

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS NUEVOS AGENTES ANTIFÚNGICOS ORALES.

Alexandro Bonifaz
Denisse Vázquez-González

Introducción.-

Los más recientes antimicóticos orales, son los derivados azólicos como fluconazol, itraconazol, voriconazol; la alilamina terbinafina y la equinocandina caspofungina, han sido utilizados exitosamente en una amplia variedad de dermatomicosis y especialmente en dermatofitosis, en especial en onicomicosis, así como en las más frecuentes micosis superficiales como candidosis y pitiriasis versicolor; las últimas dos se han empleado para infecciones oportunistas profundas como candidosis y aspergilosis. En general son más efectivos, mejor tolerados y con menos efectos colaterales que otros fármacos usados anteriormente; sin embargo, tienen entre ellos una marcada diferencia en su potencial de causar interacciones medicamentosas, las cuales pueden afectar la efectividad y seguridad de las terapias.

Las interacciones están clasificadas en tres tipos:

1. **Sinérgica**, que se considera útil, debido a que puede incrementar los niveles de alguno de los fármacos y aquí es importante que se ajusten las dosificaciones de los medicamentos.
2. **Antagonista**: es una interacción no útil, pues disminuye directamente una de las drogas
3. **Tóxica**: que es sumamente importante, debido a la toxicidad que puede generar a diversos niveles.

Las interacciones medicamentosas también se pueden dividir en cuanto a su mecanismo de acción, así tenemos dos grupos:

- a) **Farmacocinéticas**: son las más comunes y pueden alterar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.
- b) **Farmacodinámica**, actúan por competencia, por tener receptores fisiológicos similares, sus mecanismos de acción son similares a los inhibidores bioquímicos y

pueden generar inhibición competitiva, cuando se presentan con moléculas similares y no-competitivos, cuando los mecanismos son diferentes.

Las interacciones de los fármacos se pueden modificar por medio de la absorción gastrointestinal, es decir la presencia o ausencia de comida puede afectar el pH gástrico e influir directamente en la absorción de un medicamento; por eso bebidas ácidas (refrescos de cola), pueden facilitar la absorción de medicamentos como el itraconazol que se ve influida por el pH, no así con el fluconazol, voriconazol y terbinafina.

Las interacciones medicamentosas es un tópico que genera dos tipos de pensamientos o se les “exagera” o se les “minimiza”, ni uno ni otro son correctos, hay que darle el enfoque más equilibrado. Es de suma importancia el conocimiento de cómo actúan los medicamentos y que pueden provocar cuando se manejan conjuntamente. Este conocimiento va en beneficio directo del paciente y de quien lo maneja, y hay que insistir que NO todas las interacciones son malas, en ocasiones hay medicamentos que se hacen sinérgicos, y por lo tanto es necesario sólo simples ajustes en la posología. En otras ocasiones se requiere sólo vigilancia, pues la interacción aunque reportada no se presenta constantemente. Sin embargo hay algunas que siempre se presentarán, por ejemplo un medicamento que dependa del pH para su absorción, cuando se empleen medicamentos que alteren éste como los son antiácidos, bloqueadores de la bomba de protones, etc. Habrá una clara disminución de la acción. Pero de todas las interacciones la peor sin duda es la que genere toxicidad y es la que se debe saber obligatoriamente, para no combinar los fármacos. Dentro del capítulo de la tolerancia es de suma importancia remarcar a las interacciones medicamentosas que son las que alteran la respuesta con otro medicamento, lo pueden generar desde la comida, las bebidas alcohólicas u otro medicamento que se tome concomitantemente.

En el terreno de las interacciones medicamentosas, se han descrito una serie de mitos y realidades que son de importancia conocerlos:

Mitos y realidades según Gupta y Cols

MITOS

1. Si, en una publicación, se describe una interacción farmacológica entre dos medicamentos, la coadministración de los mismos está contraindicada.
2. Todos los medicamentos de un mismo grupo o estructura química, interactúan con otros fármacos de la misma forma.
3. Todas las interacciones farmacológicas han sido evaluadas cuidadosamente y se ha demostrado su presencia por medio de ensayos prospectivos y estudios detallados de farmacocinética.
4. Todos los pacientes presentan la misma interacción en la misma forma e intensidad.

REALIDADES

1. Fármacos del mismo grupo o estructura química pueden o no interactuar con otros medicamentos en la misma forma.
2. Algunas interacciones están contraindicadas; otras se pueden manejar con ajuste de la dosis o monitoreo de los niveles séricos.
3. Muchas de las interacciones farmacológicas se han fundamentado en escasos estudios de farmacocinética o en recolecciones de reportes de casos.
4. En el metabolismo de fármacos, la variabilidad entre pacientes puede provocar diversos grados de respuesta y significancia clínicas entre ellos.

En general el metabolismo de los fármacos pueden iniciar a través de la pared intestinal, pero la mayor transformación lo hace en el hígado. Las enzimas citocromo p-450 (CYP) son una superfamilia de hemoproteínas catalíticas. Durante la primera fase del metabolismo intervienen estas isoenzimas siendo la más importante por presencia la CYP 3A4, debido a que es la que metaboliza la mayoría de medicamentos.

En general los mecanismos de acción de los tres fármacos más comunes son las siguientes, así como el nivel de metabólico de transformación en el organismo:

- **Fluconazol**

Es un derivado triazólico, que actúa inhibiendo la 14-alfa-demetilasa presente a nivel de membrana fúngica. Su metabolismo es dosis dependiente y se realiza mediante dos isoenzimas: CYP 3A4 (en altas dosis) y CYP 2C9.

- **Itraconazol**

Es también un derivado triazólico que tiene similar acción, inhibiendo la 14-alfa-demetilasa en membrana fúngica; tanto éste como su principal metabolito que es la hidroxitraconazol tiene una sola ruta metabólica a través de la CYP 3A4.

- **Voriconazol**

Es un derivado triazólico que tiene similar acción, inhibiendo la 14-alfa-demetilasa en membrana fúngica, tiene una sola ruta metabólica a través de la CYP 3A4.

- **Terbinafina**

Es un derivado alimamina que actúa inhibiendo a la enzima epoxidasa escualeno en la membrana fúngica, No actúa a nivel de la CYP 3A4, y actualmente se ha comprobado que inhibe la isoenzima CYP 2D6.

- **Caspofungina**

Es un derivado semisintético de equinocandina, su mecanismo de acción es inhibiendo la 1,3-beta-D-glucano sintetasa de la pared celular fúngica disminuyendo las glucanas. No se metaboliza por citocromo P-450 oxidasa, su metabolismo es una natural ruptura del anillo y su posterior oxidación

En general los nuevos antifúngicos sistémicos son efectivos y bien tolerados, sin embargo entre ellos difieren significativamente en su potencial para causar interacciones medicamentosas, cuando se dan concomitantemente con otros fármacos. La diferencia entre las interacciones se debe por el mecanismo de acción, los triazoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol) son metabolizados por la CYP 3A4 y terbinafina por la CYP 2D6.

Para autores como Brodel y Elewski, remarcan claramente que el problema de las interacciones de drogas antifúngicas va más allá de un problema de memorización, primero es importante reconocer como funcionan los fármacos para entender el mecanismo, y si uno no logra aprender las principales interacciones, pues es importante contar con una tabla o esquema de consulta rápida.

En general la marcada diferencia entre las interacciones de los tres fármacos, se debe al metabolismo, es decir los triazoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol) dependen de la CYP 3A4, que es la isoenzima que se utiliza en la mayoría de medicamentos, se calcula en un 70-80%, mientras que terbinafina actúa a otro nivel, es decir en la CYP 2D6, isoenzima que metaboliza pocos medicamentos, por lo tanto esto explica porque las interacciones de esta alilamina son prácticamente mínimas.

Referencias.-

1. Amichai B, Grunwald MH. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents terbinafine, fluconazole and itraconazole. *Int J Dermatol* 1998; 37: 410-415.
2. Bickers DR. Antifungal therapy: potencial interactions with other classes of drugs. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 587-590.
3. Birbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 782-785.
4. Bonifaz A, Hernández M, Ponce RM. Antimicóticos. En: Mendoza-Patiño N. *Farmacología Clínica*. Edit. Panamericana Editorial, 1ª edición, México DF, 2008, pp: 695-705
5. Bonifaz A. *Micología médica básica*. McGraw-Hill, 4ª edición, México D.F.
6. Brodell RT, Elewski B. Antifungal drug interactions. Avoidance requires more than memorization. *Postgrad Med* 2000; 107: 41-43.
7. Del Rosso JQ, Gupta AK, Conte ET. How to recognize and manage adverse reactions to oral antifungals. *Skin & Aging* 1999; 42: 48-56.
8. Dvorak Z. Drug-drug interactions by azole antifungals: Beyond a dogma of CYP3A4 enzyme activity inhibition. *Toxicol Lett* 2011; 202:129-32.
9. Gupta AK, Katz IH, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 237-249.
10. Gupta AK, Shear NH. Safety review of the oral antifungal agents used to treat superficial mycoses. *Int J Dermatol* 1999; 38 (suppl 2): 40-52.
11. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine an update. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 979-88.
12. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Brit J Dermatol* 1999; 141 (suppl.56): 26-32.
13. Kauffman CA, Carver PL. Update on echinocandin antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29: 211-219.

14. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S42-47.
15. Lipp HP. Antifungal agents--clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses*. 2008; 51 (Suppl 1):7-18.
16. Saari TI, Olkkola KT. Azole antimycotics and drug interactions in the perioperative period. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:441-8.
17. Vázquez-González D. Antimicóticos. En: Bonifaz A. *Micología médica básica*. McGraw-Hill 3ª edición, 2012, pp: 508-538.