

ARTICULO ORIGINAL

Interacciones medicamentosas en pacientes bajo tratamiento con itraconazol para diferentes tipos de micosis

Adriana L. Fernández¹, Diana L. Hernández¹, Angela M. Londoño¹, Carolina López¹, Yesid Pineda¹, Juan D. Wolff¹, María I. Múnera², Elsa M. Zapata³

Resumen

Algunos estudios han reportado un aumento en la frecuencia e importancia de las interacciones del itraconazol en pacientes bajo polifarmacia con fármacos que afectan el sistema enzimático de la citocromo P450 y modifican el metabolismo del azol. Con el propósito de determinar las características epidemiológicas, farmacológicas y clínicas de las interacciones medicamentosas en pacientes bajo tratamiento con itraconazol para diferentes tipos de micosis, se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo en el que se analizaron 21 historias clínicas de pacientes atendidos en la Corporación para Investigaciones Biológicas durante el período 1994-1997. Entre la población estudiada, seis pacientes presentaron paracoccidioidomicosis; cinco, cromoblastomicosis; cuatro, histoplasmosis; cuatro, criptococosis, y dos, aspergilosis. En promedio, la dosis de itraconazol, la duración y el número de fármacos recibidos concomitantes fueron 223,8 mg/día, 44,3 semanas y 2,7 fármacos, respectivamente. En 10 individuos, se presentaron enfermedades de base y en 15, enfermedades concomitantes. Se documentó interacción medicamentosa (niveles no detectables o no terapéuticos de itraconazol) en 18 pacientes, de los cuales 17 presentaban sospecha clínica y 14 sospecha paraclínica de interacción. El medicamento más frecuentemente involucrado con interacción fue la rifampicina, seguido de los inhibidores H₂, antiácidos y fenitoína. Similar a lo encontrado en otros estudios, la administración concomitante de estos fármacos con el itraconazol, reduce los niveles séricos de este último y altera la respuesta clínica al tratamiento. Este estudio es una aproximación inicial, aún no realizada en nuestra población, que permitirá establecer protocolos para el manejo y prevención de interacciones medicamentosas en pacientes en tratamiento con itraconazol y otros fármacos.

Palabras clave: itraconazol, interacción medicamentosa.

Drug interactions of itraconazole in patients under treatment for different mycoses

Abstract

Some studies have reported an increasing number of clinically significant interactions of itraconazole in patients receiving drugs known to have profound effects on the cytochrome P-450 enzyme system. With the purpose of determining the epidemiological, pharmacological and clinical characteristics of drug interactions in patients under therapy

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Clínica Cardiovascular, Medellín, Colombia.

³ Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

with itraconazole, twenty-one patients with clinical and laboratory information suspicious of interaction were included in this transversal retrospective study undertaken during the period of 1994–1997. Six patients presented paracoccidioidomycosis, five chromoblastomycosis, four histoplasmosis, four cryptococcosis and two aspergillosis. Most of patients had either an underlying or concurrent illness like AIDS or tuberculosis. The average dose of itraconazole was 223.8 mg/day, the mean duration of therapy was 23.1 weeks and each patients received around 2.6 drugs simultaneously administered with itraconazole. Drug interaction (undetectable or non-therapeutic serum concentrations of itraconazole) was found in 18 patients and rifampin, H₂ blockers, antiacids and phenytoin were the most common drugs implicated. According to some published articles, the concurrent administration of these drugs and itraconazole disturbed the absorption and metabolism of this antifungal, subsequently decreased its serum concentration and provoked therapeutic failure. This study is an initial approach that will allow to establish clues for the management of patient under therapy with itraconazole and other therapies and at risk of developing drug interactions.

Key words: itraconazole, drug interaction.

Introducción

Los pacientes críticamente enfermos, como aquellos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), falla renal, hepática o respiratoria y diabetes mellitus, entre otros, requieren polifarmacia, (dos o más medicamentos) y, por tanto, tienen mayor riesgo de experimentar interacciones medicamentosas. La incidencia general de interacciones varía de 7,6 a 51,7% y la probabilidad de ocurrencia del fenómeno es directamente proporcional al número de medicamentos que recibe el individuo; así, en pacientes que reciben hasta 5 medicamentos, es de 4%, en quienes reciben 6 a 10 fármacos llega a 10% y cuando se administran más de 16 medicamentos simultáneamente alcanza a 54% (1). Las interacciones medicamentosas se pueden manifestar clínicamente como aumento en la frecuencia y severidad de los efectos tóxicos de los medicamentos o falla terapéutica por disminución en su concentración sérica, lo que en algunos casos compromete la vida del paciente.

La alta prevalencia de infecciones micóticas en pacientes con defectos en sus mecanismos de defensa, ha revelado la necesidad de una terapia antifúngica segura y efectiva. El itraconazol, un fármaco triazólico oralmente activo, ha demostrado un amplio espectro de actividad y un favorable perfil farmacocinético. Está indicado en el

tratamiento de una amplia gama de micosis superficiales y profundas como histoplasmosis, paracoccidioidomycosis, cromoblastomycosis, aspergilosis y criptococcosis, entre otras (2).

En algunos estudios se ha reportado aumento en la frecuencia e importancia de las interacciones del itraconazol en pacientes bajo polifarmacia. Tucker y colaboradores en un estudio multicéntrico en Texas y California, describieron interacciones medicamentosas representadas en la disminución de las concentraciones séricas terapéuticas de itraconazol, ketoconazol o fluconazol que eran administrados para el tratamiento de micosis sistémicas en 12 pacientes con condiciones de base o concomitantes (trasplantes, diabetes mellitus, SIDA, falla renal y coinfección por micobacterias) y quienes, a su vez, recibían rifampicina, carbamazepina o fenitoína (3).

El principal mecanismo de interacción del itraconazol es el de tipo farmacocinético. Medicamentos como los antagonistas de receptores H₂, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y didanosina, aumentan el pH gástrico y limitan la absorción del itraconazol. A su vez, los medicamentos que inducen la familia CYP3A4 de las enzimas del sistema citocromo P450, entre ellos la rifampicina y la fenitoína, aceleran su metabolismo y disminuyen sus concentraciones séricas a niveles no terapéuticos

según el tipo de micosis (2 µg/mL para histoplasmosis, 5 µg/mL para aspergilosis y 1 µg/mL para criptococosis, determinados por método de bioensayo).

En la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) se viene evaluando, desde 1994, el itraconazol en el tratamiento de diversas micosis y aunque se han detectado interacciones medicamentosas en algunos pacientes, no se ha establecido su frecuencia, tipos, tiempo de aparición, ni consecuencias. Este estudio descriptivo transversal retrospectivo, se propuso hacer una aproximación inicial, realizada por primera vez en nuestra población, sobre las características epidemiológicas, farmacológicas y clínicas de las interacciones medicamentosas en un grupo de 21 pacientes bajo tratamiento con itraconazol y otros fármacos, quienes fueron remitidos a la CIB en el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1997.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal retrospectivo en una población de pacientes remitidos a la CIB de enero de 1994 hasta diciembre de 1997. Estos pacientes recibieron tratamiento con itraconazol para diferentes tipos de micosis y presentaron sospecha clínica o paraclínica de interacción con otros medicamentos recibidos concomitantemente.

Pacientes

La población estuvo conformada por 84 pacientes y la muestra no probabilística consecutiva de 21 de éstos, tras cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- diagnóstico de micosis bajo tratamiento con itraconazol;
- niveles séricos de itraconazol medidos por método de bioensayo;
- terapia combinada con otros fármacos;
- datos completos consignados en la historia clínica que permitieran hacer el análisis;
- presencia de interacción medicamentosa.

Esta se definió como la demostración de niveles séricos de itraconazol inferiores a los recomendados o no terapéuticos, circunstancia que impide el control efectivo de la micosis bajo tratamiento. Es de anotar que existen variaciones de acuerdo con el tipo de micosis; así, por el método del bioensayo, el rango para la histoplasmosis es de 2 µg/mL, para la aspergilosis de 5 µg/mL y para la criptococosis, de 1 µg/mL. Los valores para cromoblastomicosis y paracoccidioidomicosis se asumieron según los patrones presumidos de susceptibilidad al itraconazol.

- enfermedades de base: se consideraron como enfermedades de base aquéllas que predispusieron al inicio de la micosis tales como VIH-SIDA y diabetes mellitus, entre otras.
- enfermedades concomitantes: se definieron como aquellas enfermedades que coexistían con la micosis sin predisponer a su aparición, pero que determinaron el tipo de fármacos que recibió el paciente o que podían alterar la farmacocinética del itraconazol, bien sea en su absorción, metabolismo, distribución o excreción.
- síntomas y signos clínicos sospechosos de interacción, según el médico tratante: se consideró la ausencia de mejoría o el empeoramiento clínico del paciente.
- signos paraclínicos sospechosos de interacción: se tomaron como tales la persistencia del examen directo, cultivo y serología positivas o la no negativización de los mismos.

Métodos

Las historias clínicas sirvieron de fuente secundaria para el formulario diseñado para tal efecto. La cuantificación sérica de itraconazol se realizó por el método de bioensayo referenciado por J.S.Hostetler (4) y estandarizado en el Laboratorio de Farmacología de la CIB. Las pruebas de laboratorio se realizaron con las técnicas estandarizadas en la CIB, para todas las micosis, examen directo y cultivo, y las pruebas serológicas que incluyeron la inmunodifusión y la fijación del complemento para histoplasmosis, paracocci-

dioidomicosis y aspergilosis, y aglutinación en látex para el antígeno capsular en la criptococosis (5-8).

Resultados

De un total de 84 historias de pacientes tratados con itraconazol, se estudiaron 21 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión; 19 fueron hombres (90,4%) y 2 mujeres (9,5%), con una edad promedio de $45,04 \pm 16,5$ años. Trece pacientes (61,9%) procedían del área urbana y 8 pacientes (38,1%) de área rural (cuadro 1).

Durante el período en el que se desarrolló este estudio, fueron tratados con itraconazol para diferentes tipos de micosis 84 pacientes, de los cuales 18, es decir, 21,4%, desarrollaron interacción definida por niveles de itraconazol no detectables o no terapéuticos según la micosis tratada (figura 1).

De los 21 pacientes que presentaron sospecha clínica o paraclínica de interacción medicamentosa, en 18 se confirmó su presencia (85,7%). La ausencia de mejoría clínica, la persistencia de serología positiva y el empeoramiento clínico fueron los criterios sugestivos de interacción más comúnmente encontrados por el médico tratante.

Las micosis más frecuentemente encontradas fueron la paracoccidiodomicosis y la cromoblastomicosis. La dosis promedio de itraconazol administrada a los pacientes diariamente fue 223,8 mg/día, 25% y 75% de la población, correspondientes a Q_1 y a Q_3 recibieron 200 mg/día y el promedio de semanas de tratamiento fue de 44,3 semanas, 25% (Q_1), 7 semanas y 75% (Q_3), 42 semanas. Con respecto a los fármacos que fueron administrados concomitantemente, en promedio cada paciente recibió 2,7 fármacos; 25% (Q_1), 1 fármaco y 75% (Q_3), 4 fármacos.

En once de los pacientes no se detectaron enfermedades de base (54,5%), siete tenían VIH-SIDA (31,8%); uno diabetes mellitus (4,5%), y dos, otros estados de inmunosupresión (9,09%). Las micosis más frecuentemente encontradas en los pacientes con SIDA fueron la criptococosis meníngea (cuatro pacientes), la histoplasmosis diseminada (tres pacientes) e histoplasmosis

pulmonar (un paciente); todos estos pacientes desarrollaron interacción medicamentosa y/o falla terapéutica. Los únicos casos en los cuales la micosis no estuvo asociada con una enfermedad de base fueron la paracoccidiodomicosis y la cromoblastomicosis.

Las enfermedades concomitantes más comunes fueron las respiratorias (tuberculosis) y gastro-intestinales (enfermedad acidopéptica) con 27,5 y 24,1%, respectivamente. Siete pacientes que recibieron rifampicina como parte del tratamiento antituberculoso, se les documentó interacción medicamentosa, asociada con criterios de sospecha clínica o paraclínica y, de los cinco pacientes con enfermedad acidopéptica, únicamente tres recibían tratamiento con inhibidores H_2 (ranitidina) y antiácido (hidróxido de aluminio más hidróxido de magnesio). Estos últimos presentaron persistencia de cultivos positivos y de serología reactiva, ausencia de mejoría clínica o empeoramiento de la enfermedad.

Discusión

Este estudio encontró una incidencia de interacción medicamentosa del 21,4% (18 pacientes), definida por niveles de itraconazol no detectables o no terapéuticos según la micosis tratada (figura 1). Sin embargo, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes (95,3%) recibieron cinco o menos fármacos, se esperaba una cifra menor de 4% de incidencia de interacción (figura 2 y cuadro 2). Lo anterior sugiere que para la aparición de interacción en este estudio, el número no es tan significativo como el tipo de medicamentos recibidos concomitantemente, otras circunstancias clínicas asociadas y, especialmente, el alto potencial de interacción del itraconazol (1,3,9-11).

De los 21 pacientes que presentaron sospecha clínica o paraclínica, en 18 se confirmó la presencia de interacción (85,7%). La ausencia de mejoría clínica, la persistencia de serología positiva y el empeoramiento clínico fueron los criterios sugestivos de interacción más comúnmente encontrados por el médico tratante. De esto se deduce que la sospecha clínica predijo en la mayoría de los casos las alteraciones en los niveles séricos del itraconazol.

Cuadro 1. Características generales de los 21 pacientes participantes en el estudio.

# / edad/sexo/ procedencia	Tipo de micosis	Enfermedad de base	Enfermedad concomitante	Dosis ITZ mg/día	Sem ITZ	Nivel sérico µg/mL	Otros fármacos mg/día	Sem otros	Sospecha clínica/paracímica
1/ 30/ M/ U	Histoplasmosis diseminada	VIH-SIDA	Respiratoria (TBC) Gastrointestinal Otros (vasculitis leucocitoclastica)	100	24	< 0,5	AntiTBC	3	Persistencia de serología + No mejoría clínica
2/ 38/ M/ U	Histoplasmosis diseminada	VIH-SIDA	Ninguna (profilaxis <i>P. carinii</i>)	100	2	< 0,5	TMP 160 SMX 800 3TC 150 AZT 600	6 6 4 4	Persistencia de serología +
3/36/M/U	Histoplasmosis pulmonar	VIH-SIDA	Respiratorias (<i>P. carinii</i>) Otras (Candida oral, dermatitis seborreica, paludismo)	200	65	< 0,5	AZT 400 Aciclovir 200 (p) Clindamicina 1200 Fluconazol 200 Isoniazida 100 (p) Primaquina 100	67 22 22 22 22 15	Persistencia de cultivo + Persistencia de serología + No mejoría clínica
4/70/M/U	Histoplasmosis pulmonar	Ninguna	Hepática(cirrosis) Cardiovascular (HTA)	100	10	5,47	Prazosin 2	8	Positivización de serología No mejoría clínica
5/59/F/R	Paracoccidiodo- micosis (PCM) multifocal pulmonar	Otros estados de I. supresión (Addison)	Ninguna	200	52	< 0,5	AntiTBC Prednisona 20	32 44	Empeoramiento clínico
6/45/M/R	PCM Multifocal Pulmonar	Ninguna	Respiratoria (TBC)	200	10	< 0,5	AntiTBC	4	Persistencia de serología + No mejoría clínica
7/56/M/R	PCM multifocal Pulmonar	Ninguna	Respiratoria (TBC)	300	8	< 0,5	AntiTBC	8	Persistencia de serología + No mejoría clínica
8/53/M/U	PCM multifocal pulmonar y piel	Ninguna	Gastrointestinal (EAP) Respiratoria(TBC y EPOC mixto)	200	7	< 0,5	AntiTBC	4	Persistencia de serología + No mejoría clínica
9/55/M/U	PCM cerebral multifocal	Ninguna	Ninguna	400	6	< 0,5	Fenitoína 250	8	Persistencia de serología + No mejoría clínica
10/29/M/U	PCM multifocal	Ninguna	Respiratoria (TBC ganglionar)	400	16	< 0,5	Rifampicina 600 Isoniazida 800	20 20	P. serología + P. Ex. Directo + No mejoría clínica

Cuadro 1. Características generales de los 21 pacientes participantes en el estudio. (Continuación)

# / edad/sexo/ procedencia	Tipo de Micosis	Enf. Base	Enf. Concomitante	Dosis ITZ Mg/día	Sem ITZ	Nivel Sérico µg/mL	Otros Fármacos mg/día	Sem Otros	Sospecha clínica/paraclínica
11/25/M/U	Aspergilosis pulmonar	Diabetes Mellitus	Renales (IRC) Cardiovascular (HTA)	200	34	2,14	Captopril 100 Verapamilo 240 Ac Fólico Sulfato Ferroso Insulina	20 20 12 12 11 A	Empeoramiento clínico
12/16/F/U	Aspergilosis pulmonar	Otros estados de I. supresión (hipergammaglobulinemia)	Gastrointestinal (EAP)	200	10	< 0,5	Antiácido 200 Inhibidores H ₂ 150 Dicloxacilina 2000 Salbutamol 0.1 Vitamina C. 100	3 3 3 3 3	P. cultivo + P. serología + Empeoram. Clínico
13/64/ M/ R	Cromoblasto- micosis (CBM)	Ninguna	Gastrointestinal (EAP)	200	42	12,1	Prazosin 0.5 5 FU 200	8	Empeoram. Clínico
14/ 45/ M/ R	CBM	Ninguna	Gastrointestinal (EAP)	200	69	<0,5	Inhibidores H ₂ 300 (ranitidina)	8	P. cultivo + No mejoría clínica
15/ 62/ M/ R	CBM	Ninguna	Cardiovascular (HTA)	200	468	9,76	Prazosin 2	3	No mejoría clínica
16/ 66/ M/ R	CBM	Ninguna	Ninguna	200	20	< 0,5	5FU 500	20	Positiv. Cultivo Empeoram. Clínico
17/ 71/ M/ R	CBM	Ninguna	Respiratoria (TBC) Cardiovascular (fibrilación auricular)	200	44	< 0,5	Anti TBC	4	P. cultivo + No mejoría clínica
18/ 30/ M/ U	Criptococosis meníngea	HIV-SIDA	Gastrointestinal (EAP)	400	4	< 0,5	Antiácido 200 (OH aluminio + OH magnesio)	3	P. cultivo + P. serología + No mejoría clínica
19/ 31/ M/ U	Criptococosis meníngea	HIV-SIDA	Ninguna	300	4	< 0,5	TMS 160 (p) SMX 800 (p)	16	No mejoría clínica
20/ 31/ M/ U	Criptococosis meníngea	HIV-SIDA	Ninguna	200	4	< 0,5	TMS 80 (p) SMX 400 (p)	5	P. cultivo + P. serología + Empeoram. clínico
21/ 34/ M/ U	Criptococosis meníngea	HIV-SIDA	Respiratoria (P. <i>carinii</i>)	200	32	0,97	TMS 160 SMX 800	32	Empeoram. Clínico

AntiTBC: (Antituberculosos) Rifampicina 600 mg/día, Isoniazida 300 mg/día, Pirazinamida 1200 mg/día, Estreptomicina 1000 mg/día
 (p): profilaxis
 U: 5 FU: 5 fluorocitocina U: urbano
 P: persistencia F: femenino
 OH: hidróxido M: masculino
 +: positivo
 EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
 TMS-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol
 EAP: enfermedad acidopéptica

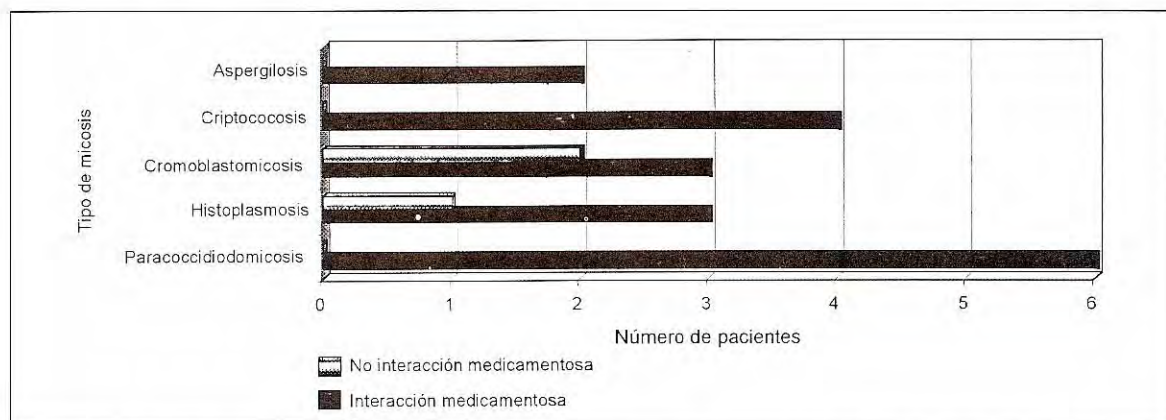


Figura 1. Distribución del número de pacientes con interacción medicamentosa según niveles séricos de itraconazol para cada tipo de micosis.

Niveles séricos de itraconazol $<5\mu\text{g/mL}$ para aspergilosis y cromoblastomicosis, $<2\mu\text{g/mL}$ para histoplasmosis y paracoccidioidomicosis y $<1\mu\text{g/mL}$ para criptococosis, fueron tomados como interacción medicamentosa o falla terapéutica.

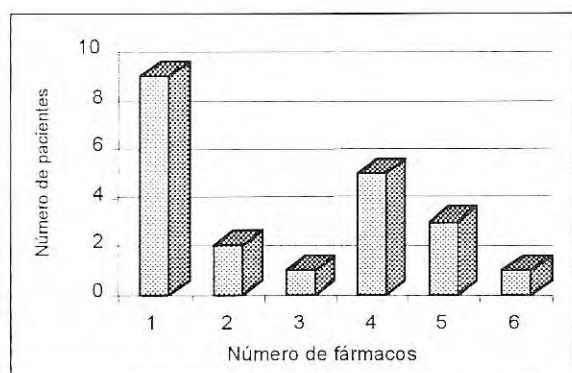


Figura 2. Distribución porcentual según número de fármacos administrados concomitantemente.

Con respecto a los fármacos que fueron administrados concomitantemente, en promedio cada paciente recibió 2,7 fármacos. El 42,9% de los pacientes recibieron un fármaco, el 38,1% entre 2 y 4 fármacos y solo el 19% recibieron más de cinco medicamentos concomitantemente al itraconazol.

Las micosis más frecuentemente encontradas en los pacientes con SIDA fueron la criptococosis meníngea y la histoplasmosis diseminada y pulmonar, que se explica porque los defectos en los mecanismos de defensa mediados por células T parecen tener un riesgo elevado de sufrir estas micosis (5, 7) y la pandemia de SIDA ha generado una verdadera explosión de éstas.

Las interacciones medicamentosas producidas por alteraciones del tracto gastrointestinal (hipoclorhidria y disminución de la superficie de

absorción), administración de fármacos que aumentan el pH gástrico (antiácidos e inhibidores H_2), alimentación nasogástrica, polifarmacia y mal estado general en pacientes con SIDA han sido descritas (9,12,13). A su vez, la administración de inductores enzimáticos de la citocromo P450 CYP3A4, como la rifampicina, aceleran el metabolismo del itraconazol y subsecuentemente, disminuyen su concentración sérica (3,14). La aparición de interacción en los siete pacientes con SIDA, puede explicarse por cualquiera de las situaciones señaladas anteriormente.

Los únicos casos en los cuales la micosis no estuvo asociada con una enfermedad de base fueron la paracoccidioidomicosis y la cromoblastomicosis, entidades que se caracterizan por una evolución bastante crónica y en las que no se describe la necesidad de algún factor o enfermedad de base para una mayor frecuencia en su presentación (6,15). Situación contraria ocurre con la aspergilosis, cuyo determinante más importante es el estado inmune del paciente, no la intensidad de la exposición. Por otro lado, condiciones de base como la diabetes mellitus y la hipergammaglobulinemia, presente en ambos pacientes con aspergilosis, pudieron favorecer su aparición (8).

Las enfermedades concomitantes más comunes fueron la tuberculosis y la enfermedad acidopéptica. La asociación de tuberculosis con

Cuadro 2. Distribución porcentual según tipo de fármaco administrado concomitantemente.

Tipo de fármaco		No. pacientes	%
Antituberculosos	rifampicina, isoniazida, estreptomina, pirazinamida	8	25,0
Antibióticos y antiparasitarios	trimetoprim, sulfametoxazol, clindamicina, dicloxacilina, primaquina	6	18,7
Antihipertensivos	prazosín, verapamilo, captopril	4	12,5
Otros	5 fluorocitocina, insulina, salbutamol, prednisona	5	15,6
Para enfermedad ácido péptica	antiácidos, inhibidores H ₂	3	9,4
Antivirales	AZT, 3TC, aciclovir	2	6,3
Complementos vitamínicos	vitamina C, sulfato ferroso, ácido fólico	2	6,3
Anticonvulsivantes	fenitoína	1	3,1
Antifúngico diferente a ITZ	fluconazol	1	3,1

diferentes tipos de micosis refleja mayor inmunosupresión y mal estado general del paciente; la enfermedad acidopéptica determina el uso de fármacos cuya interacción sobre el itraconazol ha sido reconocida en otros estudios (3,9,16,17-18).

En voluntarios sanos y pacientes con micosis que reciben ketoconazol y rifampicina concomitantemente se ha reportado una disminución significativa en las concentraciones séricas de ketoconazol (19,20), un imidazol con características farmacológicas similares al itraconazol. Tucker y colaboradores encontraron una interacción similar entre la rifampicina y el itraconazol en micosis sistémicas y, al igual que en el presente estudio, la reducción en las concentraciones séricas del triazol se asocia con fallas en la terapia (3,10,13) y se atribuye a la inducción de la enzima citocromo P450 CYP3A4 por la rifampicina (cuadro 3).

La rifampicina se considera un potente inductor de las enzimas microsómicas intestinales y hepáticas, lo que determina, en diferentes grados, una disminución de la biodisponibilidad oral y la vida media sérica de una amplia variedad de compuestos, entre ellos el itraconazol (21). En los siete pacientes que recibieron rifampicina como parte del tratamiento antituberculoso, se documentó interacción medicamentosa, asociada con criterios de sospecha clínica o paraclínica. La disminución en los niveles séricos de itraconazol y la falta de respuesta al tratamiento se le atribuye principalmente a la administración concomitante de rifampicina y al papel de las

enfermedades de base y concomitantes como favorecedoras de la interacción.

De los cinco pacientes con enfermedad acidopéptica, únicamente tres recibían tratamiento con inhibidores H₂ (ranitidina) y antiácido (hidróxido de aluminio más hidróxido de magnesio). Los tres pacientes presentaron persistencia de cultivos positivos y de serología reactiva, ausencia de mejoría clínica o empeoramiento de la enfermedad. El aumento del pH gástrico por la administración de antiácido e inhibidores H₂, podría explicar la disminución de la absorción del itraconazol, con la subsecuente reducción de sus niveles séricos (12,16-18).

La polifarmacia puede empeorar también la enfermedad acidopéptica o producir efectos adversos gastrointestinales, tales como vómito y diarrea, que en casos severos pueden comprometer la administración y absorción del mismo fármaco. Es importante mencionar que aunque el itraconazol es mejor tolerado que el ketoconazol (13), los efectos gastrointestinales indeseables pueden también presentarse bajo terapia con este triazol (16).

El único paciente que recibió fenitoína, no presentó ni patología de base ni concomitante pero sufría de paracoccidiodomicosis cerebral multifocal. La fenitoína es considerada como un inductor del sistema citocromo P450 microsomal (3,22,23) y su acción en este paciente contribuyó, muy probablemente, a la presencia de interacción medicamentosa.

Cuadro 3. Comparación de los principales hallazgos de los estudios de Tucker y col. vs Fernández y col.

Características	Estudio	
	Tucker y col.	Fernández y col.
Número de pacientes	10	21
Tipo de micosis	Criptococosis Coccidioidomicosis	Criptococosis Paracoccidioidomicosis Aspergilosis Cromoblastomicosis Histoplasmosis
Número de pacientes con niveles séricos no detectables o no terapéuticos.	10	18
Enfermedades de base	VIH-SIDA Diabetes Trasplante Insuficiencia renal	VIH-SIDA Diabetes Insuficiencia renal Ninguna
Enfermedades concomitantes	Mycobacterias diferentes a <i>M. tuberculosis</i> Epilepsia	Tuberculosis Enfermedad acidopéptica Hipertensión arterial Ninguna
Fármacos involucrados en la interacción	Rifampicina Fenitoína Carbamazepina	Rifampicina Antiácidos Inhibidores H ₂ Fenitoína

En tres pacientes que recibieron concomitantemente itraconazol, prazosin o 5-fluorocitocina, se hallaron niveles séricos elevados de itraconazol pero presentaron criterios de falla terapéutica, la cual no se explica por el tipo de medicamentos recibidos sino, por el contrario, por el tipo y la severidad de la micosis (histoplasmosis pulmonar multifocal y cromoblastomicosis), consideradas infecciones crónicas y de difícil tratamiento (2,3,15).

En conclusión, las alteraciones producidas por los fármacos administrados simultáneamente sobre la absorción (inhibidores H₂, antiácidos) y metabolismo (rifampicina, fenitoína) del itraconazol, fueron los mecanismos más frecuentes de interacción farmacocinética.

En la mayoría de pacientes que presentaron sospecha clínica o paraclínica de falla terapéutica fue posible comprobar precozmente la interacción por medio de la medición de niveles plasmáticos de itraconazol por la técnica de bioensayo, por lo cual se deduce que los síntomas y los signos, especialmente clínicos, son buenos predictores de la alteración en los niveles de itraconazol.

Todos los pacientes que presentaron VIH-SIDA desarrollaron interacción medicamentosa debido a los fármacos recibidos o por trastornos gastrointestinales, como la hipoclorhidria, que disminuyen la absorción del medicamento. La tuberculosis y la enfermedad acidopéptica fueron las entidades concomitantes más frecuentes y éstas, igualmente, determinan el uso de fármacos cuya interacción sobre el itraconazol ha sido ya reconocida (rifampicina, antiácidos e inhibidores H₂).

Agradecimientos

El grupo de investigación agradece a las doctoras Angela Restrepo, Angela Tobón, Myrtha Arango y al doctor William Mejía y a la Universidad Pontificia Bolivariana, la Corporación para Investigaciones Biológicas por hacer posible la realización de este trabajo.

Referencias

1. **South PD.** Interacciones Medicamentosas. En: Busto UE, *et al.* Métodos en Farmacología Clínica. Programa Regional de Medicamentos Esenciales, Programa Desarrollo de Servicios de Salud, OPS 1992: 266.
2. **Múnera MI.** Terapia antifúngica. En: Restrepo A, *et al.* Enfermedades Infecciosas. Fundamentos de Medicina. 5^ª.

- edición, Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas: 49.
3. **Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, Stevens D, Rinaldi M, Graybill J, et al.** Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: *in vitro* and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 165-74.
 4. **Hostetler JS.** Discrepancies in bioassay and chromatography determinations explained by metabolism of itraconazole to hydroxyitraconazole studies of interpatient variations in concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2224-27.
 5. **BullokkWE.** *Histoplasma capsulatum*. En : Mandell GL, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. New York; Churchill Livingstone, 1995; 2340-53.
 6. **Restrepo A.** *Paracoccidioides brasiliensis*. En : Mandell, G.L, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. New York; Churchill Livingstone, 1995; 2386-89.
 7. **Diamond RD.** *Cryptococcus neoformans*. En : Mandell, G.L, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. New York; Churchill Livingstone, 1995; 2331-40.
 8. **Bennett JE.** *Aspergillus* species. En : Mandell, G.L, et al. Principles and Practice of Infectious Disease. New York; Churchill Livingstone, 1995; 2386-89.
 9. **Piscitelli S, Flexner C, Masur H, Minor J, Polis M.** Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 685-93.
 10. **Lake KD.** Drug interactions in Transplant Patients. Handbook of cardiac transplantation 1995: 173-200.
 11. **Ducharme M, Van de Velde V, Mannens G, Slaughter R, Warbasse L, Chandrasekar P, et al.** Itraconazole and hydroxyitraconazole serum concentrations are reduced more than tenfold by phenytoin (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 617-24.
 12. **Negroni R, Arechavala AI.** Itraconazole: pharmacokinetics and indications. *Arch Med Res* 1993;24 (4):387-93.
 13. **Lake-Bakkar G.** Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989; 109: 471-3.
 14. **Baciewicz AM, Self T, Bekemeyer W.** Update on rifampin drug interaction. *Arch Intern Med* 1987; 147: 565-8.
 15. **Wagner KF.** Agentes de la cromomicosis. En: Mandell G, et al. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4^a edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana 1997; 2609-12.
 16. **Grant SM, Clissold SP.** Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1989; 37 (3): 310-44.
 17. **Haria M, Bryson H, Goa K.** Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs*, 1996;51(4): 586-620.
 18. **Blum RA, Hilligoss D, Garner M, Henry E, D'Andrea D, Florentino B, et al.** Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. *Ann Intern Med* 1991;114:755-7.
 19. **Kauffman CA.** Role of azoles in antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1996;22:S148-53.
 20. **Arredondo G, Martinez-Jorda R, Aguirre C, Suarez C.** Protein binding of itraconazole and fluconazole in patient with chronic renal failure. *Internat J Clin Pharmacol Ther*, 1994; 32(7): 361-4.
 21. **Farr BM.** Rifampicina. En: Mandell G, et al. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4^a edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana 1997; 352-65.
 22. **Rall TW, Schleifer LS.** Fármacos efectivos para el tratamiento de la epilepsia. En: Goodman A, Goodman L. Bases farmacológicas de la terapéutica. 8^a edición. México: Editorial Panamericana, 1991; 440.
 23. **Mitchell A, Holland J.** Fluconazole and phenytoin: a predictable interaction. *BMJ*, 1989;298:1315.