales
ácido benzoico	antiséptico
ácido bórico	antiséptico.
ácido propiónico y propionato de calcio	uso tópico en dermatomiosis.
ácido salicílico	uso tópico en dermatomiosis superficiales.
ácido sórbico	antiséptico preservativo.
ácido undecilénico	uso tópico en dermatomiosis superficiales.
acrisorcina	uso tópico en el tratamiento de la pitiriasis versicolor.
agua oxigenada	antiséptico.
anfotericina B	administración intravenosa en micosis sistémicas, uso tópico en micosis de las mucosas.
benzoato de sodio	antiséptico preservativo.
bensulfeno	uso tópico en dermatomiosis superficiales.
bifonazol	uso tópico en dermatomiosis.
buclosamida	uso tópico en dermatomiosis.
candicidina	uso tópico en micosis de piel y mucosas.

Fármaco	Usos principales
ácido acético	antiséptico

Fármaco	Usos principales	Fármaco	Usos principales
captan	uso tópico en dermatomycosis, también uso agrícola		<i>Candida</i> o <i>Cryptococcus</i> .
ciclopirox	uso tópico en candidosis.	formaldehído	antiséptico.
cloconazol	uso tópico (aún experimental).	fucsina básica	antiséptico.
clorbutol	antiséptico preservativo.	glutaraldehído	antiséptico.
clorfenesin	uso tópico en dermatomycosis.	griseofulvina	administración oral en dermatomycosis.
clormidazol	uso tópico en dermatomycosis.	hachimicina	administración local u oral en candidosis, tricomoniasis.
clotrimazol	uso tópico en micosis de piel y mucosas.	haloprogina	uso tópico en dermatomycosis.
clordantoína	uso tópico en candidosis vulvovaginales.	halquinol	uso tópico en dermatomycosis.
cloro (hipoclorito de sodio)	antiséptico.	hexamidina (isetionato de hexamidina)	antiséptico.
cobre (sulfato de cobre)	antiséptico.	hexetidina	uso tópico en candidosis de boca y garganta.
decualinio (cloruro de decualinio)	antiséptico.	hidrargafén	uso tópico.
dibromopropamidina (isetionato de dibromopropamidina)	antiséptico.	hidroxibenzoatos	antisépticos preservativos.
diyodohidroxiquinolina	administración oral en aspergilosis pulmonar.	isoconazol (nitrato de isoconazol)	uso tópico en micosis de piel o mucosas.
econazol	uso tópico en micosis de piel y mucosas.	itraconazol	administración oral en micosis sistémicas (aún experimental).
etanol	antiséptico.	ketoconazol	administración oral en micosis sistémicas o de piel o mucosas.
etisazol (clorhidrato de etisazol)	antimicótico de uso veterinario.	mercurio (nitrato fenil mercúrico, oxicianuro de mercurio)	antiséptico.
estilbamidina (2-hidroxiestilbamidina)	administración intravenosa en blastomycosis, rinosporidiosis.	miconazol	administración intravenosa en micosis sistémicas, uso tópico en micosis de piel o mucosas.
fenticlor	uso tópico en dermatomycosis y en candidosis de piel y mucosas.	natamicina	uso tópico en micosis de piel o mucosas. Preservativo de alimentos.
fezation	uso tópico en dermatomycosis.	nistatina	uso tópico en micosis de piel o mucosas, nebulización bronquial, administración oral para localización intestinal.
flucitosina	administración oral en cromoblastomycosis y asociada a anfotericina B en infecciones serias causadas por		

Fármaco	Usos principales	Fármacos	Usos principales
noxitiolin	antiséptico.	tolciclato	uso tópico en algunas dermatomicosis.
oxiconazol	uso tópico en dermatomicosis.	tolnaftato	uso tópico para el tratamiento de dermatomicosis superficiales.
parabeno (metilparabeno)	antiséptico preservativo.	triacetín	uso tópico para el tratamiento de dermatomicosis superficiales.
pecilocina	uso tópico en algunas dermatomicosis.	tribromsalan	antiséptico.
permanganato de potasio	uso tópico en dermatomicosis.	tribromometacresol	uso tópico en algunas dermatomicosis.
piritión	uso tópico en algunas dermatomicosis.	triclocarban	antiséptico.
pirrolnitrina	uso tópico en algunas dermatomicosis.	violeta de genciana	uso tópico en candidosis de piel o mucosas.
polinoxilina	antiséptico.	yodo	antiséptico.
propilenglicol	preservativo.	yodoclorhidroxi-quinolina	uso tópico en micosis cutáneas especialmente.
propionato de sodio	usado como inhibidor de mohos en industria alimenticia.	yodo-povidona	antiséptico, uso tópico en dermatomicosis.
sulbentina	uso tópico en dermatomicosis y en micosis anogenitales.	yoduro de potasio	administración oral en esporotricosis, ficomicosis.
sulfadiazina de plata	uso tópico.		
sulfametoxazol	administración oral en paracoccidiodomicosis, histoplasmosis. Inhibición parcial o total del desarrollo "in vitro" de algunos hongos miceliados y levaduriformes.	ANTIMICOTICOS USADOS COMO PRESERVATIVOS DE ALIMENTOS	
terconazol	uso tópico en micosis vulvovaginales.	Fármaco	Usos
tiabendazol	administración oral en cromoblastomicosis, colirio en queratitis fúngicas.	ácido acético y acetatos	pasteles, páis, ensaladas y aderezos de ensaladas, pickles, aceitunas.
timerosal	antiséptico.	ácido benzoico y benzoato de sodio	bebidas carbonatadas, jaraibes, jugos de fruta, pickles, margarina, ensaladas y aderezos de ensaladas, aceitunas.
timol	antiséptico.	ácido propiónico y propionatos	pan, pasteles, páis, quesos.
tioconazol	uso tópico en dermatomicosis (aún experimental).	ácido sórbico y sorbatos	bebidas carbonatadas, jaraibes, jugos de fruta, vino y cerveza, queso, margarina, pasteles, pescado preservado, ensaladas y aderezos de ensaladas, frutas y verduras frescas o secas, pickles.
tiosulfato de sodio	pitiriasis versicolor.		
tiotepa	citostático con acción antifúngica.		

Fármaco	Usos
nitritos y nitratos	salchichas
parabenos (metil y propil parabeno)	bebidas carbonatadas, jara- bes, jugos de frutas, vino y cerveza, pasteles, páis y rellenos de páis, salchichas, ensaladas y aderezos de en- saladas, fruta y verduras secas, pickles, aceitunas.
sulfitos	bebidas carbonatadas, ju- gos de fruta, vino, frutas y verduras secas.

I. MICOSIS PROFUNDAS Y MICOSIS SISTE- MICAS.

La farmacoterapia de las micosis profundas y de las micosis sistémicas se efectúa fundamentalmente en base a tres grupos de fármacos: 1. Yodados (yoduro de potasio y diyodohidroquinolina). 2. Antibióticos polienos macrólidos (anfotericina B). 3. Imidazoles (ketoconazol, miconazol). A éstos añadamos también la flucitosina que, en algunos casos puede ser auxiliar valioso. Como drogas de segunda elección el isetionato de hidroxietilbami-
dina en la blastomicosis y algunas sulfas en las paracoccidiodomicosis y en la histoplasmosis.

1. YODADOS.

YODURO DE POTASIO. KI.

Se usa desde 1903 cuando Beurmann y Raymond lo emplearon para tratar la esporotricosis y durante los cincuenta años siguientes fue esta droga casi el único recurso que los clínicos emplearon para el tratamiento de diversas micosis. Incluso en fechas recientes, se comunicó su acción curativa en un caso de ficomicosis subcutánea y en un caso de infección linfocutánea producida por *Nocardia brasiliensis* (34, p. 866). Sin embargo, hasta ahora no se ha demostrado una acción antifúngica "in vitro" del yoduro de potasio, ni en contra del *Sporothrix schenckii*, ni en contra de ningún otro hongo, aunque al respecto Lazo y Ferrada encontraron que el yoduro de potasio inhibe la esporulación de *Aspergillus fumigatus* y demás potencia la acción anti-aspergílica del ketoconazol en pruebas realizadas en un período de incubación prolongado (dos semanas).

El yoduro de potasio es un polvo blanco granular o cristales transparentes a opacos, inodoro, ligeramente amargoso, salino, muy soluble en el agua. Para su administración por vía oral se prepara una solución saturada que contenga yoduro de potasio 20 gr, agua destilada 20 ml (Negroni, 31).

Dosis: se aconseja administrar una dosis inicial de 0.5 gr y aumentarla paulatinamente hasta 3 a 5 gramos diarios. Los tratamientos deben prolongarse durante semanas o meses.

Efectos adversos: gastritis, iodismo.

Usos: tratamiento de algunas formas de esporotricosis. Se usa también como expectorante (fluidifica la secreción bronquial) y en la profilaxis y tratamiento del bocio.

El yoduro de potasio no debe administrarse en pacientes con tuberculosis pulmonar, lepra, paracoccidiodomicosis, etc.

Drouet y Dupont (6) no son partidarios del uso del yoduro de potasio en las aspergilosis.

YODOCLORHIDROXIQUNOLINA. vioformo, Clíoquinol.

Polvo de color blanquizco-amarillento, insípido, con un ligero aroma característico. Insoluble en agua y en alcohol. Soluble en DMSO y en dimetilformamida. Se debe guardar en envases herméticos y proteger de la luz.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a concentraciones de 8 µg/ml, *Vibrio cholera*, *Streptococcus* spp. *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, también *Aspergillus fumigatus* a concentraciones de 3 µg/ml.

Absorción: aunque gran parte de la droga administrada por vía bucal no es absorbida en el tracto digestivo, la cantidad que lo hace basta para dar niveles plasmáticos de hasta 30 µg/ml cuando se la administra en la dosis usual de 1500 mg diarios (Jack y Riess, 17). Incluso cuando se la aplica como crema en la piel, en sectores extensos, se absorbe tan bien que puede llegar a alcanzar niveles plasmáticos de 5 µg/ml.

Indicaciones y usos: por vía tópica se ha usado en pomada al 3% para combatir infecciones bacterianas por gérmenes grampositivos, gramnegativos y también infecciones fúngicas, especialmente candidosis cutánea, y en insuflaciones vaginales al 25% para la tricomoniasis. Por vía bucal se emplea para el tratamiento de la arnebiasis y de algunas diarreas bacterianas.

Efectos adversos: a veces puede producir ronchas, malestares abdominales, yodismo. En algunos países, especialmente en Japón, su administración prolongada ocasionó miles de casos de neuropatía mielo-óptica subaguda (SMON) muchos de los cuales hicieron una atrofia óptica.

No se debe administrar vioformo a pacientes que tienen alteradas las funciones hepáticas o renal o con hipertiroidismo.

Nombres propietarios: **Entero-vioformo** comprimidos (Vioformo y sapamina), **Locortén-vioformo** crema, **Mexaformo** comprimidos (clíoquinol, fanquinona, oxifenonio), **Mexase** grageas (clíoquinol, bromelina pancreatina, ac. dehidrocólico) (Ciba). **Bactol** comprimidos (Norgine). **Diproquin** crema (betametasona, yodoclorhidroxiquinoleína) (Schering).

DIYIDOHIDROXOQUINOLINA (Yodoquinol, Yodoxin).

Desde 1936 fue usada como antiamebiano hasta que en 1977 Horsfield y col. (15) la emplearon exitosamente para tratar la aspergilosis en trece pacientes.

Polvo de color amarillento a ligeramente pardusco, insípido, casi inodoro, insoluble en agua, etanol y éter. Soluble en DMSO y dimetilformamida. Se debe guardar en envase hermético y proteger de la luz.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y diversas bacterias grampositivas y gramnegativas, también a *Aspergillus fumigatus* a concentraciones de 5 µg/ml.

Indicaciones y usos: antiprotozoario y antimicótico. Por vía bucal se usa en forma de tabletas y en dosis de hasta 1800 mg diarios repartidos en tres tomas durante 20 días para tratar la amebiasis intestinal. La misma dosis durante un período mayor de tiempo para la aspergilosis pulmonar y durante ocho o nueve meses para tratar el aspergiloma pulmonar. También se ha empleado para el tratamiento de la acrodermatitis enteropática. Por vía tópica se usa en forma de tabletas vaginales en el tratamiento de la tricomoniasis vaginal.

Absorción: administrada por vía bucal se absorbe y da niveles plasmáticos algo inferiores a los que da el vioformo a iguales dosis, pero clínicamente útiles.

Efectos adversos: a veces produce ronchas, molestias abdominales, dolores de cabeza, diarrea, furunculosis, etc. Se ha comunicado también algunos casos de neuritis óptica después de tratamientos muy prolongados. Al respecto Mendoza y Ferrada no han observado estos trastornos en pacientes que recibieron 1800 mg diarios durante doce meses.

Nombres propietarios: *Kordinol* compuesto comprimidos (diyodohidroxiquinolina, ftalilsufacetamida, carbón vegetal, bromuro de N butil hioscina) (Lab. Chile).

Diyodohidroxiquinolina comprimidos (Formulario Nacional).

2. ANTIBIOTICOS POLIENOS MACROLIDOS.

ANFOTERICINA B

Antibiótico polleno macrólido producido por el *Streptomyces nodosus*.

1 mg de anfotericina B contiene no menos de 750 µg del fármaco anhidro y además anfotericina A o tetraenos.

Es un polvo amarillo o anaranjado, inodoro, casi insípido, insoluble en agua, alcohol, acetona, éter. Soluble en propilenglicol y al 1:20 en dimetilsulfóxido (DMSO). Como la anfotericina B es anfótera puede formar sales en medios ácidos o básicos, estas sales aunque poseen una actividad antimicótica menor son muy solubles en el agua. "La anfotericina

B de uso comercial es un polvo amarillento, liofilizado, que contiene desoxicolato de sodio como agente solubilizante. La preparación reconstituida es coloidal y por eso este fármaco es retenido si se lo filtra por filtro Seitz o por los filtros de membranas usados para la esterilización de los fluidos de uso IV" (1).

El polvo inyectable de anfotericina B debe guardarse en envases herméticos a temperaturas de 2 a 8°C y protegerlo de la luz. Este polvo debe reconstituirse en agua destilada. Si la solución contiene NaCl o algunos agente preservativos puede precipitar. Para su uso IV el preparado de anfotericina B debe diluirse solamente en una solución de dextrosa al 5% en agua destilada. Las partículas coloidales de anfotericina B tienden a coagular a un pH inferior a 5, por eso la preparación comercial de este fármaco contiene la suficiente cantidad de bufer para mantener el pH a una cifra superior a 5, ya que las soluciones de dextrosa suelen tener un pH de 4.2. Se recomienda proteger de la luz la solución de uso IV mientras se la inyecta, envolviendo los frascos en un material totalmente opaco, aunque por lo general la potencia de la solución no es afectada por la exposición a la luz difusa durante 8 a 12 horas (1).

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Candida albicans*, *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Mucor* spp, *Rhizopus* spp, *Absidia* spp, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* spp, *Sporothrix schenckii*, Protozoos: *Leishmania* spp, *Trypanosoma* spp, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba polyphaga*, *A. castellani*. Algas: *Chlorella* spp, *Prototheca* spp. No inhibe el desarrollo de bacterias, rickettsias y virus. Diversos autores opinan que para tratar exitosamente una micosis sistémica, los niveles plasmáticos del fármaco deben, por lo menos, duplicar la CIM del hongo infectante.

Resistencia: Algunas especies de *Candida* han adquirido resistencia "in vitro" a la anfotericina, pero este fenómeno, al parecer, no se presenta en clínica.

Mecanismos de acción: la anfotericina actúa uniéndose a los esteróles de la membrana celular fúngica, lo cual ocasiona un trastorno en su permeabilidad selectiva y acarrea la pérdida de potasio y de otros constituyentes celulares. Algunas células de los mamíferos (eritrocitos y algunas células renales contienen esteróles y al unirse a ellas la anfotericina se pueden producir, a veces, las alteraciones tóxicas que hacen riesgoso su empleo (1).

La anfotericina B es fungistática a las concentraciones obtenidas en su uso clínico, aunque puede ser fungicida frente a organismos muy susceptibles.

Absorción: administrada por vía bucal es escasamente absorbida y ejerce sólo una acción local sobre el contenido intestinal. Se prefiere su administración por vía intravenosa, para lo cual se usa un preparado coloidal de anfotericina B, desoxicolato de sodio y fosfatos. Su administración en las dosis clínicas aconsejadas produce niveles plasmáticos entre 0.4 - 3.5 µg/ml, los cuales se mantienen por 24 a 48 hrs.

Distribución: las concentraciones que la anfotericina B alcanza en los humores acuoso, pleural, pericardial, sinovial son bajas. En el líquido céfalo raquídeo las concentraciones son, más o menos, el 3% de las concentraciones plasmáticas y para alcanzar concentraciones fungistáticas la droga debe ser administrada intratecal. En casos de meningitis severa pueden alcanzarse niveles satisfactorios debido a la alteración de la permeabilidad del plexo coroideo (31). Atraviesa bien la membrana de los leucocitos y de los macrófagos y ejerce su acción antimicrobiana sobre los microorganismos intracelulares.

La anfotericina B se une en más de un 90% a las proteínas plasmáticas, especialmente a las lipoproteínas.

Eliminación: Muy lenta. En un período de 7 días la excreción acumulativa urinaria de una dosis única de anfotericina B es aproximadamente del 40%. Se estima que, solamente el 3% de la dosis total de anfotericina B administrada, es excretada sin cambio en la orina. En la sangre puede ser detectada 4 semanas y en la orina 4 a 8 semanas después de haber suspendido su administración.

Dosis: La anfotericina B se administra por infusión IV lenta. Se recomienda iniciar la administración IV de anfotericina con una dosis de 0.25 mg/kg durante un período de 6 horas. La dosis diaria puede incrementarse gradualmente según la tolerancia del paciente hasta llegar a 0.5 mg/kg diarios al cabo de una semana o aun hasta 1 mg/kg diario. Por ningún motivo se debe administrar más de 1.5 mg/kg diarios (1).

"Algunos autores recomiendan probar la tolerancia del paciente inyectando soluciones muy diluidas de anfotericina B antes de comenzar el tratamiento. Por ejemplo, administrar 1 mg de anfotericina B en 250 ml de dextrosa al 5% durante 2 a 4 horas, y si esta dosis es bien tolerada administrar al día siguiente 5 mg diluidos en 500 ml de solución de dextrosa al 5%. Al otro día se puede incrementar la dosis a un total de 10 mg diluidos en 1 L de dextrosa al 5% y así hasta alcanzar la dosis diaria deseada. Es conveniente controlar cada 30 minutos el pulso, la temperatura, la presión arterial, la respiración del paciente. Cuando se está frente a una infección fulminante no se puede realizar tan pausadamente estas pruebas de administración".

Algunos clínicos usan esquema de administración de anfotericina B en días alternados.

Aunque se recomienda no exceder una dosis total de 2500 mg en un adulto de peso medio, en tratamientos prolongados durante 9 a 11 meses se administran hasta 4000 mg o más de anfotericina B (1).

"LA anfotericina B para inyección IV debe prepararse añadiendo solamente agua destilada estéril para inyección sin un preservativo bacteriostático, de modo que quede a una concentración de 5 mg/ml (10 ml de agua destilada para un frasco de 50 mg de anfotericina B). Al usarla para inyección IV, la suspensión se diluye hasta alcanzar una concentración de 0.1 mg/ml con 500 ml de dextrosa al 5% inyectable, cuyo pH debe ser mayor de 4.2, si

el pH es inferior debe ajustarse con una solución buffer estéril según las instrucciones del fabricante". Las soluciones deben prepararse con estricta asepsia.

La anfotericina B puede administrarse por vía intraarticular, intratecal, subconjuntival, intrapleural, administración tópica, o por instilación o irrigación local (1).

Cuando se la administra simultáneamente con flucitosina se debe rebajar a 0.3 mg/kg la dosis máxima de anfotericina diaria.

Efectos adversos: "La anfotericina B IV produce efectos tóxicos aun en dosis terapéuticas". La mayoría de los pacientes experimentan escalofríos, cefaleas, náuseas, taquicardia, hipertermia, dolores musculares y articulares, anorexia, pérdida de peso, vómitos. Muchas de estas reacciones están condicionadas por la dosis y son menores si la administración se efectúa en días alternados. Muchos de estos efectos adversos se pueden controlar usando anti-piréticos, antihistamínicos, antieméticos, corticosteroides.

El 80% o más de los pacientes que reciben un tratamiento de anfotericina B IV sufren de nefrotoxicidad en mayor o menor grado. Al parecer esta droga ejerce una acción lítica de las membranas lisosómicas de los túbulos renales tan ricas en colesterol. Aunque la función renal mejora meses después de haber suspendido la administración de la droga, suele quedar algún daño permanente (1).

La mayor parte de los pacientes tratados con anfotericina desarrolla hipokalemia y también descenso de las concentraciones plasmáticas de magnesio, también anemia reversible.

En algunas oportunidades hay reacciones cardiovasculares tóxicas como hipotensión, fibrilación ventricular y paro cardíaco -sobre todo después de una inyección rápida- trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, defectos en la coagulación sanguínea, diarrea o gastroenteritis hemorrágica, alteraciones en la visión y el oído, falla hepática aguda.

La anfotericina B no se remueve mediante hemodiálisis.

La inyección intraocular de anfotericina B es muy tóxica para el ojo.

Indicaciones y usos: la administración IV de anfotericina B debe indicarse solamente en pacientes que padezcan de una infección fúngica potencialmente fatal y que están hospitalizados y bajo una estrecha vigilancia médica. Infecciones como la aspergilosis sistémica, candidosis sistémica, criptococcosis, zigomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, esporotricosis diseminada. Muchos autores consideran que la combinación de anfotericina B y flucitosina es el tratamiento de elección para la meningitis criptococcica. Schütte (36) la ha empleado para el tratamiento de sepsis postquirúrgicas por *C. albicans*.

Algunos clínicos consideran que la anfotericina B IV constituye el medicamento de elección para el tratamiento de la meningococcalitis ame-

biana por *Naegleria* o *Acanthamoeba*.

La duración de la terapia depende de la naturaleza y severidad de la infección. La histoplasmosis, la criptococcosis o la blastomycosis se tratan adecuadamente con una dosis total IV de 2 a 4 gr. La aspergilosis con 3.6 gr durante 11 meses. La coccidioidomycosis puede requerir una dosis total de 3-5 gr (1).

En forma tópica se usa como loción o pomada, gotas oftálmicas, crema o como pasta que se inyecta en la caverna pulmonar para el tratamiento del aspergiloma.

La acción antimicótica de la anfotericina frente a ciertos hongos es potenciada por la flucitosina, tetraciclina, rifampicina, etc.

Al añadir anfotericina B al tratamiento con citostáticos de pacientes cancerosos la respuesta al tratamiento mejoró notablemente (Presant y col., 33).

De especial interés es la acción sinérgica que se ha demostrado "in vitro" entre anfotericina B y flucitosina para la inhibición de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*. Al parecer la acción de la anfotericina en los esteroides de la membrana celular aumenta su permeabilidad y permite una mayor entrada de flucitosina a la célula fúngica, desafortunadamente esto mismo puede suceder en algunas células del hospedante y aumentar así, la acción tóxica de la flucitosina.

La anfotericina B no se absorbe significativamente ni en el tracto gastrointestinal, ni en los sitios que se la inyecta por vía intramuscular, ni al irrigar con una solución de ella la vejiga.

La asociación de anfotericina B con ketoconazol puede ser antagonista, aditiva o sinérgica, según sean las condiciones de la prueba (9).

Nombre y preparaciones propietarias: **Fungizone IV**; **Misteclin-F** (mezcla de anfotericina y tetraciclina) cápsulas, jarabe; **Talseclin** (mezcla de anfotericina B y tetraciclina) óvulos, crema vaginal (**Squibb**).

CANDICIDINA

Polieno macrólico producido por el *Streptomyces griseus*.

Polvo amarillo, parduzco, escasamente soluble en agua o alcohol. Se debe proteger de la luz y guardar en envases herméticos a temperaturas entre 2 y 8° C.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Candida* spp. *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Scleromyces* spp. *Aspergillus* spp., etc. Es más activo que la nistatina frente a *Candida albicans*.

Se absorbe escasamente en el trato gastrointestinal. Se la usa para el tratamiento de la candidosis vaginal en forma de crema o como tabletas vaginales.

Keshin (20) demostró la acción benéfica de la candicidina en la hipertrofia prostática. Administrando este fármaco en dosis de 100 mg 3 veces al día durante 5 meses a 92 pacientes con hipertro-

fia prostática benigna constató mejoría en 64 de ellos.

Nombres propietarios: **Vanobid** (U.S.A.), **Can-deptin** (Inglaterra, Canadá, Suecia).

HACHIMICINA Tricomicina.

Polieno macrólico producido por el *Streptomyces hachijoensis*.

Insoluble en agua o alcohol. Estable a la temperatura ambiente, por lo menos durante dos años, por lo tanto su estabilidad es bastante mayor que la de otros polienos usados en clínica.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *C. albicans*, *Aspergillus* spp, *Trichophyton* spp, y también de *Trichomonas vaginalis*.

Absorción: se absorbe escasamente del tracto gastrointestinal. Se ha detectado niveles plasmáticos de 0,1 unidades/ml, después de administrar 200,000 a 500,000 unidades por vía bucal.

Indicaciones y usos: tratamientos de candidosis y tricomoniasis vaginal o uretral por vía local o sistémica. En Chile se expendía hasta hace poco en forma de tabletas orales y de tabletas vaginales.

Dosis: 50.000 unidades cada cuatro o cinco horas por vía bucal.

Nombre propietario: **Tricomicina**.

NATAMICINA

Polieno macrólico producido por el *Streptomyces natalensis*.

Polvo de color blanco, insípido, cristalino, ligeramente soluble en agua y alcohol. Se debe guardar en envases herméticos y proteger de la luz.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Candida albicans*, *Fusarium* spp, *Aspergillus fumigatus*, *Acremonium* spp, *Trichophyton* spp, *Scopulariopsis* spp. Inhibe también a *Trichomonas vaginalis*.

Indicaciones y usos: tratamiento local de candidosis, queratitis fúngicas, aspergilosis broncopulmonares, tricomoniasis. En algunos países se la usa como preservativo de alimentos.

Absorción: al ser administrada por vía oral se absorbe escasamente.

Efectos adversos: al administrarla por vía bucal, ocasionalmente, puede producir pérdida del apetito, náuseas, vómitos.

Antes del uso de los imidazoles (miconazol, ketoconazol) diversas autoridades médicas consideraban el colirio de natamicina al 5% como el medicamento de elección en las queratitis producidas por *Cephalosporium* spp o *Fusarium* spp.

Nombres propietarios: **Pimafucina** (Inglaterra), **Natafucina** Italia).

NISTATINA

Polieno macrólico producido por el *Streptomyces noursei*.

Polvo de color amarillo, higroscópico, escasa-

mente soluble en agua y alcohol. Soluble en dime-tilformamida y DMSO. 1 mg de polvo seco contiene 4.400 unidades internacionales. Se debe guardar a temperaturas inferiores a 5° C y proteger de la luz.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de hongos levaduriformes y dimórficos (*Cándida* spp, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Saccharomyces* spp), hongos filamentosos (*Aspergillus* spp), algas (*Chlorella* spp, *Prototheca* spp). Es inactiva frente a *Trichomonas vaginalis*.

Absorción: no se absorbe a través de la piel o de las mucosas al administrarse en forma tópica. Por vía bucal se absorbe escasamente a través del tubo digestivo sin embargo, se ha señalado (12) que al dar oralmente dosis de 8 millones de unidades se alcanzan niveles plasmáticos de 1 a 2.5 µg/ml. Al administrar por inhalación 1.500.000 unidades disueltas en 500 ml de propilenglicol al 10% vaporizado en una tienda durante la noche, se detectó en la paciente niveles plasmáticos de 2.7 a 3.8 µg/ml (Vedder y Schorr, 41).

Indicaciones y usos: en forma tópica como ungüento, loción o tabletas vaginales para combatir infecciones ocasionadas por *Candida* spp. Como gotas oftálmicas ha sido usada contra candidosis y aspergilosis oculares. Por vía oral en forma de tabletas contra la candidosis intestinal. También se usa en nebulizaciones o como pasta o solución para el tratamiento local del aspergiloma pulmonar. La administración de nistatina se ha estado indicando, desde hace muchos años, para la profilaxis o el tratamiento de la candidosis intestinal, especialmente para la que suele desarrollarse después de la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro.

Dosis: para la candidosis intestinal en adultos 500.000 a 1 millón de unidades tres o cuatro veces al día. Para infecciones vaginales 2 tabletas de 100.000 unidades c/u al día. Para las lesiones cutáneas y mucocutáneas puede aplicarse ungüento, gel, crema o polvo que contenga 100.000 unidades/g. Para las lesiones bucales, suspensiones o tabletas para disolver.

Efectos adversos: la nistatina es uno de los antibióticos que menos efectos adversos ha ocasionado, raras veces pueden presentarse náuseas, vómitos, diarreas o urticaria.

No siempre hay resistencia cruzada entre anfotericina B y nistatina frente a *C. albicans*.

Nombres y preparaciones propietarias: *Nistatina* comprimidos orales, comprimidos vaginales, ungüento (Formulario Nacional). *Nistatina* pomada (Cosmefar). *Diastatin* tabletas vaginales (Pfizer). *Naxogin* Dos tabletas vaginales (nistatina, nimorazol, cloramfenicol) (Carlo Erba). *Ultralan* Comb ungüento (nistatina, flucortolona, capronato de flucortolona, sulfato de neomicina) (Berlimed). *Flagystatin* óvulos (nistatina y metronidazol) (Rhodia Merieux). *Micostatin* cápsulas, óvulos, ungüento. *Halciderm-C* crema (nistatina, halcinonida, neomicina) *Kenacomb* crema, gotas otológicas (nistatina, triamcinolona, neomicina, gramicidina). *Multilind* ungüen-

to (nistatina, óxido de zinc). (Squibb).

IMIDAZOLES

En 1944 se describió que el benzimidazol poseía actividad antibacteriana y antifúngica, en 1952 se comunicó que algunos compuestos benzimidazólicos demostraban una marcada actividad antimicótica. Así se llegó al clormidazol (clorobenzilimidazol) de actividad antifúngica y antibacteriana que se usó en clínica en forma tópica como crema al 5%. En 1969 se comunicó el descubrimiento del clotrimazol, econazol y miconazol. Siete años después apareció el ketoconazol que empezó a usarse en clínica en 1977 y a vender al público en distintos países en 1981. Se dice que, el ketoconazol inició una nueva era, en la terapia antifúngica.

Los imidazoles antimicóticos ejercen su actividad antifúngica porque alteran la membrana celular e interfieren con las enzimas intracelulares.

BIFONAZOL

1-(p, α, -difeníl-bencil) imidazol. Bay-h-4502.

Antimicótico de uso tópico en dermatomiosis.

Nombre y preparaciones propietarios: *Mycospor* crema, solución (Bayer).

CLOTRIMAZOL

1-(α-2-Clorotritil) imidazol.

Polvo blanco a amarillento, insoluble en el agua, soluble en alcohol, acetona.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo del *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp, *Candida* spp, *Epidermophyton* spp, *Microsporium* spp, también a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium* spp, *Naegleria fowleri*.

Mecanismo de acción: actúa alterando la estructura de la pared celular y de la membrana celular fúngica. A concentraciones inferiores a 10 µg/ml generalmente es fungistático, a concentraciones superiores puede ser fungicida.

Absorción: es absorbido del tracto digestivo. La administración oral de clotrimazol en dosis únicas de 25-50 mg/k da niveles plasmáticos de 1 a 5 µg/ml. El clotrimazol es metabolizado en el hígado y da compuestos inactivos que se eliminan en las heces y en la orina. Aplicado en la piel es muy escasamente absorbido, también la administración de tabletas vaginales da una absorción escasa. Las dosis repetidas de clotrimazol inducen la aparición de enzimas que ocasionan un aumento del catabolismo de esta droga y por lo tanto una disminución del efecto terapéutico.

Indicaciones y usos: se recomienda solamente

su aplicación tópica en forma de crema o loción al 1% para el tratamiento de tiñas, candidosis, pitiriasis versicolor, también se usa como polvo al 1% y como tabletas vaginales de 100 ó 200 mg o crema vaginal al 7% para el tratamiento de la vaginitis por *Candida* o *Trichomonas*.

Efectos adversos: administrado por vía bucal puede causar irritación gástrica, lesión hepática, depresión, alucinaciones. Su aplicación tópica ocasiona a veces irritación o dermatitis de contacto.

Nombre y preparaciones propietarias: **Canesten** crema, polvo, tabletas vaginales, solución, aerosol, crema vaginal; **Baycutén** crema (clotrimazol, acetato de dexametasona, azidamfenicol) (Bayer). **Arnela** crema, solución, crema vaginal, comprimido vaginal (Andrómaco). **Axazol** crema, comprimido vaginal (Silesia).

ECONAZOL

1-(2,4-Dicloro- β -(4-clorobenciloxi) fenetil) imidazol.

Polvo blanco, cristalino, escasamente soluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de diversas bacterias y hongos. Entre ellos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis*, *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Cladosporium werneckii*, *Phialophora pedrosoi*, *Alternaria* sp. *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. verrucosum*, *T. interdigitale*, *Candida albicans*, *Candida* sp (38).

Absorción: al administrar por vía bucal 20-40 mg/k de econazol se puede obtener niveles plasmáticos de 1.25-5 $\mu\text{g/ml}$. Otros autores indican niveles plasmáticos de 3 $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente a las dos horas y media de haber administrado una dosis oral de 250 mg. Sólo excepcionalmente se ha aplicado el econazol por vía intravenosa. Por vía tópica prácticamente no se absorbe.

Indicaciones y usos: al 1% en forma tópica para el tratamiento de tiñas, candidosis, pitiriasis versicolor, en forma de tabletas vaginales para la candidosis vaginal.

Efectos adversos: al aplicarlo localmente puede producir irritaciones y sensaciones de quemadura. Por vía digestiva a veces ocasiona náuseas, vómitos, alucinaciones visuales o auditivas, mareos, cefaleas.

Nombres y preparaciones propietarias: **Pevaryl** crema, **Gyno-Pevaryl** óvulos (Ciba). **Andriomic** crema, comprimidos vaginales (Lumiere).

KETOCONAZOL

cis-1-Acetil-4-(4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-imidazol-1-ilmetil-1, 3-dioxolan-4-ilmetoxi] fenil) piperazina.

Polvo blanquecino a algo parduzco, soluble en agua a pH ácido. Soluble en etanol.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Trichophyton violaceum*, *T. schoenleinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *A. nidulans*, *A. flavus*, *Alternaria tennis*, *Nocardia brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Petriellidium boydii*, *Monosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*, *Conidiobolus coronatus*, *Cephalosporium recifei*, *Rhinosporidium* sp, *Microsporum* spp, algunas bacterias grampositivas, *Leishmania* y *Plasmodium falciparum* sensible o resistente a la cloroquina (1, 7, 14, 21, 22, 26, 35). Actúa también sobre *Nocardia* y *Actinomyces*.

Debe tenerse en cuenta que concentraciones "in vitro" de 0.1-2 $\mu\text{g/ml}$ de ketoconazol inhiben el desarrollo de *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Pityrosporum orbiculare*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans* y otras especies, pero que para inhibir el desarrollo de *Petriellidium boydii*, *Aspergillus fumigatus*, *Sporothrix schenckii* y otras especies se necesitan concentraciones de 4-25 $\mu\text{g/ml}$ generalmente, también que, aun cuando muchas cepas de *C. albicans* son inhibidas por concentraciones de 0.1-4 $\mu\text{g/ml}$ de ketoconazol, hay muchas otras que se requieren concentraciones de, por los menos, 25 $\mu\text{g/ml}$ para que su desarrollo sea inhibido.

Mecanismo de acción: "altera la membrana celular fúngica e interfiere con las enzimas intracelulares. Además de otros mecanismos, actúa bloqueando la demetilación C-14 del lanosterol lo cual interfiere con la síntesis del ergosterol y ocasiona alteraciones en la permeabilidad de la membrana e inhibición del transporte de purina". Las células de los mamíferos son muy escasamente susceptibles a esta acción, porque es el colesterol y no el ergosterol el esteroide que utilizan en la síntesis de su membrana celular.

Absorción: al ser administrado por vía oral el ketoconazol se disuelve en las secreciones gástricas y se transforma en la sal clorhidrato antes de ser absorbido, el pH ácido favorece la absorción, el aumento del pH disminuye. Por esto se recomienda administrar el ketoconazol después de la ingestión de alimento.

Estudios realizados en adultos han demostrado que después de dar tabletas de 200 mg de ketoconazol por vía oral, después de una comida, se ha obtenido concentraciones plasmáticas de 3.2 $\mu\text{g/ml}$ a la hora, 2.4 $\mu\text{g/ml}$ a las 2 horas, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ a las 4 horas y 0.6 $\mu\text{g/ml}$ a las 6 horas.

El ketoconazol se distribuye más o menos uniformemente en los diversos tejidos. Difunde escasamente en los fluidos pleural, articular, cerebrospinal, acuoso y vítreo (a pesar de esto es de una notable efectividad en endoftalmitis y queratitis fúngicas)

Entre el 84-99% del ketoconazol se une a las proteínas plasmáticas especialmente a la albúmina.

El ketoconazol es metabolizado parcialmente en el hígado dando diversos metabolitos inactivos. Es eliminado a través de la bilis y finalmente

excretado en las heces, alrededor de 20-65% del ketoconazol eliminado en esta forma, está constituido por ketoconazol no alterado. Del ketoconazol que se elimina por la orina sólo cerca del 2-4% es ketoconazol no alterado (1).

Indicaciones y usos: tratamiento de dermatomycosis y onicomycosis resistentes a los tratamientos locales y a la griseofulvina, pitiriasis versicolor, tiñas del cuero cabelludo, candidosis (sistémica, mucocutánea crónica, oral, vaginal), formas no meníngeas de criptococosis, endoftalmítis y queratitis fúngica, histoplasmosis, paracoccidiosis, coccidioidomycosis, zigomicosis (1, 32, 35).

En las micosis profundas la administración del ketoconazol debe mantenerse aún meses después de haber logrado la curación clínica.

Dosis: 200 mg por vía oral, preferentemente después del desayuno u otra comida ligera (para facilitar la absorción de la droga que se realiza a pH ácido). En las infecciones serias o si la respuesta es insuficiente la dosis puede aumentarse a 400 o hasta 800 mg diarios.

Efectos adversos: son por lo general ligeros y transitorios, entre ellos, náuseas, vómitos en el 3% de los pacientes; dolor abdominal en el 1.2% , prurito en el 1.5% de los pacientes. Con menor incidencia aún, cefalea, somnolencia, fiebre, escalofríos, mareos, fotofobia, diarrea, ictericia, ginecomastia. Se ha observado aumentos transitorios en las enzimas hepáticas séricas que a veces se han normalizado durante el curso de la terapia o después de haber terminado la administración de la droga. La hepatotoxicidad es generalmente reversible al discontinuar la administración del fármaco. En pocos casos se han presentado necrosis hepáticas de curso fatal (1, 18).

Se debe vigilar muy cuidadosamente a los pacientes que además de ketoconazol están recibiendo otro fármaco potencialmente hepatotóxico y a los pacientes que han padecido con anterioridad alguna enfermedad hepática y que deben ser sometidos a un tratamiento con otros fármacos.

Respecto a la asociación de ketoconazol con otros fármacos, se ha demostrado que, al asociarlo "in vitro" con anfotericina B, la combinación puede ser antagonista, aditiva o sinérgica según sean las condiciones de la prueba (9). La combinación de sulfametoxazol con ketoconazol tiene efecto sinérgico frente a *C. albicans* (9) y a *Aspergillus fumigatus*. La adición de yoduro de potasio al ketoconazol potencia su efecto antimicótico frente a *A. fumigatus* "in vitro" (25).

Se ha demostrado que el ketoconazol bloquea la síntesis esteroidea adrenal porque inhibe las enzimas dependientes del citocromo P450 y la síntesis de testosterona. Debido a esta acción el ketoconazol se ha usado en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma prostático diseminado.

Nombres y preparaciones comerciales: **Ketonil** comprimidos, crema (Beta). **Fungium** comprimidos (Eurolab). **Fugarest** comprimidos (Janssen). **Tructum** comprimidos, crema, gotas pediátricas (Tecnofarma).

ITRACONAZOL

Oriconazol

Es un derivado triazólico que todavía se usa en forma experimental. Borelli anota (4) que es menos soluble en el agua que el ketoconazol; que su concentración en el plasma va aumentando con la administración prolongada por más de 10 días; que su concentración es mayor en los tejidos que en el plasma; que no inhibe la síntesis de la testosterona; que su actividad antimicótica "in vitro" es 4 a 10 veces mayor que la del ketoconazol; que su espectro de actividad parece ser mayor que el del ketoconazol. Borelli también comunica haber tratado exitosamente con itraconazol a pacientes con cromomycosis, paracoccidioidomycosis, esporotricosis y algunos casos de tiñas.

Nombre propietario: Itraconazol (Janssen, Bélgica).

MICONAZOL

1-[2, 4-Dicloro- β -(2, 4-diclorobenciloxi) fenil] imidazol.

Polvo blanco, cristalino, muy escasamente soluble en agua y éter, algo soluble en alcohol, soluble en ricinoleato de sodio (Cremofor). Se debe proteger de la luz.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Blastomyces brasiliensis*, *B. dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Madurella mycetomi*, *Cephalosporium* spp, *C. recifei*, *Fusarium moniliforme*, *Allescheria boydii*, *Entomophthora coronata*, *Basidiobolus meristorus*, *Cladosporium wernickii*, *C. trichoides*, *Sporothrix schenkii*, *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, etc. También inhibe algunas bacterias. Entre ellas: *Bacillus anthracis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, etc. (40).

Mecanismos de acción: "el miconazol ejerce su actividad antimicótica y antibacteriana al alterar la membrana celular e interferir con las enzimas intracelulares. A concentraciones elevadas interfiere con las enzimas peroxisomales lo cual acarrea la acumulación de peróxido de hidrógeno y la muerte y necrosis de la célula fúngica".

Absorción: parcial e irregularmente absorbido en el tracto digestivo, en algunos pacientes se logra niveles plasmáticos de 1 $\mu\text{g/ml}$ a las 4 horas de haber administrado 1 gramo por vía bucal, en otros el nivel plasmático es muy inferior a esta cifra, por esto se recomienda la administración intravenosa de miconazol con la que se puede obtener niveles de 2 a 9 $\mu\text{g/ml}$ inmediatamente después de haber administrado una solución de 522 mg durante 25 minutos. Más del 90% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. El miconazol es metabolizado rápidamente en el hígado y entre el 14 y 22% de la droga administrada es excretada en la orina como metabolitos inactivos.

Al administrar miconazol mediante inyección IV éste se distribuye en los tejidos y fluidos corporales, penetra bien en las articulaciones inflamadas, el humor vítreo ocular y la cavidad peritoneal, las concentraciones en el líquido céfalo raquídeo son bajas aunque haya inflamación meningea y para alcanzar concentraciones fungistáticas el miconazol debe ser administrado intratecal (1)

La absorción del miconazol a través de la piel o de las mucosas es muy escasa.

Indicaciones y usos: el miconazol intravenoso está indicado para el tratamiento de micosis sistémicas severas, entre ellas la coccidioidomicosis, candidosis, criptococosis, petrellidiosis, paracoccidioidomicosis, candidosis mucocutánea, endoftalmitis y queratitis por hongos levaduriformes o miceliados. Para el tratamiento de meningitis fúngicas o de infecciones de la vejiga no basta con la administración intravenosa, sino que se debe suplementar con la administración intratecal de la droga y con irrigaciones vesicales respectivamente.

Para tratar la candidosis intestinal puede prescribirse por vía bucal 250 mg cuatro veces al día. Para las lesiones orales se puede usar un gel al 2%. La crema o el polvo de miconazol al 2% se indica en infecciones fúngicas de la piel o de las uñas. Para las candidosis vaginales crema al 2% o tabletas vaginales de 100 mg (1, 11, 19, 37).

Aunque la anfotericina B es considerada por muchos autores la droga de elección en diversas infecciones fúngicas sistémicas el miconazol ha sido efectivo en pacientes en los que el tratamiento con anfotericina B había fallado (1).

Dosis y administración: el miconazol, por lo general, se administra en infusión IV lenta. Se recomienda diluir la ampollita del preparado intravenoso en, por lo menos, 200 ml de solución inyectable de cloruro de sodio o de solución inyectable de dextrosa al 5%. La administración intravenosa de esta solución diluida debe realizarse durante un período de 30-60 minutos. La dosis diaria de miconazol debe administrarse repartida en tres inyecciones y para adultos es de 600 a 3000 mg diarios. Para el tratamiento de la coccidioidomicosis la dosis diaria IV en adultos es de 1800 a 3600 mg diarios durante 3 a 20 semanas o más. Para el tratamiento IV de la criptococosis en adultos la dosis es de 1200 a 2400 mg diarios durante 3 a 12 semanas o más. Para el tratamiento en adultos de la petriellidiosis la dosis IV diaria es de 600 a 3000 mg durante 5 a 20 semanas o más. Para la candidosis en adultos se debe administrar de 600 a 1800 mg IV diarios durante 1 a 20 semanas o más. Para la endoftalmitis por *Petriellidium boydii* en adultos se ha usado 3000 mg IV diarios durante 3 semanas. En niños la dosis usual IV de miconazol es de 20-40 mg/kg diarios, las dosis individuales no deben exceder 15 mg/kg (1).

Efectos adversos: flebitis, prurito, urticaria, náuseas, vómitos, fiebre, mareo, diarrea, anorexia, hiponatremia, hiperlipidemia, anemia, trombosis. La administración rápida del líquido inyectado puede desencadenar una taquicardia transitoria o arritmia cardíaca, muy raras veces artralgia, psicosis aguda y anafilaxia.

Ocasionalmente la administración tópica ocasiona irritaciones o dermatitis de contacto.

El miconazol administrado sistémicamente puede potenciar la acción de los anticoagulantes o de las drogas hipoglicemiantes. Las náuseas o vómitos que a veces provoca se alivian mediante la administración de un antihistamínico o de un antiemético. La flebitis se evita cambiando el sitio de la inyección cada dos días.

Nombre y preparaciones propietarias: **Diamifan** pomada, solución, polvo; **Famidal** comprimidos vaginales, crema vaginal (miconazol con tinidazol) **Andrómaco**. **Daktarin** polvo; **Daktarin** gel (Janssen).

NITRATO DE OXICONAZOL

Su amplio espectro de acción abarca diversos hongos patógenos y también bacterias grampositivas.

Penetra bien las capas córneas de la piel y uñas en concentraciones adecuadas para inhibir los hongos o bacterias sensibles. Uso tópico.

Nombre propietario: **Oceral** crema, solución, polvo (Sauter [Suiza]).

TIABENDAZOL

2-(Tiazol-4-il)-1 H-bencimidazol.

Polvo blanco, inodoro, insípido, insoluble en el agua, ligeramente soluble en alcohol y en acetona, soluble en ácidos minerales diluidos.

Acción biológica: activo contra **Enterobius**, **Strongyloides stercoralis**, **Ancylostoma**, **Necator**, **Ascaris**, **Trichuris**, **Capillaria**, **Toxocara**, etc. También contra **Aspergillus fumigatus**, **Fusarium** spp, etc.

Absorción: es bien absorbido en el trato gastrointestinal, alcanza los niveles máximos una o dos horas después de su ingestión. Cerca del 90% de la cantidad ingerida se puede recobrar de la orina durante las primeras 48 horas después de la ingestión. También puede haber absorción de preparados aplicados a la piel o a los ojos.

Indicaciones y usos: antihelmíntico y anti-parasitario. Dejaremos de lado su acción contra diversas parasitosis porque nuestro interés es su acción antimicótica. Sobre esto anotemos que ha sido usado exitosamente en el tratamiento de la cromoblastomicosis. Como gotas oftálmicas se ha usado para combatir infecciones oculares producidas por **Aspergillus** spp y **Fusarium** spp. También se ha usado en dermatomicosis producidas por **Trichophyton** spp y **Microsporum** spp.

Dosis: para adultos 2 gramos diarios por vía bucal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, vértigo, prurito, diarrea, cefalea, hiperglicemia, xantopsia, leucopenia, hipotensión, bradicardia, fiebre, linfadenopatía y raras veces eritema multiforme. Su uso puede ser peligroso en pacientes con insuficiencia hepática.

Nombres y preparaciones comerciales: **Soldrin** pomada, loción (Andrómaco).

FLUCITOSINA

5-fluorocitosina. 4-amino-5-fluoro-2(1 H)-pirimidinona.

Polvo inodoro, de color blanco, algo soluble en agua. Debe guardarse en envases herméticos y protegerse de la luz. Es una pirimidina fluorada relacionada con el fluoruracilo.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis glabrata*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium carrionii*, *Acanthamoeba* spp, *Prototheca* spp. No ejerce acción sobre la mayoría de las cepas de *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Absidia corymbifera*, ni sobre bacterias. Entre el 40 al 50% de las cepas de *C. albicans* presentan resistencia natural a la flucitosina (2), y entre las cepas sensibles con frecuencia sobreviene la resistencia adquirida. Por lo tanto, no se recomienda el uso de esta droga como agente único para el tratamiento de una micosis seria, sino que se aconseja usarla asociada a otro antimicótico.

Mecanismo de acción: la flucitosina es convertida en las células fúngicas en 5-fluoruracilo por la acción de la citosina desaminasa (a veces esto ocurre también en las células humanas y ocasiona fenómenos tóxicos), el fluorouracilo actúa como un antimetabolito al competir con el uracilo y finalmente interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas.

Absorción: la flucitosina es bien absorbida en el tracto gastrointestinal y en pacientes con una función renal normal se alcanzan niveles plasmáticos máximos de 70-80 $\mu\text{g/ml}$ una a dos horas después de una dosis de 37.5 mg/k. Entre el 80 al 90% de la droga es excretada por filtración glomerular. La flucitosina puede ser removida del cuerpo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. Difunde bien en el fluido cerebroespinal y en el humor acuoso.

Indicaciones y usos: en infecciones fúngicas serias causadas por cepas susceptibles de *Candida* o de *Cryptococcus*, por ejemplo: septicemia, endocarditis o infecciones del tracto urinario producidas por *Candida* e infecciones pulmonares o meningitis producidas por *Cryptococcus* (2), cromoblastomycosis.

Dosis: se recomienda una dosis diaria de 50-150 mg/k y evitar que los niveles plasmáticos sobrepasen las 100 $\mu\text{g/ml}$.

Efectos adversos: diarrea, vómitos, náuseas, urticaria, dolor de cabeza, vértigo, eosinofilia, depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, también se han presentado casos de anemias aplásticas y agranulocitosis fatales.

Nombres y preparaciones propietarias: **Ancotil** comprimidos (Roche)

GRISEOFULVINA

Antibiótico producido por el *Penicillium griseofulvum*.

Polvo blanco, inodoro, insípido, muy poco soluble en agua, poco soluble en etanol.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. verrucosum*. Es inactivo contra *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, *Aspergillus* spp, etc. Tampoco ejerce acción contra bacterias.

Mecanismo de acción: distorsiona el desarrollo de la pared celular porque retarda la producción de quitina. Interfiere la mitosis en el período de metafase e induce la formación de células multinucleadas. Al parecer también reduce la producción de DNA defectuoso el cual es incapaz de duplicarse.

Absorción: se absorbe en el tracto digestivo y se deposita en el estrato córneo de la piel, en las uñas y en el pelo.

Indicaciones y usos: para combatir infecciones de la piel, uñas y pelo causadas por *Microsporum* spp, *Trichophyton* spp, *Epidermophyton* spp.

Debido a que posee efecto vasodilatador ha sido usada en el tratamiento de pacientes con angina pectoris y en pacientes con la enfermedad de Raynaud. Por ser estructural y funcionalmente semejante a la colchicina ha sido usada en el tratamiento de la gota.

Dosis: "los preparados comerciales de este fármaco han sido reformulados en los últimos 14 años; 250 mg de griseofulvina ultramicronizada o 500 mg de griseofulvina micronizada equivalen en efecto terapéutico a 1 gm diario de griseofulvina micronizada. La dosis pediátrica de griseofulvina ultramicronizada es de 5.5 a 7.3 mg/k diarios. La dosis pediátrica de griseofulvina micronizada es de 10 mg/kg diarios.

Los tratamientos pueden tener semanas o meses de duración según sea el tiempo necesario para el reemplazo de la piel, pelo o uñas infectadas.

Durante los tratamientos prolongados de griseofulvina debe controlarse las funciones renal, hepática y hemotopoyética.

Efectos adversos: por lo general los efectos secundarios son transitorios y moderados. Entre ellos dolor de cabeza, ronchas, alteración del gusto. Excepcionalmente edema angioneurótico, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa.

Administrada durante períodos de tiempo prolongados ejerce acción carcinógena y teratógena en roedores.

No debe prescribirse a mujeres embarazadas.

Se ha comunicado efectos benéficos en pacientes con herpes progenitalis, herpes simple y herpes zoster a los cuales se administró griseofulvina por vía bucal (34, p. 715).

Nombres y preparaciones propietarias: **Griseo-fulvina** comprimidos (Formulario Nacional). **Fulcin** comprimidos (Lepetit). **Fulvistatin** tabletas U/F y tabletas P/G (Schering).

ISETIONATO DE HIDROXIESTILBAMIDINA

Polvo amarillo, cristalino, inodoro, soluble en el agua.

Posee actividad antifúngica (*Blastomyces dermatitidis*, *Rhinosporidium* spp) y antiprotozoaria (*Pneumocystis carinii*, *Leishmania* sp).

Se administra por vía intravenosa en forma muy lenta en dosis de 225 a 250 mg diarios en días alternados. Se debe proteger la solución de la luz mientras se la inyecta.

Efectos adversos: taquicardia, mareos, náuseas, dolores de cabeza, vómitos. La administración rápida de esta droga puede producir una hipotensión brusca.

Esta drogas ya casi no se usa como antimicótico.

ANTISEPTICOS Y DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS SUPERFICIALES

Acido Acético

Inhíbe el desarrollo de *Candida*, *Pseudomonas*, *Haemphilus*, *Trichomonas*. Se usa al 5% en compresas para aplicarlo en heridas infectadas.

El ácido acético y algunos de sus derivados (acetatos, diacetatos) se usan como preservativos de algunos alimentos. El ácido acético (en forma de vinagre) se usa en pickles, mayonesas y otros alimentos. El ácido acético es más efectivo como inhibidor de levaduras y bacterias que como inhibidor de mohos. Su efectividad es mayor a pH bajo.

Acido Benzoico y benzoatos

Inhíbe el desarrollo de hongos y bacterias. Se usa en preparados farmacéuticos al 0.1% como preservativo. En forma de ungüento es usado para el tratamiento de dermatomicosis.

El benzoato de sodio ejerce su mayor efectividad antimicótica a los pH comprendidos entre 2.5 y 4, y es casi inefectivo a pH cercanos a 7. Se usa como preservativo antifúngico y antibacteriano en mermeladas, jaleas, ensaladas de fruta, margarina, pickles, jugos de fruta, etc.

Acido Bórico

Posee escasas propiedades bacteriostáticas y fungistáticas, en la actualidad se lo usa poco con estos fines. En otorrinolaringología lo suelen emplear para tratar micosis superficiales del canal auditivo externo.

Nombre y preparaciones propietarias: **Ginedif**

barritas (ác. bórico, nitrofurazona, glicobiarsol, dipropionato de dietilelbestrol, alantofina, cloruro de benzalconio) (Profarma).

Acido propiónico y propionatos de sodio o de calcio

Líquido incoloro o ligeramente amarillo. Es miscible con el agua, alcohol, éter.

Tiene acción antimicótica contra *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton* y otros mohos. Sus sales se usan en forma tópica como polvos o ungüentos.

El ácido propiónico y sus sales se usan en la industria panadera en concentraciones que fluctúan entre 1 a 3 gramos por kilo de harina para inhibir el desarrollo de mohos contaminantes. Estos compuestos ejercen escasa acción inhibidora sobre las levaduras, por lo tanto no interfieren con los procesos fermentativos de la masa y pueden ser añadidos a ella durante el amasijo. Se usan también como preservativos en quesos, jaleas, gelatinas.

A pH superiores a 6, la actividad antimicótica del ácido propiónico y sus sales disminuye grandemente.

Nombre y preparaciones propietarias: **Fittig** crema, polvo (propionato de sodio, ác. undecilénico, hexilresorcinol (Andrómaco).

Acido Salicílico

Posee acción fungicida y bacteriostática. Se ha usado externamente, en forma de polvo del 1 al 5% para combatir dermatomicosis.

Nombres y preparaciones propietarias: **Fungonol** líquido (ác. salicílico, ác. diyodosalicílico, 2 fenil 6 clorofenol) (Beta) **Nicoseptil F** crema, polvo (ácido salicílico, clorfenesin) (Sanitas).

Acido sórbico. Acido (E, E)-hexa-2, 4-dienoico y sorbatos.

Polvo blanco o blanco crema, de escaso olor y ligeramente ácido, sabor algo astringente. Soluble en agua fría al 1:700, y en agua hirviendo al 1:30 y al 1:10 en etanol. Existe en forma natural en los frutos de *Sorbus aucuparia*. Actúa inhibiendo sistemas enzimáticos (dehidrogenasas y fumárico-oxidadas). Inhíbe el desarrollo de mohos, levaduras y —en menor grado a las bacterias—. A pH superiores a 6.5 no ejerce actividad antimicótica. No se debe añadir a la masa para hacer pan, porque inhíbe la fermentación producida por la levadura, pero el palmitato de sorbilo que, es inactivo durante la fermentación de la masa, en el proceso posterior de panificación se hidroliza y da ácido palmítico y ácido sórbico que en este estado ejerce su actividad antimicótica.

Es uno de los preservativos alimentarios más inocuos. Se usa generalmente al 0.1% o al 0.2% como preservativo en preparaciones farmacéuticas y en concentraciones de hasta 0.2% como preservativo de productos alimenticios. También se usan soluciones de 2.5% de sorbato de potasio para sumergir

en ellas quesos y evitar el enmohecimiento externo, con este mismo fin se puede usar en embutidos.

Se usa en la preservación de bebidas carbonatadas, jarabes, jugos de frutas, vino y cerveza, queso, margarina, mayonesa, páis, pasteles, salchichas, escabeches de pescado, ensaladas, aderezos de ensaladas, frutas y verduras frescas o secas, pickles, jaleas, gelatinas.

Nombre propietario: Sorbistat (Pfizer).

Acido Undecilénico. Acido undecenoico

Inhíbe el desarrollo de diversos dermatofitos. Entre ellos *Trichophyton* spp. *Epidermophyton* spp. *Microsporum* spp.

Se usa en forma tópica para el tratamiento de dermatomicosis superficiales.

Nombre y preparaciones propietarias: Fittig crema, polvo (ác. undecilénico, hexilresorcinol propionato de sodio) (Andrómaco). NP-27 líquido (ác. undecilénico, alcohol isopropílico) (Farmo Química). Lubriderm emulsión (ác. undecilénico, ác. linoleico) (Reccius).

Acrisorcina

In vitro inhibe el desarrollo de diversos hongos bifásicos y miceliados, también a *Trichomonas vaginalis*. Se usa en el tratamiento de la pitiriasis versicolor en forma de crema al 0.2%

Puede provocar irritación local y formación de ampollas, también irritaciones serias si entra en los ojos.

Nombre propietario: Akrinol (Schering U.S.A.).

Agua Oxigenada. Peróxido de hidrógeno H₂O₂

La solución de 10 volúmenes diluida aún a 50 veces o más inhibe el desarrollo de diversos hongos y bacterias. (En clínica se la emplea diluida 5 a 10 veces para limpiar heridas). Según nuestra experiencia si se considera su escasa toxicidad es uno de los antisépticos más efectivos, o tal vez, el más efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Allium sativum

El extracto acuoso del bulbo de *A. sativum* posee una marcada acción antimicótica y antibacteriana, la cual se debe a una sustancia llamada alicina. Yamada y Azuma (42) demostraron la acción inhibitoria de alicina frente a *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, etc. En medicina popular durante mucho tiempo se ha usado *A. sativum* para tratar algunas dermatomicosis (24).

Anhídrido sulfuroso

El anhídrido sulfuroso y algunas sales que lo generan (sulfito, bisulfito y metasulfito sódico) se usan en industrias de fermentación -vinos- y derivados de frutas

Benzoato de Sodio

Sus acciones y usos son semejantes a los del ácido benzoico.

Bensulfeno

Disulfuro de dibenzol.

Se usa en forma de crema al 10%

Nombre propietario: Thiocutol (Francia).

Buclosamina. N-Butil-4-clorosalicilamida

Se ha usado en forma tópica al 10% para el tratamiento de dermatofitias, candidiasis cutáneas, etc.

Captan. N-Triclorometiltio-3a. 4, 7, 7a-tetrahidroftalmida.

Usos: se ha empleado en el tratamiento tópico de dermatomicosis, también añadido a jabones como bacteriostático. En agricultura se lo emplea como fungicida.

La concentración atmosférica máxima permisible para el captan es de 5 mg/m³ y la concentración máxima aceptable diaria en los alimentos es de 100 µg/k de peso.

Efectos adversos: puede producir reacciones adversas a veces severas.

Ciclopirox. 6-Ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2-piridona.

Un compuesto del ciclopirox, la olamina de ciclopirox se usa como antimicótico. Inhibe el desarrollo de diversos dermatofitos, *Candida albicans* y algunas bacterias.

Nombre propietario: Betrafen (Hoechst) Brasil, Japón).

Cloconazol

Imidazol antimicótico activo "in vitro e in vivo" contra diversos hongos. Al parecer podría ser útil en el tratamiento de algunas dermatomicosis.

Clorbutol. Clorbutanol. Hemidrato del 1, 1, 1-Tricloro-2-metil propano-2-ol.

Inhibe el desarrollo de hongos y bacterias. Se usa al 0.5% como preservativo de inyectables y de gotas oculares.

Clorfenesin. 3-(4-Clorofenoxi) propano 1-2-diol.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de diversos dermatofitos, bacterias, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*.

Se lo usa como crema al 0.5% y como polvo al 1% para el tratamiento de dermatomicosis del pie y de otros órganos, también espolvoreado en la piel y ropa de niños que se orinan para evitar los malos olores.

Preparaciones y nombre propietarios: Mycil

(Inglaterra, Canadá, Australia).

Clorhidrato de Clormidazol. Clorhidrato de 1-(4-Clorobencil)-2-metilbencimidazol.

Antifúngico de aplicación dérmica.

Nombre propietario: **Fungo-Policyd** (España).

Clordantoína

Debido a su acción antimicótica se la usa como crema al 1% para el tratamiento de candidosis vulvovaginales.

Nombre propietario: **Sporostacin** (Australia, Suiza, Noruega).

Cloro. Hipoclorito de sodio

Posee una potente acción bactericida. Ejerce también actividad antimicótica, antiviral, antialgas y protozoos.

Creosota

Es una mezcla de cresol, guayaol y otros fenoles.

Se obtiene por destilación fraccionada del alquitrán de madera. (La creosota que se usa para la preservación de las maderas se obtiene de la destilación del alquitrán de carbón).

La creosota posee propiedades desinfectantes y expectorantes y administrada por vía bucal se la ha usado en bronquitis y en bronquiectasias.

Sulfato de Cobre

Cristales de color azul, inodoro, sabor astringente.

Durante mucho tiempo fue usado en clínica como fungicida y aún ahora no se lo descarta y se lo suele emplear en soluciones del 1:1000 al 1:4000. Antes se lo usó también para el tratamiento de la blastomycosis administrándolo por vía bucal a razón de 15 a 60 mg tres veces al día. Esta forma de tratamiento en la actualidad se ha abandonado. Tampoco se usa ya como emético. Dosis de 1 gramo han ocasionado la muerte de personas que lo ingirieron por vía bucal.

Cloruro de Decualinio

Posee acción inhibitoria sobre *Candida albicans*, *Trichophyton* spp y otros hongos.

Puede producir ulceraciones o necrosis de la piel o mucosas y no debe aplicarse a la piel del área ano genital. Es incompatible con el jabón y otros surfactantes aniónicos.

Nombres propietarios: **Salvisol** solución (Gruenthal).

Isetionato de Dibromopropamidina

Inhibe el desarrollo de hongos y bacterias.

Se usa en forma de ungüento dérmico o ocular.

Nombre propietarios: **Brulone, Brulidine** (Reino Unido).

Etanol

Se usa para desinfectar la piel a concentraciones del 70 al 95%. En medios de cultivo líquidos a concentraciones del 6% inhibe totalmente el desarrollo de *Aspergillus fumigatus* y otros hongos durante cuatro o más días de incubación. A concentraciones del 1 ó 2% inhibe sólo en forma parcial el desarrollo de *A. fumigatus*.

Fenticlor. 4,4-Dicloro-2, 2-tiodifenol.

Inhibe el desarrollo de diversos dermatófitos, *Candida albicans* y algunas bacterias.

Se lo usa al 2% para el tratamiento de dermatomycosis y candidosis cutáneas y de las mucosas.

Nombres y preparaciones propietarios: **ADT Spray, Antimyk** (Reino Unido, Alemania).

Fezation. 3-(4-Metilbencilidenamino)-4-fenil-4-tiazolin-2-tiona.

Inhibe el desarrollo de diversos dermatófitos. Se lo usa en forma tópica al 2%

Nombre propietario: **Polyodin** (Japón).

Formaldehido

La solución acuosa de formaldehido al 10% inhibe el desarrollo de bacterias, hongos y virus. Sus vapores son irritantes para la piel, ojos y vías respiratorias. Se lo usa también como desinfectante de ropas, habitaciones, etc.

Fucsina básica. Clorhidrato de rosanilina

Inhibe el desarrollo de bacterias, grampositivas y de algunos hongos. Se usa en el tratamiento de ciertas dermatomycosis.

Preparaciones: Solución de carbol-fucsina. Tintura de Castellani.

Glutaraldehido 1,5-Dial pentano

Es efectivo contra bacterias, algunos hongos y virus. También contra *Pseudomonas aeruginosa*. Se usa en la desinfección de instrumentos que no pueden esterilizarse por calor.

Es menos irritante que el formaldehido aunque también ocasiona dermatitis de contacto.

Haloprogina. 3-Iodoprop-2-inil 2, 4, 5-triclorofenil éter.

Polvo amarillento, muy poco soluble en agua, soluble en alcohol.

Acción antimicrobiana: inhibe el desarrollo de *Candida* spp y de diversos dermatófitos.

Se usa en forma tópica como crema o loción

al 1% , parte de la cantidad aplicada se absorbe y hasta el 15% de esa cantidad se elimina por la orina. Se usa en el tratamiento de dermatomycosis.

Efectos adversos: puede producir irritación local, prurito, dermatitis.

Nombres y preparaciones propietarias: **Fitafor** ungüento (haloprogina, ác. glicirretínico) (Silesia).

Halquinol. Clorhidroxiquinilina

Poivo amarillento insoluble en el agua, escasamente soluble en alcohol o éter, con un ligero olor a cresol. Se debe proteger de la luz y evitar su contacto con metales.

Acción antimicrobiana: ejerce acción antibacteriana, antiamebiana, antifúngica, también acción antimicoplasma in vitro.

Usos: se usa en el tratamiento de la disentería amebiana y en algunas formas de disenterías bacilar. También en forma tópica para el tratamiento de infecciones fúngicas o bacterianas.

Nombre propietario: **Quixalin** (Squibb), Inglaterra).

Hexetidina 5-Amino-1,3-bis(2-etilhexi) perhidro-5-metilpirimidina

Posee acción antibacteriana, antiprotozoaria y también inhibe el desarrollo de *Candida albicans*.

Se la usa en soluciones al 0.1% para infecciones de la boca y garganta (gingivitis, tonsilitis, faringitis) halitosis.

Nombres propietarios: **Duranil** solución (Warner Chilcott).

Hidrargafen

Posee acción antifúngica y antibacteriana la cual no es disminuida ni por la sangre ni por el pus. Se ha usado para la desinfección de heridas, quemaduras, infecciones dérmicas, vaginitis.

Nombre propietario: **Penotrane** (Reino Unido).

Hidroxibenzoatos

Son ésteres o sales del ácido p-hidroxibenzoico. Inhiben el desarrollo de mohos y levaduras principalmente y en menor grado a bacterias. Se usa en cosmética.

Isetionato de hexamidina. 4,4-(Hexametilenedioxi) dibenzamidina bis (2-hidroxi-etanesulfonato).

Posee acción bacteriostática y fungistática. Se usa como solución al 0.1% para infecciones de la piel, ojos, oídos, como colutorio bucal y para la desinfección de heridas.

Metil hidroxibenzoato. Metil parabeno.

Inhibe el desarrollo de bacterias y hongos. Se usa como preservativo.

Nombre propietario: **Nipagina**.

Nactifine

Pertenece a una nueva clase de antifúngicos sintéticos: las alkilaminas. Ejerce acción fungicida contra dermatófitos y levaduras. Su aplicación clínica está actualmente en estudio.

Nombre propietario: **Naftifungina** (Sandoz)

Nitrato fenilmercurio

Ejerce acción fungistática y también bacteriostática parecida a la del timerosal. Inhibe el desarrollo de muchos hongos miceliados a concentraciones de 0.1 $\mu\text{g/ml}$. Es ampliamente usado como preservativo de gotas oftálmicas, soluciones inyectables, cosmetología, etc. Su toxicidad establece limitaciones a su uso. Así, al ser usado durante períodos muy prolongados en gotas oculares puede producir irritaciones o catarata. La adición de diversas sustancias como el edetato o el tiosulfato de sodio, o sales de aluminio y magnesio reduce su acción antimicrobiana. También en los envases que son de polietileno o poseen tapones de goma el mercurial es absorbido por estos materiales.

Nitritos y nitratos.

Se usa combinaciones de estas sales para la preservación de jamón, tocino, salchichas, etc. Su uso es cuestionable porque podrían producir en el organismo humano nitrosaminas carcinogénicas.

Noxitiolin 1-Hidroximetil-3-metil-2-tiourea.

Posee acción antibacteriana y antifúngica. En solución acuosa al 1 o al 2.5% se ha usado para irrigar cavidades del cuerpo o fístulas. Algunos autores han sugerido que puede causar adherencias peritoneales al usarlo para lavados de esa cavidad.

Nombre propietario: **Noxyflex** (Inglaterra).

Oxicianuro de Mercurio

Inhibe el desarrollo de diversos hongos y bacterias a concentraciones de 1 a 10 $\mu\text{g/ml}$. Es muy efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*, aunque un bajo porcentaje de cepas de esta bacteria presenta resistencia natural a esta droga.

Parabenos

Son ésteres del ácido para-hidroxibenzoico. Se usan principalmente el Propil hidroxibenzoato (Nipasol) y el Metil hidroxibenzoato de sodio (Nipagina). Su actividad antimicótica se ejerce también a pH neutro (pH 7) o alcalino (pH 9). Son estables y no se hidrolizan por esterilización al calor. Son especialmente activos contra hongos y levaduras —y en menor grado— contra bacterias.

Se usan como preservativos en cosmetología

y algunas preparaciones farmacéuticas.

Como preservativos de alimentos puede usarse en concentraciones de hasta 0.2%

Se usan como preservativo de bebidas carbonatadas, jarabes, jugos de fruta, páis, salchichas, pasteles, ensaladas y aderezos de ensaladas, frutas secas, pickles, aceitunas.

Pecilocina

Antibiótico producido por la fermentación de *Paecilomyces variotii* var. *antibioticus*.

Inhíbe el desarrollo de *Blastomyces* spp. *Cryptococcus* spp. *Trichophyton*, *Microsporium* spp., *Epidermophyton* spp. No inhibe a *C. albicans*.

Se usa en el tratamiento de diversas tiñas.

Permanganato de Potasio $KMnO_4$

Sus propiedades oxidantes lo hacen también desinfectante y desodorante. Se usa al 1:1000 en solución acuosa para el lavado de úlceras y heridas. Las soluciones concentradas son cáusticas para los tejidos y aún soluciones diluidas pueden ser irritantes. Se lo ha usado en el tratamiento de dermatomycosis superficiales.

Piritión. $C_{10}H_8N_2O_2S_2Zn$

El piritión de zinc posee acción antimicótica y antibacteriana. Se lo ha usado en el tratamiento de dermatomycosis.

Pirrolnitrina

Antimicótico producido por *Pseudomonas pyrocinia*.

Ejerce acción inhibitoria sobre *Aspergillus* spp. *Candida* spp, *Torulopsis* spp. *Trichophyton* spp.

Nombre propietario: Micutrin (Bélgica, Italia, España).

Polinoxilina

Posee acción antibacteriana y antifúngica. Actúa liberando formaldehído. Se ha usado en el tratamiento de infecciones dérmicas y bucales.

Nombres propietarios: Anaflex (Inglaterra), Larex (Suiza).

Propionato de Sodio

Se ha usado en concentraciones del 5% como colirio para el tratamiento de infecciones oculares. También en la industria alimenticia como inhibidor de mohos y en soluciones del 5 al 10% como antimicótico.

Sulbentina. 3,5-Dibencil-tetrahydro-2H-1,3,5,-tiadiazina-2-tiona.

Antifúngico y antibacteriano que se usa en forma de ungüento, tintura o polvos para el tratamiento de dermatomycosis y también como supositorio para infecciones fúngicas anogenitales.

Nombres propietarios: Fungiplex (Alemania, Italia), Mycoplex (Bélgica).

Sulfadiazina de Plata. Sal argéntica de la NI-(pirimidin-2-il) sulfanilamida.

Activa contra gérmenes grampositivos, gramnegativos (especialmente *Pseudomonas aeruginosa*), hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*), aunque algunos hongos pueden ser resistentes.

Se usa como crema al 1% para el tratamiento de heridas y quemaduras. Puede ser absorbida y dar concentraciones plasmáticas de más de 20 $\mu\text{g/ml}$ de sulfadiazina si se la ha aplicado en áreas corporales extensas.

Preparaciones y nombre propietario: Platsul-A crema (sulfadiazina de plata, dimecaína, vitamina A, vitamina D) (Beta).

Sulfametoxazol. 4-Amino-N-(5-metil-3-isoxazolil) bencenosulfonamida.

Inhíbe el desarrollo de diversos gérmenes grampositivos y gramnegativos. Inhíbe parcialmente el desarrollo "in vitro" de diversos hongos miceliados y levaduriformes, entre ellos *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Acremonium falciforme*, *Candida albicans*. Potencia la acción "in vitro" del ketocanazol y del miconazol contra *C. albicans*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. falciforme*.

La combinación de sulfametoxazol y trimetoprima (Cotrimoxazol) se ha empleado exitosamente en el tratamiento de la paracoccidiodomycosis y de algunas formas de histoplasmosis.

Preparaciones y nombres propietarios: (Sulfametoxazol más trimetoprima comprimidos Cotrimoxazol (Formulario Nacional), Bacterol (Recalcine), Bactrimel (Roche), Plurisul (Chile), Septrin (Saval), Tebiotik (Norgine).

Terconazol. cis-1,4,2-(2, 4 diclorofenil)-2-(1-ilmetil)-1,3 dioxolan-4-ilmetoxifenil-4-(metiletil) piperacina.

Imidazol de amplio espectro antimicótico (exceptuando a *Aspergillus fumigatus* y *Mucor* spp) y también activo contra diversas bacterias grampositivas y gramnegativas.

Se usa para el tratamiento de micosis vulvo-vaginales.

Nombre propietario: Fungistat crema vaginal (Cilag (Suiza)).

Timerosal. Sal sódica del (2-carboxifeniltio) etilmercurio.

Es muy efectivo como fungistático y como bacteriostático. A concentraciones de 0.1 $\mu\text{g/ml}$ inhibe el desarrollo de *Fusarium moniliforme* y de

Acremonium spp aislados de pacientes con endoftalmítis fúngica. El suero no reduce significativamente su actividad antimicrobiana, pero la sangre sí. Los envases de polietileno y los tapones de goma absorben la droga.

En oftalmología o para irrigaciones de la uretra o mucosa nasal se puede usar en solución acuosa al 0.02%. Como tintura al 0.1% se lo usa en el tratamiento de dermatomicosis y en solución acuosa al 0.1% para la aplicación en heridas. Al 0.01 y 0.02% se lo usa como preservativo de productos biológicos.

Preparaciones: Tintura de timerosal, aerosol tópico de timerosal, solución tópica.

Preparaciones y nombres propietarios: **Dermicin** solución (Norgine). **Timerosal** Tintura (Formulario Nacional). **Tintura de Timerosal** (Maver). **Merthiolate** (Eli Lilly). **Intrasept incoloro** e **Intrasept rojo** solución (Farmo-Química).

Timol. 2-Isopropil-5-metilfenol.

Soluble en alcohol, poco soluble en agua.

Ejerce acción fungicida y bactericida. Es incompatible con el yodo, los álcalis y los agentes oxidantes. Su acción antimicrobiana se reduce en presencia de proteínas. Es irritante para los tejidos. Se usa para enjuagatorios bucales, también en odontología y en forma de polvo para algunas dermatomicosis. Años atrás se usó el timol en dosis de hasta 2 gramos diarios por vía bucal para el tratamiento de blastomicosis y de la candidosis pulmonar.

Preparaciones y nombres propietarios: **Rivoral** (timol, salol, cloruro de Zinc, tintura mirra) (Farmodental). **Girlan** (timol, ác. salicílico, propilenglicol, sulfatiazol) (Norgine).

Tioconazol. 1(2((2-cloro-3-tienil) metoxil-2 (2,4 diclorofenil) etil)-1 H-imidazol.

Imidazol de amplio espectro antimicótico que se usa actualmente para el tratamiento tópico de dermatomicosis y para la candidosis y tricomoniasis vaginal.

Tiosulfato de Sodio. Hiposulfito de sodio.

La solución al 25% de tiosulfato de sodio se utiliza en aplicación tópica para el tratamiento de la pitiriasis versicolor.

Tiotepa. Trietilentiofosforamida.

Inhibe el desarrollo de diversos mohos, entre ellos **Fusarium** spp y **Cephalosporium** spp a concentraciones de 10 µg/ml o menores. Su acción irritante y su elevada toxicidad prácticamente excluyen su uso.

Tolciclato

Inhibe el desarrollo de **Trichophyton** spp. **Microsporum** spp. **Epidermophyton** spp.

Se usa como loción, ungüento o polvo para el tratamiento de dermatomicosis.

Nombre propietario: **Tolmicen** (Carlo Erba).

Tolnaftato. 0-2-Naftil-m, N-dimetiltiocarbanilato.

Ejerce acción inhibitoria sobre **Pityrosporum orbiculare**, **Trichophyton** spp, **Epidermophyton** spp, **Microsporum** spp. No actúa sobre **Candida**.

Se usa en forma de solución, polvo o crema para el tratamiento de dermatomicosis superficiales (tiñas, pitiriasis).

Puede ocasionar a veces irritaciones o dermatitis por contacto.

Preparaciones y nombres propietarios: **Phyto-derm Compositum** solución o solución aerosol (Cosmefar), **Tolnaftato** solución (Formulario Nacional). **Tinaderm** solución, crema, polvo (Schering).

Triacetin. Triacetato de 1,2,3 propanotriol.

Fungistático usado en forma tópica para el tratamiento de micosis superficiales. Su acción inhibitoria se debe a la liberación de ácido acético.

Nombres propietarios: **Fungacetin**, **Enzactin**.

Tribromsalan. 3,4,5 Tribromosalicilanilida.

Antifúngico y antibacteriano que se ha usado en jabones desinfectantes.

Nombres propietarios: **Diafene**, **Temasept** (U. S.A.).

Tribromometacresol. 2,4,6-Tribromo-3-metilfenol.

Se usa en el tratamiento de dermatomicosis. No se debe usar nunca ni cerca de los ojos, ni de las mucosas.

Preparaciones y nombres propietarios: **Micatex** polvo, solución, pomada. (Andrómaco).

Triclocarban

Inhibe el desarrollo de algunos hongos y bacterias. Se usa en jabones al 2%, también en soluciones, polvos ungüentos.

Nombre propietario: **Cutisan** (Reino Unido).

Violeta de Genciana. Cloruro de metilosanilina

Especialmente activo contra **Candida albicans** y algunas bacterias grampositivas. Se usa como solución acuosa al 0.5% en aplicación tópica de piel o mucosas.

En muy escasas ocasiones su aplicación produce efectos adversos.

Preparaciones: Crema, ungüentos, solución.

Yodo

Poco soluble en agua, soluble en alcohol. Inhibe el desarrollo de bacterias, hongos y virus. Generalmente se lo usa al 2% disuelto en

alcohol al 75%. La solución al 2% en glicerina se usa para aplicarla en las mucosas.

Como antiséptico y desinfectante es uno de los mejores y más baratos. Una solución al 1% aplicada sobre la piel destruye al 90% de las bacterias en 90 segundos. Para la desinfección de la piel parecería que el yodo es superior a cualquier otro agente y su toxicidad tópica es baja si se la compara con su acción antimicrobiana.

La solución al 2% se usa también para combatir algunas dermatomicosis.

La tintura de yodo contiene yodo al 2% , yoduro de sodio al 2.4% y etanol al 50% . La función del yoduro de sodio es aumentar la solubilidad.

Lugol

Tintura compuesta por:

yodo metálico	1 gr
yoduro de potasio	2 gr
agua destilada	200 cc

Yodóforos

Son complejos de yodo con surfactantes de propiedades detergentes. Los yodóforos más eficientes y estables son compuestos de surfactantes no iónicos. El más usado entre nosotros es la YODO-POVIDONA, cuyos usos son semejantes a los de la tintura de yodo. Su acción inhibitoria de *Pseudomonas aeruginosa* es muy escasa.

PRINCIPALES MICOSIS Y TRATAMIENTOS POSIBLES PARA ELLAS

Micosis	Tratamientos
aspergiloma (intratable mediante la cirugía)	Tratamiento intracavitario con antibióticos polienos macrólidos (Anfotericina B. Nistatina. Natamicina). Diyodohidroquinolina oral.
aspergilosis pulmonar	Diyodohidroquinolina oral. Anfotericina B o nistatina en aerosol. Antofericina B IV.
aspergilosis sistémica	Anfotericina B IV.
blastomicosis	Anfotericina B IV. Ketoconazol.
candidosis mucocutánea	Ketoconazol, Miconazol IV, Anfotericina B IV con o sin flucitosina.
candidosis sistémica	Anfotericina B IV con o sin flucitosina. Miconazol IV Ketoconazol.
candidosis superficial	Miconazol o econazol o clotrimazol o nistatina o anfotericina B en forma tópica.
coccidiomicosis	Anfotericina B IV. Ketoconazol. Miconazol IV.
criptococosis (formas no meníngeas)	Anfotericina B IV con o sin flucitosina, Ketoconazol, Miconazol IV.
criptococosis meníngea	Anfotericina B IV con o sin flucitosina.
cromoblastomicosis	Flucitosina. Ketoconazol. Tiabendazol.
Dermatomicosis: tinea cruris, tinea pedis, tinea corporis limitada	Imidazol tópico, Tolnaftato. Tolciclato.
tinea capitis, tinea corporis diseminada	Griseofulvina. Ketoconazol.

Micosis	Tratamientos
onicomicosis por dermatofitos	Imidazol tópico. Griseofulvina. Ketoconazol.
onicomicosis por Candida	Ketoconazol.
pitiriasis versicolor	Clotrimazol. Tolnaftato. Ketoconazol.
endofalmitis fúngica	Ketoconazol. Miconazol IV. Anfotericina B IV.
entomóftoromicosis	Ketoconazol. Anfoetericina B IV.
esporotricosis cutánea	Yoduro de potasio.
esporotricosis diseminada	Anfotericina B IV.
histoplasmosis	Ketoconazol. Anfotericina B IV.
paracoccidioidomicosis	Ketoconazol. Sulfamidas. Anfotericina B IV. Miconazol IV.
queratitis fúngica	Ketoconazol. Colirios de miconazol o nistatina o natamicina o anfotericina B o tiabendazol.
rinosporidiosis	Ketoconazol.
zigomicosis (mucormicosis)	Anfotericina B IV. Ketoconazol con o sin yoduro de potasio.

El antifúngico ideal para el tratamiento de las micosis sistémicas y de las micosis profundas, no ha sido aún descubierto.

En los últimos 26 años la anfotericina ha sido el antifúngico de elección para el tratamiento de micosis sistémicas, potencialmente fatales, ocasionadas por **Candida**, **Cryptococcus**, **Aspergillus**, etc. Pero el uso de la anfotericina entraña un riesgo no despreciable. Además, con frecuencia, se constata que, pacientes con candidosis sistémica resistente al tratamiento, con anfotericina, responden favorablemente al tratamiento con ketoconazol o con miconazol IV.

Como es un hecho muy conocido que la sensibilidad de los hongos patógenos varía mucho entre una y otra cepa, se recomienda solicitar el antifungigrama del hongo patógeno en cuestión, antes de instituir el tratamiento farmacoterápico y a los tres o cuatro días de estar administrando este tratamiento practicar el test sérico de sensibilidad del hongo patógeno.

La asociación de un antifúngico con algunos antibacterianos ha sido preconizada por diversos autores. Por los ensayos "in vitro" que hemos realizado nos parece promisoría la asociación del ketoconazol con el sulfametoxazol para el tratamiento de algunas formas de aspergilosis.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar sus agradecimientos a los siguientes laboratorios que gentilmente proporcionaron algunos de los fármacos utilizados en sus ensayos. Ellos son: Laboratorio Chile, Laboratorio Andrómaco, Laboratorio Ciba, Laboratorio Bayer, Laboratorio Saval, y al Sr. Eugenio Marin que donó los discos de papel absorbente especial empleados en estos estudios.

BIBLIOGRAFIA

1. American Hospital Formulary Service. 1986. Drug Information. Bethesda. 1968 pp.
2. BARMHART, R. 1985. Physician's Desk Reference. 39 ed. Oradell. 2300 pp.
3. BOLTON, S.; G. NULL; W. M. TROETEL. 1982. The medical uses of garlic. Am. Pharm. NS22 (8): 40-43.
4. BORELLI, D.; H. RODRIGUEZ; C. MARCANO; A. PRADO. 1984. Ensayo clínico del Itraconazol R-51211 Janssen. Informe preliminar. Bol. Micol. 2: 67-72.
5. COHEN, J. 1982. Antifungal Chemotherapy, Lancet ii: 532-537.
6. DROUET, E.; B. DUPONT. 1976. Traitements antifongiques. Encycl. Méd. Chir., Paris, Mal., Infect. 8004 M¹⁰; 1-10.
7. ----- 1983. Laboratory and clinical assessment of ketoconazole in deep seated mycosis. Am. J. Med. 74 : 30-47.
8. EGGERS Sch. C. 1982. Infecciones oculares fúngicas. Tratamiento de las infecciones oculares fúngicas. Bol. Clin. Oftal. Hosp. del Salvador 2 (2) : 1-3.
9. FRAZIER W. C., D. C. WESTHOFF. 1978. Food Microbiology. N. York. 540 pp.
10. FROMTLING, R.A. 1984. Imidazoles as medically important antifungal agents: an overview. Drugs of today 20 (7) : 325-349.
11. Fungicides. 1983. American Hospital Formulary Service. 84 : 04-08.
12. GALLO, J.; H. GRUNSTEIN; P. CLIFTON-BLIGH; F. A. BILLSON; K. H. TARK. 1982. Miconazole in fungal endophthalmitis. Lancet i : 53.
13. GOODMAN GILMAN A., L. S. GOODMAN, A. GILMAN. 1985. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7 ed. N. York. 1839 pp.
14. GOODMAN, L. S.; A. GILMAN. 1955. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2da. ed. N. York. 1831 pp.
15. GRAYBILL, J. R.; D. DRUTZ. 1980. Ketoconazole: A Mayor Innovation for Treatment of Fungal Diseases, Ann. Int. Med. 93 (6) : 921-923.
16. HORSFIELD, K.; A. NICHOLLS; G. CUMMING; M. HUME; K. PROWSE. 1977. Treatment of Pulmonary Aspergillosis with di-iodohydroxyquinoline.
17. Itraconazole. 1985. Drugs of the Future. 10 (4) : 293-294.
18. JACK, D. B.; W. RIESS. 1973. Pharmacokinetics of Iodochlorhydroxyquin in Man. J Pharm. Sciences 62 (12) : 1929-1932.
19. JANSSEN, P. A. J.; J. E. SYMOENS. 1983. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. Am. J. Med. 74 (1B) : 80-85.
20. JORDAN, W. M.; G. P. BODEY; V. RODRIGUEZ; S. J. KETCHELL; J. HENNEY. 1979. Miconazole Therapy for Treatment of Fungal Infections in Cancer Patients. Antimicr. Ag. Chem. 16 (6) : 702-797.
21. KESHIN, J. G. 1973. Effect of candicidin on the human benign hypertrophied prostate gland. Int. Surg. 58 (2) : 116-122.
22. KETOCONAZOL. 1981. Medicamentos de Actualidad (Drugs of today). 17 (9) : 373-381.
23. KETOCONAZOLE. 1982. Lancet. i : 319-320.
24. KUSTER C.; C. EGGERS, M. C. DIAZ. 1983. Queratomycosis y endoftalmitis micótica. Arch. Chil. Oftal. XL (1) : 17-27.
25. LAZO, W. 1983. Acción antifúngica de *Allium sativum*. Bol. Micol. 1 (3) : 185-186.
26. LAZO, W.; L. FERRADA. 1983. Drogas antifúngicas. Bol. Inst. Salud. Páb. de Chile. 24 : 49-66.
27. LAZO, W.; L. FERRADA. 1985. Fármacos antifúngicos. Farmacias UNFACH. 17 (2) : 11-20.
28. LEVINE, H. B. 1982. Resistence to ketoconazole. Lancet ii: 211.
29. MARDONES, J. 1979. Farmacología. 2da. ed. Buenos Aires. 766 pp.
30. MARTINEZ, E.; H. VALENZUELA; E. CUBILLOS. 1982. Rhinosporidiosis de la conjuntiva. Arch. Chil. Oftal. XXXIX (2) : 49-51.
31. Medicamentos para el tratamiento de las infecciones micóticas generalizadas. 1984. Carta Médica (The Medical Letter) 26 (658) : 25-28.
32. MEDOFF, G; G. S. KOBAYASHI. 1980. Strategies in the treatment of systemic fungal infections. N. Engl. J. Med. 302 : 145-155.
33. NEGRONI, R. 1983. Caracteres farmacológicos de las drogas antifúngicas empleadas en medicina. Primera parte. Bol. Micol. 1 (2) : 60-67.

34. NEGRONI, R. 1983. Caracteres farmacológicos de las drogas antifúngicas empleadas en medicina. Segunda parte. Bol. Micol. 1 (3) : 147-156.
35. PRESANT, C. A.; C. KLAHR; R. SANTALA. 1977. Amphotericin B. induction of sensitivity to Adriamycin. 1,3-bis (2-cloroethyl)-nitrosourea (BCNU) plus cyclophosphamide in human neoplasia. Ann. Int. Med. 86 : 47-51.
36. REYNOLDS, J. E. F. 1982. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 28 ed. London. 2025 pp.
37. SYMOENS, J.; M. MOENS; J. DOM; H. SCHEIJGROND; J. DONY; V. SCHUERMANS; R. LEGENDRE; N. FINESTINE. 1980. An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. Rev. Inf. Dis. 2 (4) : 674-687.
38. SCHUTTE, S. H. 1983. Infección sistémica por *Candida* en la práctica quirúrgica. Rev. Chil. Cirugía 55 (1) : 122-129.
39. SCHMIDT-HEBEL, H. 1979. Aditivos y contaminantes de alimentos. Santiago. 142 pp.
40. STEVENS, D. A. 1977. Miconazole in the treatment of systemic fungal infections. Am. Rev. Resp. Dis. 166 : 801-806.
41. THIENPONT, D. J. VAN CUTSEM; J. M. VAN NEUTEN; C.J.E. NIEMEGERES; R. MARSBOOM. 1975. Biological and toxicological properties of econazole, a broadspectrum antimycotic. Arzneim. Forsch (Drug. Res. 25 (2): 224-230.
42. Vademécum Farmacológico-Terapéutico Andrés Bello. 1985. Santiago. Tomo I y II. 1227 pp.
43. VAN CUTSEM, J. M.; D. THIENPONT. 1972. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. Chemoth. 17 : 392-404.
44. VEDDER, J. S.; W. F. SCHORR. 1969. Primary disseminated pulmonary aspegilosis with metastatic skin nodules. Successful treatment with inhalation nystatin therapy. JAMA 209 (8) : 1191-1195.
45. YAMADA, Y.; K. AZUMA. 1977. Evaluation of the in vitro antifungal activity of allicin. Antimicrob. Ag. Chemoth. 11 (4) : 743-748.